




Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
www.em-consulte.com



## MISE AU POINT

# Principes et applications thérapeutiques de la photothérapie dynamique<sup>☆</sup>

## Photodynamic therapy: Principles and therapeutic indications

H. Ficheux

*CIT Miserey, BP 563, 27005 Évreux cedex, France*

Disponible sur Internet le 13 décembre 2008

### MOTS CLÉS

Photothérapie dynamique ;  
Porphyrines ;  
Lasers ;  
Oncologie ;  
Photosensibilisants

### KEYWORDS

Photodynamic therapy;  
Porphyrins;

**Résumé** La photothérapie dynamique consiste à détruire un tissu d'origine tumorale ou non tumorale par l'action conjointe d'une molécule photosensibilisante et d'une illumination par une source laser. Ce concept simple a néanmoins demandé de très nombreuses années pour mettre en œuvre des traitements de routine utilisant photosensibilisants et doses de lumière de manière optimale. Les travaux de recherche en synthèse chimique ont permis d'obtenir des molécules dérivées, notamment des porphyrines et de la bactériochlorophylle, utilisant des plages spectrales qui évitent la diminution de l'absorption de la lumière par des molécules endogènes, ce qui conduit une pénétration lumineuse tissulaire plus profonde. Les temps de demi-vie courts permettent une plus grande souplesse de traitement. Parallèlement, les progrès dans la technologie de la lumière au niveau des sources lasers et des fibres optiques permettent de proposer des solutions thérapeutiques dans de nombreuses pathologies. Les premières applications ont vu le jour dans les domaines des cancers pulmonaires, digestifs et urologiques. Enfin, c'est en ophtalmologie que les succès les plus marquants sont enregistrés par cette technique avec le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. De nouvelles approches continuent d'être explorées.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Summary** Photodynamic therapy consists in destroying a tumoral or a non tumoral tissue by the effect of both a photosensitizing molecule and a laser light. This simple concept has needed numerous years in order to be used in routine treatments with both photosensitizers and laser light delivered optimally. Researches in chemistry lead to new porphyrin and bacteriochlorophyll derivatives which alleviate the decrease of light absorption by endogenous molecules and in

<sup>☆</sup> Travail présenté le 24 septembre 2008 à l'Académie nationale de pharmacie.  
Adresse e-mail : [herve.ficheux@citox.com](mailto:herve.ficheux@citox.com).

Lasers;  
Oncology;  
Photosensitizers

consequence allow a deeper light penetration. Short half-life of these compounds allows an easier treatment monitoring.

In parallel, improvements in both laser technology and fibers allow new indications in various pathologies. First applications took place in treatment of respiratory, digestive and urologic cancers. The biggest success to date is recorded in ophthalmology with the treatment of age related macular degeneration. New approaches are explored and clinical studies are ongoing.

© 2008 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

Le principe de la photothérapie dynamique, s'il est simple à énoncer, masque une réalité beaucoup plus complexe. Il s'agit de détruire un tissu d'origine tumorale ou non tumorale par l'action conjointe d'une molécule photosensibilisante et d'une illumination par une source laser.

Ce genre de technique demande de réunir deux éléments :

- une molécule photosensibilisante ayant des propriétés physicochimiques optimales pour l'indication recherchée et une source laser avec des fibres adaptées pour transporter la lumière à l'endroit voulu ;
- de plus, une connaissance de la pharmacocinétique de la molécule est indispensable, car c'est d'elle que dépend, en grande partie, le protocole d'illumination.

Nous nous proposons d'analyser tout d'abord, les principes généraux qui régissent la photothérapie dynamique, puis les propriétés pharmacocinétiques qui conditionnent le protocole d'illumination et ensuite les données non cliniques que nous devons connaître avant d'évoquer les applications thérapeutiques.

## Principes généraux de la photothérapie dynamique

Le concept de destruction d'un tissu par la combinaison photosensibilisant/lumière n'est pas récent puisque les premières applications ont été décrites par Raab [1], Tappeiner et Jesonek [2], il y a plus de 100 ans.

Il a ensuite fallu attendre les années 1960 [3] puis les années 1970 pour que l'équipe de Dougherty et al. [4] aux États-Unis fassent connaître un dérivé de l'hématoporphyrine, première molécule à obtenir son autorisation de mise sur le marché et connue sous le nom commercial de Photofrin®. Quelles que soient les molécules, le principe de base reste le même et dépend de trois éléments majeurs :

- une molécule de photosensibilisant ;
- une source lumineuse délivrant une longueur d'onde appropriée ;
- la présence d'oxygène, indispensable pour créer des entités réactives (*reactive oxygen species*, ROS).

La photothérapie dynamique est un excellent exemple de la mise à profit d'une activité toxique généralement redoutée qu'est la formation d'espèces oxygénées réactives.

Ainsi, sont intimement mêlés des phénomènes physiques (interaction de la lumière avec la molécule), des phéno-

mènes chimiques (production d'entités réactives ROS) et des phénomènes biologiques (destruction des tissus).

## Propriétés physicochimiques d'un photosensibilisant

Un avantage majeur de la photothérapie dynamique est de faire appel à des molécules possédant une très faible toxicité systémique et locale, le produit étant injecté le plus souvent par voie intraveineuse. Les traitements peuvent être répétés sans être gêné par des problèmes d'accumulation. De plus, un photosensibilisant doit répondre sur le plan physicochimique à un certain nombre de propriétés exposées ci-dessous :

### Propriétés spectrales

La profondeur de pénétration de la lumière dans un tissu biologique va dépendre de la longueur d'onde du rayonnement utilisé et de la nature du tissu. Selon la richesse du tissu en molécules susceptibles d'absorber la lumière incidente (hémoglobine, mélanine...), le rayonnement incident verra sa course plus ou moins diminuée. Une molécule de photosensibilisant devra donc posséder un spectre d'absorption dont les pics seront aussi éloignés que possible des bandes d'absorption des différentes molécules biologiques, en particulier de l'hémoglobine (Fig. 1). De nombreuses modifications chimiques ont été proposées à différents niveaux, métal, cycle, chaîne aliphatique, afin de déplacer le spectre d'absorption vers les grandes longueurs d'ondes sur les premières molécules structure porphyrine (Fig. 2). C'est le cas, notamment des dérivés de la bacteriochlorophylle [5], les structures chimiques seront présentées dans le chapitre pharmacocinétique.

### Coefficient d'extinction molaire

Un photosensibilisant doit présenter en plus de l'aspect qualitatif de son spectre d'absorption, un coefficient d'extinction molaire élevé dans la bande utilisée pour l'excitation. Ce paramètre qui caractérise l'intensité de l'absorption lumineuse par une molécule est directement corrélé au pouvoir photosensibilisant de la molécule. Ainsi, plus ce coefficient sera élevé et plus la dose efficace sera faible.

### Hydrosolubilité/Liposolubilité

La polarité de la molécule utilisée en photothérapie dynamique oriente de manière extrêmement importante son efficacité photobiologique par le biais de sa distribution

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2478419>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2478419>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)