



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Quelles perspectives pour la thérapie photodynamique prophylactique des
métastases péritonéales d'origine ovarienne ?**

Présentée et soutenue publiquement le **2 juillet 2014 à 18h**
au **Pôle Formation**

Par Henri AZAÏS

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Philippe Deruelle

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Laurent Mortier

Monsieur le Professeur Serge Mordon

Monsieur le Docteur Eric Leblanc

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Pierre Collinet

SOMMAIRE

RESUME	9
INTRODUCTION	10
PARTIE 1	
Prise en charge actuelle et future des cancers épithéliaux ovariens	11
Epidémiologie	11
Métastases péritonéales	12
Traitement actuel	15
Les enjeux de la maladie péritonéale microscopique.....	19
Thérapie photodynamique prophylactique	21
PARTIE 2	
Thérapie photodynamique intrapéritonéale	23
Photosensibilisateur	23
Photodiagnostic	23
Thérapie photodynamique	26
Thérapie photodynamique intrapéritonéale en clinique humaine	28
Photosensibilisateurs disponibles et toxicité attendue	32
Protoporphyrine IX (PpIX)	32
Hématoporphyrine dérivé (HPD)	33
Porfimer sodium (Photofrin®).....	34
Hematoporphyrin monomethyl ether (HMME)	35
Chlorines : PEG-m-THPC (Foscan®).....	37
Tétraphénylporphyrine adressée par folate	38
Paramètres d'illumination évalués	40
PARTIE 3	
Aspects stratégiques : Vers un protocole de recherche clinique	45
Un exemple d'application clinique en chirurgie thoracique :.....	45
Traitement du mésothéliome pleural malin	45
En pratique : Quel protocole de thérapie photodynamique intrapéritonéal ?.....	47
Eléments de stratégie	55
CONCLUSION	60
REFERENCES	61
ANNEXES	66

ABREVIATIONS

PS	Photosensibilisateur
PDD	Photodiagnostic
PDT	Thérapie photodynamique
PpIX	Protoporphyrine IX
FR α	Récepteur au folate α
CHIP	Chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale
HMME	Hematoporphyrin monomethyl ether
SSP	Survie sans progression
SG	Survie globale
IP	Intrapéritonéale
HAL	Héxaminolévulinate

RESUME

Souvent découvert à un stade avancé, le cancer de l'ovaire évolue vers la carcinose péritonéale qui correspond à l'envahissement de la séreuse par de multiples implants tumoraux. Le traitement repose sur l'association d'une chimiothérapie et d'une chirurgie de cytoréduction tumorale qui doit être macroscopiquement complète pour apporter un bénéfice sur la survie des patientes. Malgré cette prise en charge, la fréquence élevée des récidives péritonéales impose de définir des stratégies thérapeutiques complémentaires pour le traitement des foyers microscopiques. La chirurgie n'assure en effet l'exérèse que des lésions visibles, et l'efficacité de la chimiothérapie, systémique ou intrapéritonéale, est limitée par l'apparition de chimiorésistance.

La thérapie photodynamique (PDT) intrapéritonéale permet d'induire la nécrose de la cellule-cible par l'activation d'un photosensibilisateur (PS) exposé à une lumière de longueur d'onde adaptée. Cette technique est particulièrement indiquée pour le traitement de lésions superficielles sur surface étendue. L'objet de ce travail est de faire le point sur l'état actuel des connaissances dans cette indication afin de définir le cadre scientifique préalable à la rédaction d'un protocole de recherche clinique pertinent.

Les données provenant d'études précliniques et cliniques soulignent la nécessité de disposer d'un PS spécifique pour améliorer la tolérance de la procédure, et d'un protocole d'illumination et de monitoring adapté aux difficultés inhérentes à l'anatomie de la cavité péritonéale.

Le développement d'un PS couplé à une molécule d'adressage spécifique des cancers épithéliaux ovariens et de dispositifs d'illumination innovants font de la PDT une thérapie ciblée qui pourrait assurer le traitement des lésions non visibles.

La destruction prophylactique des micrométastases péritonéales par PDT ciblée, en complément de l'exérèse chirurgicale macroscopique, est une hypothèse thérapeutique enthousiasmante pouvant diminuer le taux de récurrence péritonéale des cancers ovariens.

INTRODUCTION

Le pronostic des cancers ovariens reste sombre, en particulier en raison du retard diagnostique. Les traitements actuels associent une chirurgie de cytoréduction complète à l'administration de chimiothérapie à base de sels de platine.

Les métastases viscérales sont rares dans cette pathologie, et la maladie est longtemps localisée à la cavité péritonéale. Pour cette raison, une attention particulière est portée au traitement des métastases péritonéales. Il est admis en effet que le facteur principal de réduction des récurrences est l'absence de résidu tumoral en fin d'intervention ^[1,2]. Malgré les progrès et la standardisation des techniques chirurgicales, la chirurgie de cytoréduction macroscopiquement complète, associée à une chimiothérapie efficace, ne prévient pas la survenue des récurrences qui concerneront 60% des femmes en rémission à l'issue de ce traitement ^[3].

Parmi les hypothèses expliquant ce taux élevé de récurrence, l'existence d'une maladie microscopique résiduelle à l'issue de la chirurgie est évoquée. La pression de sélection des traitements systémiques pourrait par ailleurs expliquer le développement de contingents tumoraux résistants à la chimiothérapie et en particulier aux sels de platine. Le traitement de cette maladie microscopique représente un nouveau défi à relever pour les oncologues médicaux et les chirurgiens, et de nouvelles stratégies sont à développer dans ce domaine ^[4].

L'objet de cette thèse est de faire le point sur les données actuelles concernant la thérapie photodynamique (PDT) intrapéritonéale pour les cancers ovariens dans le but de préciser les objectifs de recherche permettant le développement d'une procédure ciblant de manière prophylactique les métastases péritonéales microscopiques inaccessibles à la résection chirurgicale.

PARTIE 1

Prise en charge actuelle et future des cancers épithéliaux ovariens

Epidémiologie

Le cancer de l'ovaire est le 5^e cancer le plus fréquent et se classe au 6^e rang des causes de mortalité par cancer chez les femmes (65500 nouveaux cas en Europe en 2012, et 42700 morts) ^[5]. Pour la France, cela représente 4532 cas diagnostiqués, et 3133 décès en 2010 ^[6].

L'âge moyen de découverte est 63 ans. Ce cancer se distingue par un diagnostic souvent tardif, en raison d'une symptomatologie frustrée dans les stades précoces. Le diagnostic est donc porté aux stades III et IV de la FIGO (Fédération Internationale des Gynécologues-Obstétriciens) dans 75% des cas (Annexe 1).

	Stade au diagnostic	Survie à 5 ans		Survie à 10 ans	Survie globale médiane
FIGO I	25-30%	93%	45%	73-92%	66 mois
FIGO II		80%		45-55%	
FIGO III	70-75%	< 30%		21%	
FIGO IV				< 6%	

Tableau 1 : Survie des patientes en fonction du stade FIGO ^[6-9].

Métastases péritonéales

Le péritoine est une séreuse continue constituée d'une monocouche de cellules mésothéliales qui tapisse les organes de la cavité abdominale. On distingue le péritoine pariétal, au contact de la paroi abdominale, et le péritoine viscéral qui recouvre les viscères intra-abdominaux (Figure 1). Cette séreuse est soutenue par un tissu conjonctif sous-mésothéliale où circulent les vaisseaux sanguins et lymphatiques. Elle doit être considérée comme un organe à part entière qui assure des fonctions de sécrétion, d'absorption, de défense anti-infectieuse et de contrôle de l'inflammation ^[10].

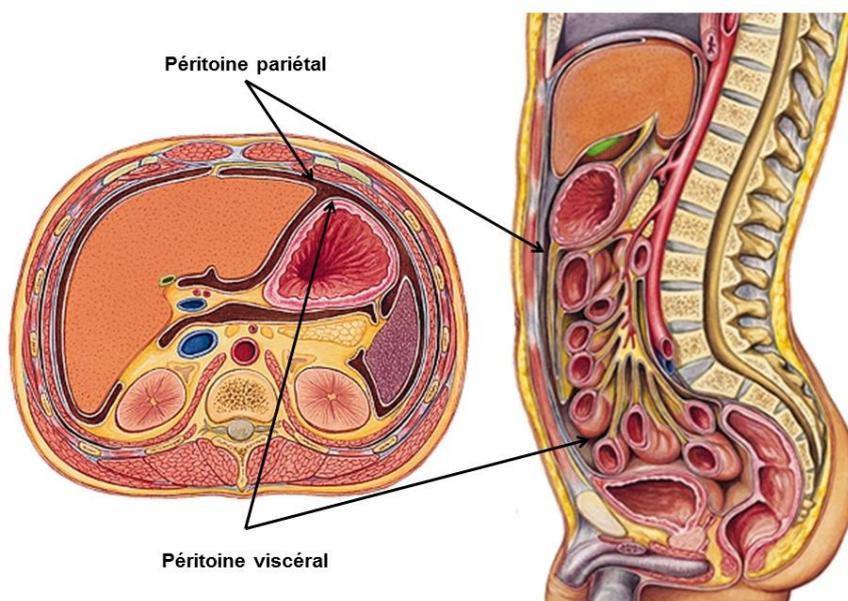


Figure 1 : La cavité péritonéale est située entre le péritoine pariétal et le péritoine viscéral, séreuse qui recouvre les viscères intra-abdominaux (image adaptée du Larousse Médical ^[11])

La carcinose péritonéale est l'envahissement de cette séreuse par des lésions tumorales secondaires, prenant l'aspect d'implants posés à la surface du péritoine et de taille variable (Figure 2).

Les deux tiers des carcinoses péritonéales sont d'origine digestive, dont plus de 50% d'origine colorectale, 20% d'origine gastrique, et 20% d'origine pancréatique. Parmi les cas d'origine non digestive, plus de la moitié sont d'origine ovarienne.

La localisation des lésions de carcinose semble influencée par les mouvements liquidiens intrapéritonéaux. Ainsi, les coupes diaphragmatiques sont fréquemment atteintes, ainsi que le cul-de-sac de Douglas en raison de sa position déclive. Le grand épiploon est également un site privilégié de localisation tumorale en raison de son rôle important dans les mécanismes d'absorption des liquides péritonéaux. Les zones inflammatoires ou traumatisées peuvent également être atteintes ^[10].

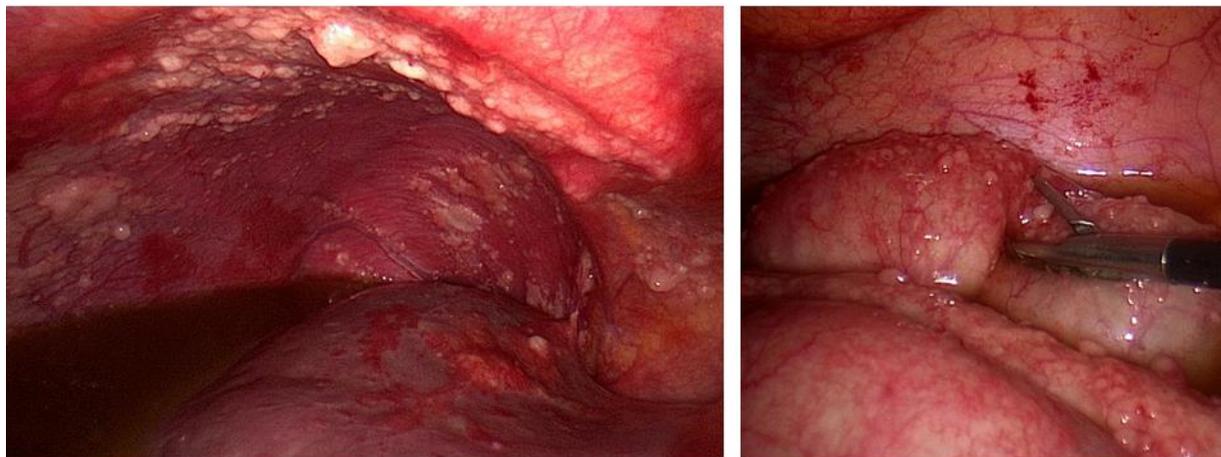


Figure 2 : Carcinose péritonéale floride. A gauche, nodules du péritoine pariétal (coupole diaphragmatique droite) et ascite. A droite, nodules du péritoine viscéral à la surface des anses digestives (Image : Centre Oscar Lambret)

Les cancers ovariens présentent un certain nombre de particularités. L'origine de la tumeur primitive peut ainsi provenir de l'ovaire, mais également de la trompe, de l'endomètre, ou du péritoine. Les mécanismes physiques décrits précédemment peuvent être impliqués dans la localisation des métastases péritonéales, mais l'importance de l'environnement apparaît essentielle. Les cellules stromales, comme les cellules mésothéliales ou les cellules souches mésenchymateuses peuvent réguler la composition de la matrice extracellulaire et libérer des molécules pouvant attirer les cellules de carcinome ovarien dans des sites privilégiés. Le microenvironnement tumoral joue un rôle dans la croissance et le développement des lésions secondaires. Il participe également aux mécanismes de chimiorésistance, le stroma ayant la capacité de modifier les propriétés néoplasiques des cellules cancéreuses.

Les lésions secondaires peuvent observer un comportement différent que celui de la tumeur primitive, en particulier concernant leur sensibilité au traitement. Si les cellules tumorales ovariennes sont initialement sensibles à la chimiothérapie, des mécanismes de résistance peuvent survenir en cours de traitement et sont secondaires à des mutations successives. La comparaison du matériel génétique de la tumeur primitive et de celui des lésions secondaires a montré que les métastases péritonéales étaient plus proches du tissu normal que de la tumeur primitive ^[12].

Traitement actuel

Le traitement du cancer de l'ovaire repose sur une chirurgie de cytoréduction complète lorsqu'elle est possible, associée à une chimiothérapie à base de sels de platine. La séquence de traitement dépend de la localisation initiale des lésions, dont la cartographie est réalisée le plus souvent au cours d'une coelioscopie diagnostique qui permet également de confirmer le diagnostic par la réalisation d'une biopsie pour examen histologique. Si la totalité des lésions peut être réséquée, on propose une chirurgie de cytoréduction première qui sera suivie d'une chimiothérapie adjuvante.

En cas de lésions non résécables, on propose un traitement par chimiothérapie néoadjuvante dans l'objectif de rendre possible un geste chirurgical secondaire après trois cures (intervalle) ou 6 cures. Si la chirurgie de cytoréduction est réalisable à l'issue de la chimiothérapie néoadjuvante, cette stratégie a montré des résultats équivalents à la chirurgie première ^[13].

Les progrès réalisés dans le traitement des cancers ovariens ces dernières décennies ont permis de faire augmenter la médiane de survie de 12 mois dans les années 1970, à plus de 65 mois dans les années 2000 ^[6].

Chirurgie

La chirurgie est au cœur de la prise en charge initiale des cancers de l'ovaire. Des critères de qualité de la prise en charge chirurgicale des cancers ovariens ont été récemment publiés par la Société Française d'Oncologie Gynécologique (SFOG) dans le but d'améliorer la prise en charge des patientes ^[14]. Elle doit être réalisée par un chirurgien expérimenté et comporter une évaluation complète de la cavité péritonéale et du statut ganglionnaire. Il est admis que le facteur principal de

réduction des récurrences est l'absence de résidu tumoral en fin d'intervention [1,2,15]. Il existe une corrélation significative entre la taille du résidu tumoral post-chirurgie et la survie médiane globale dans une étude de Chi et al. portant sur 465 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de stade IIIc [16]. Il a également été montré par Chang et al., qu'une médiane de survie à 86 mois après chirurgie de cytoréduction complète n'était plus que de 46 mois lorsqu'il était laissé en place un résidu tumoral de moins de 1 cm, et seulement 37 mois, lorsque ce dernier était supérieur à 1 cm [17]. Le rôle du chirurgien et la qualité de l'exérèse chirurgicale sont donc des éléments déterminants. L'exérèse macroscopique des lésions peut justifier la réalisation de résections digestives mais seulement dans le cadre d'une morbidité acceptable [6]. Les informations permettant de quantifier l'étendue de l'atteinte péritonéale et la qualité de l'exérèse chirurgicale macroscopique sont précisées en annexe 2.

Chimiothérapie systémique

Le traitement systémique de première ligne associe le carboplatine ($AUC \geq 4$) au paclitaxel (175 mg/m^2 , 3h), toutes les trois semaines pour un minimum de six cycles dans la majorité des cas [6]. Le taux de réponse initiale à la chimiothérapie est élevé (60-80% des patientes). 60% des femmes en rémission à l'issue de ce traitement vont présenter une récurrence [3], le plus souvent péritonéale [18]. Le traitement de ces récurrences est rendu difficile par l'apparition de chimiorésistance qui semble être liée à l'existence de clones tumoraux résistants induits par la pression sélective des traitements initiaux, et protégés des effets immédiats de la chimiothérapie par le microenvironnement tumoral [19].

Voie intrapéritonéale

On distingue la chimiothérapie intrapéritonéale (CIP) de la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale.

L'administration intrapéritonéale de cisplatine et paclitaxel a été évaluée dans le cancer de l'ovaire et a montré un bénéfice en terme de survie globale en comparaison avec l'administration intraveineuse ^[20]. Les difficultés techniques et organisationnelles de cette voie d'administration, ainsi qu'une mauvaise tolérance fréquente du traitement font de la CIP une option pouvant être discutée par des équipes spécialisée après chirurgie de cytoréduction complète ^[21].

La chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP), dont l'objectif est de traiter la cavité en diminuant la toxicité systémique des drogues utilisées, s'est imposée dans le traitement des métastases péritonéales des cancers colorectaux, des pseudomyxomes et mésothéliomes péritonéaux ^[22].

Cette technique (Figure 3), qui consiste, lors du dernier temps d'une chirurgie de cytoréduction, à remplir la cavité péritonéale avec une solution de chimiothérapie à température élevée (42°C), est encore en cours d'évaluation dans le traitement des métastases péritonéales ovariennes ^[22], mais n'a pas apporté les résultats attendus sur les adénocarcinomes ovariens de stade avancés ^[23].

Compte-tenu du taux élevé de récurrence après chirurgie dans cette pathologie, la CHIP pourrait apporter un bénéfice théorique pour traiter la maladie microscopique résiduelle. Il n'a pas été établi de manière précise à quel temps de l'histoire naturelle de la maladie, la CHIP, en complément de la chirurgie de cytoréduction complète, pourrait apporter un bénéfice (prophylaxie, consolidation, traitement des récurrences), et son impact sur la survie n'est pas démontré ^[24,25]. Il est difficile de conclure sur les modalités de ce traitement, dans la mesure où la CHIP a principalement été étudiée

dans le traitement des récurrences, avec des critères de sélection des patientes et des paramètres techniques hétérogènes [25–29]. Certaines patientes très sélectionnées pourraient bénéficier de la CHIP, en particulier celles présentant une résistance aux sels de platine (définie par une récurrence dans les six mois suivant la chimiothérapie) [29]. Dans une série récente, Cascales-Campos et al. ont montré un bénéfice significatif de la CHIP (Paclitaxel 60 mg/m², 60 min, 42 °C) sur la survie sans progression à 1 et 3 ans chez les patientes présentant des cancers ovariens de stades IIIc et IV, après chirurgie (survie sans progression à 1 et 3 ans de 66% et 18% en l'absence de CHIP, et de 81% et 63% dans le groupe traité par CHIP). Ce bénéfice n'a pas été observé pour les tumeurs indifférenciées [30].

De nouveaux essais prospectifs sont donc nécessaires pour pouvoir conclure sur la place que pourrait jouer la CHIP dans les traitements de métastases péritonéales d'origine ovarienne. Dans le cancer de l'ovaire, la CHIP dans une indication prophylactique, en amont de l'apparition des métastases péritonéales, n'a pas été étudiée.

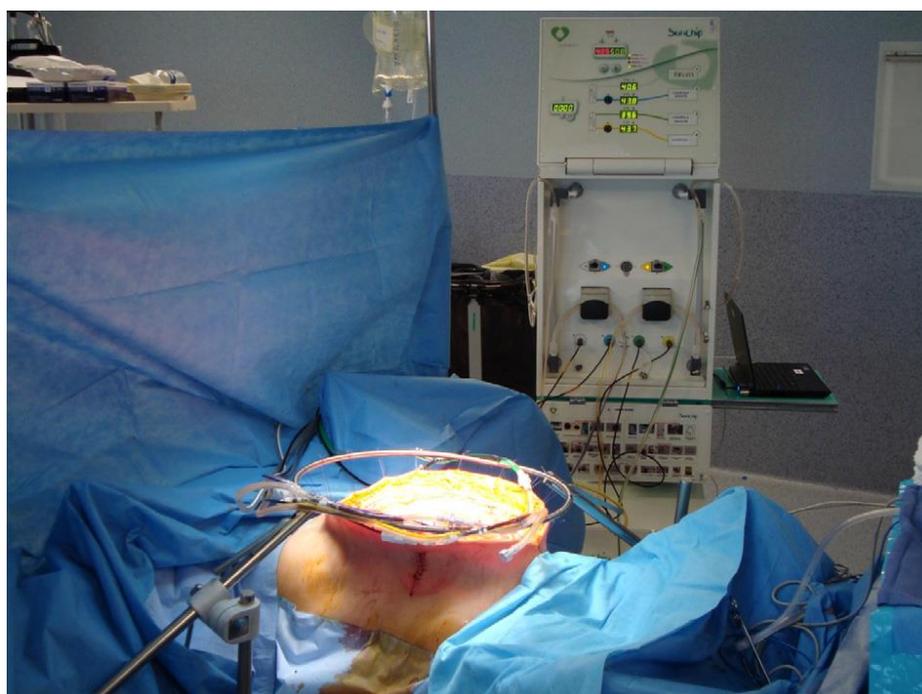


Figure 3 : Technique de CHIP à ventre ouvert dite du « colisée » [22].

Thérapies ciblées dans le cancer de l'ovaire

La seule molécule ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché dans le cancer de l'ovaire est le bevacizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF (vascular endothelial growth factor). Le bevacizumab peut être prescrit en première ligne en association avec le schéma carboplatine-paclitaxel, puis en maintenance, pour les cancers de stades IIIB à IV, ou en cas de récurrence sensible ou résistante aux platines. Cette molécule a montré un bénéfice en terme de survie sans progression dans plusieurs essais de phase III. D'autres thérapies ciblées sont à l'étude et ne font pas l'objet de recommandations ^[21].

Les enjeux de la maladie péritonéale microscopique

Dans une étude évaluant l'intérêt des biopsies péritonéales systématiques et de l'omentectomie dans les cancers de stade précoce, Shroff et al. ont montré que des métastases péritonéales microscopiques sur des prélèvements macroscopiquement sains étaient retrouvées chez 5% des patientes ^[31]. Des séries plus anciennes et portant sur un nombre de sujet limité rapportent une incidence de métastases péritonéales occultes découvertes sur biopsies péritonéales dans 3,8 à 10% des cas ^[32-35].

L'idée de chirurgie de cytoréduction complète est un concept qui dépend de la qualité de l'exploration chirurgicale initiale d'une part, et de l'appréciation du chirurgien pour la décision des gestes à mettre en œuvre pour permettre l'exérèse macroscopiquement complète des lésions. L'existence de lésions microscopiques, comme indiqué précédemment sur l'examen des biopsies péritonéales

systematiques, est indiscutable. Ces micrométastases sont inaccessibles à la chirurgie, même guidée par la fluorescence, et certains auteurs s'accordent à penser que le concept de chirurgie R0 est inapplicable au cancer de l'ovaire car il est impossible de réaliser l'exérèse de l'intégralité du péritoine ^[4]. Par ailleurs, le geste chirurgical en lui-même est responsable de la mise en suspension des cellules tumorales, et génère des zones cruentées, inflammatoires qui sont autant de sites propices au développement de nouveaux foyers tumoraux, en particulier dans la période post-opératoire quand existe une immunodépression relative.

Ces données sont essentielles car elles confirment la nécessité de recourir à un traitement complémentaire de la chirurgie. La fréquence des récurrences péritonéales justifient de s'intéresser au péritoine qui ne présente pas de lésion macroscopique, ainsi qu'à son traitement éventuel. Ces interrogations sont à la base des traitements prophylactiques proposés dans certains essais s'intéressant aux carcinomes d'origine digestive. L'essai Prophylo-Chip est un essai de phase III comparant la surveillance simple (standard) à la laparotomie exploratrice avec CHIP, chez les patients atteints d'un cancer colorectal traités, initialement par chirurgie et chimiothérapie adjuvante, et présentant un haut risque de développer une carcinose péritonéale (Annexe 3).

Parmi les voies de recherche permettant l'amélioration de la prise en charge du cancer de l'ovaire et de son pronostic, celles qui ont pour objectif le contrôle de la maladie péritonéale microscopique pourront certainement apporter un gain significatif pour les patientes, en dépassant le seuil de la cytoréduction macroscopique.

La thérapie photodynamique pourrait être une technique pertinente dans cette indication, d'autant plus qu'elle a déjà fait la preuve de son efficacité dans d'autres domaines.

Thérapie photodynamique prophylactique

Le péritoine doit être considéré comme un organe à part entière dont la surface est équivalente à celle de la surface corporelle. Il ne peut être traité de la même manière qu'un organe plein ^[10]. La thérapie photodynamique (PDT) fait l'objet d'application dans de nombreux domaines, en particulier pour le traitement de pathologies cutanées et pleurales. Dans ces disciplines, la PDT prend tout son intérêt puisqu'elle permet le traitement de lésion de surface. Ces exemples sont autant d'arguments qui doivent permettre de préciser l'apport de cette technique pour le traitement des carcinomes péritonéaux ovariens.

La PDT pourrait représenter une option complémentaire de l'association chirurgie-chimiothérapie en portant sur des mécanismes résolument différents et permettant, à l'inverse de la CHIP, de se soustraire aux mécanismes de chimiorésistance et à la chimiosensibilité des tumeurs.

Le concept de PDT prophylactique est nouveau et n'a jamais fait l'objet, à notre connaissance, d'un développement dans le cancer de l'ovaire. L'objectif est de traiter par thérapie photodynamique le péritoine macroscopiquement sain, dans les stades précoces, en l'absence de lésion péritonéale visible, mais également dans les stades avancés, en complément de la chirurgie de cytoréduction, en illuminant les régions de péritoine ne présentant pas de lésion macroscopique

Souvent découvert à un stade avancé, le cancer de l'ovaire pose le problème de sa dissémination à la cavité péritonéale. L'association chirurgie - chimiothérapie a pour objectif d'éradiquer la maladie « visible » et « invisible ». Les récurrences péritonéales fréquentes imposent le développement de techniques innovantes complémentaires en particulier pour le traitement des métastases péritonéales microscopiques, dès le début de la prise en charge.

La thérapie photodynamique est un candidat pertinent car elle est adaptée au traitement des lésions superficielles sur surface étendue.

PARTIE 2

Thérapie photodynamique intrapéritonéale

Données de la littérature (études précliniques et cliniques)

Photosensibilisateur

Le photosensibilisateur (PS) est une molécule endogène ou exogène ayant la propriété de réagir lors de l'exposition à une lumière de longueur d'onde spécifique en émettant une fluorescence utile pour ses propriétés diagnostiques, ou en interagissant avec l'oxygène du milieu pour produire des espèces réactives de l'oxygène cytotoxiques produisant un effet photobiologique attendu en thérapie photodynamique.

Photodiagnostic

Cette propriété est utilisée en chirurgie pour réaliser une cartographie lésionnelle des tissus tumoraux où s'est accumulé le PS. La détection des lésions devant faire l'objet d'une exérèse chirurgicale est donc plus précise qu'en lumière blanche par l'amélioration du contraste entre la lésion d'intérêt et le tissu sain. Il peut alors être réalisé une « chirurgie guidée par la fluorescence ».

Dans cette indication, la protoporphyrine IX (PpIX) a été utilisée car elle émet une fluorescence rouge lorsqu'elle est exposée à de la lumière bleue (Figure 4) ^[36,37].

L'administration d'un précurseur de la PpIX permet d'améliorer la qualité du diagnostic. Ainsi, certaines études précliniques ont montré que cette chirurgie guidée permet de détecter 1,3 à 2 fois plus de lésions qu'en cœlioscopie conventionnelle en lumière blanche ^[38-41], et des lésions plus petites d'environ 30% ^[42].

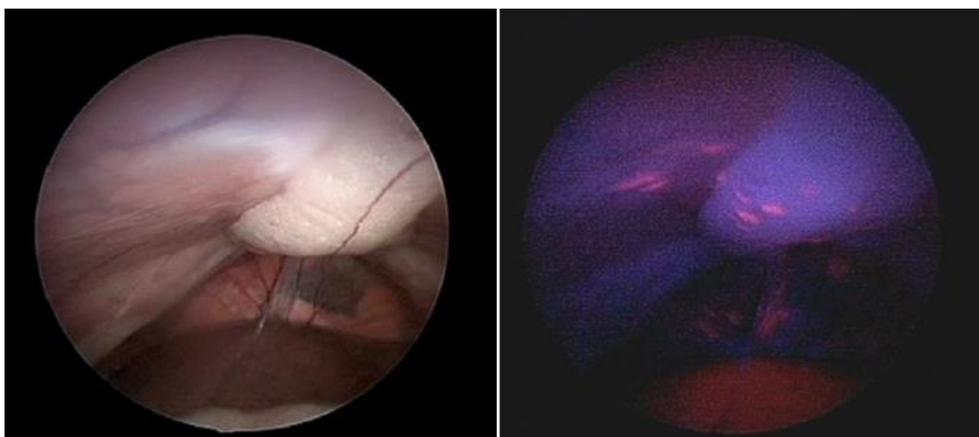


Figure 4 : Métastases péritonéales au cours d'une cœlioscopie en lumière blanche (à gauche), puis en lumière bleue, après administration intrapéritonéale de HAL (à droite) ^[43].

Les études cliniques menées par l'équipe de Löning et al. chez des patientes présentant un carcinome ovarien ont permis d'évaluer la faisabilité d'une procédure de chirurgie guidée par la fluorescence en laparoscopie, cinq heures après l'administration d'un précurseur de la PpIX. L'examen histologique des biopsies prélevées en zones fluorescentes et non-fluorescentes a permis de calculer une spécificité de la fluorescence de 88%, une sensibilité de 100%, une valeur prédictive négative de 100% et une valeurs prédictive positive de 91% ^[44]. Les auteurs ont observé des lésions fluorescentes de moins de 5 mm. Le péritoine, l'intestin et le foie ne présentaient pas de fluorescence. Certaines lésions bénignes (endométriose) peuvent être responsables de faux positifs. La tolérance du précurseur administré et de la procédure était excellente. Aucune complication n'a été déplorée en lien avec l'intervention ^[45].

Il est également possible d'utiliser un agent fluorescent couplé à une molécule d'adressage. L'équipe de Van Dam a entrepris pour la première fois l'application de cette technique chez l'humain avec une molécule associant l'isothiocyanate de fluorescéine (FITC), et un folate dirigé vers un récepteur au folate surexprimé par les cancers épithéliaux de l'ovaire (FR α) [46]. Ils rapportent la première procédure utilisant une molécule fluorescente couplée au folate dans une étude pilote portant sur des femmes présentant des tumeurs malignes ou bénignes de l'ovaire. Il a été observé la possibilité de visualiser des lésions mesurant moins de 1 mm. Il existait une excellente corrélation entre les tissus fluorescents (tissus tumoraux exprimant FR α) et les tissus non fluorescents (tissus bénins, ou malin n'exprimant pas FR α dans un cas). Les tissus sains ne présentaient aucune fluorescence, in vivo, in vitro, ou lors de l'examen histologique. La fluorescence des tissus tumoraux a été observée deux à 8 heures après son administration (Figure 5) [46].

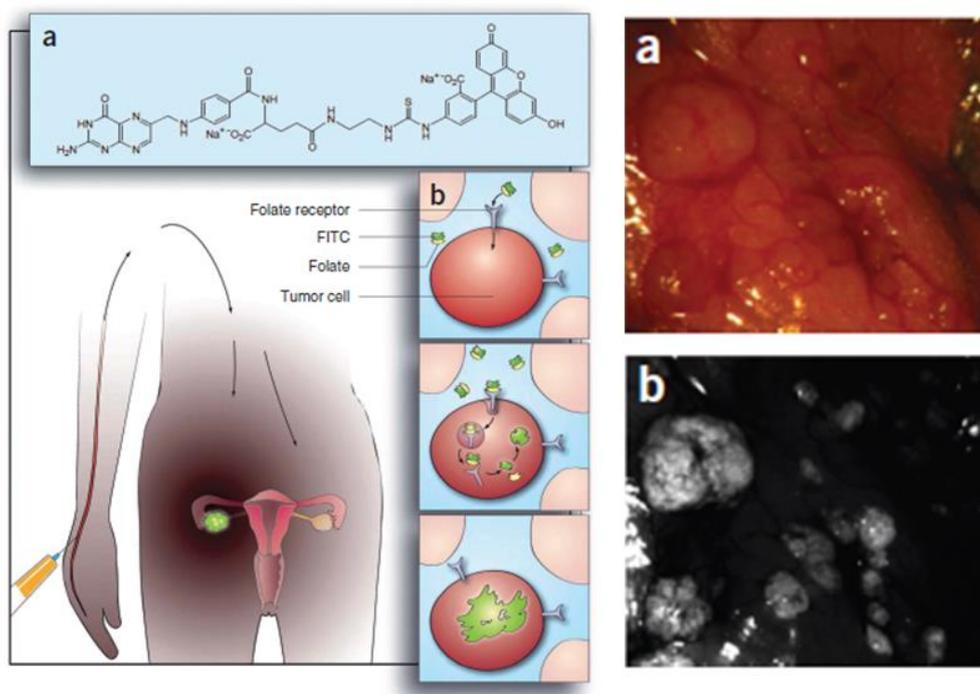


Figure 5 : L'isothiocyanate de fluorescéine (FITC) couplée au folate permet d'augmenter le nombre de lésions péritonéales visualisées en fluorescence par rapport à la vision directe [46].

Le photodiagnostic peut s'inscrire dans une démarche autonome ou être intégré à la stratégie de traitement par PDT. Néanmoins, cette technique ne peut permettre la mise en évidence de foyers microscopiques. Pour cette raison, elle apporte un intérêt limité lors d'une chirurgie d'exérèse pratiquée par un expert.

Thérapie photodynamique

La thérapie photodynamique repose sur une autre propriété des PS. Ces derniers peuvent induire un effet photobiologique cytotoxique lorsqu'ils sont exposés à une lumière de longueur d'onde

spécifique. La molécule ainsi stimulée atteint un état excité. Pour retourner à son état initial, le PS libère de l'énergie transférée à l'oxygène du milieu et crée ainsi des « espèces réactives de l'oxygène », comme l'oxygène singulet (réaction de type II), ou des radicaux libres (réactions de type I). Ces réactions sont responsables d'une toxicité cellulaire menant à la nécrose du tissu cible. Elles sont résumées par le diagramme de Jablonski (Figure 6).

Fluence
Exprimée en J/cm^2 , ($1J = 1Ws$).
Il s'agit de l'énergie lumineuse (en Joule) délivrée au tissu (surface en cm^2). Le Joule dépend donc de la puissance délivrée par la source lumineuse (en Watt), et de la durée de l'exposition (en seconde).

Trois mécanismes sont responsables de l'effet antitumoral de la PDT ^[47] :

- Toxicité directe : En fonction de la localisation du PS dans la cellule (dans le cytoplasme ou dans les organelles), la réaction peut induire la nécrose

de la cellule ou son apoptose (PS à localisation mitochondriale en particulier) ^[43].

- Toxicité indirecte : La toxicité cellulaire peut provenir de l'impact de la PDT sur le microenvironnement, en particulier sur ses effets anti-vasculaires, conduisant à la thrombose des vaisseaux et à l'ischémie du tissu cible ^[48,49]. Ces mécanismes dépendent en partie du temps entre l'administration du PS et l'application de la lumière.
- Réponse immunologique : La PDT peut induire une réponse immunologique en stimulant la libération de cytokines pro-inflammatoires et le recrutement au sein de la tumeur des cellules immunitaires antitumorales ^[50].

La réponse des cellules tumorales à la PDT dépend donc de multiples facteurs parmi lesquels ^[51] :

- La spécificité du PS pour la cellule cible
- La région intracellulaire où il se localise (cytoplasme / organelles)
- La fluence
- Le temps entre l'administration du PS et l'exposition lumineuse
- La présence d'oxygène dans le milieu

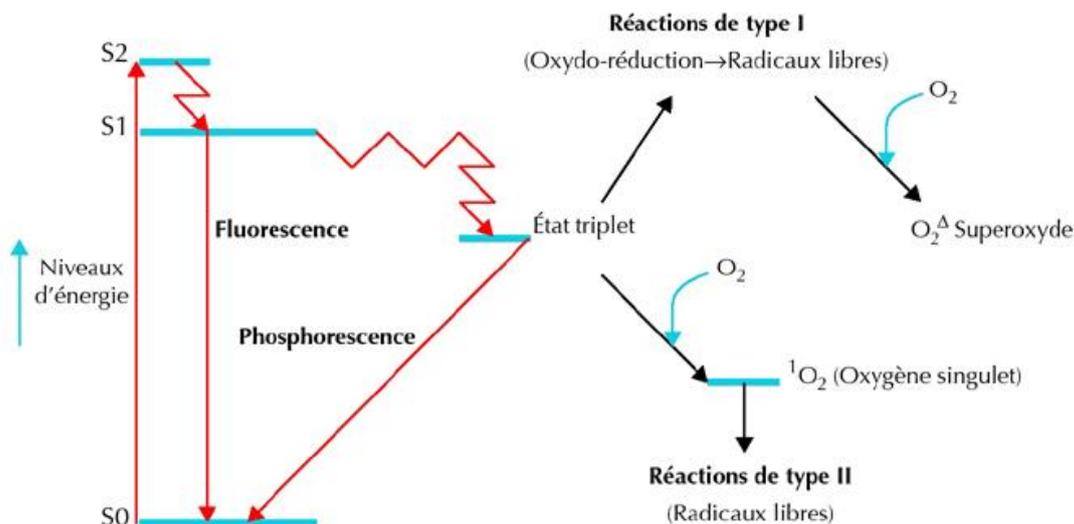


Figure 6 : Diagramme de Jablonski ^[52].

La tolérance de la procédure est dépendante d'une double sélectivité :

- Celle du PS pour la cellule-cible.
- Celle de la lumière, dont la longueur d'onde doit être spécifique du PS à activer, et dont l'application est dépendante des surfaces à traiter.

En jouant sur ces deux paramètres, on peut obtenir en théorie une sélectivité optimale de la procédure et améliorer ainsi la tolérance globale.

Thérapie photodynamique intrapéritonéale en clinique humaine

L'intérêt porté à cette technique, pour le traitement des carcinomes péritonéales d'origine digestive ou ovarienne, vient de la possibilité de traiter des surfaces étendues en ciblant le tissu tumoral par la création d'une différentielle tumeur / tissu sain dépendant de la sélectivité du PS. La PDT est un traitement loco-régional de surface, elle ne peut donc pas contrôler à elle seule les lésions profondes

(adénopathies, ...) et ne peut s'envisager qu'en complément de la chirurgie et/ou de la chimiothérapie. La difficulté est de définir avec précision les indications pour lesquelles son bénéfice serait maximal ^[47].

Peu d'essais ont été entrepris pour étudier la tolérance et l'efficacité de la thérapie photodynamique pour le traitement des carcinoses péritonéales ovariennes chez la femme.

Un essai de phase I a été mis en œuvre aux États-Unis ^[53-55] au début des années 1990 dont l'objectif était d'évaluer la tolérance de PDT utilisant le Photofrin[®] (porfimer sodium) chez 70 patients présentant une carcinose péritonéale d'origine ovarienne ou une sarcomatose péritonéale. Ces patients ne présentaient pas d'autres localisations tumorales. Le PS était injecté par voie intraveineuse avant la chirurgie. L'objectif de la chirurgie était de réséquer toutes les lésions, ou ne laisser en place que des lésions non résécables de moins de 5 mm. Dans le cas contraire, le sujet était exclu de l'étude. La procédure a été pratiquée pour 46 patients. L'illumination était assurée avec une longueur d'onde de 630 nm. Une dosimétrie en temps réel était pratiquée nécessitant la mise en place de diodes photosensibles dans la cavité. Plusieurs doses de PS ont été testées entre 1,5 et 2,5 mg/Kg, ainsi que plusieurs intervalles entre administration du PS et illumination.

Une toxicité digestive initialement observée a conduit les auteurs à utiliser une longueur d'onde de 514 nm pour l'illumination des anses digestives et du mésentère.

Dans cette étude, la toxicité digestive était limitante. Ainsi, les auteurs rapportent 4 patients présentant une fistule digestive, trois autres présentant une perforation digestive, dont un décès compliquant la prise en charge d'une perforation colique.

Tous les patients présentant une perforation digestive avaient été traités avec une longueur d'onde de 630 nm ou de 514 nm avec une dose supérieure ou égale à 3,8 J/cm². 7 patients ayant reçu une dose de 10 J/cm² sur le diaphragme ont présenté des épanchements pleuraux responsables de troubles respiratoires et justifiant un drainage thoracique. Parmi les autres complications, les auteurs rapportent une hémorragie post-opératoire, une nécrose pancréatique, une rupture splénique, une fistule urétérale avec urinome.

Cette étude de toxicité a permis de déterminer les doses maximales tolérées de PS et de lumière. Ainsi, il a été estimé que la dose maximale de Photofrin[®] était 2,5 mg/Kg administrée 48 heures avant la chirurgie. La dose maximale d'illumination à une longueur d'onde de 514 nm appliquée sur l'intestin et le mésentère était 2,5 J/cm². Pour les autres localisations, une illumination à 630 nm était réalisée à la dose de 5 J/cm² pour l'estomac, 7,5 J/cm² pour le foie, la rate, le diaphragme, 10 J/cm² pour les gouttières pariéto-coliques, le pelvis. Une surexposition de 15 J/cm² était pratiquée sur les zones présentant des lésions résiduelles macroscopiques au niveau du diaphragme, des gouttières pariéto-coliques ou du pelvis.

Un essai de phase II a été construit sur la base de ces observations. Les auteurs de cet essai (Université de Pennsylvanie, USA) rapportent dans plusieurs publications leur expérience de la thérapie photodynamique intrapéritonéale pour carcinose péritonéale et sarcomatose ^[47,56-62].

En 2006, Hahn et al. publient des résultats concernant l'évaluation de l'efficacité et la tolérance de la thérapie photodynamique intrapéritonéale chez des patients présentant une carcinose ou une sarcomatose péritonéale. Dans cette étude, une dose de Photofrin[®] de 2,5 mg/kg était administrée 48h avant l'intervention

chirurgicale. 100 patients ont été inclus, parmi lesquels 33 femmes traitées pour un cancer de l'ovaire. 23 d'entre elles ont finalement bénéficiées de la procédure. 6 mois après la PDT, 3/33 (9,1%) des femmes suivies présentaient une réponse complète constatée par une coelioscopie ou une minilaparotomie.

L'effet secondaire le plus fréquemment observé en post-opératoire est le « syndrome de fuite capillaire »^[56] qui se manifeste par une tachycardie, une hypotension, et la nécessité d'un remplissage vasculaire massif (20 litres/jour) les 4 à 5 jours suivant l'intervention. Il est secondaire aux lésions séreuses intrapéritonéales pouvant être comparées aux lésions observées chez les grands brûlés. Les auteurs rapportent par ailleurs des durées opératoires élevées (9,8 heures en moyenne), des pertes sanguines importantes (1450 mL en moyenne), et la nécessité de poursuivre l'intubation oro-trachéale pendant des durées prolongées en unité de soins intensifs (8,3 jours en moyenne pour les patients intubés plus de 24 heures)^[56].

Avec un suivi médian de 51 mois, dans le groupe ovaire, la survie sans progression médiane était de 2,1 mois et la survie globale médiane de 20,1 mois. Pour les patientes ayant bénéficié de la procédure de PDT, ces valeurs étaient respectivement 3 mois et 22 mois.

Les auteurs concluent de cette étude, que les effets secondaires et complications, rapportés à l'absence d'efficacité thérapeutique significative sont en faveur d'une fenêtre thérapeutique étroite pour la PDT intrapéritonéale médiée par le Photofrin®. Une des explications avancées par les auteurs est qu'un des mécanismes d'action principaux de la PDT médiée par le Photofrin® est l'effet vasculaire et que ce dernier ne serait pas optimal sur des lésions résiduelles de petite taille traitée après chirurgie de cytoréduction maximale^[57]. Les membres de la même équipe ont également

montré que les lésions de taille inférieure à 5 mm étaient vascularisées et pouvaient capturer le PS, retrouvé dans des lésions inférieures à 1 mm ^[58].

On peut reprocher à ces travaux l'inhomogénéité des critères d'inclusion. La diversité des pathologies traitées rend difficile de conclure sur l'efficacité de la technique. Par ailleurs, les auteurs réalisent une chirurgie laissant en place les lésions de moins de 5 mm ^[58]. On sait pourtant que l'absence de lésion résiduelle en fin de chirurgie de cytoréduction complète est le principal facteur de diminution des récidives péritonéales dans le cancer de l'ovaire ^[1,2].

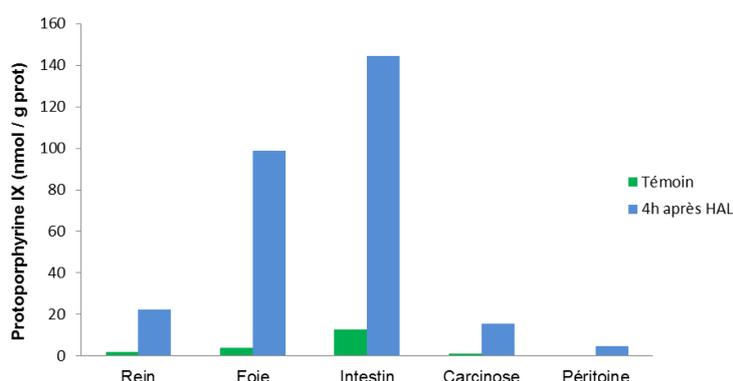
Les auteurs décrivent des interventions longues, et des suites post-opératoires compliquées pour lesquelles il est difficile de savoir quelles complications sont imputables à la PDT ou à l'acte chirurgical.

Photosensibilisateurs disponibles et toxicité attendue

Protoporphyrine IX (PpIX)

La PpIX est une molécule hydrophile produite par les cellules pendant le cycle de l'hème et possédant des propriétés photosensibilisatrices. L'acide aminolévulinique et ses dérivés sont des précurseurs exogènes administrés par voie intraveineuse ou intrapéritonéale, qui stimulent la production tissulaire de PpIX et son accumulation dans les tissus, en particulier le tissu tumoral ^[63]. A ce jour, la PpIX n'a jamais fait l'objet d'évaluation chez la femme pour une PDT intrapéritonéale, mais son utilisation à visée diagnostique a montré des résultats intéressants ^[44,45]. Nous disposons néanmoins de nombreuses données précliniques. Sur un modèle de rat Fischer 344 développant une carcinose péritonéale après inoculation de cellules NuTu-19, il a été montré qu'il était possible d'induire la nécrose des tissus tumoraux

après injection de dérivés de l'acide aminolévulinique [64–67]. Le manque de spécificité de la PpIX pour le tissu tumoral, dont l'accumulation est observée en quantité supérieure dans d'autres organes de la cavité abdominale (Figure 7), est responsable d'une faible tolérance de la procédure, ce qui ne permet pas de retenir ce candidat pour une évaluation de la PDT intrapéritonéale en clinique humaine [68].



**Figure 7 : Dosage tissulaire de PpIX 4 heures après l'administration de HAL
(Données INSERM U703)**

Hématoporphyrine dérivé (HPD)

L'HPD est une des premières hématoporphyrines à avoir été étudiée pour la PDT intrapéritonéale. En 1985, Tochner et al. ont évalué l'efficacité de la PDT utilisant l'HPD sur un modèle murin de carcinose péritonéale ovarienne [69]. La procédure était réalisée en injectant 50 mg/Kg d'HPD par voie intrapéritonéale et en appliquant une longueur d'onde de 514 nm (9,6J délivrés sur 16 minutes), 9 jours après l'inoculation des cellules tumorales. Un groupe de souris a bénéficié d'une seconde séance de PDT le quinzième jour. La survie des souris en fonction des protocoles est illustrée dans la Figure 8. Les deux groupes traités présentent un taux de survie supérieur aux différents groupes contrôles. La réalisation de plusieurs

procédures, ou la mise en place d'un protocole d'illumination fractionnée [70], apportent un bénéfice sur la survie des sujets traités.

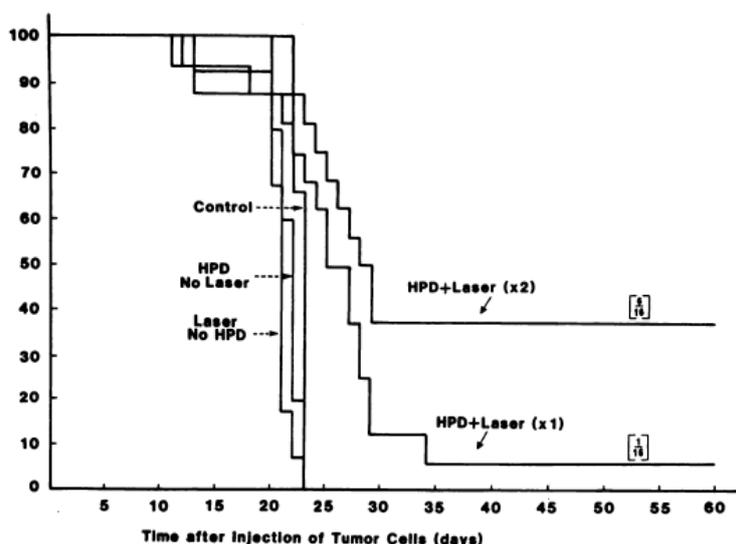


Figure 8 : Modèle de carcinose péritonéale d'origine ovarienne. Survie des souris en fonction de différents protocole de PDT (PS utilisé : HPD). 16 souris dans chaque groupe [69]

Porfimer sodium (Photofrin®)

Le porfimer sodium est un PS de première génération appartenant à la famille des hématorporphyrines. Plusieurs études précliniques anciennes menées par Tochner et al. ont mis en évidence l'efficacité et la toxicité de la PDT intrapéritonéale utilisant des dérivés de l'hématorporphyrine de première génération [69-71], mais seul le Photofrin® a été évalué en clinique humaine dans cette indication. Le Photofrin® permet le traitement de lésions superficielles jusqu'à une profondeur de 2 à 5 mm [72]. L'étude de la répartition du Photofrin® (2,5 mg/kg) 48 heures après injection a été réalisée dans l'essai de phase II de Hahn et al. [57,59]. La capture tissulaire du Photofrin® a ainsi été mesurée sur 143 prélèvements provenant de 48 patients (dont 10 patientes avec un cancer de l'ovaire). Les auteurs rapportent des mesures dans le

tissu tumoral humain équivalentes en valeur absolue avec les taux observés chez l'animal ^[58,73], mais avec un ratio montrant une faible différence entre tissu tumoral et tissu sain mesuré pour le grêle et le colon avec ou sans muqueuse. Le ratio maximal moyen tumeur/tissu sain est calculé à 2,1. Il existe par ailleurs une importante hétérogénéité intrapatient et interpatient dans les résultats observés.

Hematoporphyrin monomethyl ether (HMME)

L'HMME est un PS de seconde génération de la famille des hématorphyrines responsable d'une moindre toxicité et d'un effet photodynamique plus fort, une plus grande sélectivité pour la tumeur et une photosensibilité cutanée plus courte. L'HMME permet d'induire la mort cellulaire par destruction des mitochondries. Song et al. ont démontré son efficacité sur des lignées cellulaires de carcinome ovarien (SKOV-3) et in vivo sur un modèle de carcinose péritonéale ovarienne de rat (Figure 9) ^[74,75]. Dans ce dernier cas, chaque rat recevait une énergie totale de 50J/cm² avec un générateur de 160mW. La source laser avait une fréquence de 10 Hz. L'exposition était fractionnée et durait 20 minutes par rat en moyenne.

Les auteurs ont observé que l'effet phototoxique in vitro était dépendant de la dose de PS administrée et de la dose de lumière appliquée (Figure 10). Les auteurs ont également montré sur modèle animal que la procédure permettait de prolonger la survie de manière significative. Il n'a pas été observé de complication relative à la procédure, en particulier de perforation digestive.

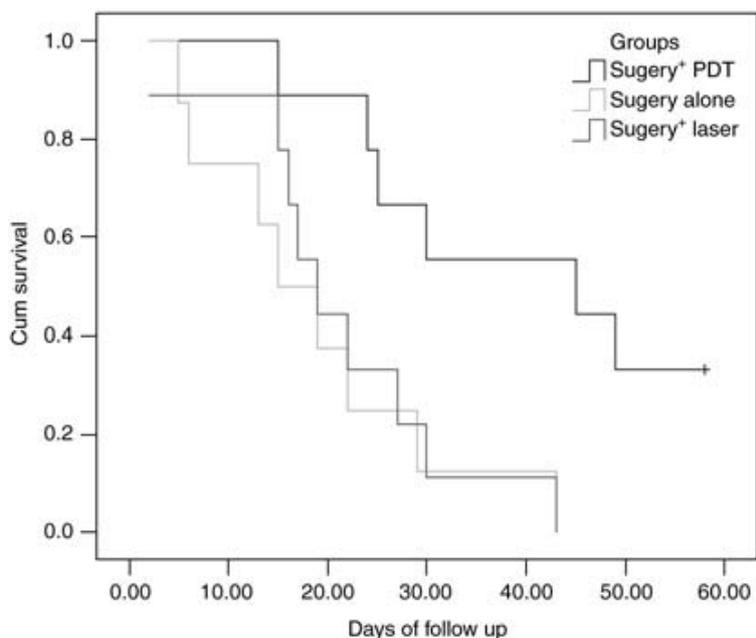


Figure 9 : Courbe de survie des rats après PDT associée à la chirurgie (Groupe *Surgery PDT*) comparée à celle des rats opérés (Groupe *Surgery*) ou opérés et illuminés sans administration de PS (Groupe *Surgery laser*). PS utilisé : HMME. ^[74]

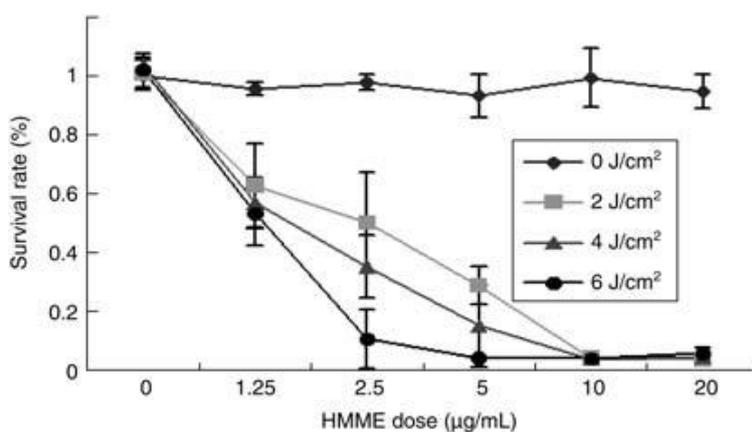


Figure 10 : Taux de survie des rats 24 heures après une procédure de PDT utilisant l'HMME (en fonction de la dose de PS et de la dose de lumière appliquée) ^[74]

Chlorines : PEG-m-THPC (Foscan®)

Parmi les chlorines, une famille de molécules aux propriétés photosensibilisatrices, la mesotétrahydroxyphenylchlorine (Foscan®) a été évaluée pour la PDT des lésions de carcinose péritonéale ovarienne dans le cadre d'essais précliniques. Hornung et al. ont montré l'efficacité de ce PS et son impact positif sur la survie des rats traités. Plusieurs schémas d'illumination ont été testés. 2 des 4 rats ayant reçu les doses maximales de PS (30 mg/Kg) et de lumière (900 J/cm) n'ont pas survécu à l'intervention. Les schémas utilisant des doses plus faibles de PS et de lumière ont été bien tolérés, ce qui autorise les auteurs à associer une fenêtre thérapeutique large à cette molécule. Il n'a pas été observé de complication viscérale et les deux rats décrits précédemment sont vraisemblablement morts de déshydratation secondaire à la fuite capillaire induite par la procédure [76].

En testant des schémas différents et en comparant le Photofrin® au Foscan®, Veenhuizen et al. ont pu montrer des complications en utilisant les deux produits, correspondant en premier lieu à des perforations digestives. L'intestin est vraisemblablement l'organe le plus photosensible de la cavité abdominale. Pour Veenhuizen et al., à l'inverse de Hornung et al., le Foscan® possède un index thérapeutique plus étroit que le Photofrin®. En effet, en utilisant une fluence correspondant à 40% de la dose létale pour le Photofrin®, il a été observé une toxicité intestinale, hépatique et rénale. En utilisant pour le Foscan® une fluence correspondant à seulement 25% de la dose létale, des altérations graves des fonctions physiologiques des organes de la cavité abdominale ont été constatées [77].

Les données sont donc contradictoires pour ce produit et il semble que par conséquent l'utilisation de ce PS soit discutable en clinique humaine.

Tétraphénylporphyrine adressée par folate

Ce PS de nouvelle génération a été synthétisé par l'équipe du Laboratoire Réactions et Génie des Procédés, UMR 7274 CNRS - Université de Lorraine, et évalué en collaboration avec l'unité INSERM U703 du Centre Hospitalier Universitaire de Lille. La tétraphénylporphyrine a été couplée au folate sur son groupe γ -carboxyle par l'intermédiaire d'un bras espaceur de polyéthylèneglycol (PEG). L'objectif de cette synthèse est d'associer les propriétés de PS de la porphyrine à une molécule d'adressage (folate) ciblant le récepteur au folate FR α avec une forte affinité. Les formules moléculaires de l'acide folique, de la tétraphénylporphyrine (TPP) et du couple tétraphénylporphyrine-folate (TPP-Fol) sont représentées dans la Figure 11.

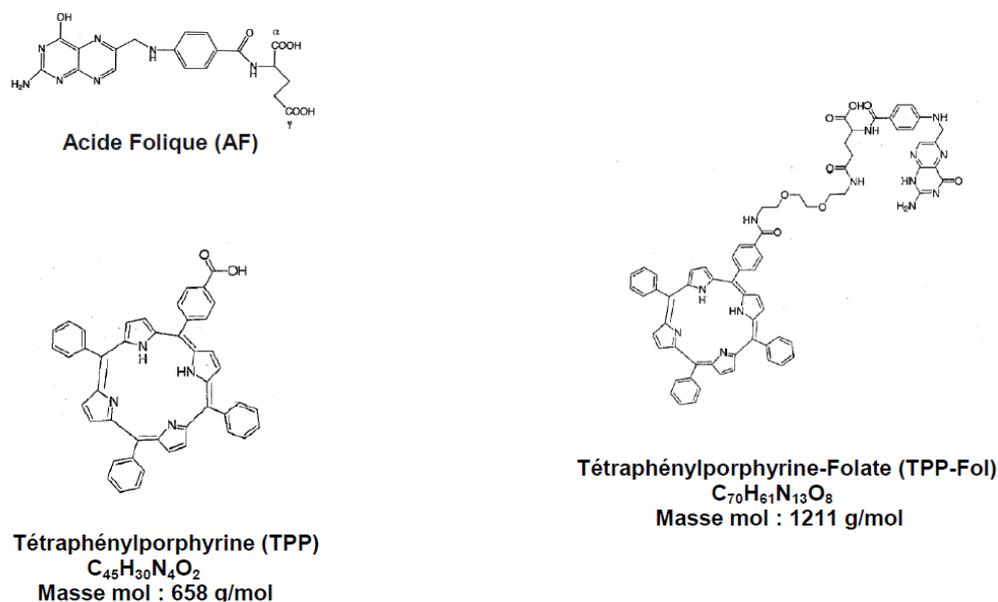


Figure 11 : Formule moléculaire de l'acide folique, de la tétraphénylporphyrine et du couple tétraphénylporphyrine-folate (Données LGRP - Nancy).

Nous avons mis en évidence la bonne spécificité de ce PS pour les lésions de carcinose ovarienne sur modèle animal en dosant le PS dans les différents tissus de la cavité péritonéale 4 heures après son administration (Figure 12).

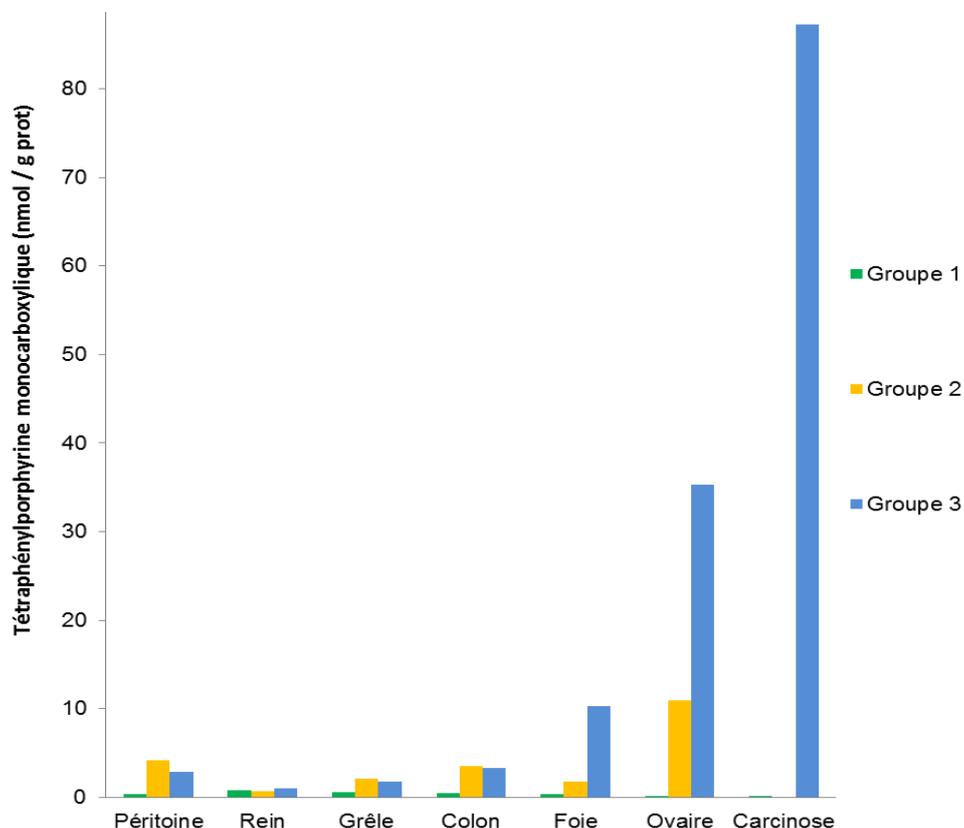


Figure 12 : Dosage tissulaire de tétraphénylporphyrine, 4 heures après l'administration.

Groupe 1 : Témoin, pas d'injection. Groupe 2 : Injection de tétraphénylporphyrine.

Groupe 3 : Injection de tétraphénylporphyrine couplée au folate (données INSERM U703)

Il existe dans la littérature d'autres PS utilisant un adressage par le folate. La tétraphénylporphyrine couplée au folate que nous utilisons a été décrite pour la première fois par Schneider et al. en 2005 [78]. D'autres PS ont été couplés au folate, en particulier des chlorines [79–81]. Ces couplages ont permis de montrer une meilleure sélectivité du PS pour la cible, une meilleure solubilité et une diminution de la cytotoxicité sur les tissus sains, mais également une amélioration de l'activité photodynamique de la molécule [81].

Paramètres d'illumination évalués

Développer un dispositif permettant d'assurer l'application de lumière de manière homogène sur les surfaces péritonéales est un autre enjeu essentiel pour pouvoir activer le PS. La surface péritonéale à traiter correspond environ à la surface corporelle ^[82]. Delaney et al. avaient proposé en 1991 un dispositif conçu à partir d'une sonde d'intubation trachéale permettant d'introduire une fibre lumineuse et de diffuser ainsi la lumière aux cavités pleurale ou péritonéale ^[83]. Ce dispositif est celui utilisé aujourd'hui chez l'homme pour le traitement endocavitaire du mésothéliome pleural malin par PDT ^[84].

La procédure consiste à remplir la cavité d'une émulsion lipidique à 0,02 % permettant d'améliorer la diffusion de la lumière, de diminuer les zones d'ombres et ainsi d'assurer une illumination plus homogène. La présence de sang dans la préparation diminue considérablement la dose délivrée. Pour cette raison, une hémostase soigneuse est nécessaire avant de débiter la procédure.

Des diodes photosensibles sont placées dans la cavité péritonéale et permettent d'indiquer une diminution de la puissance délivrée. Le milieu est changé régulièrement, et l'hémostase peut être complétée avant de reprendre l'illumination.

Wang et al. ont rapporté en 2005 les données permettant d'évaluer les propriétés optiques des tissus de la cavité péritonéale (colon, grêle, foie, péritoine, peau et tumeur) chez douze patients inclus dans un essai de phase II évaluant l'efficacité de la PDT intrapéritonéale médiée par le Photofrin[®]. La profondeur de pénétration tissulaire d'une lumière de longueur d'onde de 630 nm a été estimée (valeurs en millimètre) à $4,8 \pm 0,6$ pour le grêle, $5,2 \pm 0,7$ pour le colon, $3,4 \pm 0,3$ pour le péritoine, $5,2 \pm 1,4$ pour la peau $1,0 \pm 0,1$ pour le foie, $3,0 \pm 0,7$ pour la tumeur ^[85].

Dans cette étude, le péritoine semble avoir des propriétés optiques semblables à celles de la peau, ce qui peut s'expliquer par la nature des tissus présents sous l'épithélium qui sont comparables (tissu conjonctif, tissu graisseux et muscle).

Ces données sont essentielles car elles peuvent en partie expliquer la toxicité tissulaire de la procédure sur les parenchymes. Elles permettent également d'envisager des stratégies d'illumination permettant d'adapter la longueur d'onde à la surface à traiter en prenant en compte la nature du parenchyme sous-jacent, afin de diminuer le risque de lésion viscérale. Il est ainsi possible d'illuminer les séreuses digestives avec des longueurs d'onde comprises entre 514 et 530 nm ^[83,85], et d'illuminer le reste de la cavité à 630 nm. En effet, à cette longueur d'onde, la profondeur de pénétration de la lumière est plus faible (Figure 13), ce qui pourrait permettre de traiter la maladie microscopique, ou les lésions résiduelles de faible volume sur l'intestin et le mésentère ^[83].

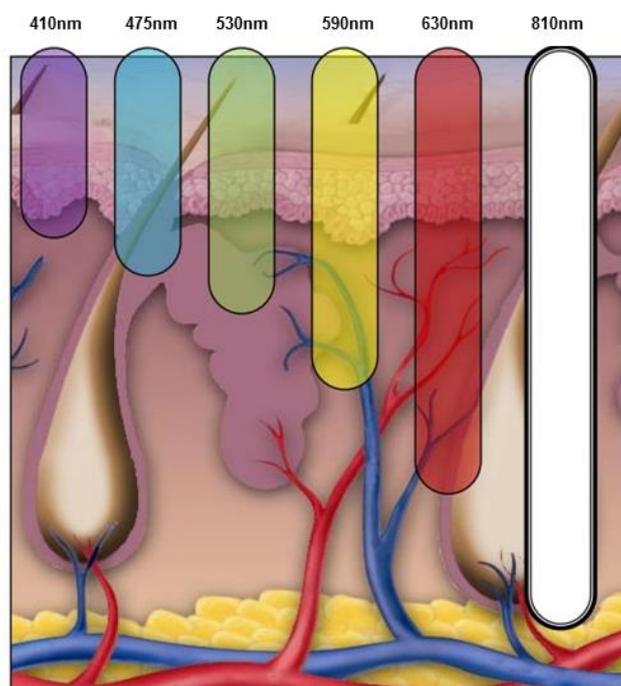


Figure 13 : Profondeur de pénétration de la lumière dans les tissus en fonction de la longueur d'onde (illustration Deleo™).

Il existe une variabilité inter et intra-individuelle lorsqu'on considère les propriétés optiques et physiologiques des tissus concernés, tumoraux ou normaux, avant et après PDT. Il semble donc essentiel de pouvoir réaliser une dosimétrie per-opératoire en temps réel afin de s'assurer que l'application de lumière soit homogène [85].

Les essais de phase I destinés à évaluer la toxicité d'une thérapie photodynamique intrapéritonéale ont étudié différents protocoles d'illumination. En utilisant le Photofrin[®] (1,5 à 2,5 mg/kg), il a été observé une plus grande toxicité avec une illumination à 630 nm (lumière rouge), qu'à 514 nm (lumière verte). Il a été mis en évidence après exposition à la lumière rouge des œdèmes de la paroi de l'intestin grêle, témoignant de la souffrance tissulaire, allant jusqu'à la perforation dans trois cas [53]. L'utilisation de la lumière verte permet donc d'augmenter la dose administrée sur les lésions de surface en diminuant l'impact en profondeur, et ainsi traiter des surfaces telles que la séreuse des anses digestives (grêle et colon) ou le mésentère.

Dans cette étude de phase I, trois patients ont été traités avec une dose maximale de 5,0 J/cm² en lumière verte. A cette dose, deux patients ont présenté un épanchement pleural réactionnel justifiant la pose d'un drain thoracique et une assistance respiratoire post-opératoire de 7 à 9 jours.

Les auteurs proposent donc le protocole suivant :

- Photofrin[®] 2,5 mg/kg administré par voie intraveineuse 48h avant l'intervention chirurgicale. Illumination en lumière verte 514 nm de la totalité de la cavité abdominale à une puissance de 3,75 J/cm² avec localement la possibilité de réaliser des surimpressions à une puissance de 5,0 à 7,5

J/cm² en lumière verte ou 10 à 15 J/cm² en lumière rouge dans les zones tumorales.

La PpIX absorbe la lumière à différentes longueurs d'onde avec des pics à 630, 575, 540, 505 et 405 nm. A 405 nm, l'absorption est environ 30 fois plus importante qu'à 630 nm. Considérant que l'efficacité de la PDT est proportionnelle au nombre de photon absorbé par le PS dans la cellule, il a été suggéré qu'une illumination à 405 nm serait plus efficace que la lumière rouge ^[86]

Si on utilise de l'HPD (40mg/Kg), la lumière violette permet d'induire des lésions tumorales à 0,8 J/cm², contre 2,5 J/cm² pour la lumière verte et 4,2 J/cm² pour la lumière rouge ^[87].

La cavité péritonéale étant une structure difficile à illuminer de manière homogène, l'utilisation d'une longueur d'onde courte (lumière violette en particulier) pourrait avoir l'avantage d'améliorer l'absorption par le photosensibilisateur, tout en bénéficiant d'une profondeur de pénétration faible permettant de diminuer le risque de lésion parenchymateuse, en particulier digestive ^[88].

Il est difficile de définir un protocole reproductible sur la base de ces observations car l'interprétation des résultats obtenus est délicate. En effet, les paramètres pouvant influencer l'issue de la procédure sont nombreux. La qualité de l'illumination dépend de la source, de la longueur d'onde utilisée, et du schéma d'illumination qui a été déterminé. Il y a peu de publications récentes à ce sujet, et l'utilisation d'un nouveau photosensibilisateur impose de redéfinir les modalités d'illumination. Néanmoins, ces

données sont essentielles car elles ont permis d'identifier les risques de la PDT intrapéritonéale et les organes les plus sensibles qu'il faut en premier lieu protéger.

Si les données précliniques sont relativement nombreuses, peu d'essais cliniques sont disponibles pour discuter l'efficacité d'une procédure de thérapie photodynamique intrapéritonéale en clinique humaine. Les essais sont en effet difficilement interprétables, dans la mesure où les populations sont hétérogènes, et où plusieurs variables techniques ont été évaluées en même temps. Le seul photosensibilisateur utilisé dans cette indication, porfimer sodium, a fait la preuve d'une spécificité insuffisante pour la cible.

La thérapie photodynamique intrapéritonéale a surtout fait l'objet d'évaluations précliniques. Plusieurs paramètres sont impliqués pour la mise en œuvre du traitement (photosensibilisateurs, source lumineuse, dosimétrie, biologie). Il est donc essentiel d'avoir une réflexion globale pour développer ces différentes composantes afin de proposer un protocole efficace, simple et reproductible pour les cliniciens

PARTIE 3

Aspects stratégiques : Vers un protocole de recherche clinique

Un exemple d'application clinique en chirurgie thoracique :

Traitement du mésothéliome pleural malin

La stratégie consistant à traiter des lésions tumorales surfaciques étendues intéressant la séreuse d'une cavité virtuelle est déjà proposée dans le cadre d'essai clinique pour le traitement du mésothéliome pleural malin en association avec la chirurgie et la chimiothérapie avec des résultats très prometteurs. Il existe de nombreux points communs entre cette application et la réalisation d'une procédure similaire pour le traitement des lésions de carcinose péritonéale ovarienne.

La thérapie photodynamique a été testée chez des patients avec un mésothéliome en combinaison avec la chirurgie radicale (pneumectomie extrapleurale) ou la technique de pleurectomie/décortication étendue (eP/D), et une chimiothérapie. Un essai clinique de phase II récent a montré des résultats très prometteurs de la combinaison eP/D, PDT intra-opératoire et chimiothérapie (cisplatine-pemetrexed), avec une survie sans progression (SSP) et une survie globale médiane de 2,1 ans, alors que la survie médiane est inférieure à douze mois en l'absence de PDT ^[89]. De nombreux patients avec un mésothéliome ont bénéficié depuis de ce traitement à Philadelphie. Cette technique, de réalisation relativement simple en fin de chirurgie d'exérèse tumorale, a montré un gain de survie significatif qui atteste son efficacité

(Figure 14). Un résumé (concernant la partie PDT) du protocole déposé dans le cadre d'un Protocole Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) par le Professeur Arnaud Scherpereel (CHRU de Lille) est disponible en Annexe 4.

Cette application représente un argument fort pour la mise en œuvre d'une procédure similaire dans le traitement de la cavité péritonéale pour les cancers ovariens, en complément d'une chirurgie de cytoréduction macroscopique complète.

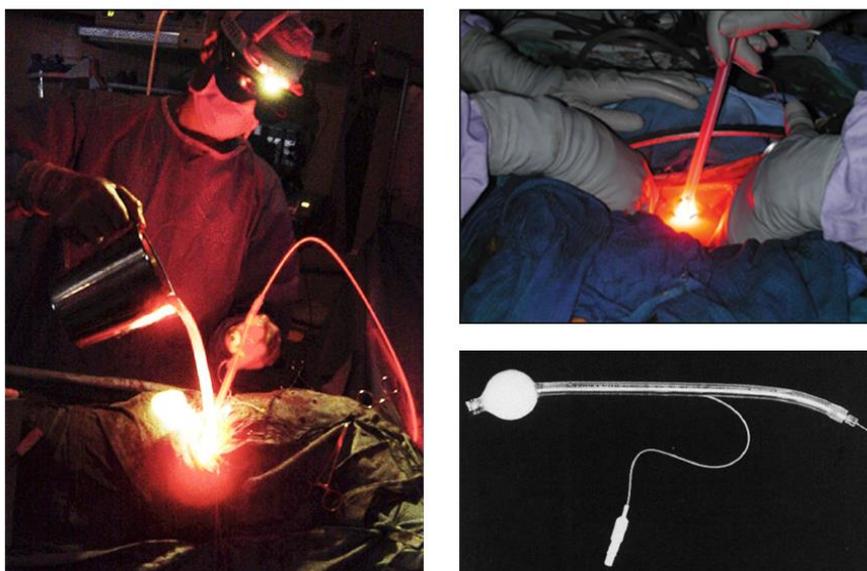


Figure 14 : Procédure de PDT intracavitaire pour le traitement d'un mésothéliome malin. La source lumineuse est artisanale, une fibre laser est placée dans une sonde d'intubation oro-trachéale modifiée ^[83,84].

En pratique : Quel protocole de thérapie photodynamique intrapéritonéal ?

Photosensibilisateur : le choix d'une thérapie ciblée

L'amélioration de l'index thérapeutique de la PDT intrapéritonéale ne se fera pas sans le développement de nouvelles molécules photosensibilisatrices ciblant de manière plus sélective le tissu tumoral ^[47]. Les données précliniques et

<p style="text-align: center;"><u>Photosensibilisateur idéal</u></p> <p style="text-align: center;">Sélectif Non toxique Activable à une longueur d'onde adéquate Administrable facilement Courte demi-vie Combinable avec d'autres traitements</p>
--

cliniques ne permettent de proposer comme PS ni le Photofrin[®], ni un précurseur de la PpIX, dans cette indication en raison de leur spécificité insuffisante. Un PS couplé à une molécule d'adressage semble être un candidat intéressant. Il est important de préciser que sous la dénomination cancer de l'ovaire, on rassemble une maladie hétérogène composée de nombreux sous-types histologiques (carcinome séreux de haut grade, de bas grade, à cellules claires, endométrioïde et mucineux). Malgré des comportements distincts (réponse à la chimiothérapie, profil métastatique, survie), ces maladies sont prises en charge de la même manière ^[12].

Le choix d'une molécule d'adressage dans le développement d'un photosensibilisateur spécifique doit prendre ces données en considération. Ainsi, 72 à 100 % des carcinomes ovariens surexpriment FR α ^[90-93], en particulier les carcinomes séreux ^[91]. Ce récepteur est surexprimé par 81,8% des carcinomes séreux contre seulement 39,9% des carcinomes mucineux ^[94]. Il a été montré que le profil d'expression du récepteur entre la lésion primitive et les localisations secondaires (péritonéales et ganglionnaires) est le même. De la même manière, les

réurrences adoptent le même profil d'expression que la tumeur initiale ^[91], et la chimiothérapie ne semble pas avoir d'impact sur l'expression du récepteur par les lésions résiduelles, après comparaison de prélèvements avant traitement et lors d'une chirurgie d'intervalle ou de clôture ^[94,95]. La procédure pourrait donc être réalisée avec la même efficacité aux différents temps de la prise en charge des patientes.

Le développement récent en clinique humaine de thérapeutiques utilisant un adressage par folate (isothiocyanate de fluorescéine pour la chirurgie guidée par la fluorescence, chimiothérapie couplée au folate) avec des résultats très prometteurs ^[46,96] nous incitent à poursuivre nos travaux sur cette molécule et sur cette cible.

Dans une population de patientes sélectionnées dont la tumeur exprimerait FR α , la PDT ciblant ce récepteur pourrait être efficace, indépendamment des mécanismes de chimiorésistance qui peuvent être observés.

Le photosensibilisateur sera administré par voie intraveineuse avant l'intervention, de manière à ce que les lésions puissent l'incorporer avant le temps chirurgical. L'illumination pourra être réalisée en fin d'intervention (deux à huit heures d'intervention)

Il est bien sur nécessaire d'évaluer ces hypothèses, et de préciser l'expression de FR α par la tumeur pour chaque patiente avant l'intervention.

Un protocole d'illumination reproductible et efficace

Source lumineuse et longueur d'onde

Si le choix du PS est déterminant, son activation dépend de la qualité du dispositif d'illumination utilisé. Il est nécessaire de développer des dispositifs destinés à délivrer la lumière aux tissus. Il est possible d'utiliser une source directe, mais dans le cas de surfaces étendues, les sources permettant une large surface d'illumination doivent permettre d'assurer une illumination plus homogène (Figure 15). Les textiles lumineux peuvent dans ce cadre apporter des solutions pertinentes ^[97]. Par ailleurs, la source lumineuse doit être transportable et permettre un encombrement minimal pour être utilisée au bloc opératoire. A l'inverse des dispositifs offrant une surface d'illumination large, les sources directes ont l'avantage d'être orientables et se manipulent facilement. Elles sont adaptées pour l'illumination des régions difficilement accessibles. Dans la cavité péritonéale, on pense en particulier aux coupes diaphragmatiques, mais également à la nécessité de mobiliser les anses digestives pour exposer successivement la totalité de la surface du mésentère.

L'objectif est de traiter des lésions microscopiques de surface, pour cette raison, il est nécessaire de déterminer la longueur d'onde permettant d'activer efficacement le PS, sans justifier nécessairement d'une profondeur importante. Les données précliniques indiquent que la lumière verte est mieux tolérée par l'intestin (en raison d'une profondeur de pénétration limitée). La lumière rouge a l'avantage de permettre une diffusion de meilleure qualité en profondeur. Son utilisation, en particulier sur les structures les plus fragiles, est limitée par la spécificité du photosensibilisateur.

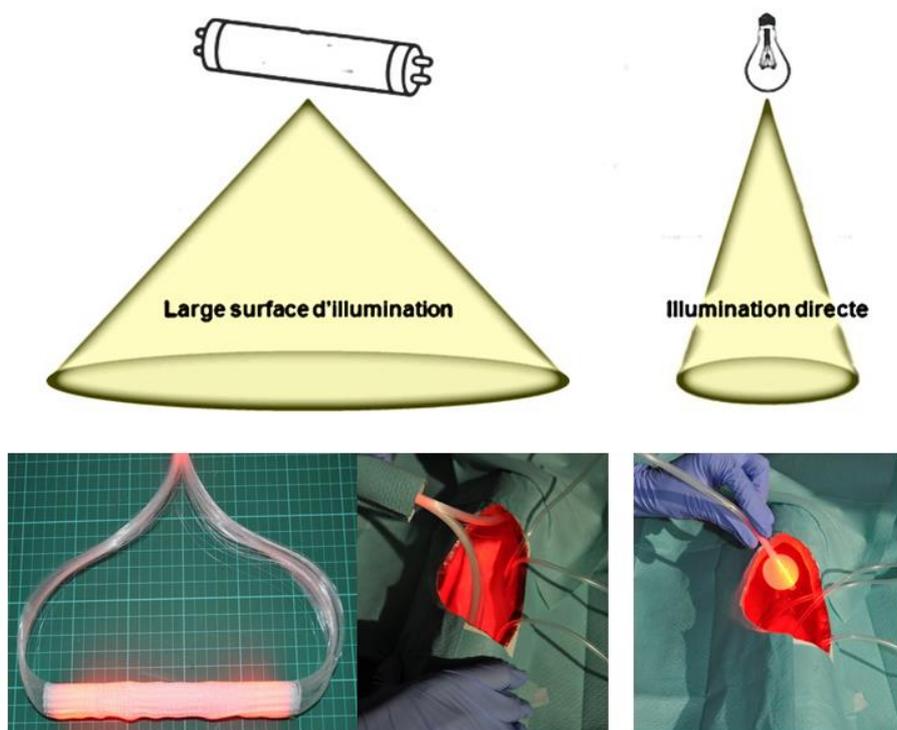


Figure 15 : Les textiles lumineux peuvent apporter une solution en permettant une large diffusion de la lumière pour une application plus homogène (à gauche). Les sources d'illumination focale (à droite) ont l'avantage d'être plus facile à manipuler et permettent d'accéder aux sites plus étroits (Image INSERM U703).

Dosimétrie

La dosimétrie doit permettre d'assurer la sécurité de la procédure en adaptant de manière précise la dose à appliquer (fluence) et le schéma d'illumination à la surface à traiter. Il est possible de modéliser la cavité pour étudier et calculer la dose nécessaire. Ainsi, Guyon et al. ont estimé la surface péritonéale sur modèle animal à partir de données mesurées en imagerie par résonance magnétique. Cette estimation est corrélée aux poids des animaux ^[68,98].

Une étude d'anatomie a été menée en 2009 par Albanese et al. à partir des dissections de 10 femmes (cadavres fixés non éviscérés). Ces résultats ont une application directe sur la mise en œuvre du traitement. Il sera en effet difficile de réaliser la procédure par cœlioscopie en raison de la difficulté d'assurer l'illumination

du mésentère ou des coupes diaphragmatiques qui représentent une part importante de la surface péritonéale. La surface du grêle et du mésentère représente 39,21% de la surface totale du péritoine. La surface totale comprend celle du péritoine viscéral (81,9%) et celle du péritoine pariétal (18,1%). Elle est estimée dans cette série à $1,43 \pm 0,08 \text{ m}^2$, et est corrélée au poids du sujet. Le ratio entre la surface totale et le poids est $313,1 \pm 25,71 \text{ cm}^2/\text{Kg}$ [99].

Schéma d'illumination

Concernant le schéma, il a été montré que les schémas fractionnés (respectant des temps de pause entre deux temps d'illumination) étaient plus efficaces [65,67]. Ces temps de pause permettent au tissu cible de se recharger en oxygène et sont donc indispensables à l'efficacité de la procédure (Figure 16).

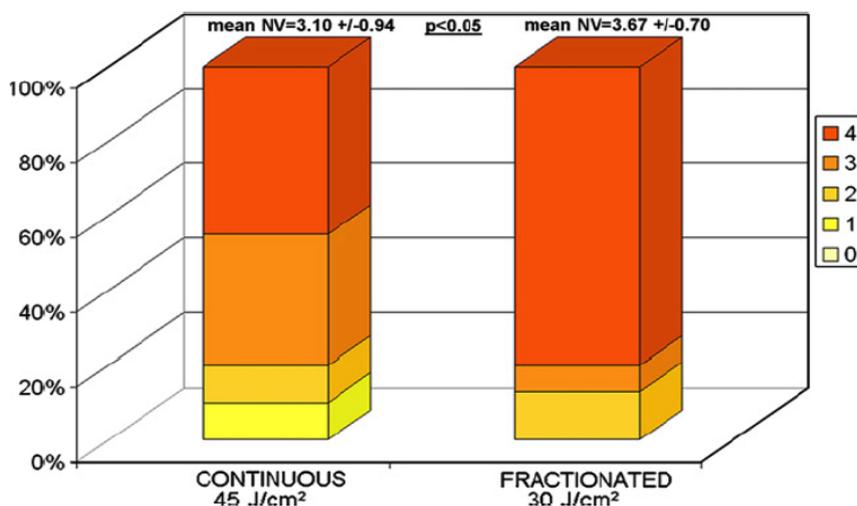


Figure 16 : Ce diagramme illustre la qualité de la nécrose obtenue après la séance de PDT (score de nécrose de 0 à 4 en fonction de la profondeur de nécrose observée). Le schéma fractionné a permis d'obtenir une nécrose plus importante avec une fluence moindre [65].

Certains essais précliniques ont montré l'intérêt de renouveler la séance de PDT à distance de la première procédure. Compte tenu de la morbidité induite par les

laparotomies itératives dans une population de patientes fragiles, cette option ne semble pas applicable en clinique humaine.

Evaluer la qualité de l'illumination

L'objet de la plupart des études précliniques était le plus souvent uniquement la validation d'une preuve de concept à propos de l'efficacité d'une procédure simple. Par conséquent, la qualité de l'illumination, son homogénéité étaient secondaires et peu de données existent dans la littérature concernant l'évaluation de la qualité de l'illumination.

Hors, il s'agit d'un point clé. La cavité péritonéale, plus encore que la cavité pleurale, présente un grand nombre de régions difficiles à éclairer (coupes diaphragmatiques, sillons hépatiques, surfaces digestives et mésentériques). Il est essentiel de pouvoir mesurer la dose de lumière appliquée dans les différents quadrants de la cavité afin d'assurer une illumination homogène et reproductible.

Cengel et al. évoquent le principe de dosimétrie per-opératoire, mise en place sous la forme de diodes photosensibles dans quatre à six quadrants de la cavité, permettant de mesurer la dose de lumière incidente. Des systèmes sphériques permettent de mesurer la dose reçue par le tissu en dose directe ou diffusée^[47]. Ces dispositifs sont anciens. Il est désormais possible de réaliser un « tracking » de la source lumineuse afin de s'assurer que l'opérateur a déplacé le dispositif dans toutes les régions cibles.

Le photoblanchiment (« photobleaching ») correspond à la disparition progressive de la fluorescence émise par le tissu cible au cours de la séance de PDT (Figure 17). Il a été montré une excellente corrélation entre ce phénomène et la qualité de la

nécrose induite par la procédure (Figure 18) ^[66]. Dans le cadre d'une PDT ciblant la maladie péritonéale microscopique, il est attendu que la fluorescence du tissu cible soit nulle macroscopiquement, et l'opérateur ne pourra donc pas s'appuyer sur cette observation pour monitorer la progression de la procédure.

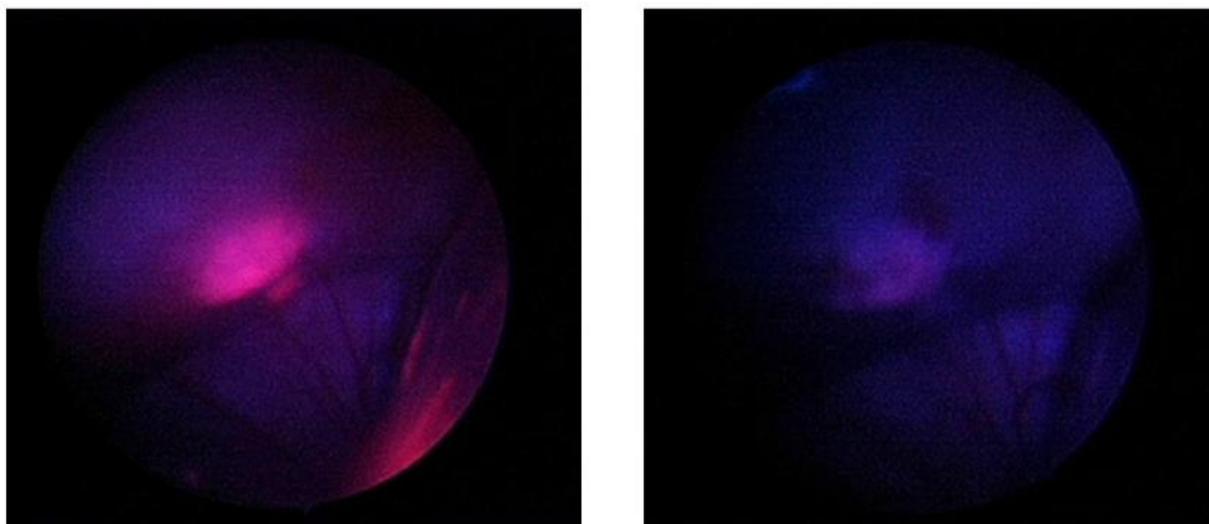


Figure 17 : Cœlioscopie en lumière bleue avant (à gauche) et après (à droite) une séance de thérapie photodynamique utilisant un précurseur de la PpIX (modèle animal de carcinose péritonéale : Rats Fisher F344 / NuTu-19) ^[43].

De la même manière, les lésions n'étant pas visibles, il sera impossible de juger l'efficacité de la technique à court terme. Dans le cadre d'un essai clinique, l'efficacité ne pourra être évaluée qu'à moyen terme sur la survie sans progression et la survie globale des patientes.

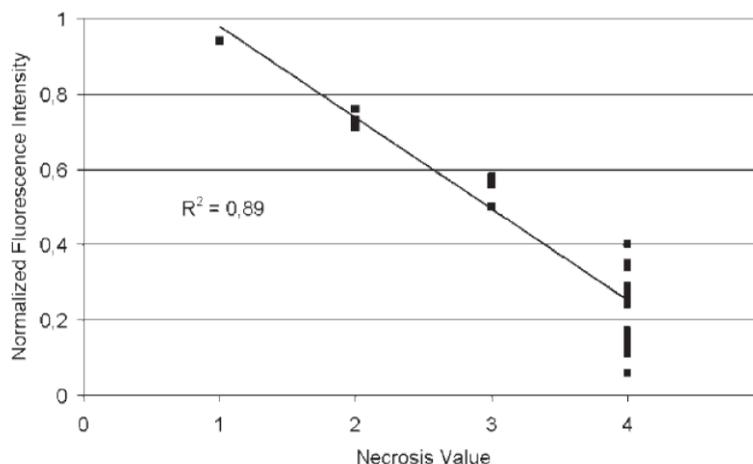


Figure 18 : Intensité de la fluorescence en fonction du score de nécrose observé ^[66].

Améliorer la tolérance et prévenir les complications

La chirurgie a fait des progrès considérables, permettant de proposer à un plus grand nombre de patientes une chirurgie de cytoréduction complète avec une morbidité acceptable. Néanmoins, le taux de complications augmente avec la complexité de la chirurgie ^[100]. L'innocuité de la procédure de PDT est donc un enjeu primordial, car il est difficilement concevable de majorer la morbidité opératoire, en particulier dans le cadre d'une stratégie prophylactique.

Les auteurs qui ont publiés les résultats sur la PDT intrapéritonéale rapportent une toxicité importante de la procédure, en particulier digestive, justifiant le recours à des unités de soins intensifs dans la période post-opératoire (syndrome de fuite capillaire, conséquence respiratoire, rénale, ...). L'index thérapeutique de la technique est donc faible dans la mesure où le bénéfice est discutable en terme de survie globale et sans récurrence dans ces séries.

L'efficacité de la PDT, au même titre que la toxicité qu'elle peut entraîner dépend de la double sélectivité du photosensibilisateur et de la lumière. Améliorer ces deux paramètres, par le développement d'un PS spécifique et de dispositifs d'illumination performants devrait conduire à une meilleure tolérance. Il s'agit donc de définir le schéma d'illumination permettant d'appliquer la dose maximale à l'ensemble de la cavité péritonéale, sans induire de toxicité sur des organes sains.

Il faut limiter l'exposition lumineuse efficace au seul temps de la procédure de PDT. Après l'administration du PS, il est nécessaire de prévenir son activation et sa consommation en dehors des conditions optimales. Il est possible d'équiper les scialytiques de la salle opératoire avec des filtres destinés à opérer à une lumière de longueur d'onde qui n'activera pas la PS. Il faut limiter l'exposition lumineuse des tissus lorsqu'elle n'est pas nécessaire (la peau en particulier) ^[84].

Eléments de stratégie

L'objectif principal étant de mettre en œuvre à moyen terme un protocole applicable et évaluable en clinique humaine, nous avons voulu identifier les facteurs-clés de succès indispensables pour y parvenir dans les meilleures conditions.

La richesse de notre équipe de recherche repose sur la présence en son sein de compétences complémentaires :

- Une équipe de cliniciens présents aux différentes étapes de l'élaboration du projet (expérimentation préclinique, diffusion scientifique, réflexion sur les problématiques cliniques).

- Une équipe de chercheurs spécialisés en photophysique, thérapie photodynamique, ingénierie des techniques d'illumination, expérimentation animale.

Des partenariats solides permettent d'apporter une expertise précieuse dans les autres domaines de compétence :

- Une équipe de photochimistes liée par contrat cadre et investie dans la synthèse de photosensibilisateurs innovants (Laboratoire de Réactions et Génie des Procédés, UMR 7274 CNRS-Université de Lorraine).
- Une équipe d'ingénieur maîtrisant la fabrication de dispositifs d'illumination innovant, en particulier des textiles lumineux (ENSAIT - Ecole Nationale Supérieure des arts et industries textiles - Roubaix).
- Le service d'anatomo-pathologie du CHRU de Lille collabore avec nous et apporte son expertise histologique.
- Le Centre Français des porphyries (Louis Mourier, AP-HP), le Département Hospitalo-Universitaire de Recherche Expérimentale (DHURE) de Lille, l'unité INSERM 859, la plateforme d'imagerie cellulaire du Pôle Recherche sont des partenaires essentiels pour la réalisation des études précliniques.

Le projet s'appuie par ailleurs sur une structure solide, le Centre Hospitalo-Universitaire de Lille. Plusieurs équipes du CHRU sont impliquées dans le développement d'application clinique utilisant la thérapie photodynamique (pneumologie et chirurgie thoracique, neurochirurgie, urologie, dermatologie) et font du CHRU un pôle dynamique dans ce domaine.

Concernant la cancérologie, le CHRU profite d'un recrutement important et d'un environnement scientifique dynamique, ouvert à la recherche et l'innovation (SIRIC OncoLille). En partenariat avec le Centre Oscar Lambret, il forme le Centre de Référence Régional en Cancérologie (C2RC).

Ces structures de soutien et la proximité des différents acteurs font du CHRU de Lille un site privilégié pour la mise en œuvre d'un protocole de recherche clinique de PDT intrapéritonéale.

L'unité INSERM U703, fait partie des 4 unités INSERM ayant reçu la mention la plus élevée « remarquable » parmi 65 unités du groupe 8 (Technologies pour la Santé, Thérapeutiques, Biotechnologies), lors de la dernière évaluation des Commissions Scientifiques Spécialisées. Cette distinction, preuve de sa visibilité dans son domaine d'expertise, est le fruit d'une volonté permanente de confronter les objectifs de la recherche à ceux des problématiques cliniques afin de proposer des réponses adaptées.

Le succès de ce projet s'appuie sur différents axes qui doivent faire l'objet d'un développement en parallèle les uns des autres. Cette stratégie est résumée par la Figure 19.

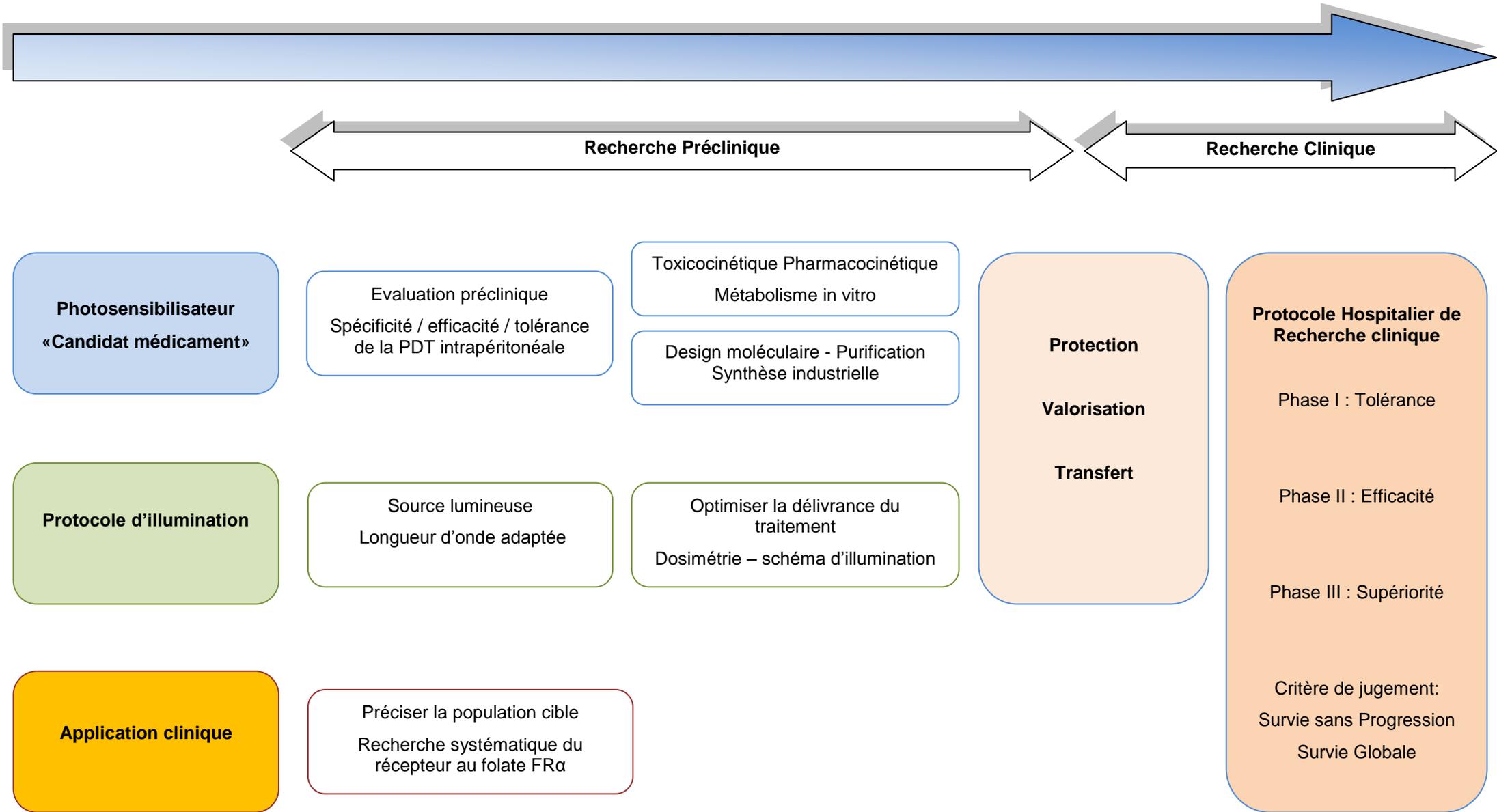


Figure 19 : Principales étapes du projet

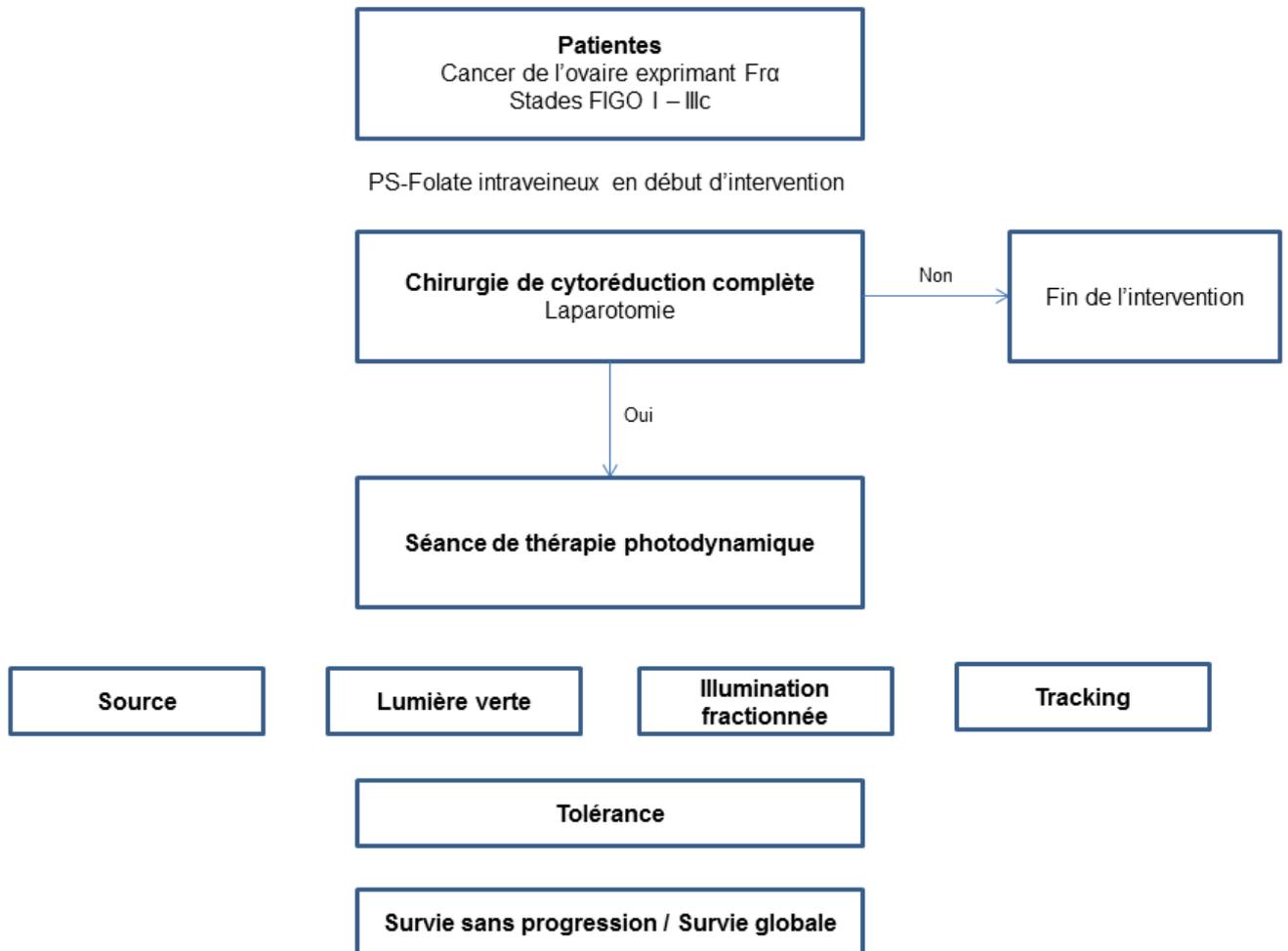


Figure 20 : Ebauche d'un protocole de PDT intrapéritonéale prophylactique ciblée par le folate pour le traitement des métastases péritonéales microscopiques d'origine ovarienne

CONCLUSION

La chirurgie et la chimiothérapie ont connu un essor important ces dernières années, et ont permis d'améliorer considérablement le pronostic des patientes atteintes de cancer ovarien. La fréquence des récidives péritonéales après traitement font discuter les limites de la chirurgie de cytoréduction, qui ne permettra pas le contrôle de la maladie microscopique, et la problématique des chimiorésistances.

De nouveaux défis doivent être relevés pour le traitement des cancers ovariens.

En offrant la possibilité de traiter localement des lésions disséminées sur une large surface, la thérapie photodynamique apparaît théoriquement comme un candidat pertinent pour le traitement des carcinoses péritonéales d'origine ovarienne. L'absence de molécule suffisamment spécifique a contribué au manque d'intérêt porté à la PDT, et cette technique reste méconnue des cliniciens.

L'essor des thérapies ciblées et la découverte de cible moléculaire spécifique, à l'image du récepteur au folate, peuvent contribuer à donner un second souffle à la thérapie photodynamique. Un photosensibilisateur plus spécifique devrait en effet permettre d'améliorer la tolérance de la procédure, de limiter le nombre des complications, et ainsi de donner une place à la PDT intrapéritonéale dans l'arsenal thérapeutique disponible aujourd'hui.

De nombreux paramètres doivent être étudiés pour identifier les situations cliniques pour lesquelles la thérapie photodynamique apporterait le plus grand bénéfice et les modalités du traitement. La destruction prophylactique des micrométastases péritonéales est une hypothèse thérapeutique enthousiasmante qu'il convient d'approfondir pour aboutir à la construction d'un essai clinique pertinent.

REFERENCES

1. Eisenkop SM, Spirtos NM, Lin W-CM. "Optimal" cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer: A commentary. *Gynecol Oncol* 2006;103(1):329–35.
2. Vergote I, Amant F, Kristensen G, Ehlen T, Reed NS, Casado A. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2011;47, Supplement 3:S88–S92.
3. Al Rawahi T, Lopes AD, Bristow RE, Bryant A, Elattar A, Chattopadhyay S, et al. Surgical cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD008765.
4. Querleu D, Gladieff L, Ferron G, Rougé P. [Towards a new standard in cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer]. *Bull Cancer (Paris)* 2009;96(12):1175–82.
5. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1374–403.
6. Soria J-C, Mir J-CS, Stéphane Vignot, Christophe Massard, Olivier, Vignot S, Massard C. Cours de chimiothérapie antitumorale et traitement médical du cancer: XXVIIe cours de l'Institut de cancérologie Gustave-Roussy du 16 au 27 janvier 2012. John Libbey Eurotext; 2013.
7. Chan JK, Tian C, Teoh D, Monk BJ, Herzog T, Kapp DS, et al. Survival after recurrence in early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2010;116(3):307–11.
8. Collinson F, Qian W, Fossati R, Lissoni A, Williams C, Parmar M, et al. Optimal treatment of early-stage ovarian cancer. *Ann Oncol* 2014;25(6):1165–71.
9. Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, Ledermann JA. Ovarian cancer. *Lancet* 2014;
10. Elias D, Gaujoux S. Traitement des pathologies tumorales du péritoine. *EMC - Gastro-Entérologie* 2010;5(2):1–15.
11. Encyclopédie Larousse en ligne - péritoine [Internet]. [cited 2014 Jun 15]; Available from: <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/péritoine/15278>
12. Thibault B, Castells M, Delord J-P, Couderc B. Ovarian cancer microenvironment: implications for cancer dissemination and chemoresistance acquisition. *Cancer Metastasis Rev* 2014;33(1):17–39.
13. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2010;363(10):943–53.
14. Querleu D, Ray-Coquard I, Classe JM, Aucouturier JS, Bonnet F, Bonnier P, et al. Quality indicators in ovarian cancer surgery: Report from the French Society of Gynecologic Oncology (Société Française d'Oncologie Gynécologique, SFOG). *Ann Oncol* 2013;24(11):2732–9.
15. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival Effect of Maximal Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian Carcinoma During the Platinum Era: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1248–59.
16. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, Huh J, Haddad L, Abu-Rustum NR, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol* 2006;103(2):559–64.
17. Chang S-J, Bristow RE, Ryu H-S. Impact of Complete Cytoreduction Leaving No Gross Residual Disease Associated with Radical Cytoreductive Surgical Procedures on Survival in Advanced Ovarian Cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19(13):4059–67.
18. Amate P, Huchon C, Dessapt AL, Bensaid C, Medioni J, Le Frère Belda M-A, et al. Ovarian cancer: sites of recurrence. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc* 2013;23(9):1590–6.
19. Meads MB, Gatenby RA, Dalton WS. Environment-mediated drug resistance: a major contributor to minimal residual disease. *Nat Rev Cancer* 2009;9(9):665–74.
20. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2006;354(1):34–43.

21. Tazi Y, Pautier P, Leary A, Lhomme C. Chimiothérapie des cancers épithéliaux de l'ovaire. *Gynécologie Obstétrique Fertil* 2013;41(10):611–6.
22. Elias D, Goéré D, Dumont F, Honoré C, Dartigues P, Stoclin A, et al. Role of hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy in the management of peritoneal metastases. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2014;50(2):332–40.
23. Chua TC, Robertson G, Liauw W, Farrell R, Yan TD, Morris DL. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135(12):1637–45.
24. Deraco M, Baratti D, Laterza B, Balestra MR, Mingrone E, Macrì A, et al. Advanced cytoreduction as surgical standard of care and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as promising treatment in epithelial ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol EJSO* 2011;37(1):4–9.
25. Helm CW. Current Status and Future Directions of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in the Treatment of Ovarian Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2012;21(4):645–63.
26. Bae JH, Lee JM, Ryu KS, Lee YS, Park YG, Hur SY, et al. Treatment of ovarian cancer with paclitaxel- or carboplatin-based intraperitoneal hyperthermic chemotherapy during secondary surgery. *Gynecol Oncol* 2007;106(1):193–200.
27. Cotte E, Glehen O, Mohamed F, Lamy F, Falandry C, Golfier F, et al. Cytoreductive Surgery and Intraperitoneal Chemohyperthermia for Chemoresistant and Recurrent Advanced Epithelial Ovarian Cancer: Prospective Study of 81 Patients. *World J Surg* 2007;31(9):1813–20.
28. Raspagliesi F, Kusamura S, Campos Torres JC, de Souza GA, Ditto A, Zanaboni F, et al. Cytoreduction combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy in advanced/recurrent ovarian cancer patients: The experience of National Cancer Institute of Milan. *Eur J Surg Oncol EJSO* 2006;32(6):671–5.
29. Bakrin N, Cotte E, Golfier F, Gilly FN, Freyer G, Helm W, et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Persistent and Recurrent Advanced Ovarian Carcinoma: A Multicenter, Prospective Study of 246 Patients. *Ann Surg Oncol* 2012;19(13):4052–8.
30. Cascales-Campos PA, Gil J, Gil E, Feliciangeli E, González-Gil A, Parrilla JJ, et al. Treatment of Microscopic Disease with Hyperthermic Intraoperative Intraperitoneal Chemotherapy After Complete Cytoreduction Improves Disease-Free Survival in Patients with Stage IIIC/IV Ovarian Cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;
31. Shroff R, Brooks RA, Zigelboim I, Powell MA, Thaker PH, Mutch DG, et al. The utility of peritoneal biopsy and omentectomy in the upstaging of apparent early ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc* 2011;21(7):1208–12.
32. Young RC, Decker DG, Wharton J, et al. STaging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA* 1983;250(22):3072–6.
33. Ayhan A, Gultekin M, Celik NY, Dursun P, Taskiran C, Aksan G, et al. Occult metastasis in early ovarian cancers: risk factors and associated prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(1):81.e1–6.
34. Soper JT, Johnson P, Johnson V, Berchuck A, Clarke-Pearson DL. Comprehensive restaging laparotomy in women with apparent early ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1992;80(6):949–53.
35. Schueler JA, Trimbos JB, Hermans J, Fleuren GJ. The yield of surgical staging in presumed early stage ovarian cancer: benefits or doubts? *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc* 1998;8(2):95–102.
36. Major AL, Rose GS, Chapman CF, Hiserodt JC, Tromberg BJ, Krasieva TB, et al. In vivo fluorescence detection of ovarian cancer in the NuTu-19 epithelial ovarian cancer animal model using 5-aminolevulinic acid (ALA). *Gynecol Oncol* 1997;66(1):122–32.
37. Hornung R, Major AL, McHale M, Liaw LH, Sabiniano LA, Tromberg BJ, et al. In vivo detection of metastatic ovarian cancer by means of 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in a rat model. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1998;5(2):141–8.
38. Canis M, Botchorishvili R, Berreni N, Manhes H, Wattiez A, Mage G, et al. 5-aminolevulinic acid-induced (ALA) fluorescence for the laparoscopic diagnosis of peritoneal metastasis. AST An experimental study. *Surg Endosc* 2001;15(10):1184–6.
39. Lüdicke F, Gabrecht T, Lange N, Wagnières G, van den Bergh H, Berclaz L, et al. Photodynamic diagnosis of ovarian cancer using hexaminolaevulinate: a preclinical study. *Br J Cancer* 2003;88(11):1780–4.
40. Collinet P, Sabban F, Cosson M, Farine MO, Villet R, Vinatier D, et al. Laparoscopic photodynamic diagnosis of ovarian cancer peritoneal micro metastasis: an experimental study. *Photochem Photobiol* 2007;83(3):647–51.

41. Regis C, Collinet P, Farine MO, Mordon S. Comparison of aminolevulinic acid- and hexylester aminolevulinate-induced protoporphyrin IX fluorescence for the detection of ovarian cancer in a rat model. *Photomed Laser Surg* 2007;25(4):304–11.
42. Chan JK, Monk BJ, Cuccia D, Pham H, Kimel S, Gu M, et al. Laparoscopic Photodynamic Diagnosis of Ovarian Cancer Using 5-Aminolevulinic Acid in a Rat Model. *Gynecol Oncol* 2002;87(1):64–70.
43. Guyon L, Ascencio M, Collinet P, Mordon S. Photodiagnosis and photodynamic therapy of peritoneal metastasis of ovarian cancer. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2012;9(1):16–31.
44. Löning MC, Diddens HC, Holl-Ulrich K, Löning U, Küpker W, Diedrich K, et al. Fluorescence staining of human ovarian cancer tissue following application of 5-aminolevulinic acid: Fluorescence microscopy studies. *Lasers Surg Med* 2006;38(5):549–54.
45. Löning M, Diddens H, Küpker W, Diedrich K, Hüttmann G. Laparoscopic fluorescence detection of ovarian carcinoma metastases using 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX. *Cancer* 2004;100(8):1650–6.
46. Van Dam GM, Themelis G, Crane LMA, Harlaar NJ, Pleijhuis RG, Kelder W, et al. Intraoperative tumor-specific fluorescence imaging in ovarian cancer by folate receptor- α targeting: first in-human results. *Nat Med* 2011;17(10):1315–9.
47. Cengel KA, Glatstein E, Hahn SM. Intraperitoneal photodynamic therapy. *Cancer Treat Res* 2007;134:493–514.
48. Dolmans DEJGJ, Fukumura D, Jain RK. Photodynamic therapy for cancer. *Nat Rev Cancer* 2003;3(5):380–7.
49. Juarranz A, Jaén P, Sanz-Rodríguez F, Cuevas J, González S. Photodynamic therapy of cancer. Basic principles and applications. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex* 2008;10(3):148–54.
50. Van Duijnhoven FH, Aalbers RIJM, Rovers JP, Terpstra OT, Kuppen PJK. The immunological consequences of photodynamic treatment of cancer, a literature review. *Immunobiology* 2003;207(2):105–13.
51. Almeida RD, Manadas BJ, Carvalho AP, Duarte CB. Intracellular signaling mechanisms in photodynamic therapy. *Biochim Biophys Acta* 2004;1704(2):59–86.
52. Colin P, Estevez JP, Betrouni N, Nevoux P, Puech P, Leroy X, et al. [Photodynamic therapy and urothelial carcinoma]. *Bull Cancer (Paris)* 2011;98(7):769–78.
53. Delaney TF, Sindelar WF, Tochner Z, Smith PD, Friauf WS, Thomas G, et al. Phase I study of debulking surgery and photodynamic therapy for disseminated intraperitoneal tumors. *Int J Radiat Oncol* 1993;25(3):445–57.
54. Sindelar WF, DeLaney TF, Tochner Z, et al. Technique of photodynamic therapy for disseminated intraperitoneal malignant neoplasms: Phase I study. *Arch Surg* 1991;126(3):318–24.
55. Sindelar WF, Sullivan FJ, Abraham E, DeLaney TF, Smith PD, Friauf GF, et al. Intraperitoneal photodynamic therapy shows efficacy in phase I trial. In: *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1995. page 447.
56. Canter RJ, Mick R, Kesmodel SB, Raz DJ, Spitz FR, Metz JM, et al. Intraperitoneal photodynamic therapy causes a capillary-leak syndrome. *Ann Surg Oncol* 2003;10(5):514–24.
57. Hahn SM, Fraker DL, Mick R, Metz J, Busch TM, Smith D, et al. A Phase II Trial of Intraperitoneal Photodynamic Therapy for Patients with Peritoneal Carcinomatosis and Sarcomatosis. *Clin Cancer Res* 2006;12(8):2517–25.
58. Menon C, Kutney SN, Lehr SC, Hendren SK, Busch TM, Hahn SM, et al. Vascularity and Uptake of Photosensitizer in Small Human Tumor Nodules Implications for Intraperitoneal Photodynamic Therapy. *Clin Cancer Res* 2001;7(12):3904–11.
59. Hahn SM, Putt ME, Metz J, Shin DB, Rickter E, Menon C, et al. Photofrin uptake in the tumor and normal tissues of patients receiving intraperitoneal photodynamic therapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2006;12(18):5464–70.
60. Hendren SK, Hahn SM, Spitz FR, Bauer TW, Rubin SC, Zhu T, et al. Phase II trial of debulking surgery and photodynamic therapy for disseminated intraperitoneal tumors. *Ann Surg Oncol* 2001;8(1):65–71.
61. Busch TM, Hahn SM, Wileyto EP, Koch CJ, Fraker DL, Zhang P, et al. Hypoxia and Photofrin Uptake in the Intraperitoneal Carcinomatosis and Sarcomatosis of Photodynamic Therapy Patients. *Clin Cancer Res* 2004;10(14):4630–8.
62. Bauer TW, Hahn SM, Spitz FR, Kachur A, Glatstein E, Fraker DL. Preliminary report of photodynamic therapy for intraperitoneal sarcomatosis. *Ann Surg Oncol* 2001;8(3):254–9.

63. Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B* 1990;6(1-2):143–8.
64. Ascencio M, Delemer M, Farine MO, Jouve E, Collinet P, Mordon S. Evaluation of ALA-PDT of ovarian cancer in the Fisher 344 rat tumor model. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2007;4(4):254–60.
65. Ascencio M, Estevez JP, Delemer M, Farine MO, Collinet P, Mordon S. Comparison of continuous and fractionated illumination during hexaminolaevulinate-photodynamic therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2008;5(3):210–6.
66. Ascencio M, Collinet P, Farine MO, Mordon S. Protoporphyrin IX fluorescence photobleaching is a useful tool to predict the response of rat ovarian cancer following hexaminolevulinate photodynamic therapy. *Lasers Surg Med* 2008;40(5):332–41.
67. Estevez JP, Ascencio M, Colin P, Farine MO, Collinet P, Mordon S. Continuous or fractionated photodynamic therapy? Comparison of three PDT schemes for ovarian peritoneal micrometastasis treatment in a rat model. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2010;7(4):251–7.
68. Guyon L, Farine M-O, Lesage JC, Gevaert A-M, Simonin S, Schmitt C, et al. Photodynamic therapy of ovarian cancer peritoneal metastasis with hexaminolevulinate: a toxicity study. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2014;
69. Tochner Z, Mitchell JB, Harrington FS, Smith P, Russo DT, Russo A. Treatment of Murine Intraperitoneal Ovarian Ascitic Tumor with Hematoporphyrin Derivative and Laser Light. *Cancer Res* 1985;45(7):2983–7.
70. Tochner Z, Mitchell JB, Smith P, Harrington F, Glatstein E, Russo D, et al. Photodynamic therapy of ascites tumours within the peritoneal cavity. *Br J Cancer* 1986;53(6):733.
71. Tochner Z, Mitchell JB, Hoekstra HJ, Smith P, DeLuca AM, Barnes M, et al. Photodynamic therapy of the canine peritoneum: normal tissue response to intraperitoneal and intravenous photofrin followed by 630 nm light. *Lasers Surg Med* 1991;11(2):158–64.
72. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbelik M, et al. Photodynamic Therapy. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(12):889–905.
73. Sitnik TM, Hampton JA, Henderson BW. Reduction of tumour oxygenation during and after photodynamic therapy in vivo: effects of fluence rate. *Br J Cancer* 1998;77(9):1386–94.
74. Song K, Kong B, Li L, Yang Q, Wei Y, Qu X. Intraperitoneal photodynamic therapy for an ovarian cancer ascite model in Fischer 344 rat using hematoporphyrin monomethyl ether. *Cancer Sci* 2007;98(12):1959–64.
75. Song K, Kong B, Qu X, Li L, Yang Q. Phototoxicity of Hemoporphin to ovarian cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;337(1):127–32.
76. Hornung R, Fehr MK, Monti-Frayne J, Tromberg BJ, Berns MW, Tadir Y. Minimally-invasive debulking of ovarian cancer in the rat pelvis by means of photodynamic therapy using the pegylated photosensitizer PEG-m-THPC. *Br J Cancer* 1999;81(4):631–7.
77. Veenhuizen RB, Ruevekamp-Helmers MC, Helmerhorst TJ, Kenemans P, Mooi WJ, Marijnissen JP, et al. Intraperitoneal photodynamic therapy in the rat: comparison of toxicity profiles for photofrin and MTHPC. *Int J Cancer J Int Cancer* 1994;59(6):830–6.
78. Schneider R, Schmitt F, Frochet C, Fort Y, Lourette N, Guillemin F, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of folic acid targeted tetraphenylporphyrin as novel photosensitizers for selective photodynamic therapy. *Bioorg Med Chem* 2005;13(8):2799–808.
79. Gravier J, Schneider R, Frochet C, Bastogne T, Schmitt F, Didelon J, et al. Improvement of meta-tetra (hydroxyphenyl) chlorin-like photosensitizer selectivity with folate-based targeted delivery. Synthesis and in vivo delivery studies. *J Med Chem* 2008;51(13):3867–77.
80. Moret F, Scheglmann D, Reddi E. Folate-targeted PEGylated liposomes improve the selectivity of PDT with meta-tetra(hydroxyphenyl)chlorin (m-THPC). *Photochem Photobiol Sci* 2013;12(5):823.
81. Li D, Li P, Lin H, Jiang Z, Guo L, Li B. A novel chlorin-PEG-folate conjugate with higher water solubility, lower cytotoxicity, better tumor targeting and photodynamic activity. *J Photochem Photobiol B* 2013;127C:28–37.
82. Dedrick RL. Theoretical and experimental bases of intraperitoneal chemotherapy. *Semin Oncol* 1985;12(3 Suppl 4):1–6.
83. DeLaney TF, Smith PD, Thomas GF, Tochner ZA, Sindelar WF, Pass HI, et al. A light-diffusing device for intraoperative photodynamic therapy in the peritoneal or pleural cavity. *J Clin Laser Med Surg* 1991;9(5):361–6.

84. Friedberg JS. Photodynamic therapy as an innovative treatment for malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2009;21(2):177–87.
85. Wang H-W, Zhu TC, Putt ME, Solonenko M, Metz J, Dimofte A, et al. Broadband reflectance measurements of light penetration, blood oxygenation, hemoglobin concentration, and drug concentration in human intraperitoneal tissues before and after photodynamic therapy. *J Biomed Opt* 2005;10(1):14004.
86. Kinsey JH, Cortese DA, Moses HL, Ryan RJ, Branum EL. Photodynamic Effect of Hematoporphyrin Derivative as a Function of Optical Spectrum and Incident Energy Density. *Cancer Res* 1981;41(12 Part 1):5020–6.
87. Gemert JC van, Berenbaum MC, Gijssbers GH. Wavelength and light-dose dependence in tumour phototherapy with haematoporphyrin derivative. *Br J Cancer* 1985;52(1):43.
88. Major AL, Rose GS, Svaasand LO, Lüdicke F, Campana A, van Gemert MJC. Intraperitoneal photodynamic therapy in the Fischer 344 rat using 5-aminolevulinic acid and violet laser light: a toxicity study. *J Photochem Photobiol B* 2002;66(2):107–14.
89. Friedberg JS, Mick R, Culligan M, Stevenson J, Fernandes A, Smith D, et al. Photodynamic therapy and the evolution of a lung-sparing surgical treatment for mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2011;91(6):1738–45.
90. Parker N, Turk MJ, Westrick E, Lewis JD, Low PS, Leamon CP. Folate receptor expression in carcinomas and normal tissues determined by a quantitative radioligand binding assay. *Anal Biochem* 2005;338(2):284–93.
91. Kalli KR, Oberg AL, Keeney GL, Christianson TJH, Low PS, Knutson KL, et al. Folate receptor alpha as a tumor target in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108(3):619–26.
92. Markert S, Lassmann S, Gabriel B, Klar M, Werner M, Gitsch G, et al. Alpha-folate Receptor Expression in Epithelial Ovarian Carcinoma and Non-neoplastic Ovarian Tissue. *Anticancer Res* 2008;28(6A):3567–72.
93. O'Shannessy DJ, Somers EB, Smale R, Fu Y-S. Expression of folate receptor- α (FRA) in gynecologic malignancies and its relationship to the tumor type. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol* 2013;32(3):258–68.
94. Crane LMA, Arts HJG, Oosten M, Low PS, Zee AGJ, Dam GM, et al. The effect of chemotherapy on expression of folate receptor-alpha in ovarian cancer. *Cell Oncol* 2011;35(1):9–18.
95. Despierre E, Lambrechts S, Leunen K, Berteloot P, Neven P, Amant F, et al. Folate receptor alpha (FRA) expression remains unchanged in epithelial ovarian and endometrial cancer after chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2013;130(1):192–9.
96. Naumann RW, Coleman RL, Burger RA, Sausville EA, Kutarska E, Ghamande SA, et al. PRECEDENT: A Randomized Phase II Trial Comparing Vintafolide (EC-145) and Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) in Combination Versus PLD Alone in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2013;:JCO.2013.49.7685.
97. Cochrane C, Mordon SR, Lesage JC, Koncar V. New design of textile light diffusers for photodynamic therapy. *Mater Sci Eng C* 2013;33(3):1170–5.
98. Guyon L, Lesage JC, Betrouni N, Mordon S. Development of a new illumination procedure for photodynamic therapy of the abdominal cavity. *J Biomed Opt* 2012;17(3):038001.
99. Albanese AM, Albanese EF, Miño JH, Gómez E, Gómez M, Zandomeni M, et al. Peritoneal surface area: measurements of 40 structures covered by peritoneum: correlation between total peritoneal surface area and the surface calculated by formulas. *Surg Radiol Anat* 2009;31(5):369–77.
100. Wright JD, Lewin SN, Deutsch I, Burke WM, Sun X, Neugut AI, et al. Defining the limits of radical cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011;123(3):467–73.
101. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynecol Obstet* 2014;124(1):1–5.
102. Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, Levine E, Yan TD, Alexander R, et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in the Management of Peritoneal Surface Malignancies of Colonic Origin: A Consensus Statement. *Ann Surg Oncol* 2007;14(1):128–33.

ANNEXES

Annexe 1 : Classification FIGO 2014 des cancers ovariens ^[101]

STADE I Tumeur limitée aux ovaires

- IA Tumeur limitée à 1 ovaire, capsule intacte, pas de tumeur en surface, cytologie péritonéale négative.
- IB Tumeur des deux ovaires
- IC Tumeur de 1 ou 2 ovaires
 - IC1 Rupture chirurgicale
 - IC2 Rupture capsulaire avant la chirurgie ou présence de tumeur à la surface de l'ovaire.
 - IC3 Cellules malignes dans le liquide d'ascite ou lavage péritonéal positif

STADE II Tumeur de 1 ou 2 ovaires avec extension pelvienne ou cancer péritonéal primitif

- IIA Extension et/ou implant sur l'utérus et/ou la trompe
- IIB Extension aux autres tissus pelviens intrapéritonéaux

STADE III Tumeur de 1 ou 2 ovaires avec preuve histologique ou cytologique d'atteinte péritonéale extrapelvienne et/ou métastase ganglionnaire retropéritonéale

- IIIA Métastases ganglionnaire retropéritonéale et/ou métastase péritonéale microscopique extrapelvienne
 - IIIA1 Métastase ganglionnaire retropéritonéale seule
 - IIIA1(i) Métastase ≤ 10 mm
 - IIIA1(ii) Métastase > 10 mm
 - IIIA2 Atteinte péritonéale microscopique extrapelvienne ± Métastase ganglionnaire retropéritonéale
- IIIB Métastase macroscopique extrapelvienne ≤ 2 cm ± Métastase ganglionnaire retropéritonéale. Comprend l'extension à la capsule du foie, de la rate.
- IIIC Métastase macroscopique extrapelvienne > 2 cm ± Métastases ganglionnaire retropéritonéale. Comprend l'extension à la capsule du foie, de la rate.

STADE IV Métastase à distance autre que péritonéale

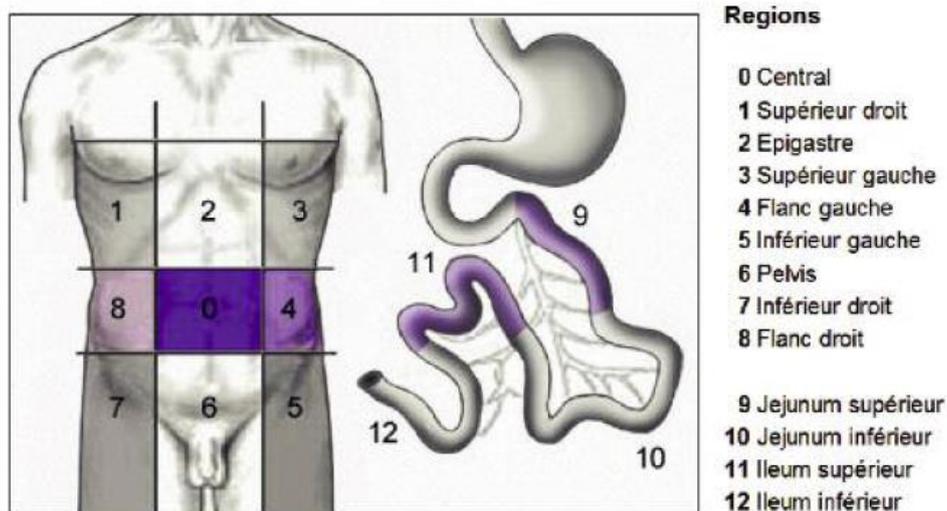
- IVA Epanchement pleural avec cytologie positive.
- IVB Métastase parenchymateuse hépatique ou splénique. Métastase atteignant des organes extra abdominaux (comprend ganglions inguinaux et ganglions en dehors de la cavité abdominale)

Recommandations:

- Le type histologique et le grade doivent être renseignés.
- Le primitif (ovaire, trompe or péritoine) doit être précisé si possible.
- Les tumeurs se présentant sous la forme de stade I au sein d'adhérences dense seront classés stade II des cellules tumorales sont identifiées en histologie dans les adhérences.

Annexe 2 : Classifications permettant de quantifier l'étendue de l'atteinte péritonéale et la qualité de l'exérèse chirurgicale ^[102]

Index de carcinose péritonéale (PCI) de Sugarbaker



Un score entre 0 et 3 est attribué à chaque région de la cavité abdominale ce qui permet d'établir un PCI entre 0 et 39

Taille des lésions	Score
Tumeur absente ou non visible	0
Tumeur ≤ 0,5 cm	1
0,5 cm < Tumeur ≤ 5 cm	2
Tumeur > 5 cm ou confluence	3

CC Score (« Completeness Cytoreduction » Score)

Taille du résidu en fin de chirurgie	Score
Absence de résidu visible	CC-0
Résidu \leq 2,5 mm	CC-1
2,5 mm < Résidu < 2,5 cm	CC-2
Tumeur \geq 2,5 cm	CC-3

Statut des berges d'exérèse

	Score
Résection complète / Berges saines microscopiques	R0
Résection complète / Atteinte microscopique des berges	R1
Résidu macroscopique	R2

Le score CC-0 correspond dans le cas de la carcinose péritonéale à un score CC-0 / R1

Annexe 3 : Protocole Prophylo-Chip

Essai de phase III multicentrique comparant la surveillance simple (standard) à la laparotomie exploratrice plus chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP), chez les patients atteints d'un cancer colorectal traités, initialement par chirurgie et chimiothérapie adjuvante, et présentant un haut risque de développer une carcinose péritonéale.

Promoteur Institut Gustave Roussy (Coordonnateur Dr Dominique Elias)

Indication

Cancers colorectaux à très haut risque de développer une carcinose péritonéale.

Objectif Principal

Survie sans récurrence à 3 ans.

Objectif(s) secondaire(s)

Survie globale à 5 ans.

Survie sans récurrence péritonéale à 3 et 5 ans.

Complications de la chirurgie de second-look et toxicité de la CHIP.

Plan de l'étude

Repérage (et information) des patients «à très haut risque de développer une carcinose péritonéale», au décours de la chirurgie qui a retiré la tumeur primitive. Ces patients reçoivent ensuite les 6 mois standards de chimiothérapie IV adjuvante. Puis un bilan est réalisé. S'il n'y a aucun signe de récurrence, les patients sont inclus et randomisés entre 2 bras :

Bras A : Surveillance seule (standard actuel)

Bras B : Laparotomie exploratrice + CHIP de principe, puis surveillance

Critères d'inclusion

- 1) Type de la tumeur (cancers colorectaux, traitement initial par chirurgie suivie de 6 mois de chimio adjuvante, mais à haut risque de développer une carcinose péritonéale), à savoir :
 - a) patients présentant une carcinose péritonéale minime (réséquée) lors de la chirurgie de la tumeur primitive, ou des métastases ovariennes, ou une perforation de la tumeur primitive, ou une effraction « iatrogénique » de cette tumeur,
 - b) patients ne présentant aucun signe décelable de récurrence tumorale au bilan réalisé à la fin des 6 mois de chimiothérapie de type adjuvante ou de type métastatique suivant l'exérèse du primitif.
- 2) 18 < âge < 70 ans,
- 3) Performance Status OMS < 2, Espérance de vie > 12 semaines,
- 4) Fonction hématologique : PNN $\geq 1.5 \times 10^9/L$, plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$,
- 5) Fonction hépatique : Bilirubine totale $\leq 1,5 \times \text{LSN}$, AST (SGOT) et ALT (SGPT) $\leq 3 \times \text{LSN}$, Phosphatases alcalines $\leq 3 \times \text{LSN}$,
- 6) Créatinine plasmatique $\leq 1,25 \times \text{LSN}$,
- 7) Patients opérables,
- 8) Neuropathie périphérique de grade ≤ 2 (CTC AE v3.0)
- 9) Utilisation d'une méthode de contraception adéquate pour les patients en âge de procréer au cours du traitement et pendant 4 mois après la fin du traitement pour les femmes et 6 mois après la fin du traitement pour les hommes . Les femmes enceintes ou allaitantes ne sont pas autorisées à participer à l'essai. Les méthodes de contraception adéquates sont les suivantes : un dispositif intra-utérin, contraception hormonale, utilisation d'un préservatif combiné à un spermicide
- 10) Affiliation à un régime de sécurité sociale
- 11) Information du patient et signature du consentement.

Critères d'exclusion

- 1) Les cancers d'autre origine que colorectale, en particulier les carcinomes appendiculaires,
- 2) Les patients qui présentent une récurrence décelable,
- 3) Neuropathie périphérique de grade 3, sauf les patients présentant des neuropathies de grade 3 et qui recevront la CHIP avec de la Mitomycine C.
- 4) Antécédents de cancer (sauf un carcinome baso-cellulaire cutané ou un carcinome *in situ* du col utérin) ayant récidivé dans les 5 années précédant l'entrée dans l'essai,
- 5) Patients présentant des métastases autres que ovariennes au moment du diagnostic.
- 6) Patient déjà inclus dans un autre essai clinique de première ligne pour la maladie étudiée,
- 7) Femmes enceintes, susceptibles de l'être ou en cours d'allaitement,
- 8) Personnes privées de liberté ou sous tutelle,
- 9) Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques

Traitements étudiés

Laparotomie exploratrice explorant toute la cavité abdominale et réséquant toutes les récurrences tumorales décelables. Puis CHIP « de principe ». La CHIP peut être réalisée à ventre ouvert ou à ventre fermé. Elle consiste en une trithérapie étudiée en 2003 à l'Institut Gustave Roussy, publiée en 2004, et utilisée depuis chez plus de 200 patients. Elle comporte :

- a) Une injection intra-veineuse d'acide folinique (20 mg/m²) en IVD lente
- b) Suivie d'une perfusion IV de 5-Fluorouracyl, 400 mg/m² dans 250 ml de NaCl, en 60 min. (le 5-FU ne peut être mélangé avec l'oxaliplatine dans le bain de la CHIP en raison de pH incompatibles).
- c) La CHIP proprement dite est réalisée avec un bain comportant
 - Soit 2 produits mélangés à savoir l'Oxaliplatine à la dose de 300 mg/m², et l'Irinotécan à la dose de 200 mg/m².
 - Ou bien l'Oxaliplatine seul à la dose de 460mg/m² à ventre ouvert ou à 360 mg/m² à ventre fermé.

Le choix du type de CHIP et de la technique se fera selon la pratique habituelle du centre.

d) Ces produits sont placés dans du Glucosé à 5% dont le volume est précis (afin d'obtenir une même concentration chez tous les patients): 2 L/m².

e) Cette CHIP est réalisée pendant 30 min à une température de 42°C minimum. En pratique, la température d'entrée est souvent de 45°C, celle de sortie, comprise entre 42 et 42.5°C et la température moyenne est de 43°C .

Critère d'évaluation principal

La survie sans récurrence à 3 ans, dans les deux groupes

Critères d'évaluation secondaires

Les toxicités du traitement (CTC-AE v3.0)

La morbidité dont les complications chirurgicales (mortalité et complications de grade 3-4 principalement)

La survie globale à 3 et 5 ans

La survie sans récurrence péritonéale

Calcul du nombre de sujets nécessaire : 130 (65 patients dans chaque groupe)

Période d'inclusion 3 ans

Période de traitement 15 j

Période de suivi 3 ans

Durée de l'essai 6 ans

Annexe 4 : Résumé du Protocole MESOPDT

Essai clinique randomisé de phase II évaluant un traitement multimodal incluant une pleurectomie/décortication étendue (eP/D), une thérapie photodynamique intra-opératoire et une chimiothérapie adjuvante dans le mésothéliome pleural malin

Investigateur : Pr Arnaud Scherpereel - CHRU de Lille

Calcul du nombre de sujets nécessaire : 90 (45 patients dans chaque groupe)

Critère de jugement principal

Survie sans progression dans les deux groupes étudiés (traitement multimodal avec ou sans PDT)

Critères de jugement secondaires

Toxicité du traitement multimodal, survie globale, survie sans progression, qualité de vie des patients avant et après le traitement (questionnaire EORTC QLQ-C30).

Critères d'inclusion

- Patient présentant un mésothéliome pleural malin épithélioïde (MPM) prouvé histologiquement avant la chirurgie.
- Age : 18 à 75 ans
- Pas d'extension tumorale au poumon controlatéral, au médiastin, au péritoine ou au myocarde (< T4). Envahissement ganglionnaire médiastinal \leq N2. Pas de métastases (M0).
- Performans status OMS 0-1.
- Patient éligible pour la chirurgie et la chimiothérapie (cisplatine - pemetrexed).
- Signature d'un consentement éclairé avant inclusion et randomisation.

Critères d'exclusion

- Sous-type histologique autre que épithélioïde.
- N2 tumoral, N3 et/ou M1
- Chimiothérapie néoadjuvante pour le mésothéliome
- Antécédent de radiothérapie pour le thorax, le cou, ou la partie supérieure de l'abdomen
- Cancer traité dans les 5 ans précédents l'inclusion (sauf carcinome baso-cellulaire ou carcinome in situ du col utérin)
- Contre-indication à la chirurgie ou à la chimiothérapie (cisplatine - pemetrexed)
- Grossesse

- Contre-indication au porfimer sodium : porphyrie ou hypersensibilité connue aux porphyrines, insuffisance hépatocellulaire, fistule oeso-trachéale ou oeso-bronchique, érosions vasculaire suspectée faisant craindre une hémorragie massive.

Protocole de thérapie photodynamique per-opératoire et prise en charge post-opératoire

- Chaque patient doit recevoir une injection de porfimer sodium (2mg/kg), 24 heures avant la chirurgie (injection IV sur 3-5 minutes). Une protection cutanée contre la lumière sera débutée dès l'administration puis pendant quatre semaines.
- Après résection macroscopiquement complète, le chirurgien thoracique disposera 7 sondes au minimum dans la cavité pleurale d'assurer la dosimétrie et le monitoring précis de l'illumination. L'illumination sera assurée par le dispositif développé par l'unité INSERM U703. Il est attendu d'observer une illumination de la cavité de meilleure qualité, plus homogène et reproductible, en lumière rouge visible (longueur d'onde 630 nm).
- Les soins post-opératoires prendront en considération les précautions liées l'exposition à la lumière, l'état nutritionnel, la nécessité d'une réhydratation adaptée dans la période post-opératoire immédiate.

Effets secondaires du porfimer sodium

- Eviter l'exposition à la lumière du soleil et à l'éclairage d'intérieur de forte intensité.

Photosensibilité

Tous les patients recevant du porfimer sodium seront photosensibilisés et doivent éviter l'exposition de la peau et des yeux au soleil pour au minimum 30 jours. Certains patients sont photosensibles pendant plus de 90 jours. Ce phénomène est lié à la persistance de photosensibilisateurs au niveau cutané. L'exposition à une lumière ambiante d'intérieure est bénéfique car elle permet au photosensibilisateur de s'inactiver progressivement. L'exposition à la lumière du soleil doit être progressive après évaluation de la réaction sur une faible surface cutanée exposée. Les crèmes solaires de protection aux UV ne sont d'aucune protection car la photoactivation est déterminée par l'exposition à la lumière visible.

Sensibilité oculaire

Un inconfort oculaire a été décrit chez les patients ayant reçu du Photofrin. Les patients doivent porter pendant 30 jours des lunettes de soleil avec une transmission de lumière moyenne < 4%.

Interaction médicamenteuse

Aucune étude d'interaction n'a été conduite avec le porfimer sodium. Il est possible que l'association à d'autres médicaments photosensibilisants (tétracyclines, sulphonamides, phénothiazines, sulphonylureas, thiazide diuretics, griseofulvin, ...) puisse majorer l'effet de la réaction.

AUTEUR : AZAÏS Henri

Date de Soutenance : 2 juillet 2014

Titre de la Thèse : Quelles perspectives pour la thérapie photodynamique prophylactique des métastases péritonéales d'origine ovarienne ?

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : Thèse d'exercice

DES + spécialité : Gynécologie-Obstétrique

Mots-clés : Cancer de l'ovaire - Métastases péritonéales - Thérapie photodynamique - Thérapie ciblée Récepteur au folate FR α

Quelles perspectives pour la thérapie photodynamique prophylactique des métastases péritonéales d'origine ovarienne ?

Souvent découvert à un stade avancé, le cancer de l'ovaire évolue vers la carcinose péritonéale qui correspond à l'envahissement de la séreuse par de multiples implants tumoraux. Le traitement repose sur l'association d'une chimiothérapie et d'une chirurgie de cytoréduction tumorale qui doit être macroscopiquement complète pour apporter un bénéfice sur la survie des patientes. Malgré cette prise en charge, la fréquence élevée des récidives péritonéales impose de définir des stratégies thérapeutiques complémentaires pour le traitement des foyers microscopiques. La chirurgie n'assure en effet l'exérèse que des lésions visibles, et l'efficacité de la chimiothérapie, systémique ou intrapéritonéale, est limitée par l'apparition de chimiorésistance.

La thérapie photodynamique (PDT) intrapéritonéale permet d'induire la nécrose de la cellule-cible par l'activation d'un photosensibilisateur (PS) exposé à une lumière de longueur d'onde adaptée. Cette technique est particulièrement indiquée pour le traitement de lésions superficielles sur surface étendue. L'objet de ce travail est de faire le point sur l'état actuel des connaissances dans cette indication afin de définir le cadre scientifique préalable à la rédaction d'un protocole de recherche clinique pertinent.

Les données provenant d'études précliniques et cliniques soulignent la nécessité de disposer d'un PS spécifique pour améliorer la tolérance de la procédure, et d'un protocole d'illumination et de monitoring adapté aux difficultés inhérentes à l'anatomie de la cavité péritonéale. Le développement d'un PS couplé à une molécule d'adressage spécifique des cancers épithéliaux ovariens et de dispositifs d'illumination innovants font de la PDT une thérapie ciblée qui pourrait assurer le traitement des lésions non visibles.

La destruction prophylactique des micrométastases péritonéales par PDT ciblée, en complément de l'exérèse chirurgicale macroscopique, est une hypothèse thérapeutique enthousiasmante pouvant diminuer le taux de récurrence péritonéale des cancers ovariens.

Composition du Jury :

Président :

Monsieur le Professeur Philippe Deruelle

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Laurent Mortier

Monsieur le Professeur Pierre Collinet

Monsieur le Professeur Serge Mordon

Monsieur le Docteur Eric Leblanc