# UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE: 2016 THESE 2016 TOU3 2056

# **THESE**

#### POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

#### **GALIERE THIBAUT**

# LA PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE : PRINCIPE ET APPLICATIONS

Vendredi 1er Juillet 2016

Directeur de thèse : SOUCHARD Jean-Pierre

#### **JURY**

Président : SOUCHARD Jean-Pierre 1er assesseur : MARCEL Bénédicte 2ème assesseur : MARCEL Olivier 3ème assesseur : LEGER Frédéric



#### PERSONNEL ENSEIGNANT de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier au 1<sup>er</sup> octobre 2015

#### Professeurs Émérites

M. BASTIDE R Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J Chimie Thérapeutique

M. CAMPISTRON G Physiologie
M. CHAVANT L Mycologie
Mme FOURASTÉ I Pharmacognosie
M. MOULIS C Pharmacognosie
M. ROUGE P Biologie Cellulaire

#### Professeurs des Universités

#### Hospitalo-Universitaires

Pharmacologie

Biochimie

M. HOUIN G Pharmacologie M. PARINI A Physiologie M. PASQUIER C (Doyen) Bactériologie - Virologie Mme ROQUES C Bactériologie - Virologie Mme ROUSSIN A Pharmacologie Mme SALLERIN B Pharmacie Clinique M. SIÉ P Hématologie M. VALENTIN A Parasitologie

M. CHATELUT E

M. FAVRE G

#### Universitaires

Mme BARRE A Biologie Mme BAZIARD G Chimie pharmaceutique Mme BENDERBOUS S Mathématiques - Biostat. M. BENOIST H Immunologie Mme BERNARDES-GÉNISSON V Chimie thérapeutique Mme COUDERC B Biochimie M. CUSSAC D (Vice-Doyen) Physiologie Mme DOISNEAU-SIXOU S Biochimie M. FABRE N Pharmacognosie Pharmacologie M. GAIRIN J-E Mme MULLER-STAUMONT C Toxicologie - Sémiologie Mme NEPVEU F Chimie analytique M. SALLES B Toxicologie M. SÉGUI B Biologie Cellulaire M. SOUCHARD J-P Chimie analytique Mme TABOULET F Droit Pharmaceutique M. VERHAEGHE P Chimie Thérapeutique

#### Maîtres de Conférences des Universités

#### Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P Mme GANDIA-MAILLY P (\*) Mme JUILLARD-CONDAT B M. PUISSET F

Mme SÉRONIE-VIVIEN S Mme THOMAS F Pharmacie Clinique Pharmacologie Droit Pharmaceutique Pharmacie Clinique Biochimie Pharmacologie

#### Universitaires

Mme ARÉLLANO C. (\*) Chimie Thérapeutique Mme AUTHIER H Parasitologie M. BERGÉ M. (\*) Bactériologie - Virologie Mme BON C Biophysique M. BOUAJILA J (\*) Chimie analytique Toxicologie - Sémiologie Mme BOUTET E M. BROUILLET F Pharmacie Galénique Mme CABOU C Physiologie Pharmacie Galénique Mme CAZALBOU S (\*) Mme CHAPUY-REGAUD S Bactériologie - Virologie Mme COSTE A (\*) Parasitologie

M. DELCOURT N Biochimie

Mme DERAEVE CChimie ThérapeutiqueMme ÉCHINARD-DOUIN VPhysiologie

Mme EL GARAH F Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S Chimie Pharmaceutique

Mme FALLONE FToxicologieMme FERNANDEZ-VIDAL AToxicologie

Mme GIROD-FULLANA S (\*)

Mme HALOVA-LAJOIE B

Mme JOUANJUS E

Pharmaceutique

Pharmacologie

Mme LAJOIE-MAZENC I Biochimie

Mme LEFEVRE L Physiologie

Mme LE LAMER A-C Pharmacognosie

M. LEMARIE A Biochimie

M. MARTI G Pharmacognosie

Mme MIREY G (\*) Toxicologie

Mme MIREY G (\*)

Mme MONTFERRAN S

M. OLICHON A

M. PERE D

Mme PORTHE G

Hoxicologie

Biochimie

Pharmacognosie

Immunologie

Mme PORTHE G Immunologie

Mme REYBIER-VUATTOUX K (\*) Chimie Analytique

M. SAINTE-MARIE Y Physiologie

M. STIGLIANI J-L Chimie Pharmaceutique

M. SUDOR J Chimie Analytique

Mme TERRISSE A-D Hématologie

Mme TOURRETTE A Pharmacie Galénique

Mme VANSTEELANDT M Pharmacognosie

Mme WHITE-KONING M Mathématiques

#### **Enseignants non titulaires**

#### **Assistants Hospitalo-Universitaires**

Mme COOL C Physiologie
Mme FONTAN C Biophysique
Mme KELLER L Biochimie

Mme PALUDETTO M.N (\*\*)

M. PÉRES M.

Immunologie

Mme ROUCH L

Mme ROUZAUD-LABORDE C

Pharmacie Clinique

(\*\*) Nomination au 1er novembre 2015

<sup>(\*)</sup> titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

# SERMENT DES APOTHICAIRES :

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

# **Remerciements:**

Je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont aidé et soutenu pendant mon parcours universitaire jusqu'à la rédaction et la soutenance de cette présente thèse.

J'adresse mes remerciements aux personnels enseignants et administratifs de l'université Toulouse III Paul Sabatier et particulièrement à ceux de la faculté de pharmacie de Toulouse.

Je remercie profondément mon directeur de thèse le professeur Jean-Pierre Souchard pour sa patience, sa sympathie et son soutien.

J'exprime ma gratitude à l'ensemble des membres du jury présents ce jour : aux Dr Marcel Olivier, Dr Léger Frédéric et Dr Marcel Bénédicte.

Je remercie chaleureusement tous mes amis pour leur soutien, un immense merci pour toutes ces années à Antoine, Stéphanie, Arnaud, Sandra, Olivier, Bénédicte, Frédéric, Lionel, Corinne, Jérôme... merci à leurs familles et à tous mes proches.

Enfin je dédie ce travail à ma famille : mes parents Robert et Christiane, à mon frère Mathieu et à ma compagne Claire ainsi que sa famille... merci pour leur soutien, leur patience et leurs encouragements.

# Liste des abréviations :

5-ALA: Acide 5-AminoLévulinique

AMM : Autorisation de mise sur le marché

CI: Conversion Interne

CIS: Conversion Inter-Systèmes

CNRS: Centre National de la Recherche Scientifique

Hp: Hématoporphyrine

HpD : Dérivé de l'Hématoporphyrine

<sup>1</sup>0<sub>2</sub>: Oxygène singulet

<sup>3</sup>0<sub>2</sub>: Oxygène triplet

PDT: "Photodynamic therapy" (Photothérapie Dynamique)

PCT: Photochimiothérapie

PII: "Photofrin II"

PpIX : ProtoPorphyrine IX

PS: PhotoSensibilisateur

Sens: PhotoSENSibilisateur

 $S_0$ : état singulet fondamental

S<sub>1,2,...N</sub>: état singulet excité

T<sub>1,2,...,N</sub>: état triplet

# Table des matières :

Personnel enseignant	
Serment des Apothicaires	
Remerciements	
Liste des abréviations Table des matières	
Table des maderes	
Chapitre I: Introduction et historique	9
<u>1-Introduction</u> 1	Λ
2-Photothérapie dynamique1	
3-Antiquité et empirisme1	2
<u>4-Travaux parallèles</u> 12	2
5-Découverte au XXème siècle1	3
6-Les années 1970 et la Photothérapie dynamique moderne	
7-La commercialisation et la PDT actuelle1	
1-La Commerciansation et la FDT actuelle	_
Chanitra II : Principas de hase de la Photothéranie	
Chapitre II : Principes de base de la Photothérapie	_
<u>Dynamique</u> 1	5
1-Rappels chimiques et radicaux libres1	6
1.1-Rappels physiques/chimie1	
1.1.1-particules subatomiques : neutrons/protons/électrons	16
1.1.2-structure atomique1	18
1.1.3-structure moléculaire2	21
<u>1.2-ROS</u> 2	
<u>1.2.1-définition</u>	
1.2.2-structure chimique2	23
1.2.3-propriétés/particularités/instabilité2	24
2-Lumière et Spectroscopie2	25
2.1-Rappels des spectroscopie2	25
2.1.1-états électroniques et niveaux2	25
2.1.2-états de vibration/rotation et niveaux2	
2.1.3-changement d'état = les transitions	
<u>2.2-Absorption</u> 2	
2.3-Transitions radiatives2	
2.4-Transitions non radiatives	30
3-Les photosensibilisateurs = porphyrines3	1
3.1-Généralités3	
3.2-La Protoporphyrine IX3	
3.3-Synthèse biologique des porphyrines3	

4-Reactions de photooxydations = production des ROS	36
4.1-Etape n°1	37
<u>4.2-Etape n°2</u>	
4.2.1-Réaction de type I	
4.2.2- Réaction de type II	39
5-Mécanismes de photo-destruction cellulaire	<b>41</b>
5.1-Rôle de l'Oxygène singulet	
5.2-Mécanismes directs	
5.3-Mécanismes indirects	
Chapitre III: Les Photosensiblisateurs et leurs	
applications	<b>4</b> 7
<u>uppnoutions</u>	1
1-Introduction	48
<u></u>	
2-Les Photosensibilisateurs de 1ère génération	49
<u> 3-Les Photosensibilisateurs de 2ème génération</u>	52
3.1-L'acide 5-aminolévulinique (5-ALA)	
3.2-La méthyl aminolévulinate (MAL) -Metvixia	53
3.3-La méso-tétrahydroxyphénylchlorine (m-THPC) – Foscan	54
<u> 3.4-Le dérivé monoacide de la benzoporphine (BPD-MA) -Visudyne.</u>	
<u>3.5-L'étiopurpurine d'étain (SnET2) - Purlytin</u>	
3.6-La mono-L-aspartyl chlorine e6 ou Talaporfin -Npe6	
3.7-Les phtalocyanines	
3.8-Les Texaphyrines	
3.8.1-La texaphyrine de lutétium- Lutex ou Lutrin 3.8.2-La texaphyrine de lutétium ou Motexafin lutetium – Antrin	
3.8.3-La texaphyrine de lutetium ou Motexam lutetium – Antim 3.8.3-La texaphyrine de gadolinium ou Motexafin gadolinium – Xcytrin	
<u> 4-Les Photosensibilisateurs de 3ème génération</u>	63
Chapitre IV: La PDT en France et Conclusion	64
<del>-</del>	
1-Les médicaments de PDT présents en officine	65
<u>2-Les médicaments de PDT présents à l'hôpital</u>	67
3-Cas particuliers	
4-Conclusion	70
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	•
Diblicarophic	74
Bibliographie	
Annexes	79

# Chapitre I: Introduction et historique

- 1-Introduction
- 2-Photothérapie dynamique
- 3-Antiquité et empirisme
- 4-Travaux parallèles
- 5-Découverte au XXème siècle
- 6-Les années 1970 et la Photothérapie dynamique

# **moderne**

7-La commercialisation et la PDT actuelle

# **1-Introduction:**

La <u>Photothérapie Dynamique</u>, aujourd'hui mondialement connue sous l'abréviation <u>PDT</u> pour PhotoDynamic Therapy est une technique utilisée dans de nombreux pays avec une multitude d'applications cliniques, en particulier pour traiter différentes tumeurs et affections en cancérologie, dermatologie, ophtalmologie etc...

Le mode d'action de la photothérapie dynamique repose sur 3 facteurs principaux: des molécules réactives photosensibles, de la lumière à une certaine longueur d'onde et l'oxygène cellulaire.

La technique consiste à appliquer en externe ou plus souvent à injecter des molécules photosensibles qui ont une affinité particulière avec certaines tumeurs et donc se concentrent à ce niveau.

Ensuite on irradie la zone à traiter avec une lumière à une longueur d'onde spécifique, ce qui active localement les molécules photosensibles. Ainsi grâce à ces molécules et l'oxygène cellulaire on produit des espèces réactives (ROS=Reactive Oxygen Species) des radicaux libres oxygénés qui provoquent alors des dégâts localisés dans les cellules tumorales ciblées.

Cette technique a été découverte dans l'antiquité mais développée jusqu'à aujourd'hui grâce à des travaux « pionniers » au début du XXème siècle puis lors d'une deuxième phase importante de recherche dans les années 1970.

Enfin vers la fin des années 1990 avec la commercialisation des molécules réactives la photothérapie dynamique entre dans une phase clinique et la pratique de cette technique se répand de plus en plus jusqu'à aujourd'hui avec de nombreuses applications.

De part sa nature non-invasive avec une action très localisée et les nombreux progrès scientifiques sur les molécules photosensibilisantes, cette technique est encore en plein développement.

# 2-Photothérapie dynamique:

La photothérapie dynamique est à distinguer d'autres techniques assez proches par la dénomination mais dont les modes d'action ou mécanismes sont un peu différents.

Il faut surtout la différencier de la <u>Luminothérapie</u> qui est une technique utilisant la lumière naturelle sans UV ni infrarouge pour traiter des dépressions et d'autres syndromes par un rééquilibrage hormonal impliquant la mélatonine.

On peut aussi faire la différence avec la <u>Photothérapie simple</u> qui utilise la lumière seule comme mécanisme d'action en combinaison avec des molécules photosensibles endogènes (présentes dans le corps) alors que la PDT utilise de même la lumière, l'oxygène cellulaire mais des molécules photosensibles exogènes appliquées ou injectées (ce qui permet des actions plus localisées et plus réactives).

L'appellation photothérapie dynamique (PhotoDynamic Therapy = PDT) a été de nombreuses fois critiquée pour son risque de confusion avec d'autres techniques ainsi que pour le terme obscur de « dynamique » présent dans son nom.

Il y a eu quelques tentatives pour la renommer par exemple en PCT pour PhotoChemo Therapy qui a l'avantage de mieux rendre compte de son mécanisme. Mais en définitive toutes ces tentatives échouent face à l'appellation historique et aujourd'hui le terme de <u>PhotoThérapie Dynamique</u> ou <u>PDT</u> pour <u>PhotoDynamic Therapy</u> est le nom communément admis dans toute la communauté scientifique.

# 3-Antiquité et empirisme:

La photothérapie dans sa forme ancestrale est apparue au cours de l'histoire de façon empirique dans les civilisations chinoises, indiennes, égyptiennes et grecques.

La photothérapie simple sans drogue était pratiquée principalement en utilisant les effets bénéfiques de la lumière du soleil, par exemple en prévention de certaines affections cutanées.

En Inde et en Égypte antique sont apparus les premiers exemples de photothérapie dynamique (PDT). En effet les indiens utilisaient déjà les graines d'une plante *Psoralea corylifolia* et les égyptiens *Amni majus* une autre plante poussant sur les rives du Nil, toutes deux contenaient certaines substances naturelles: les psoralènes qui réagissant aux UV de la lumière solaire parvenaient à traiter des vitiligos et psoriasis. C'est la découverte précoce de la PUVA-thérapie moderne qui est une forme particulière de photothérapie dynamique.

La théorie et le principe de la PDT ainsi que des molécules photosensibilisantes pour traiter certaines maladies étaient donc déjà connus de manière empirique depuis environ 4000 ans.

Malgré cette découverte précoce, il n'y eut que très peu de progrès pour l'utilisation de ces techniques jusqu'aux années 1970.

# 4-Travaux parallèles:

La découverte de la technique moderne de photothérapie dynamique a été rendue possible grâce à certaines avancées sur des techniques et découvertes parallèles en chimie et physique.

Parmi les découvertes importantes menant à la naissance de la PDT, on peut citer les travaux au XIXème siècle sur les porphyrines de Scherer qui synthétise pour la 1ère fois l'hématoporphyrine en 1841.

Après la synthèse de cette molécule suivent l'étude du spectre de cette molécule et sa description par Thudicum et Hoppe-Seyler dans les années 1870.

Cette molécule et ses dérivés sont très importants car ce seront les précurseurs des molécules photosensibilisantes (=photosensitizers) utilisées en photothérapie dynamique par la suite.

Parallèlement à ces travaux sur les molécules chimiques, des progrès seront aussi effectués concernant un autre facteur: la lumière et son interaction avec les tissus et certaines molécules.

On peut ainsi mentionner l'usage de la lumière du soleil de la Grèce antique jusqu'à l'essor de l'héliothérapie au XVIIIème siècle.

Le danois Niels Finsen remporte le prix Nobel en 1903 pour son travail sur la photothérapie simple, avec l'utilisation de la lumière pour traiter le lupus vulgaris, développant ainsi encore plus la photobiologie et la photothérapie.

Toutes ces recherches et découvertes dans des domaines proches concourent à la découverte finale des mécanismes de la photothérapie dynamique.

# 5-Découverte au XXème siècle:

Enfin toute cette évolution scientifique mène à la naissance de la photothérapie dynamique au début du XXème siècle (1903-1905) par l'équipe du professeur allemand Hermann von Tappeiner, directeur de l'institut pharmacologique de Munich, avec les premiers essais d'application de la photothérapie dynamique pour traiter certaines tumeurs et maladies de la peau.

Ainsi Oscar Raab, un étudiant du professeur von Tappeiner est l'un de ces pionniers de la photothérapie dynamique en observant et analysant pour la 1ère fois lors d'une expérience l'impact de la lumière dans les effets toxiques de l'acridine sur des bactéries.

Cette équipe après la première découverte a fait de nombreux travaux en photobiologie sur la photosensibilisation, elle a aussi démontré l'importance de l'oxygène dans le mécanisme d'action de la PDT.

Ce groupe est aussi le premier à appliquer le terme photodynamique « photodynamic action » à ces découvertes, de là découle l'appellation moderne « photodynamic therapy » (=PDT), en français la <u>Photothérapie Dynamique</u>.

# 6-Les années 1970 et la photothérapie dynamique moderne:

Après une première phase de découverte au début du XXème siècle, la photothérapie dynamique voit un nouvel essor dans les années 1970 pour entrer dans l'ère moderne de la PDT.

Dougherty et ses assistants (chercheurs du Roswell Park Memorial Cancer Institute de Buffalo) travaillent principalement sur des dérivés de l'hématoporphyrine (HematoPorphyrin Derivates = HPD) et parviennent à purifier ces molécules HPD pour créer le Photofrin, une molécule photosensibilisante très importante dans l'histoire de la PDT et encore aujourd'hui très répandue en utilisation clinique.

A partir de cette période et après les premières difficultés pour purifier l'HPD, les découvertes de nouvelles molécules photosensibilisantes (=photosensitizers) vont s'enchainer sur plusieurs générations de produits jusqu'à aujourd'hui pour gagner en ciblage et efficacité.

# 7-La commercialisation et la PDT actuelle:

A partir des années 1990, après toutes les phases d'évaluation clinique les premiers photosensitizers sont enfin produits en masse et commercialisés, ainsi le Photofrin reçoit son autorisation de mise sur le marché (AMM) au Canada en 1993, ensuite en Hollande, au Japon, aux USA enfin en France en 1996 suivis par le reste des pays des pays européens.

Après cette première commercialisation, l'utilisation de la photothérapie dynamique se répand dans le monde occidental et de nombreuses molécules apparaissent sur le marché au début des années 2000 avec par exemple en Europe la Visudyne en 2000, le Levulan, le Metvix et le Foscan en 2001.

# Chapitre II : Principes de base de la Photothérapie Dynamique (PDT)

La technique de Photothérapie dynamique s'appuient principalement sur 3 éléments que nous allons développer par la suite :

- -les dérivés réactifs de l'oxygène communément appelés ROS pour Reactive Oxygen Species qui sont produits par l'interaction de 2 facteurs :
  - -la lumière
  - -les molécules photosensibles = Photosensitizers en anglais.
  - 1-Rappels chimiques et radicaux libres
  - 2-Lumière et spectroscopie
  - <u>3-Les photosensibilisateurs = porphyrines</u>
  - 4-Réactions de photooxydations = production des ROS
  - 5-Mécanismes de photo-destruction cellulaire

# 1-Rappels chimiques et radicaux libres :

## 1.1-Rappels physiques/chimie:

Pour bien comprendre cette thèse, il faut introduire et clarifier la notion de radical libre, pour cela nous devons aussi rappeler quelques notions de base de physique et chimie.

Les termes « radicaux libres », « anti-radicalaire » etc... sont de plus en plus souvent communément employés par l'industrie pharmaceutique et même par le grand public.

Par exemple dans des publicités pour la promotion de crèmes de beauté avec l'effet d'un co-enzymes anti-radicalaire ou dans des articles sur la nutrition mentionnant les radicaux libres.

Il faut toutefois préciser la définition scientifique de radical libre et donc ainsi revenir sur quelques notions de physique nucléaire.

Nous allons donc commencer par le rappel dans l'ordre :

- -des particules subatomiques
- -des atomes
- -des molécules

pour arriver à la notion d'état ionique suivi de l'état radicalaire et donc des radicaux libres oxygénés = ROS Reactive Oxygen Species ou dérivés réactifs de l'oxygène en français.

# 1.1.1-particules subatomiques : neutrons/protons/électrons

Tout d'abord nous allons rappeler les définitions physiques et chimiques de base des particules entrant dans la composition des atomes et des molécules, cela nous permettra de mieux appréhender par la suite les notions de radicaux libres et ROS.

#### 1.1.1.1-les nucléons :

Les nucléons sont les particules subatomiques qui constituent le noyau des atomes. Ce sont les <u>protons</u> et les <u>neutrons</u>, ils sont composés eux-même de particules encore plus petites les quarks up et down.

<u>Le proton (= p)</u> est une particule élémentaire de masse 1,672x10<sup>-27</sup> kg <u>chargée positivement</u> 1,6X10<sup>-19</sup> coulomb, c'est un constituant stable de la matière.

Il entre dans la composition du noyau atomique et est toujours présent en tant que constituant de base.

Le nombre des protons définit le numéro atomique de l'élément chimique.

<u>Le neutron (= n)</u> est une particule élémentaire de masse 1,675x10<sup>-27</sup> kg <u>électriquement neutre</u>, à l'état libre il est instable et se transforme en un proton et un électron.

Avec le proton il entre dans la composition du noyau des atomes mais n'est pas toujours présent, par exemple il est absent du noyau de l'atome d'Hydrogène qui est alors composé d'un proton seul.

#### 1.1.1.2-les électrons :

<u>L'électron (= e<sup>-</sup>)</u> est une particule de la famille des leptons (particule fondamentale qui ne peut être divisée en particules plus petites) entrant dans la composition des atomes, il est de taille infime de l'ordre de 10<sup>-18</sup> m et de masse 9,11X10<sup>-31</sup>kg.

Il est de plus <u>chargé négativement</u> −1,6X10<sup>-19</sup> coulomb et possède un spin ½ (famille des fermions).

Cette particule gravite autour du noyau atomique composé par les nucléons c'est à dire les protons et les neutrons en formant un nuage électronique, le nombre d'électrons en temps normal (état stable de l'atome) est égal à celui des protons du noyau de l'élément, voir l'exemple de l'atome d'Hydrogène dans le paragraphe sur l'atome.

## 1.1.1.3-récapitulatif:

proton = p charge= +1 noyau neutron = n charge= 0 noyau électron = e charge= -1

#### 1.1.2-structure atomique:

Un atome est composé d'un noyau central et de couches d'électrons l'entourant.

#### <u>1.1.2.1-le noyau :</u>

Le noyau atomique est un assemblage de nucléons : les protons (particules chargées positivement) et les neutrons (particules non chargées).

Un élément X (nucléide) est caractérisé par la structure de son noyau décrite par 2 nombres :

- 1. Z : le nombre de charge = nombre de protons du noyau
- 2. A : le nombre de masse = Z+N nombre de protons+neutrons (N étant le nombre de neutrons du noyau) donc il sera noté: <sup>Z</sup><sub>4</sub>X

Exemple 1 : Hydrogène 1<sup>er</sup> élément du tableau périodique Le noyau de l'atome d'Hydrogène possède seulement 1 proton sans neutron donc Z=1 et N=0.

L'hydrogène sera alors décrit par un nombre de charge Z=1 et un nombre de masse A=1+0=1. L'atome d'Hydrogène est alors noté : ¦H

Exemple 2 : Hélium 2<sup>ème</sup> élément du tableau périodique Le noyau de l'atome d'Hélium possède 2 protons et 2 neutrons. Son nombre de charge Z est égal à 2 et son nombre de masse A (2p+2n) est à 4 d'où: <sup>2</sup><sub>4</sub>He

Exemple 3 : Oxygène 8<sup>ème</sup> élément du tableau périodique Le noyau de l'atome d'Oxygène possède 8 protons et 8 neutrons. Il sera alors noté : 180

Il faut toutefois nuancer un peu ces valeurs, suivant la classification périodique = tableau de Mendeleïev le numéro de l'élément est définit par le nombre d'électrons (qui est égal au nombre de protons Z à l'état normal) et par la masse atomique 1,0079 pour l'Hydrogène et 15,9994 pour l'Oxygène par exemple.

Cf fig 1. et 2. les tableaux périodiques

#### 1.1.2.2-les électrons :

Le noyau (protons +/- neutrons) est entouré d'une ou plusieurs couches d'électrons qui gravitent autour.

Ces électrons notés e sont des corpuscules chargés électriquement induisant un champ magnétique par rotation(spin), ils sont habituellement (non systématique) réunis par paires (doublets) puis par couches.

Prenons de nouveau pour exemple la classification périodique, elle permet de définir les éléments ainsi que la structure de chaque atome.

Les éléments sont en effet classé par période=ligne, ils sont sur une même période si ils possèdent le même nombre de couches d'électrons. De plus les éléments d'une même colonne possèdent le même nombre d'électrons sur la couche externe.

Par exemple l'Hydrogène et l'Hélium sont sur la même ligne=la première période, ces éléments possèdent alors une seule couche d'électron : 1 e<sup>-</sup> pour H et 2 e<sup>-</sup> pour He.

Ainsi de suite, suivant le même principe on trouve l'Oxygène sur la 2<sup>ème</sup> période il possède donc 2 e<sup>-</sup> sur la couche interne (nombre maximal pour la 1<sup>ère</sup> couche) et 6 e<sup>-</sup> sur la couche externe (alors que le nombre maximal pour la 2<sup>ème</sup> couche est de 8 e<sup>-</sup>).

La relative stabilité des atomes est donc due à un équilibre des charges entre les particules du noyau les protons (électriquement chargés positivement) et les électrons (chargés négativement) à la périphérie du noyau.

#### опыть системы элементовъ.

#### основанной на наъ атомномъ въсъ и химическомъ сходствъ.

```
Ti - 50
                                Zr = 90
                                           ?-180.
                       V == 51
                               Nb- 94
                                         Ta- 182.
                               Mo= 96
                       Cr - 52
                                          W-186.
                                Rh-104,4 Pt= 197,1.
                      Mn = 55
                                          lr=198.
                       Fe = 56
                                Rn-104,4
                  NI - Co = 59
                                PI = 106,8 0-= 199.
 H = 1
                      Cu = 63,4 Ag = 108 Hg = 200.
      Be = 9,1 Mg = 24 Zn = 65,2 Cd = 112
       B= 11
               A1 = 27,1 ?-68
                                Ur=116
                                         Au - 197?
      C=12
               Si - 28
                        ?=70
                               Sn=118
      N=14
               P-31 As-75
                                          BI = 210?
                               Sb=122
      0 = 16
               5 - 32 Se - 79,4
                               Te=128?
      F-19
               Cl = 35,6 Br = 80
                                 1-127
Li = 7 Na = 23
               K=39 Rb=854
                               Cs=133
                                          TI - 204.
              Ca=40 Sr=87, Ba=137
                                         Pb = 207.
                ?-45 Ce-92
             ?Er=56 La=94
              ?Y1-60 Di-95
              ?ln - 75,6 Th = 118?
```

#### Д. Мекдальств

Figure 1. Tableau périodique original de Mendeleïev

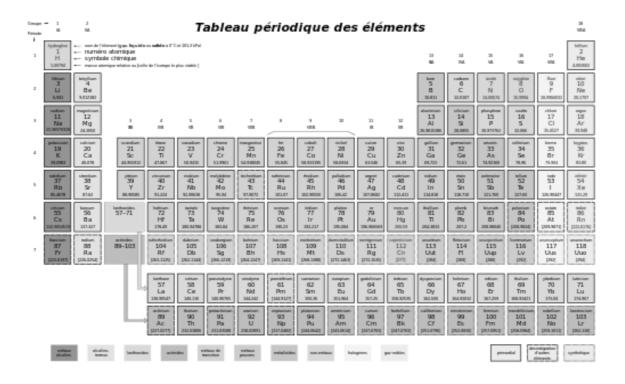


Figure 2. Tableau périodique moderne

#### 1.1.3-structure moléculaire :

Précédemment nous avons décrit la composition et structure des atomes, les éléments de base de la construction moléculaire.

Les molécules sont définies par la réunion de plusieurs atomes dans une structure qui peut être de simple à extrêmement complexe.

La notion de paires d'électrons ou doublet électronique est très importante pour la compréhension de la composition des molécules, c'est en effet l'une des bases des liaisons entre atomes.

En effet un doublet électronique est plus stable que 2 e isolés car l'appariement de 2 e de spin opposé permet l'annulation de leurs champs magnétiques réciproques.

Un atome avec un électron seul ou célibataire est très instable dans la nature et cherchera à former une molécule en accouplant son e célibataire avec un autre atome ayant lui même un e seul pour former des paires d'électrons beaucoup plus stable, ainsi peut se définir de façon simplifiée une liaison entre 2 atomes.

En effet les paires d'électrons entourant un atome sont soit liantes c'est à dire qu'elles participent à la liaison entre les atomes pour former des molécules, soit non-liantes ou libres.

## Prenons de nouveau l'exemple de l'Hydrogène et de l'Oxygène :

H avec un e<sup>-</sup> célibataire sur la couche externe cette situation est très instable.

O possède 8 e<sup>-</sup> avec 2 e<sup>-</sup> sur la couche interne plus proche du noyau donc moins favorable à une liaison et 6 e<sup>-</sup> sur la couche externe = 3 doublets électroniques.

Lors de la mise en présence de ces 2 éléments il y aura formation entre autre de molécules d'eau =  $H_2O$ .

Au niveau atomique l'électron de H cherche à s'accoupler avec un autre epour former un doublet.

Un des doublets externes de O se découple en 2 e<sup>-</sup> célibataires qui se lient chacun avec l'e<sup>-</sup> de H ainsi nous avons une molécule stable composé d'un O lié avec 2 H.

#### 1.1.3.1-état ionique :

Parfois les atomes du fait de la composition de leur couche externe électronique perdent ou gagnent des électrons (e-), cela induit une charge électrique de l'atome ou de la molécule qui sont alors dans un état instable. On appelle ces espèces chimiques chargées électriquement positivement ou négativement des ions.

Il existe alors 2 grandes catégories d'ions:

- <u>Les anions</u>: quand les électrons sont sur-numéraires par rapport aux protons d'où une entité chargée négativement.
- <u>Les cations</u>: quand les électrons sont sous-numéraires ce qui conduit à une entité chargée positivement.

#### Exemple 1: état ionique du Sodium Na / cation Na+

Le Sodium Na possède en tout 11 e<sup>-</sup> = 2 e<sup>-</sup> sur la couche la plus interne + 8 e<sup>-</sup> sur la couche intermédiaire + 1 e<sup>-</sup> célibataire sur la couche externe. L'électron non apparié de la couche externe aura tendance à quitter assez facilement cette couche d'où une perte d' e<sup>-</sup> pour le Na, le sodium ne possède plus que 10 e<sup>-</sup> au lieu de 11 contre toujours 11 protons, l'espèce n'est plus neutre électriquement et possède alors une charge positive d'où la notation du cation sodium Na<sup>+</sup>.

### Exemple 2: état ionique du Chlore / anion Cl-

Le Chlore CI possède en tout 17 e<sup>-</sup> = 2 e<sup>-</sup> sur la couche la plus interne + 8 e<sup>-</sup> sur la couche intermédiaire + 7 e<sup>-</sup> célibataires sur la couche externe. La couche externe est composé de 3 doublets électronique et d'un e<sup>-</sup> non apparié. L'atome de chlore aura tendance à capter un électron, donc avec ce gain d' e<sup>-</sup> il possède 18 e<sup>-</sup> contre 17 protons, l'espèce sera alors chargée négativement à cause de l' e<sup>-</sup> supplémentaire d'où la notation CI<sup>-</sup>.

En prenant le cas de ces 2 atomes Na et Cl et compte tenu de leur nature électronique on comprend aisément qu'à l'état naturel il se rassemble pour former la molécule NaCl, molécule stable.

#### 1.1.3.2-état radicalaire :

Un radical libre est un état particulier de la molécule dont la couche périphérique contient un électron non couplé dit célibataire donc un radical libre a un nombre d'électrons impair. Cet électron non-apparié confère à l'entité un état très instable énergétiquement et cinétiquement.

Le radical libre est un composé qui peut être neutre (par exemple OH ) ou chargé électriquement (par exemple  $O_2$  )

Voyons dans le chapitre suivant plus précisément les radicaux libres oxygénés, ce sont les éléments qui nous intéressent directement dans le cadre de la photothérapie dynamique.

#### 1.2-ROS:

#### 1.2.1-définition:

Comme rappelé précédemment <u>ROS = Reactive Oxygen Species</u> <u>signifiant Dérivés Réactifs de l'Oxygène</u> ce qui est équivalent à la mention de <u>radicaux libres oxygénés</u>.

#### 1.2.2-structure chimique:

Exemple de l'Oxygène O et de la molécule d'eau H<sub>2</sub>O :

Le noyau de l'atome d'Oxygène est entouré de 4 paires d'électrons=4 doublets électroniques.

Etat moléculaire : H<sub>2</sub>O = molécule d'eau

Dans cet état l'atome d'Oxygène est lié à 2 atomes d'Hydrogène, il est alors entouré de 2 doublets liants et 2 doublets non-liants.

Etat ionique: OH = ion hydroxyle

Dans cet état l'atome d'Oxygène est lié à 1 atome d'Hydrogène, il est toujours entouré d'un nombre d'électrons pair mais composé de 1 doublet liant et de 3 doublets non-liants, ce qui confère a la molécule une instabilité et surtout une charge électrique négative = ion négatif/anion.

Etat radicalaire : OH = radical hydroxyle

Dans cet état l'atome d'Oxygène est lié à 1 atome d'Hydrogène mais il a perdu un électron donc il est entouré de 1 doublet liant avec l'H, de 2 doublets non-liants et d'un électron célibataire d'où le nombre impair d'électrons et l'instabilité du radical.

#### 1.2.3-propriétés/particularités/instabilité :

#### D'un point de vue énergétique :

Les radicaux libres cherchent à gagner ou perdre cet électron libre qui leur confère cette instabilité.

#### Ce résultat est atteint :

- -soit par perte de cet électron : le radical est alors réducteur.
- -soit par gain d'un électron : le radical est alors oxydant.
- -parfois le radical est réducteur ou oxydant suivant le composé qui lui est opposé.

#### D'un point de vue cinétique :

Le fait que le radical libre possède un électron libre sur sa couche périphérique favorise les rapprochements et les collisions avec les autres molécules.

Les réactions radicalaires sont donc souvent très rapides et efficaces.

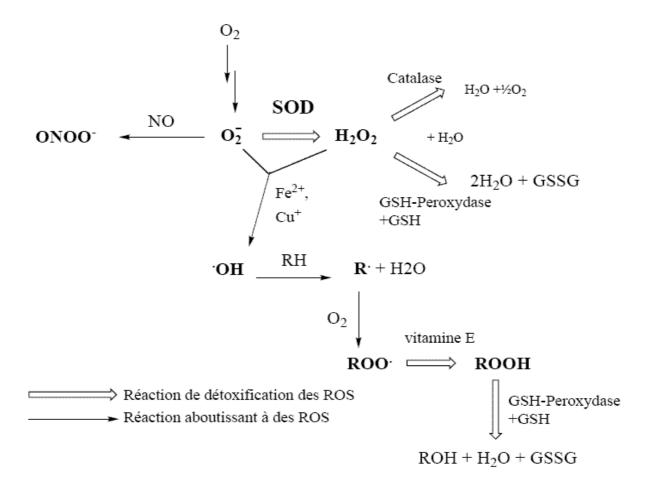


Figure 3. Production et détoxification endogène des ROS

# 2-Lumière et spectroscopie :

# 2.1-Rappels de spectroscopie :

La base de l'effet photodynamique est le changement du photosensibilisateur occasionné par la rencontre de celui-ci avec un photon. Il s'ensuit alors une cascade réactionnelle qui aboutira à la production de radicaux libres oxygénés puis à la destruction de la zone tumorale.

#### PHOTOSENSIBLISATEUR + LUMIERE => PRODUCTION DE ROS

Pour mieux comprendre ces réactions successives, un rappel de spectroscopie s'impose.

#### 2.1.1-états électroniques et niveaux :

Une molécule ne peut exister que dans un certain nombre d'états d'énergie discrets correspondant à des configurations électroniques données.

Ces états électroniques sont de deux types :

- Les états singulets (S) dans lesquels les électrons sont appariés, c'est-à-dire groupés par paires de spins opposés. Il en résulte que le spin global de la molécule est nul.
- Les états triplets (T) dans lesquels il existe deux électrons non appariés avec des spins de même sens.

Les dénominations "état singulet" et "état triplet" viennent du fait que, lorsque la molécule est soumise à un champ magnétique, deux électrons non appariés possèdent trois niveaux d'énergie différents alors que deux électrons appariés n'en possèdent qu'un. Par conséquent, l'état singulet est dit de multiplicité un et l'état triplet de multiplicité trois.

Dans la plupart des cas, l'état fondamental de la molécule (naturel de base), c'est-à-dire celui correspondant au niveau d'énergie le plus bas, est un état singulet désigné par S<sub>0</sub>.

Une exception importante est la molécule d'Oxygène qui nous intéresse particulièrement dont l'état fondamental est un état triplet noté  $T_0$ .

A côté de ces états fondamentaux, on trouve des états d'énergie supérieure, notés  $S_1$ ,  $S_2$ , ...,  $S_n$  et correspondant à des états singulets supérieurs dans le cas où leur configuration électronique est la même que celle de l'état fondamental  $S_0$ .

Si leur configuration électronique est différente de celle de l'état  $S_0$ , on notera ces états supérieurs correspondant à des <u>états triplets supérieurs</u> T1, T2, ..., Tn.

#### 2.1.2-états de vibration/rotation et niveaux:

Dans un état électronique donné, la molécule dispose de nombreux degrés de liberté correspondant aux vibrations et rotations des noyaux atomiques.

Ainsi chaque état de vibration-rotation est caractérisé par un niveau d'énergie : les écarts énergétiques entre les niveaux de rotation sont faibles par rapport à ceux observés entre les niveaux de vibration.

Par ailleurs, ces derniers sont beaucoup plus rapprochés que les états électroniques.

Par conséquent, on note qu'à l'intérieur d'un état électronique donné, des états vibrationnels se subdivisent et que dans un état de vibration il y a aussi des sous-niveaux de rotation.

Dans un état électronique donné, les niveaux vibrationnels sont définis par leurs niveaux quantiques de vibration v : v = 0, 1, 2, ..., n.

Par définition, le niveau quantique v = 0 correspond au niveau vibrationnel d'énergie la plus basse (Grécias et Migeon, 1987).

#### <u>2.1.3-changement d'état = les transitions:</u>

Le passage d'un état d'énergie à un autre peut se réaliser grâce à une transition radiative ou non radiative.

La <u>transition radiative</u> met en jeu la lumière, c'est le passage d'une molécule d'un état d'énergie à un autre par absorption ou émission d'un photon.

La <u>transition non radiative</u> ne met pas en jeu la lumière mais des agents tels que des collisions intermoléculaires, qui entraînent des pertes d'énergie et un changement de niveau d'énergie pour la molécule.

La transition radiative est dite <u>"permise"</u> lorsqu'elle présente une probabilité élevée d'exister.

C'est le cas des transitions entre états de même multiplicité tels qu'entre deux états singulets ou entre deux états triplets.

Elle est dite <u>"interdite"</u> quand sa probabilité d'exister est faible. C'est le cas des transitions entre niveaux de multiplicité différente par exemple entre l'état fondamental S<sub>0</sub> et le premier état excité triplet T<sub>1</sub>.

## 2.2-Absorption:

Initialement, la molécule photosensibilisante = photosensibilisateur est à un niveau d'énergie stable  $S_0$ .

Selon la loi de Grotthus-Draper, il y aura <u>réaction photochimique</u> lorsque cette molécule photosensibilisante va <u>absorber</u> une radiation électromagnétique de longueur d'onde appropriée. La molécule va alors se trouver dans un état électroniquement excité.

La dualité onde-corpuscule a permis au physicien Max Planck d'écrire la fameuse *relation de Planck* exprimant la valeur de l'énergie transportée par un photon :

$$E = \hbar\omega = h\nu = \frac{hc}{\lambda}$$

h = la constante de Planck (6,6256 \* 10<sup>-34</sup> J.s.photon<sup>-1</sup>)

c = vitesse de la lumière  $(2,9979 *10^8 \text{ m.s}^{-1})$ 

 $\lambda$  = longueur d'onde de la radiation (m)

v = fréquence de la radiation (s<sup>-1</sup>)

Ainsi un photon d'un faisceau lumineux de fréquence  $v_a$  sera absorbé par une molécule si son énergie transportée  $E=h^*v_a$  est égale à la différence d'énergie entre un des niveaux inférieurs de l'état fondamental  $S_0$  et un des niveaux des états supérieurs singulets excités.

Il faut surtout retenir que le domaine de longueurs d'onde généralement utilisé en photochimie se situe entre 200 nm et 700 nm, c'est-à-dire dans les domaines de l'ultraviolet et du spectre visible.

Ceci correspond à des énergies comprises entre 600 et 170 kJ.mol<sup>-1</sup> environ et donc l'on observe des transitions d'état :

- de type S<sub>0</sub>->S<sub>1</sub>
- de type  $S_0$ -> $S_2$

Les radiations très énergétiques (rayons y et rayons X) étant difficilement utilisables techniquement et les radiations dans le proche infrarouge étant trop peu énergétiques, *la PDT* se borne donc aux domaines de l'ultraviolet (UV) et du spectre visible.

#### 2.3-Transitions non radiatives:

Après absorption d'un photon, la molécule est portée dans un des niveaux vibrationnels des états singulets  $S_1$  ou  $S_2$ .

Si elle se trouve en phase liquide ou solide, elle sera alors soumise à de multiples collisions au cours desquelles elle va perdre une partie de son énergie et retournera alors au niveau vibrationnel inférieur de  $S_1$  ou  $S_2$ : on parlera de **conversion interne** (CI) c'est une transition non radiative entre un état excité et un état d'énergie inférieur de même multiplicité (= entre états singulets).

Cette conversion interne appelée aussi relaxation non radiative ou vibrationnelle est très rapide et dure environ entre 10<sup>-13</sup> et 10<sup>-12</sup> s.

En fait, la rapidité de ce phénomène est telle que tout se passe comme si la molécule avait été excitée au niveau vibrationnel inférieur de S₁ (règle de Kasha).

Au niveau vibrationnel inférieur  $S_1$ , il peut se réaliser une transition non radiative analogue à la conversion interne, mais se produisant entre les états  $S_1$  et  $T_1$ . On parlera de **conversion inter-systèmes** (CIS) qui correspond donc à une transition non radiative entre états de multiplicité différente (= entre état singulet et triplet).

Ce processus impliquant un changement de spin est interdit par la règle de Wigner mais il pourra néanmoins se réaliser si les interactions spin-orbite sont importantes et/ou si la différence d'énergie entre l'état singulet  $S_1$  et l'état triplet  $T_1$  est faible, ceci favorisant un couplage vibrationnel.

Par conséquent, la conversion inter-systèmes présentera une probabilité proportionnelle à l'intensité du couplage spin-orbite et inversement proportionnelle à la différence d'énergie entre l'état singulet  $S_1$  et l'état triplet  $T_1$ .

Dans la mesure où la conversion inter-systèmes est plus lente que la conversion interne, la durée de vie de l'état triplet  $T_1$  sera plus longue que celle de l'état singulet  $S_1$ .

En résumé c'est pour cela que quasiment toutes les réactions photochimiques bimoléculaires ont lieu à partir des états triplets les plus bas  $T_1$ .

L'état triplet doit donc être considéré comme un élément primordial dans l'effet photodynamique avec des réactions chimiques dans laquelle le photosensibilisateur se trouve dans l'état triplet T<sub>1</sub>.

#### 2.4-Transitions radiatives:

Au niveau de l'état vibrationnel inférieur  $S_1$ , la molécule restera environ  $10^{-9}$  s puis pourra se désactiver par **émission** d'une radiation : c'est la **luminescence** en retournant à un des états vibrationnels de l'état fondamental  $S_0$ .

Le phénomène correspond à une transition radiative entre l'état inférieur de  $S_1$  et un des niveaux vibrationnels de  $S_0$  c'est-à-dire entre deux états de multiplicité identique ( $S_0 \rightarrow S_1$ ) est appelé **fluorescence** et possède une durée de vie de l'ordre de  $10^{-12}$  à  $10^{-6}$  s.

Il faut noter que le spectre d'émission de fluorescence sera décalé vers le rouge par rapport au spectre d'absorption. En effet, la fluorescence se produit entre le niveau vibrationnel inférieur  $S_1$  et un niveau vibrationnel excité de l'état fondamental  $S_0$ : l'écart énergétique dans ce cas est donc bien plus petit que celui observé lors de l'absorption permettant la transition entre l'état fondamental  $S_0$  et les différents niveaux vibrationnels des états singulets  $S_1$  ou  $S_2$ .

Dans le cas où l'émission se réalise entre  $T_1$  et  $S_0$ , c'est-à-dire entre des états de multiplicité différente  $(T_1 \rightarrow S_0)$  on parlera de **phosphorescence**.

Ce phénomène correspondant à une transition interdite, sa durée de vie sera par conséquent plus longue que la fluorescence de l'ordre de 10-7 à 10 s.

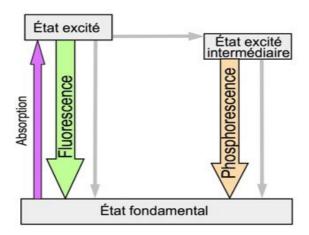


Figure 4: Résumé des types de radiations

Voyons ci-dessous le résumé en image des différents types de réactions et radiations dans le diagramme de Jablonski (versions simplifiées) :

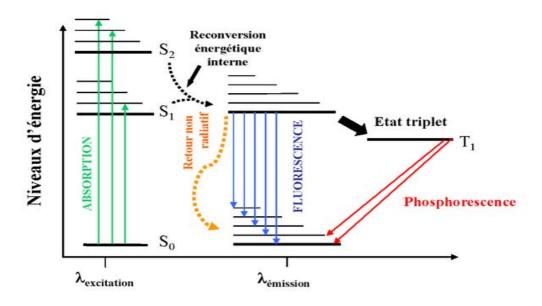


Figure 5 : Diagramme simplifié de Jablonski (1)

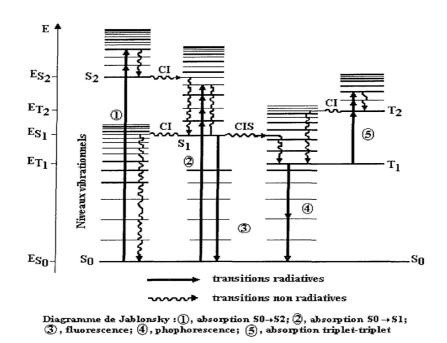


Figure 6 : Diagramme simplifié de Jablonski (2)

# 3-Les photosensibilisateurs = porphyrines

#### 3.1.Généralités:

La photothérapie dynamique repose sur l'utilisation concomitante de deux éléments : la lumière et un agent photosensibilisant. Ce dernier est représenté par une classe importante: les **porphyrines** dont le nom provient du grec *porphura* qui signifie "pourpre".

Les porphyrines et les molécules de type porphyrine sont retrouvées dans tous les organismes vivants. Qu'il s'agisse d'animaux ou de plantes, elles sont localisées principalement dans les cellules et les organes responsables de la production d'énergie, du métabolisme et des transports.

Figure 7: Exemples de porphyrines naturelles et de molécules de type porphyrine.

Les porphyrines sont des dérivés de la porphine (cf. figure 8) ; celle-ci est un macrocycle formé de quatre noyaux pyrrole liés les uns aux autres par des ponts méthényle =CH- établis entre les atomes de carbone  $\alpha$  et  $\alpha$ ' (Stryer, 1997).

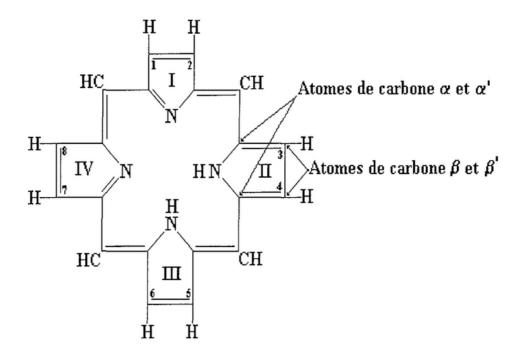


Figure 8 : Structure de la porphine.

Les porphyrines possèdent elles aussi le noyau tétrapyrrolique, mais les huit atomes de carbone  $\beta$  et  $\beta$ ' de la porphine sont dans ce cas porteurs de divers substituants.

Le squelette de base des porphyrines possède un caractère fortement conjugué dû à la présence de 18 électrons π aromatiques ce qui lui confère une très grande stabilité. Leur comportement de diacide ou de dibase en fonction du pH leur permet d'être facilement métallées par de nombreux métaux.

La structure de ces molécules offre des possibilités d'isomérie.

Par exemple, les uroporphyrines porteuses de deux substituants différents, un radical acétique (A) et un radical propanoïque (P) sur les carbones  $\beta$  et  $\beta$ ' conduisent à la formation de 4 types possibles d'uroporphyrines (Weil et al., 1994).

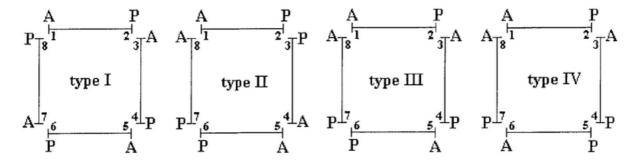


Figure 9 : Représentation schématique des 4 types d'uroporphyrines

#### 3.2. La protoporphyrine IX:

La protoporphyrine des hémoglobines, une des premières molécules utilisées en PDT est du type III et dérive de l'uroporphyrine III par décarboxylation des quatre radicaux acétiques en groupements méthyle et par décarboxylation puis déshydrogénation de deux des quatre radicaux propanoïques transformés en groupement vinyle.

La protoporphyrine de type III est communément appelée la **protoporphyrine IX** car elle correspond à l'isomère IX des isomères synthétiques.

En effet, les protoporphyrines comptant trois substituants différents, il y a quinze isomères possibles et non plus quatre.

La protoporphyrine IX comporte donc quatre groupements méthyle en 1, 3, 5 et 8, deux radicaux propanoïque en 6 et 7, et deux groupements vinyle en 2 et 4 (Weil et al., 1994).

Figure 10 : Structure de la protoporphyrine IX

# 3.3.Synthèse biologique des porphyrines :

Les porphyrines de notre organisme proviennent toutes d'un précurseur de base : l'acide 5-amino-lévulinique; la condensation de deux molécules de ce composé conduit au porphobilinogène. Quatre molécules de porphobilinogène vont alors s'associer pour former le noyau tétrapyrrolique, squelette de base des porphyrines.

Figure 11 : Formation du porphobilinogène

# 4-Réactions de photo-oxydations = production des ROS

La photo-oxydation est le processus de base de l'effet photodynamique qui est en fait constitué de nombreuses réactions chimiques et biologiques.

En 1976, Weishaupt et son équipe postulèrent que l'<u>oxygène singulet</u> ( $^{1}O_{2}$ ) est l'agent cytotoxique responsable de la photoinactivation des cellules tumorales (Weishaupt et al., 1976).

La photo-oxydation peut être partagée en deux étapes qui sont présentées ci-après.

<u>4.1.Etape</u> n°1: Passage du photosensibilisateur de l'état fondamental  $S_0$  à l'état triplet excité  $T_1$  suite à l'absorption de lumière :

La molécule photoréactive est initialement à l'état fondamental  $S_0$ . Suite à l'absorption d'un photon, elle va se retrouver tout d'abord à un niveau énergétique supérieur de type singulet  $S_1$ .

Une conversion intersystème entre l'état singulet  $S_1$  et l'état triplet  $T_1$  est alors possible bien que cette transition non radiative soit interdite: le photosensibilisateur se trouve dans l'état triplet  $T_1$  qui peut participer à la deuxième étape de la réaction de photo-oxydation.

Il faut bien avoir en mémoire qu'au niveau de l'état singulet  $S_1$ , la conversion inter-systèmes  $S_1 \to T_1$  n'est pas l'unique type de transition réalisée: on peut par exemple observer des phénomènes de fluorescence.

Pour que l'effet photodynamique soit important, il sera nécessaire que l'efficacité de la conversion inter-systèmes  $S_1 \rightarrow T_1$  du photosensibilisateur soit très supérieure à l'efficacité des autres processus de désactivation de  $S_1$ .

Ainsi, le rendement quantique du croisement inter-systèmes  $S1 \rightarrow T1$ , noté  $\Phi$  et défini comme le rapport du nombre de molécules réagissant selon le processus de photo-oxydation sur le nombre de photons absorbés par le système pendant le même temps, devra être élevé pour permettre de peupler efficacement l'état triplet : les autres processus de désactivation constitueront alors des phénomènes secondaires.

4.2.Etape n°2: Photo-oxydations sensibilisées à partir du photosensibilisateur à l'état triplet  $T_1$ :

La molécule à l'état triplet  $T_1$  constitue un agent très réactif, pouvant réagir non seulement avec les molécules du tissu où est concentré le photosensibilisateur mais aussi avec l'oxygène présent à cet endroit et apporté par le système vasculaire.

Par conséquent, on distingue deux types de réaction pour cette étape : les réactions de type I et les réactions de type II (Foote, 1991).

#### 4.2.1.Réaction de type I:

Dans ce cas, le photosensibilisateur va réagir directement avec la molécule d'un substrat réducteur: la réaction de type I est donc un transfert d'atome d'hydrogène ou d'électron à partir de ces substrats réducteurs vers la molécule photosensibilisante à l'état triplet T<sub>1</sub>. Il en résulte que des radicaux ou des ions radicaux vont être produits.

Le schéma ci-dessous illustre les deux types de réaction possibles avec le type I (Braun et al., 1986) :

Sens\*
$$(T_1)$$
 + RH  $\rightarrow$  SensH° + R° (transfert d'hydrogène)  
Sens\* $(T_1)$  + RH  $\rightarrow$  Sens-° + RH-° (transfert d'électron)

Les radicaux SensH° et les formes semi-réduites Sens-° peuvent alors réagir, soit avec d'autres molécules RH du substrat, soit avec des molécules d'oxygène à l'état triplet fondamental (302).

La réaction avec l'oxygène va non seulement produire des agents oxydants (anion superoxyde, hydroperoxyde) très puissants mais aussi régénérer le photosensibilisateur dans son état fondamental S<sub>0</sub>

SensH° + 
$${}^3O_2 \rightarrow$$
 Sens + HO<sub>2</sub>  
Sens-°+  ${}^3O_2 \rightarrow$  Sens + O<sub>2</sub>-°

L'anion superoxyde  $0_2^{-\circ}$  va alors pouvoir oxyder des composés de la cellule. Cependant, bien qu'il possède le potentiel de réagir avec ces éléments, son réel danger repose dans sa capacité à générer des radicaux hydroxyle OH° hautement réactifs, qui sont souvent considérés comme les métabolites de l'oxygène les plus réactifs.

Il a en effet été clairement établi que les radicaux hydroxyle OH° sont impliqués dans la destruction des membranes cellulaires en réagissant chimiquement avec des acides gras polyinsaturés : il en résulte alors la formation de radicaux lipidiques (L°), de radicaux lipidiques alkoxyle (LO°), de peroxydes lipidiques (LOO°) et d'hydroperoxydes lipidiques (LOOH) (Ochsner, 1997).

Ces produits réactionnels vont alors entraîner la déstabilisation des membranes de la cellule.

#### 4.2.2.Réaction de type II :

Dans ce cas le photosensibilisateur à l'état triplet Sens\* $(T_1)$  va transmettre son énergie à une molécule d'oxygène qui va passer de l'état fondamental triplet  ${}^3O_2$  à l'état excité singulet (Braun et al., 1986) :

Sens\*
$$(T_1)$$
 +  ${}^3O_2 \rightarrow$  Sens +  ${}^1O_2$ 

L'oxygène singulet formé  ${}^{1}O_{2}$  va ensuite interagir avec différentes molécules organiques riches en électrons: celles-ci vont s'oxyder et entraîner une atteinte de l'intégrité des organites de la cellule tels que la membrane plasmique, les mitochondries, les lysosomes, le noyau, le tout provoquant la nécrose de la tumeur (Dougherty et al., 1998).

En conclusion, le photosensibilisateur et la lumière sont les agents initiateurs d'une suite de diverses réactions chimiques qui aboutissent à la production de radicaux libres oxygénés qui provoquent par réactions la destruction de la tumeur.

Néanmoins, face à cette photo-oxydation et l' augmentation de composés oxydants la cellule possède plusieurs moyens de défense : ainsi, pour maintenir le taux  $d'O_2^{-\circ}$  et pour empêcher sa conversion en OH°, la cellule dispose d'une enzyme la **superoxyde dismutase** (SOD) qui va éliminer  $O_2^{-\circ}$  pour former  $H_2O_2$  et  $O_2$ .

La <u>catalase</u>, une enzyme des peroxysomes catalyse alors la dismutation  $d'H_2O_2$  en  $O_2$  et  $H_2O$ .

De même, la **glutathion peroxydase** (GPO), enzyme présente dans les mitochondries et dans le cytosol de la cellule va réduire H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et les peroxydes organiques formés (Ochsner, 1997).

Cependant, si la SOD est stable face à la photosensibilisation, la GPO et la catalase le sont beaucoup moins et seront fortement dégradées: ceci permettra ainsi l'augmentation d'agents oxydants dans la cellule et donc la destruction progressive de celle-ci.

Voici un tableau regroupant les réactions impliquées dans la génération de  $O_2^{-\circ}$ , de  $H_2O_2$  et d'OH $^{\circ}$ :

Reactive oxygen species (ROS)

$$O_2 + e^- - O_2^- > O_2^ O_2 + O_2^- + O_2^- - O_2^- > O_2^ O_2 + O_2^- + O_2^- - O_2^- > O_2^- > O_2^ O_2 + O_2^- + O_2^- - O_2^- > O_2^- >$$

Figure 12: Génération de O<sub>2</sub>-°, de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et d'OH° (ROS)

#### 5-Mécanismes de photo-destruction cellulaire

Le principe de la Thérapie Photodynamique comme on l'a déjà vu repose sur plusieurs éléments, on « irradie » de lumière à une certaine longueur d'onde la zone tumorale à traiter dans laquelle on a précédemment concentrée des molécules photosensibilisantes (photosensitizers) qui vont s'activer et produire des radicaux libres oxygénés, ces ROS sont à l'origine de destruction cellulaire par différents mécanismes que nous allons détailler.

#### 5.1-Rôle de l'Oxygène singulet :

L'Oxygène singulet <sup>1</sup>O<sub>2</sub> est formé par l'action combinée d'un photosensibilisateur, de lumière et d'oxygène, c'est un puissant oxydant qui réagit avec de nombreux constituants cellulaires tels le cholestérol des membranes, les phospholipides, les acides aminés (histidine, tryptophane, méthionine) ainsi qu'avec certaines bases nucléiques (guanine).

De part sa très courte durée de vie  $(0,01 - 0,04 \mu s)$  et sa forte réactivité l'oxygène singulet  ${}^{1}O_{2}$  réagit sur son lieu de formation dans la cellule, il n'a pas le temps de diffuser hors site.

L'activité photo-cytotoxique dépendra donc de plusieurs facteurs :

- rendements quantiques de formation de l'état S<sub>1</sub>
- rendements de conversion de S<sub>1</sub> vers T<sub>1</sub>
- efficacité du transfert d'énergie de T<sub>1</sub> vers l'oxygène
- localisation et concentration subcellulaire du photosensibilisateur

Les photosensibilisateurs utilisés en PDT ont la capacité de se concentrer majoritairement dans les cellules tumorales, comme il l'a été démontré par plusieurs études (Boyle et al. 1996), cela semble provenir de la nature anormale des cellules tumorales avec des néo-vaisseaux sanguins plus perméables et une augmentation du nombre de récepteurs aux LDL.

Les photosensibilisateurs sont en général de petites molécules mais ils se fixent sur les protéines plasmatiques LDL et donc réagissent comme des macromolécules qui peuvent alors se fixer aux récepteurs en plus grand nombre dans les cellules tumorales.

La destruction des cellules tumorales se fait par photodestruction suivant plusieurs mécanismes :

- Mécanismes directs type nécrose ou apoptose
- Mécanismes indirects type dommages vasculaires ou réponse immunitaire

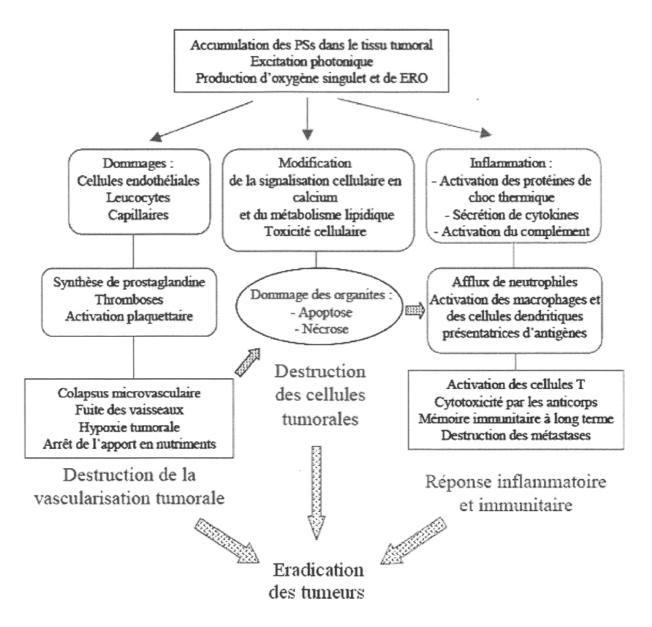


Figure 13 : Mécanismes de photo-destruction tumorale

#### 5.2-Mécanismes directs :

Les mécanismes de photo-destruction cellulaire directs regroupent deux catégories : la **nécrose** et l'**apoptose**.

Ces dommages cellulaires directs dépendent de facteurs comme la dose, la localisation du photosensibilisateur dans la cellule ainsi que de la lignée cellulaire.

#### La nécrose :

La nécrose est une forme de dégâts cellulaires qui mène à la mort cellulaire non-programmée.

Ces dégâts cellulaires sont provoqués dans la PDT par les molécules photosensibilisantes et les ROS, en effet les photosensibilisateurs ciblent les membranes cellulaires ce qui entraîne une atteinte de leur intégrité et une perméabilité provocant le gonflement et l'éclatement de la cellule.

Le contenu cellulaire se déverse alors dans les tissus environnants provoquant des réactions inflammatoires.

#### • L'apoptose :

Contrairement à la nécrose l'apoptose est un processus d'élimination cellulaire génétiquement prédéterminé, il s'agit de la mort programmée de la cellule. C'est l'autodestruction des cellules quand elles dysfonctionnent ou ne sont plus utiles pour l'organisme, c'est un phénomène normal qui ne provoque pas de réactions inflammatoires.

La PDT peut provoquer l'apoptose par voie mitochondriale ou par voie des « récepteurs de mort » en activant des protéines les caspases qui entraîne l'apoptose.

Cf figure 14 pour les différences entre nécrose et apoptose

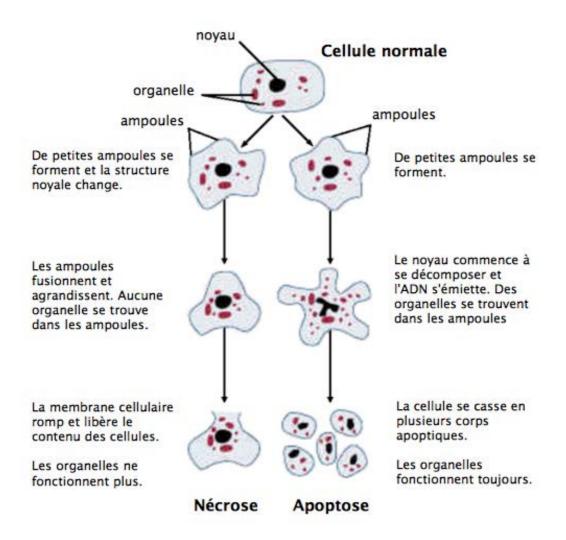


Figure 14 : Mécanismes de nécrose et apoptose

#### 5.3-Mécanismes indirects :

On regroupe dans ces mécanismes de dommages cellulaires indirects les réactions ciblant le tissu vasculaire tumoral ainsi que les réponses inflammatoires et immunitaires.

#### Dommages indirects au niveau du tissu vasculaire tumoral :

Comme les photosensibilsateurs sont majoritairement hydrophobes ils se fixent sur les protéines plasmatiques type LDL (Low Density Lipoproteins) et s'accumulent donc au niveau des récepteurs aux LDL au niveau du tissu endothélial en prolifération ce qui est le cas du tissu tumoral.

Avec cette accumulation dans les néo-vaisseaux et après activation des photosensibilisateurs, on arrive à des dommages vasculaires autour de la tumeur ce qui provoque une privation des cellules tumorales en oxygène et nutriments conduisant à la mort cellulaire.

#### • Dommages indirects dûs à l'inflammation et la réponse immunitaire :

Les photosensibilsateurs activant les ROS provoquent des dommages cellulaires au niveau des tumeurs, par l'atteinte des membranes cellulaires il y a relargage des médiateurs de l'inflammation qui provoque une réaction inflammatoire locale avec afflux de neutrophiles, mastocytes, monocytes et macrophages.

Par la suite ces macrophages peuvent servir de présentation d'antigènes reconnus par les lymphocytes ce qui ouvre la voie à une réponse immunologique systémique voire à une possibilité de vaccination sur site.

# En résumé voici donc schématiquement le mécanisme général de la Photothérapie Dynamique = PDT

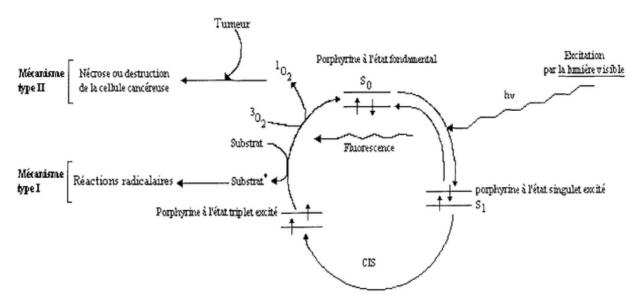


Figure 15 : Mécanisme photochimique général de la PDT

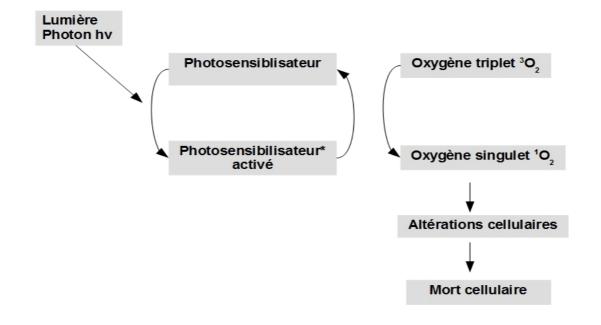


Figure 16 : Mécanisme simplifié de la PDT

# Chapitre III: Les Photosensiblisateurs et leurs applications

1-Introduction

2-Les Photosensibilisateurs de 1ère génération

3-Les Photosensibilsateurs de 2ème génération

4-Les Photosensibilsateurs de 3ème génération

#### 1-Introduction:

Le choix du photosensibilisateur est d'une importance capitale pour permettre une photosensibilisation efficace.

Ainsi, le composé photosensibilisant doit répondre aux critères généraux suivants :

- Le domaine d'absorption de cette molécule doit être situé dans le visible ou l'UV et impérativement dans une région spectrale où le composé à oxyder n'absorbe pas, de cette façon on évite des réactions secondaires indésirables.
- Le photosensibilisateur doit être inerte vis-à-vis de l'oxygène singulet <sup>1</sup>O<sub>2</sub> et des composés à oxyder: il n'interviendra donc pas dans les réactions photochimiques.
- L'énergie de l'état triplet T<sub>1</sub> du photosensibilisateur doit être supérieure à celle de l'oxygène singulet <sup>1</sup>O<sub>2</sub> afin que le transfert d'énergie soit efficace.
- La durée de vie de l'état triplet T<sub>1</sub> doit être assez longue afin de permettre une bonne interaction entre le photosensibilisateur et l'oxygène à l'état triplet <sup>3</sup>O<sub>2</sub>.
- Le rendement quantique de la CIS S₁ → T₁ doit être le plus grand possible pour permettre un bon peuplement de l'état triplet T₁ et donc les désactivations de tout autre type devront donc être des processus secondaires de faible importance (Braun et al., 1986).

Ces conditions générales doivent être réunies par tous les types de photosensibilisateurs.

En plus de ces critères, les produits utilisés en photothérapie dynamique devront posséder certaines propriétés plus spécifiques à la photochimiothérapie avec le moins d'effets secondaires possibles, une spécificité orientée vers la réaction de type II génératrice d'oxygène singulet et donc de ROS.

A l'heure actuelle, on peut classer les agents photosensibilisants en trois générations.

#### 2- Les Photosensibilisateurs de 1ère génération :

Dans les années 60, Schwartz (Sternberg et al., 1998) mit au point un mélange à base d'**Hématoporphyrine (Hp)** et de dérivés de celle-ci obtenus par l'action d'acide sulfurique et d'acide acétique sur l'Hp puis par l'action de soude.

Cette préparation dont la composition était souvent variable fut appelée **Dérivé de l'hématoporphyrine (HpD)**.

Lipson utilisa l'HpD en combinaison avec d'autres porphyrines telles que la **Protoporphyrine** (**PpIX**) et l'**Uroporphyrine**: Il réussit avec ces produits et des irradiations lumineuses à traiter avec succès un cancer du sein ce fut véritablement le début de la photochimiothérapie qui est donc basée sur l'utilisation de porphyrines comme on l'a déjà vu (Sternberg et al., 1998).

Figure 17 : Formules chimiques de l'hématoporphyrine (Hp) et de la protoporphyrine IX (PpIX)

Ainsi durant les années 70, différentes préparations de dérivés de l'Hématoporphyrine (HpD) furent utilisées dans de nombreux essais cliniques.

Plusieurs années après Dougherty (Sternberg et al., 1998) mis au point le **PHOTOFRIN II**<sup>®</sup> un ultrafiltrat de l'HpD.

Par la suite, les laboratoires canadiens QLT synthétisèrent le **PHOTOFRIN**<sup>®</sup>, produit issu de nombreuses purifications et qui est considéré comme le produit phare de la photothérapie dynamique.

Le **PHOTOFRIN**® **est le nom commercial du Porfimer Sodium**, c'est un *mélange d'oligomères* formant des dimères, trimères, etc. reliés par des liaisons esters ou éthers. Savoir quelle est la fraction active de ce produit n'a pas été facile; de nombreux travaux et études ont été réalisés dans ce but.

Il semblerait que seuls **les dimères et trimères avec liaison éther** présentent une activité photocytotoxique efficace (Pandey et al., 1988).

Par ailleurs, les dimères avec des liaisons esters sont instables dans des conditions physiologiques expliquant ainsi leur inactivité alors que ceux reliés par des ponts éthers résistent parfaitement à des températures élevées.

De plus, dans la mesure où les liaisons éthers sont détruites en milieu acide et que le pH des cellules tumorales est acide, il est probable que ces dimères avec des ponts éthers soient clivés en **monomères** lorsqu'ils pénètrent dans la cellule tumorale (Pandey et al., 1990).

Actuellement, le **PHOTOFRIN**® est indiqué dans le traitement des rechutes des cancers bronchiques non à petites cellules ou du cancer de l'œsophage ayant fait l'objet d'un traitement loco-régional antérieur (Vidal, 1999).

En dénomination commune internationale il est appelé Porfimer Sodium et classifié sous le code ATC de l'OMS : L01XD01.

Cette classe L01XD\*\* regroupe les photosensibilisateurs utilisés en PDT.

Le PHOTOFRIN® présente certes une photocytotoxicité efficace, mais il possède néanmoins certaines limites:

- Sa forte accumulation dans la peau provoque des effets secondaires importants jusqu'à six semaines après le traitement.
- Sa longueur d'onde d'absorption correspondant à la longueur d'onde à laquelle il se trouve photoactivé est de <u>630nm</u> or à cette longueur d'onde, les chromophores endogènes des tissus en particulier l'oxyhémoglobine vont également absorber la lumière créant des interférences diminuant ainsi la photoactivation du PHOTOFRIN<sup>®</sup>.
- De plus, la dispersion de la lumière au sein du tissu va également limiter sa pénétration dans celui-ci (Miller, 1999).

Les limites du PHOTOFRIN® ont entraîné dans les années 80 la réalisation de nombreux travaux et études pour de nouveaux produits photosensibilisants qui se poursuivent encore à ce jour.

L'un des objectifs de ces recherches est de trouver des composés qui absorberaient à des longueurs d'onde situées dans le rouge, voire dans le proche infrarouge: ceci permettrait d'éviter les interférences précitées et d'améliorer la pénétration de la lumière dans le tissu tumoral, par conséquent d'étendre la PDT aux traitements de tumeurs plus profondes.

$$NaO_2C(H_2C)_2$$

$$H_3C$$

$$CH_3$$

Figure 18 : Formule du Porfimer sodium = Photofrin®

#### 3-Les Photosensibilisateurs de 2ème génération :

Les photosensibilisateurs de deuxième génération, présentent par rapport aux porphyrines de première génération plusieurs avantages.

Ils sont activés avec une lumière de longueur d'onde comprise entre <u>600</u> <u>et 800 nm</u>, permettant une augmentation de la profondeur de pénétration de la lumière dans le tissu.

Par ailleurs, ce sont des composés purs. Ils sont rapidement éliminés par les tissus, limitant ainsi la période de photosensibilisation cutanée.

#### 3.1.L'acide 5-aminolévulinique (5-ALA)

L'acide 5-aminolévulinique (5-ALA) classifié ATC en dénomination internationale L01XD04 (acide δ-aminolévulinique) est commercialisé par les laboratoires sous le nom d'Effala® ou Gliolan®.

$$H_2N$$
 OH

Figure 19 : Structure de la 5-ALA = précurseur de la PpIX

Le 5-ALA est naturellement présent dans l'organisme et il est le précurseur de la biosynthèse de l'hème. Dans la cellule, la biosynthèse de l'hème est régulée très finement, de sorte que les concentrations en Protoporphyrine IX (PpIX) requises pour la photosensibilisation ne soient jamais atteintes physiologiquement.

Il existe un système de rétrocontrôle agissant sur le taux de formation du 5-ALA à partir du succinyl-coA et de la glycine, et il peut être aisément contourné en administrant du 5-ALA exogène.

Si l'on en introduit des quantités importantes, le 5-ALA est rapidement transformé en Protoporphyrine IX.

En revanche, la ferrochélatase ne pourra pas convertir aussi rapidement la protoporphyrine IX en hème, induisant alors des concentrations transitoires de PpIX élevées.

Le principal avantage de l'utilisation du 5-ALA est la possibilité de l'administrer par voie topique chez les patients porteurs de lésions superficielles.

Appliqué sur ces lésions, le 5-ALA est converti en quelques heures en PpIX et il peut être activé en surface par la lumière.

Pour des tumeurs profondes, l'administration de 5-ALA par voie IV semble être indiquée car la distribution de la PpIX est plus homogène.

L'administration de 5-ALA n'engendre pas de photosensibilisation cutanée prolongée au-delà de 24 heures et l'excédent de PpIX est métabolisé rapidement en hème et en bilirubine.

Des dérivés du 5-ALA comme l'hexyl et le pentyl ester présentent une meilleure sélectivité tumorale tout en diffusant moins dans la peau saine périphérique.

#### 3.2.La méthyl aminolévulinate (MAL) – Metvix® Metvixia®

Le méthyl ester de l'ALA en classification ATC de l'OMS <u>L01XD03</u> a été développé par la société PhotoCure sous le nom de <u>Metvix® ou Metvixia®</u> du laboratoire Galderma internat.

Il a fait l'objet d'études cliniques dans le traitement des carcinomes basocellulaires.

$$H_2N$$
 $O$ 
 $O$ 

Figure 20 : Formule du méthyl amino lévulinate (MAL) = Metvixia®

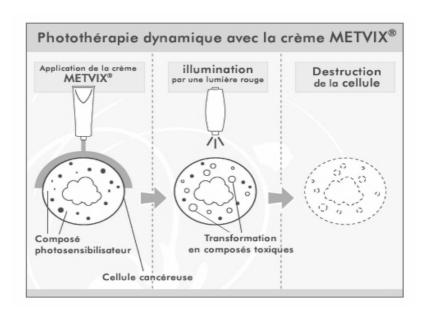


Figure 21 : schéma de PDT avec Metvix®

#### 3.3.La méso-tétrahydroxyphénylchlorine (m-THPC) – Foscan®

La *méso*-tétrahydroxyphénylchlorine (*m*-THPC) ou Temoporfin en anglais est classifiée ATC sous le code <u>L01XD05</u> c'est un photosensibilisateur de seconde génération, un dérivé de porphyrine avec une double liaison réduite.

Cette chlorine, également appelée **témoporphyne**, a été développée par la société Scotia Pharmaceuticals sous le nom de **Foscan**<sup>®</sup>.

La *m*-THPC présente <u>deux bandes principales</u> <u>d'absorption</u>, l'une se situe vers 415nm et l'autre à 650nm vers le rouge. L'excitation de ce photosensibilisateur aux différentes longueurs d'onde de son spectre d'absorption lui confère la possibilité d'être utilisé en <u>photodiagnostic grâce à son émission de fluorescence dans le rouge</u> (652nm).

Figure 22 : Représentation chimique de la Temoporfin = Foscan®

L'existence de bandes intermédiaires et notamment d'une **bande à 514nm** n'est pas dénuée d'importance. En effet, ce pic peut être utilisé en clinique dans le cas des cancers de l'œsophage.

L'utilisation d'une irradiation vers 514 nm, ne pénétrant pas profondément dans les tissus, permet l'activation de la m-THPC tout en préservant l'organe à traiter.

Par contre ce n'est pas le cas pour un traitement avec une lumière d'excitation à **650nm**. La *m*-THPC fait actuellement l'objet d'essais cliniques pour le traitement des tumeurs des voies aérodigestives supérieures, de l'œsophage, des bronches et de l'estomac.

Cette molécule présente de nombreux avantages :

- · une grande pureté
- un fort coefficient d'absorption dans le rouge
- une photo-cytotoxicité élevée
- un rendement quantique important

Elle induit une nécrose tumorale à des doses pour lesquelles les porphyrines seraient inefficaces. Cela permet d'utiliser des doses faibles en photosensibilisateur et de réduire les risques de photosensibilisation suite à son administration.

### 3.4.Le dérivé mono-acide de la benzoporphyne (BPD-MA) – Visudyne®

Le dérivé mono-acide de la benzoporphyrine (BPD-MA) est également un photosensibilisateur de seconde génération qui est dénommé **Verteporfin** classifiée ATC **S01LA01** est commercialisée sous le nom de **Visudyne**® et il a été développé au Canada par la société QLT et fabriqué et commercialisé à présent par le laboratoire Novartis europharm ltd.

Les benzoporphyrines dérivées (BPD) ont été synthétisées à partir de la protoporphyrine IX. Les études sur plusieurs analogues de BPD ont montré que le dérivé monoacide avec un cycle benzénique attaché (BPD-MA) est le plus photoactif.

Figure 23 : Représentation chimique de la Verteporphyne = Visudyne®

La Visudyne est une chlorine hydrophobe chimiquement stable, présentant une bande d'absorption à **690nm** et elle possède un bon rendement de formation d'états triplet.

Elle montre une accumulation rapide dans les tissus tumoraux permettant une irradiation au bout de 30 à 150 minutes. Elle est rapidement éliminée (par voie hépatique en 24 heures) et la photosensibilité de la peau ne dure que quelques jours.

Sa principale utilisation reste la <u>dégénérescence maculaire liée à l'âge</u> <u>ou (DMLA)</u> qui est une maladie de la rétine pouvant entraîner la cécité.

Cette maladie atteint 1 à 2% des 50-60ans, et jusqu'à 20% des personnes âgées de plus de 80 ans. Dans la forme la plus grave, des vaisseaux sanguins anormaux prolifèrent sous la rétine.

Ces néo-vaisseaux altèrent la vision centrale et le patient finit par ne plus reconnaître les visages.

La BPD-MA = Verteporphin va agir en détruisant **sélectivement** les cellules endothéliales des néo-capillaires choroïdiens.

Pour les patients atteints de la forme la plus grave de DLMA, la Visudyne diminue de moitié le risque de perte de la vision sur une période de deux ans. L'effet est notable pendant au moins trois ou quatre ans.

Le traitement fonctionne également dans des formes moins graves de DMLA et dans le cas de la myopie pathologique, avec des résultats moins significatifs cependant. Seule une petite partie des patients souffre de coups de soleil ou de réactions secondaires.

La Visudyne<sup>®</sup> est administrée sous forme de <u>liposomes</u>, ce qui confère à ces derniers un rôle de **vecteur** pharmacologique permettant une certaine protection du photosensibilisateur contre les mécanismes enzymatiques de dégradation.

Ce vecteur permet également de créer des complexes avec d'autres structures lipophiles telles que les LDL (low density lipoproteins) présentes dans le sérum. La présence de nombreux récepteurs aux LDL au niveau des néo-vaisseaux pourrait expliquer la sélectivité de la Visudyne® pour les vaisseaux choroïdiens.

#### 3.5.L'étiopurpurine d'étain (SnET<sub>2</sub>) – Purlytin®

L'étiopurpurine d'étain ou **Rostaporfin**, portant le nom commercial **Purlytin**<sup>®</sup>, est un photosensibilisateur de la famille des chlorines.

Figure 24 : Répresentation de la molécule d'étiopurpurine d'étain

C'est une molécule conjuguée possédant un atome d'étain (Sn) au centre de la structure et ayant une longueur d'onde d'absorption aux alentours de **650 nm**.

Après injection, l'étiopurpurine d'étain se localise dans la peau et peut provoquer une photoréaction pendant 7 à 14 jours. Il a été évalué pour le traitement du cancer métastasique du sein et pour la photothérapie de la néovascularisation cornéenne.

La PDT induite par cette molécule affecte les mitochondries et provoque rapidement une réponse apoptotique. La fragmentation de la chromatine et la formation des corps apoptotiques sont observées soixante minutes après le traitement photodynamique.

#### 3.6.La mono-L-aspartylchlorine e6 ou Talaporfin - Npe6 :

La mono-L-aspartylchlorine e6 est une chlorine désignée sous le nom de Npe6 ou simplement **Talaporfin** qui est utilisée par une société japonaise sous le nom de Laserphyrin<sup>®</sup> et commercialisée aussi sous la dénomination d'Aptocine<sup>®</sup>.

Figure 25 : Schéma de la Talaporfin ou Npe6 = Laserphyrin® / Aptocine®

Elle est étudiée pour le traitement de l'adénocarcinome du sein, les carcinomes basocellulaires et squameux. Elle est éliminée rapidement des tissus, par conséquent l'irradiation est réalisée dans les quatre heures suivant l'injection.

Utilisée à faible dose, la Npe6 peut induire la régression provisoire des tumeurs.

A forte dose, la régression est prolongée mais la sélectivité vis-à-vis des tissus néoplasiques est diminuée.

Ce composé entraîne une faible photosensibilité de la peau. Il est aussi efficace afin en détruisant efficacement les vaisseaux choroïdiens et en produisant le minimum de dommage à la rétine.

#### 3.7.Les phtalocyanines :

Les phtalocyanines présentent une forte absorption entre 600 et 700 nm avec maximum d'absorption à 765 nm.

Elles ont de multiples avantages :

- elles présentent une faible toxicité à l'obscurité,
- une photosensibilisation cutanée diminuée
- d'une clairance rapide de ces composés,
- une rétention tumorale sélective,
- enfin, une photocytotoxicité très intéressante.

L'activité des phtalocyanines dépend de leur localisation cellulaire en fonction de leur caractère hydrophile ou lipophile.

Elles peuvent être chélatées par de nombreux ions métalliques comme l'aluminium ou le zinc qui augmentent leur photocytotoxicité.

La plus connue et la plus utilisée des phtalocyanines est la chloroaluminium phtalocyanine sulfonée (CIAIPcS).

Elle est soluble dans l'eau et sa durée de rétention dans le tissu tumoral est élevée. Les études avec cette molécule ont été uniquement menées in vitro et in vivo chez l'animal. Les conséquences majeures d'un traitement PDT avec cette substance sont des dommages vasculaires au niveau de la tumeur.

#### 3.8.Les Texaphyrines:

Les Texaphyrines sont des molécules appartenant à une nouvelle classe de porphyrines créée en 1988 par le Pr. Sessler et son équipe à l'université du Texas d'où la nomnimation, ce sont des **porphyrines expansées** c'est à dire possédant un squelette de plus de 16 atomes (Sessler et al., 1988).

Cette classe (intermédiaire entre 2ème et 3ème génération de photosensibilisateurs) possède une cavité liante 20% plus large que les porphyrines naturelles, ce qui permet des métallations avec des métaux de la série des lanthanides comme le Lutetium, le Gadolinium...

#### 3.8.1.La texaphyrine de lutétium – Lutex® ou Lutrin®

Connue sous le nom de Lutex® ou Lutrin®, la texaphyrine de lutétium est un photosensibilisateur non porphyrinique qui est utilisé pour le traitement de cancers du sein et des mélanomes. Il possède une spécificité très forte vis-à-vis des tissus tumoraux et une longueur d'onde d'excitation maximale située vers **730 nm**.

Cette dernière propriété autorise une forte pénétration de la lumière dans les lésions tumorales ce qui différencie cette molécule des autres photosensibilisateurs.

Figure 26 : Formule de la texaphyrine de lutétium ou Lutex® / Lutrin®

#### 3.8.2.La texaphyrine de lutétium ou Motexafin lutetium – Antrin®

De même on retrouve dans cette classe une autre texaphyrine de lutétium qui a été synthètisé et commercialisé sous le nom d'Antrin® avec des propriétés similaires au Lutrin®.

Figure 27 : représentation du Motexafin lutetium = Antrin®

# 3.8.3.La texaphyrine de gadolinium ou Motexafin gadolinium — $\underline{\text{Xcytrin}}^{\$}$

Une autre molécule de la classe des texaphyrines est utilisée en PDT le diacétate de gadolinium texaphyrine ou Motexafin gadolinium commercialisé sous la dénomination de Xcytrin<sup>®</sup>

Figure 28 : Formule du Motexafin gadolinium = Xcytrin®

#### 4- Les Photosensibilisateurs de 3ème génération :

Les photosensibilisateurs dits de 3ème génération sont actuellement en phase de recherche ou d'essais cliniques, ce sont en fait des photosensibilisateurs dérivés de la 2ème génération avec des caractéristiques améliorées grâce à de nouvelles métallations ou grâce à l'adjonction de motifs chimiques améliorant la solubilité ou le ciblage de certains récepteurs ainsi que des photosensibilisateurs **vectorisés**.

Un des axes de recherche sur les nouveaux photosensibilisateurs est le couplage d'un **photosensibilisateur déjà synthétisé avec des anticorps monoclonaux** (Ac monoclonaux) pour améliorer l'affinité du composé pour la cellule tumorale et donc améliorer le ciblage tout en diminuant les effets indésirables.

Il est aussi étudié de nouvelles metallations de Texaphyrines, de nouveaux vecteurs, le couplage chimique avec des petits peptides, des groupements dérivés de l'estradiol... toutes ces voies améliorent le rendement et le ciblage des photosensibilisateurs.

Les principales voies de recherche étudient les photosensibilsateurs glycoconjugués, glycosylés, conjugués avec de l'estradiol pour améliorer le ciblage actif des cellules tumorales.

Une autre voie de recherche étudie le ciblage passif des cellules tumorales par vectorisation des photosensibilisateurs grâce à des liposomes, des nanoparticules ainsi que des émulsions ou micelles. Ce qui permet aux photosensibilisateurs de se retrouver dans les tumeurs à des concentrations beaucoup plus élevées.

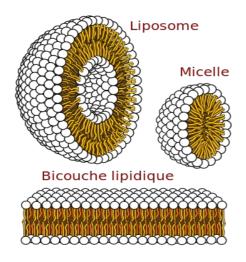


Fig. 29: Structure d'un vecteur type Liposome

# Chapitre IV: La PDT en France et Conclusion

- 1-Les médicaments de PDT présents en officine
- 2-Les médicaments de PDT présents à l'hôpital
- **3-Cas particuliers**
- 4-Conclusion

En pratique malgré ses nombreux avantages la Photothérapie Dynamique, encore en plein développement, est relativement peu présente en France et dans le monde.

La plupart des photosensibilisateurs « prometteurs » de 2ème voire 3ème génération sont encore en phase de recherche et développement ou en essais cliniques.

Cela explique le peu de molécules photosensibilisantes commercialisées à l'heure actuelle en France, parmi ces médicaments la plupart sont disponibles en pharmacie hospitalière et un nombre restreint en officine de ville.

#### 1-Les médicaments de PDT présents en officine :

A l'heure actuelle courant 2016 seulement trois spécialités utilisant la technique de Thérapie Photodynamique sont disponibles en officine de ville.

Il s'agit de la Visudyne<sup>®</sup> en ophtalmologie pour traiter la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA), du Metvixia<sup>®</sup> et de l'Effala<sup>®</sup> en dermatologie pour traiter des kératoses actiniques et certains carcinomes.

#### Visudyne<sup>®</sup>:

Il s'agit de la molécule de <u>Verteporfin</u> ou BPD-MA pour dérivé monoacide de la benzoporphyrine, codification ATC S01LA01, elle est commercialisée en France par le laboratoire Novartis.

Cette spécialité peut être dispensée en officine pour le traitement de la DMLA, elle se présente sous forme d'un flacon de poudre pour solution pour perfusion.

En pratique pour l'officinal il s'agit d'un médicament appartenant à la <u>liste l</u> sur une <u>ordonnance de médicament d'exception</u>, <u>prescription restreinte aux services d'ophtalmologie</u> et nécessitant une <u>surveillance particulière</u> par les médecins.

Cette spécialité onéreuse (environ 1200 euros par flacon) bénéficie d'un taux de remboursement de 100% par la sécurité sociale.

cf. annexe 2 : monographie simplifiée Visudyne®

#### Metvixia<sup>®</sup>:

Il s'agit de la molécule d'AminoLévulinate de Méthyle ou Méthyl AminoLevulinate (MAL) sous forme de chlorhydrate, codification ATC L01XD03, elle est commercialisée en France par le laboratoire Galderma.

Cette spécialité peut être dispensée en officine pour les indications concernant le traitement des kératoses actiniques fines ou non hyperkératosiques et non pigmentées du visage et cuir chevelu, ainsi que pour les carcinomes basocellulaires superficiels et carcinomes intraépidermiques = maladie de Bowen.

Ce médicament se présente sous la forme d'un petit tube de crème (2g) à conserver au frigo entre 2 et 8°C.

En pratique pour le pharmacien, il s'agit d'un médicament appartenant à la liste I sur prescription classique sans régime particulier de délivrance.

La prise en charge de ce médicament au coût d'environ 200 euros est de 65% par la sécurité sociale.

cf. annexe 2 : monographie simplifiée Metvixia®

#### • Effala®:

Il s'agit de la molécule d'Acide 5-AminoLévulinique = 5-ALA sous la forme de chlorhydrate, codification ATC L01XD04, elle est commercialisée en France par le laboratoire Galderma.

Cette spécialité est dispensée en officine pour traiter les kératoses actiniques et les anomalies cutanées légères dues à l'exposition solaire. Ce médicament se présente sous la forme d'un conditionnement contenant 4 emplâtres imprégnés de 5-ALA.

En pratique en officine, ce médicament appartient à la liste I et nécessite une prescription médicale classique.

N'étant pas agréée aux collectivités courant 2016, c'est un médicament non remboursable avec un prix libre.

cf. annexe 2 : monographie simplifiée Effala®

#### 2-Les médicaments de PDT présents à l'hôpital :

On retrouve courant 2016 dans les pharmacies hospitalières les trois précédentes spécialités de Thérapie PhotoDynamique: Visudyne<sup>®</sup>, Metvixia<sup>®</sup> et Effala<sup>®</sup> dispensées en officine, avec en plus quelques autres médicaments particuliers uniquement disponibles en hôpital comme le fameux précurseur de cette classe le Photofrin<sup>®</sup> ainsi que le Foscan<sup>®</sup>.

#### • Photofrin®:

Il s'agit donc la molécule de Porfimère Sodique, le photosensibilisateur historique de 1ère génération qui a ouvert la voie de la pratique de la Thérapie Photodynamique dans le monde et en France, codifié ATC L01XD01, elle est actuellement commercialisée pour les hôpitaux par le laboratoire Pinnacle biologics.

Cette spécialité est indiquée pour le traitement des rechutes des cancers bronchiques non à petites cellules ou des cancers de l'oesophage. C'est un traitement de seconde intention pour ces cancers ayant fait précédemment l'objet d'un traitement locorégional.

Ce médicament se présente actuellement en 2016 sous une seule forme, celle d'une poudre pour solution injectable IV à un dosage de 75mg. Les spécialités de Photofrin<sup>®</sup> à la concentration de 15mg ainsi que les Photobarr<sup>®</sup> à 75mg et 15mg du laboratoire Axcan Pharma ont été supprimés avec un arrêt de commercialisation en avril 2012.

En pratique c'est un médicament inscrit sur la liste I réservé à l'usage hospitalier avec une tarification particulière.

cf. annexe 2 : monographie simplifiée Photofrin®

#### • Foscan®:

Comme vu précédemment il s'agit de la molécule de Temoporfin ou m-THPC pour méso-TétraHydroxyPhénylChlorine, avec une classification ATC L01XD05, commercialisée en France par le laboratoire Biolitec Pharma. Cette spécialité au SMR service médical rendu faible (avis de la HAS en France) est indiquée dans le traitement palliatif des carcinomes épidermoïdes avancés de la tête et du cou en traitement de seconde intention.

Ce médicament se présente sous la forme d'une solution injectable IV, en pratique il appartient à la liste I avec prescription réservée uniquement aux spécialistes en oncologie, il est réservé à l'usage hospitalier avec une tarification particulière.

cf. annexe 2 : monographie simplifiée Foscan®

#### 3-Cas particuliers:

Parmi les spécialités utilisant des molécules photosensibilisantes certaines sont utilisées non pas directement pour la PDT (thérapie photodynamique) mais simplement en complément d'autres traitements pour leur capacité de fluorescence comme le Gliolan<sup>®</sup> ou en imagerie médicale pour l'Hexvix<sup>®</sup>, ainsi que l'Uvadex<sup>®</sup> pour une technique proche de la PDT la photophérèse extracorporelle.

On retrouve donc les mêmes types de photosensibilisateurs dans toutes ces spécialités qui seront traitées ici pour information sur les techniques parallèles et proches de la PDT.

#### Hexvix<sup>®</sup>:

Le médicament Hexvix® commercialisé par le laboratoire Ipsen est utilisé seulement en imagerie médicale à usage diagnostique, il contient un photosensibilisateur l'Hexyl aminolévulinate proche des spécialités précédentes. Il est indiqué pour le diagnostique et faciliter l'identification des cancers de la vessie par fluorescence après exposition lumineuse.

Il s'agit d'un médicament sous forme de poudre et solvant pour solution pour administration intravésicale que l'on dispense en officine de ville appartenant à la liste I, c'est une présentation agréée aux collectivités qui bénéficie d'un taux de remboursement de 65% par la sécurité sociale.

cf. annexe 2 : monographie simplifiée Hexvix®

#### • Gliolan<sup>®</sup>:

Il s'agit de la molécule d'acide 5-aminolévulinique ou 5-ALA sous forme de sels de chlorhydrate, code ATC L01XD04 et commercialisée en France par le laboratoire Medac gesellschaft für klinische spezialpraparate mbh.

Cette spécialité au SMR modéré est indiquée chez les adultes pour la visualisation des tissus malins au cours du traitement chirurgical des gliome malin.

Ce médicament sous forme de poudre pour solution buvable (sirop) est utilisé pour ses propriétés de fluorescence pour « éclairer » les tumeurs lors d'une chirurgie. Il est réservé à l'usage hospitalier avec une prescription restreinte aux spécialistes en neurochirurgie. En pratique il est inscrit sur la liste I et bénéficie d'une tarification spécifique.

cf. annexe 2 : monographie simplifiée Gliolan®

#### Uvadex<sup>®</sup>:

Utilisé dans la photophérèse extracorporelle (une technique différente mais proche de la PDT qui agit « in situ ») l'Uvadex® contient une molécule photosensibilisante le méthoxsalène qui après exposition UV va détruire les globules blancs atteints dans le lymphome cutané à lymphocytes T.

Il s'agit d'un médicament à usage hospitalier avec une tarification spécifique et qui nécessite l'utilisation d'un appareillage : système de photophérèse extracorporelle.

cf. annexe 2 : monographie simplifiée Uvadex®

#### 4-Conclusion:

Un des seuls réels inconvénients de la PDT est la faible pénétration de la lumière dans les tissus pour atteindre les photosensibilisateurs concentrés au niveau des tissus tumoraux ce qui confine ses indications à des « tumeurs de surface ».

En conclusion la PhotoThérapie Dynamique ou PDT est une technique d'avenir pour le traitement des tumeurs en plein développement qui a passé avec succès la première phase de recherche et commence à entamer sa phase de commercialisation avec des molécules de nouvelle génération et techniques de plus en plus fines et ciblées pour le confort des patients.

# **BIBLIOGRAPHIE**

- K.R. Adams, the late M.C. Berenbaum, R. Bonnett, A.N. Nizhnik, A. Salgado, M.A. Vallés (1992) Second generation tumour photosensitisers: the synthesis and biological activity of octaalkyl chlorins and bacteriochlorins with gra Jed amphiphilic character. *J. Chem. Soc. Perkin Trans J.* 1465-1470.
- A.D. Adler, F.R. Longo, J.O. Finarelli, J.Goldmacher, J. Assour, L. Korsakoff (1967) A simplified synthesis for mesotetraphenylporphyrin. *J. Org. Chem.* 32, 476.
- M.L. Agarwal, M.E. Clay, E.J. Harvey, H.H. Evans, A.R. Antunez, N.L. Oleinick (1991) Photodynamic therapy induces rapid cell death by apoptosis in L5178Y mouse lymphoma cells. *Cancer Res.* 51, 5993-5996.
- K.Berg, J.Moan (1997)Lysosomes and microtubulesas targets for photochemotherapy of cancer. *Photochem. Photobiol.* 65, 403-409.
- S.K. Bisland, D. Singh, J. Gariépy (1999) Potentiation of chlorin e6 photodynamic activity *in vitro* with peptide-based intracellular vehicles. *Bioconjugate Chem.* 10, 982-992.
- C.D. Bortner, J.A. Cidlowski (1998) A necessary raie for cell shrinkage in apoptosis. *Biochem. Pharmacol.* 56, 1549-1559.
- A.M. Braun, M.T. Maurette, E. Oliveros (1986) Technologie photochimique 1ère édition, Presses polytechniques romandes, Lausanne.
- D.A. Carson, J.M. Ribeiro (1993) Apoptosis and disease. *Lancet.* 341, 1251-1254.
- M. Cornia, G. Casiraghi, S. Binacchi, F. Zanardi, G. Rassu (1994) Facile entry to 5,10,15,20-tetra-C-glycosylporphyrins. *J. Org. Chem.* 59, 1226-1230.
- E. Davoust, R. Granet, P. Krausz, V. Carré, M. Guilloton (1999) Synthesis of glycosylated porphyrins. *Tetrahedron Lett.* 40, 2513-2516.
- M. Del Governatore, M.R. Hc1mblin, E.E. Piccinini, G. Ugolini, T. Hasan (2000) Targeted photodestruction of human colon cancer cells using charged 17.1A chlorine6 immunoconjugates. *Br. J. Cancer.* 82, 56-64.
- M. Dellinger (1996) Apoptosis or necrosis following Photofrin photosensitization: influence of the incubation protocol. *Photochem. Photobiol.* 64, 182-187.
- B. Desoize, S. Sens (1992) L'apoptose ou mort cellulaire programmée : concepts, mécanismes et apports en cancérologie. *Bull. Cancer* 79, 413-425.

- B. Desoize (1994) Apoptose et mort cellulaire programmée. *Bull. Cancer.* 81, 670- 676.
- T.J. Dougherty (1987) Photosensitizers: therapy and detection of malignant tumors. *Photochem. Photobiol.* 45, 879-889.
- T.J Dougherty (1993) Yearly review Photodynamic therapy. *Photochem. Photobiol.* 58, 895-900.
- T.J. Dougherty, C.J. Gomer, B.W. Henderson, G. Jori, D. Kessel, M. Korbelik, J. Moan, Q. Peng (1998) Photodynamic therapy. *J. Nat/. Cancer Inst.* 12, 889-905.
- K. Driaf, P. Krausz, B. Verneuil (1993) Glycosylated cationic prophyrin as potential agents in cancer phototherapy. *Tetrahedron Lett.* 34, 1027-1030.
- K. Driaf, R. Granet, P. Krausz, M. Kaouadji, F. Thomasson, A.J. Chulia, B. Verneuil, M. Spiro, J.C Blais, G. Solbach (1996) Synthesis of glycosylated cationic porphyrins as potential agents in photodynamic therapy. *Can. J. Chem.* 74, 1550-1563.
- Q. Fan, R. Miller (1999) Abstract SPM-E4: Reduction of atheromatous plaque with ANITRIN® photoangioplasty. *Photochem. Photobiol.* 69, 19-20S.
- F. Fischer, W. Maier-Borst, W.J. Lorenz (1998) Photodynamic therapy as a tool for suppressing the haematogenous dissemination of tumour cells. *J. Photochem. Photobiol. B : Biol.* 43, 27-33.
- S. Foote (1991) Definition of typeI and type II photosensitized oxidation. *Photochem. Photobiol.* 54, 659.
- J.H. Fuhrhop, C. Demoulin, C. Boettcher, J. Kë>ning, U. Siggel (1992)
   Chiral micellar porphyrin fibers with 2-aminoglycosamide head groups.
   J. Am. Chem. Soc. 114, 4159-4165.
- G. Fülling, D. Schrë>der, B. Franck (1989) Water-soluble porphyrin diglycos1des with photosensitizing properties. *Angew. Chem. !nt. Ed. Engl.* 28, 1519-1521.
- T.G. Gantchev, J.E. van Lier (1995) Catalase inactivation following photosensitization with tetrasulfonated metallophthalocyanines. *Photochem. Photobiol.* 62, 123-124.
- B.A. Goff, M. Bamberg, T. Hasan (1991) Photoimmunotherapy of human ovarian carcinoma cells ex vivo. *Cancer Res.* 51, 4762-4767.
- P. Grécias, J.P. Migeon. Chimie 1 Sup Bio Véto, Cours et tests d'application. Technique et documentation-Lavoisier 1987, Paris.
- D.A. James, N. Swamy, N. Paz, R.N. Hanson, R. Ray (1999) Synthesis and estrogen receptor binding affinity of a porphyrinestradiol conjugate for targeted photodynamic therapy of cancer. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9, 2379-2384.

- G. Jori, M. Beltrami, E. Reddi, B. Salvato, A. Pagnan, L. Ziron, L. Tomio, T. Tsanov (1984) Evidence for a major role of plasma lipoproteins as hematoporphyrin carriers *in vivo. Cancer Lett.* 24, 291-297.
- C. Kaldapa, J.C. Blais, V. Carré, R. Granet, V. Sol, M. Guilloton, M. Spiro, P. Krausz (2000) Synthesis of new glycosylated neutral and cationic porphyrin dimers. *Tetrahedron Left*. 41, 331-335.
- K. Kalka, H. Merk, H. Mukhtar (2000) Photodynamic therapy in dermatology. J. Am. Acad. Oermatol. 42, 389-413.
- D. Kessel, Y. Luo, Y. Deng, C.K. Chang (1997) The raie of subcellular localization in initiation of apoptosis by photodynamic therapy. *Photochem. Photobiol.* 65, 422-426.
- D. Kessel, Y. Luo (1998) Mitochondrial photodamage and PDT-induced apoptosis. *J. Photochem. Photobiol. B : Biol.* 42, 89-95.
- M. Kressel, P. Groscurth (1994) Distinction of apoptotic and necrotic cell death by in situ labelling of fragmented DNA. *Ce// Tissue Res.* 278, 549-556.
- B. Kulapaditharom, V. Boonkitticharoen (1999) Photodynamic therapy for residual or recurrent cancer of the nasopharynx. *J. Med. Assac.* 82, 1111-1117.
- J.W.M. Lagerberg, K.P. Überriegler, B. Krammer, J. Van Steveninck, T.M.A.R. Dubbelman (2000) Plasma membrane properties involved in the photodynamic efficacy of merocyanine 540 nd tetrasulfonated aluminium phthalocyanine. *Photochem. Photobio/.* 71, 341-346.
- J. Levy, M. Obochi (1996) New applications in photodynamic therapy. *Photochem. Photobiol.* 64, 737-739.
- J. Levy (1999) Abstract TPM-B1: PDT in the treatment of ocular neovasculature. *Photochem. Photobiol.* 69, 48S.
- H. Li, L. Czuchajowski (1994) Ribofuranosides N-substituted with meso-porphyrin as nucleoside-like compounds. *Tetrahedron Lett.* 35, 1629-1630.
- J.S. Lindsey, I.C. Schreiman, H.C. Hsu, P.C. Kearney, A.M. Marguerettaz (1987) Rothemund and Aler-Longo reactions revisited: synthesis of tetraphenylporphyrins under equilibrium conditions. *J. Org. Chem.* 52, 827-836.
- R.G. Little, J.A. Anton, P.A. Loach, J.A. Ibers (1975) *J. Heterocycl. Chem.* 12, 343-345.
- D. Magda, M. Wright, R.A. Miller, J.L. Sessler, P.T. Sansom (1995)
   J. Am. Chem. Soc. 117, 3629-3630.
- P. Maillard, J.L. Guerquin-Kern, M. Momenteau (1989) Glycoconjugated tetrapyrrolic macrocycles. *J. Am. Chem. Soc.* 111, 9125-9127.

- G. Mehta, T. Sambaiah, B.G. Maiya, M. Sirish, D. Chatterjee (1993) Synthesis and nuclease activity of some porphyrin-acridone hybrid molecules. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* /. 2667-2669.
- V.O. Melnikova, L.N. Bezdetnaya, C. Bour, E. Festor, M.-P. Gramain, J.-L. Merlin, A.Y. Potapenko, F. Guillemin (1999)
   Subcellular localization of meta tetra(hydroxyphenyl)chlorin in human tumor cells subjected to photodynamic treatment. *J. Photochem. Photobiol. B : Bio/.* 49, 96-103.
- Y. Mikata, Y. Onchi, K. Tabata, S. I. Ogura, 1. Okura, H. Ono, S. Yano (1998) Sugar dependent photocytotoxic property of tetra- and octaglycoconjugated tetraphenylporpyrins. *Tetrahedron Lett.* 39, 4505-4508.
- J. Miller (1999) Photodynamic therapy: the sensitization of cancer cells to light. *J. Chem. Ed.* 76, 592-594.
- J. Moan (1986) Porphyrin photosensitization and phototherapy. *Photochem. Photobiol.* 43, 681-690.
- J. Moan, Q. Peng, J.F. Evensen, K. Berg, A. Western, C. Rimington (1987) Photosensitizing efficiencies, tumor- and cellular uptake of different photosensitizing drugs relevant for photodynamic therapy of cancer. *Photochem. Photobiol.* 46, 713- 721.
- J. Moan, L.W. Ma, E. Bjorklund (1999) The effect of glucose and temperature on the *in vivo* efficiency of Photochemotherapy with meso-tetra-hydroxyphenylchlorin. *J. Photochem. Photobiol. B : Bio/.* 50, 94-98.
- K. Moghissi, K. Dixon, J.A. Thorpe, M. Stringer, P.J. Moore (2000) The role of photodynamic therapy (POT) in inoperable oesophageal cancer. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 17, 95-100.
- M. Monsigny, A.C. Roche, P. Midoux, R. Mayer (1994) Glycoconjugates as carriers for specific delivery of therapeutic drugs and genes. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 14, 1-24.
- F.P. Montforts, A. Meier, G.Scheurich, G. Haake, J.W. Bats (1992) Chlorins designed for photodynamic tumor therapy and as model systems for photosynthesis. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 31, 1592-1594.
- M. Ochsner (1997) Photophysical and photobiological processes in the photodynamic therapy of tumors. J. Photochem. Photobiol B: Bio/. 39, 1-18.
- N. Ono, M. Bougauchi, K. Maruyama (1992) Water-soluble porphyrins with four sugars molecules. *Tetrahedron Lett.* 33, 1629-1632.

- D. Ost (2000) Photodynamic therapy in lung cancer. *Onco/ogy* (*Huntingt*). 14, 379- 386.
- D. Oulmi, P. Maillard, J.L. Guerquin-Kern, C. Huel, M. Momenteau (1995) Glycoconjugated porphyrins. 3. Synthesis of fiat amphiphilic mixed meso (glycosylated aryl)arylporphyrins and mixed meso-(glycosylated aryl)alkylporphyrins bearing some mono- and disaccharide groups. *J. Org. Chem.* 60, 1554-1564.
- D. Oulmi, P. Maillard, C. Vever-Bizet, M. Momenteau, D. Brault (1998) Glycosylated porphyrins: Characterization of association in aqueous solutions by absorption and fluorescence spectroscopies and determination of singlet oxygen yield in organic media. *Photochem. Photobiol.* 67, 511-518.
- M. Overhaus, J. Heckenkamp, S. Kossodo, D. Leszczynski, G.M. La Muraglia (2000) Photodynamic therapy generates a matrix barrier to invasive vascular cell migration. *Circ. Res.* 86, 334-340.
- R.K. Pandey, T.J. Dougherty, K.M. Smith (1988) Syntheses of hematoporphyrin dimers and trimers with ether linkages. *Tetrahedron Lett.* 29, 4657-4660.
- R.K. Pandey, F.Y. Shiau, C.J. Medforth, T.J. Dougherty, K.M. Smith (1990) Syntheses, stability and tumoricidal activity of porphyrin dimers and trimers with ether linkages. *Tetrahedron Lett.* 31, 7399-7402.
- R.K. Pandey, N. Jagerovic, J.M. Ryan, T.J. Doughert, K.M. Smith (1996) Synthesis and preliminary in vivo photodynamic efficacy of benzoporphyrin derivatives from phylloerythrin and rhodoporphyrin XV methyl esters and aspartyl amides. *Tetrahedron* 52, 5349-5362.
- R.F. Pasternack, P.R. Huber, P. Boyd, G. Engasser, L. Francesconi, E. Gibbs, P. Fasella, G. Cerio Venture, L. de C. Hinds (1972) On the aggregation of meso substituted water-soluble porphyrins. *J. Am. Chem. Soc.* 94, 4511-4517.
- J.P. Reyftmann, P. Morliere, S. Goldstein, R. Santus, L. Dubertret,
   D. Lagrange (1984) Interaction of human serum low density
   lipoproteins with porphyrins: a spectroscopie and photochemical
   study. *Photochem. Photobiol.* 40, 721-729.
- G.H. Rodai, S.K. Rodai, J. Moan, K. Berg (1998) Liposome-bound Zn(II) phthalocyanine. Mechanisms for cellular uptake and photosensitization. *J. Photochem. Photobiol. B : Biol.* 45, 150-159.
- P. Rothemund, A.R. Menotti (1941) Porphyrin Studies. IV. The synthesis of  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -tetraphenylporphine. *J. Am. Chem. Soc.* 63, 267-270.

- A. Rück, H. Diddens (1996) Uptake and subcellular distribution of photosensitizing drugs in malignant cells. The fundamental basis of phototherapy. Edited by H. Honigsmann, G. Jori, A. Young. 209-227. OEMF, Milano.
- R. Sailer, W.S.L. Strauss, H. Emmert, K. Stock, R. Steiner, H. Schneckenburger (2000) Plasma membrane associated location of sulfonated *meso* tetraphenylporphyrins of different hydrophilicity probed by total internai reflection fluorescence spectroscopy. *Photochem. Photobiol.* 71, 460-465.
- A Samali, H. Nordgren, B. Zhivotovsky, E. Peterson, S. Orrenius (1999) A comparative study of apoptosis and necrosis in HepG2 cells: oxidant-induced caspase inactivation leads to necrosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 255, 6- 11.
- R. Santus (1991) Récents développements en photochimiothérapie anticancéreuse. *Path. Biot.* 39, 54-58.
- C. Schell, H.K. Hombrecher (1999) Synthesis and investigation of glycosylated mono- and diarylporphyrins for photodynamic therapy. *Bioorg. Med. Chem.* 7, 1857 · 1865.
- J.J. Schuitmaker, P. Baas, H.L.L.M. van Leengoed, F.W. van der Meulen, W.M. Star, N. van Zandwijk (1996) Photodynamic therapy: a promising new modality for the treatment of cancer. *J. Photochem. Photobiol. B*: *Bio/.* 34, 3-12.
- J.L. Sessler, T. Murai, V. Lynch, M. Cyr (1988) J. Am. Chem. Soc. 110, 5586-5588.
- J.L. Sessler, T.D. Mody, G.W. Hemmi, V. Lynch (1993) *Inorg. Chem.* 32, 3175-3187.
- J.L. Sessler, R.A. Miller (2000) Texaphyrins: new drugs with diverse clinical applications in radiation and photodynamic therapy. *Biochem. Pharmacol.* 59, 733-739.
- V. Sol, J.C. Blais, G. Solbach, V. Carré, R. Granet, M. Guilloton, M. Spiro, P. Krausz (1997) Toward glycosylated peptidic porphyrins: a new strategy for PDT? *Tetrahedron Lett.* 36, 6391-6394.
- V. Sol, J.C. Blais, V. Carré, R. Granet, M. Guilloton, M. Spiro, P. Krausz (1999) Synthesis, spectroscopy and photocytotoxicity of glycosylated amino acid porphyrin derivatives as promising molecules for cancer phototherapy. *J. Org. Chem.* 64, 4431-4444.
- J.O. Spikes (1986) Phthalocyanines as photosensitizers in biological systems and for the photodynamic therapy of tumors. *Photochem. Photobiol.* 43, 691-699.
- E.D. Sternberg, D. Dolphin, C. Brückner (1998) Porphyrin-based photosensitizers for use in photodynamic therapy. *Tetrahedron Lett.* 54, 4151-4202.

- L. Stryer (1997) La biochimie 4ème édition. Médecine-Sciences Flammarion, Paris.
- Sylvain, R. Benhaddou, V. Carré, S. Cottaz, H. Driguez, R. Granet, M. Guilloton, P. Krausz (1999) Synthesis and biological evaluation of thioglycosylated *meso-arylporphyrins J.Porphyrins and Phthalocyanines*. 3, 1-4.
- J.P. Thomas, A.W. Girotti (1989) Glucose administration augments in vivo uptake and phototoxicity of the tumor-localizing fraction of hematoporphyrin derivative. Photochem. Photobiol. 49, 241-247.
- K.B. Trauner, T. Hasan (1996) Photodynamic treatment of Rhumatoïd and inflammatory arthritis. *Photochem. Photobiol.* 64, 740-750.
- T. Tsuchida, G. Zheng, R.K. Pandey, W.R. Patter, D.A. Belinier, B.W. Henderson, H. Kata, T.J. Dougherty (1997) Correlation between site 11-specific human serum albumin (HSA) binding affinity and murine in vivo photosensitizing efficacy of some Photofrin® components. *Photochem. Photobiol.* 66, 224-228.
- D.L. Vaux, A. Strasser (1996) The molecular biology of apoptosis. *Proc. Nat/. Acad.*Sei. *USA.* 93, 2239-2244.
- VIDAL 1999.
- D. Voet, J.G. Voet (1998) Biochimie 2ème édition. De Boeck université, Paris.
- J.H. Weil, J. Boulanger, P. Chambon, G. Dubertret, D. Gautheron, C. Kedinger, M. Lazdunski, J. Montreuil, J.C. Patte, G. Rebel, J.M. Rossignol, E. Shechter, M. Wright (1994) Biochimie générale 7ème édition. Masson, Paris.
- K.R. Weishaupt, C.J. Gomer, T.J. Dougherty (1976) Identification of singlet oxygen as the cytotoxic agent in photo-inactivation of a murine tumor. *Cancer Res.* 36, 2326-2329.
- K.W. Woodburn, N.J. Vardaxis, J.S.Hill, A.H. Haye, D.R. Phillips (1991) Subcellular localization of porphyrins using confocal laser scanning microscopy. *Photochem. Photobiol.* 54, 725-732.
- K.W. Woodburn, N.J. Vardaxis, J.S. Hill, A.H. Kaye, J.A. Reiss, D.R. Phillips (1992) Evaluation of porphyrin characteristics required for photodynamic therapy. *Photochem. Photobiol.* 55, 697-704.

# **ANNEXES**

# **ANNEXE 1**

# Historique des événements importants dans le développement de la PDT

## **1900**: Première observation (Raab):

Paramécie + rayons solaires = survie Paramécie + acridine + obscurité = survie

Paramécie + acridine + rayons solaires = décès

## **1904**: Nomination (Trappeiner et Jodlebauer) :

Création du terme réaction "photodynamique" pour un système biologique qui exige de l'oxygène et un sensibilisateur absorbant la lumière.

## 1910: Hp chez l'animal (Hausmann):

Des souris blanches ayant reçu une injection d'Hp et exposées à de la lumière développent des réactions qui varient énormément en fonction de la quantité de sensibilisateur et de lumière.

## 1913: Hp chez l'homme (Meyer-Betz):

Il s'injecte de l'Hp et démontre la photosensibilisation solaire qui persista pendant deux mois associée à des œdèmes et une hyper-pigmentation.

## **1924 :** Fluorescence tumorale (Policard) :

Il constate que certaines tumeurs émettent une fluorescence orangerouge lorsqu'elles sont exposées à des rayons du proche UV et ceci provient de la présence de porphyrines endogènes.

## 1948 : Fluorescence de l'Hp chez l'animal (Figge) :

Une injection d'Hp cause une augmentation de la fluorescence dans des ganglions lymphatiques, dans des tumeurs (sarcomes/glandes mammaires), dans des tissus incisés antérieurement ou traumatisés et dans le placenta de souris en gestation.

## **1955**: Fluorescence de l'Hp chez l'homme (Rassmusen-Taxdal) :

Ils observent la fluorescence de tumeurs chez des patients ayant reçu une injection d'Hp; ceci concerne les cancers du pénis, du sein, des ganglions mésentériques et axillaires.

## 1960: HpD (Lipson et Baldes):

Ils utilisent un dérivé de l'hématoporpyhyrine dit HpD préparé par Schwartz et montrent que la réaction de souris blanches exposées à la lumière varie avec la dose d'HpD, le flux de lumière et la durée d'exposition à la lumière.

## 1961 : Fluorescence de l'HpD au niveau endobronchial (Lipson) :

Il résume des études de fluorescence endoscopique observée chez 15 patients atteints d'une tumeur endobronchiale et utilisant de l'HpD comme sensibilisateur.

## 1966: HpD comme traitement chez l'homme (Lipson):

Il utilise l'HpD pour la détection et le suivi de cancer, de plus il traite pour la première fois une patiente atteinte d'un cancer du sein.

## **1968**: Fluorescence de l'HpD chez l'homme (Gregorie) :

Une étude de 226 personnes ayant reçu une injection IV d'HpD montre une corrélation de 75 à 85% entre la fluorescence et les biopsies positives mais aussi 23% de faux positifs chez 53 personnes possédant des lésions bénignes.

## **1972 :** Hp comme traitement de tumeurs animales (Diamond) :

Il détruit des tumeurs chez des rats en les exposant à la lumière après leur avoir injecter de l'Hp.

## 1976: HpD dans le traitement de tumeurs de la vessie (Kally et Snell):

Ils utilisent l'HpD pour traiter un patient atteint d'un cancer de la vessie.

48 heures après le traitement, le carcinome superficiel montre une nécrose de plusieurs tumeurs papillaires mais le reste de la vessie apparaît non atteint.

## **1976 :** Oxygène singulet (Weishaupt) :

Il démontre que l'oxygène singulet est produit par l'absorption d'énergie lumineuse par l'HpD, ceci initialisant la destruction des tumeurs.

## 1978: HpD dans le traitement de cancer de la peau (Dougherty):

Il rapporte des réponses totales ou partielles dans 111 sur 113 lésions malignes cutanées ou sous-cutanées traitées avec la PDT utilisant l'HpD comme sensibilisateur.

1980: Tunable Dye Laser; 630 nm (Dougherty):

Il décrit l'utilisation d'un laser et de systèmes à fibre optique pour délivrer un faisceau lumineux de longueur d'onde de 630 nm dans le traitement de tumeurs par HpD.

**1981**: HpD dans le traitement de cancer endobronchial (Hayata):

Il décrit l'usage de fibre optique bronchoscopique dans le traitement de tumeurs endobronchiques par la PDT.

## 1982 : Création de la LMRF :

La LMRF (Laser Medical Research Foundation) est créée pour avancer et étudier l'utilisation de lasers en médecine. Elle commence des essais cliniques utilisant la PDT pour traiter des personnes atteintes de cancer.

## 1984 : Photofrin II (Dougherty) :

Il fractionne l'HpD et sépare un mélange qu'il désigne comme le PhotofrinII ; il s'agit d'éther de dihématoporphyrine (DHE).

**1993** : Le Canada approuve l'utilisation du Photofrin dans le traitement du cancer de la vessie.

**1996**: Approbation par la FDA pour le traitement de tumeurs obstructives de l'œsophage.

**1997** : Approbation par la France, les Pays-Bas pour le traitement de tumeurs avancées du poumon et de l'œsophage. Approbation par l'Allemagne pour le traitement du cancer du poumon.

**1997** : Approbation par le Japon pour le traitement des cancers primitifs de l'œsophage, du poumon, de l'estomac, des tumeurs cérébrales.

**1998**: Approbation par la FDA pour le traitement des cancers endobronchiques.

# **ANNEXE 2**

source des données : base de données publique des médicaments http://base-données-publique.medicaments.gouv.fr/

#### VISUDYNE 15 mg, poudre pour solution pour perfusion

Date de l'autorisation : 27/07/2000





Cliquez sur un pictogramme pour aller directement à la rubrique le concernant. Pour plus d'information sur les pictogrammes, consultez <u>l'aide</u>.

#### Indications thérapeutiques

Vous trouverez les indications thérapeutiques de ce médicament dans le paragraphe 4.1 du RCP ou dans le paragraphe 1 de la notice. Ces documents sont disponibles <u>en cliquant ici</u>

#### Groupe(s) générique(s)

Ce médicament n'appartient à aucun groupe générique

#### Composition en substances actives

- 12 Poudre (Composition pour un flacon)
- > vertéporfine → 15 mg

#### Présentations

> 1 flacon(s) en verre de 15 mg

Code CIP: 355 307-6 ou 34009 355 307 6 9 Déclaration de commercialisation : 25/08/2000

Cette présentation est <u>agréée aux collectivités</u>
Prix hors honoraire de dispensation : 1206,84 € <u>Honoraire de dispensation</u> : 1,02 € <u>Prix honoraire compris</u> : 1207,86 €
Taux de remboursement : 100%

#### Service médical rendu (SMR)

Les libellés affichés ci-dessous ne sont que des résumés ou extraits issus des avis rendus par la Commission de la Transparence. Seul l'avis complet de la Commission de la Transparence fait référence. Cet avis est consultable à partir du lien 'Avis du jj/mm/aaaai' ou encore sur demande auprès de la HAS (<u>plus d'informations dans l'aide</u>). Les avis et synthèses d'avis contiennent un paragraphe sur la place du médicament dans la stratégie thérapeutique.

Valeur du SMR	Avis	Motif de l'évaluation	Résumé de l'avis
Important	Avis du 17/02/2016		Le service médical rendu par VISUDYNE reste important dans : - le traitement des adultes atteints de dégénérescence maculaire exsudative (humide) liée à l'âge (DMLA) présentant une néovascularisation choroïdienne (NVC) rétrofovéolaire à prédominance visible, - le traitement des adultes présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire due à la myopie forte. ;;

## Amélioration du service médical rendu (ASMR) 🔍

Les libellés affichés ci-dessous ne sont que des résumés ou extraits issus des avis rendus par la Commission de la Transparence. Seul l'avis complet de la Commission de la Transparence fait référence.

Cet avis est consultable à partir du lien "Avis du jj/mm/aaaa" ou encore sur demande auprès de la HAS (<u>plus d'informations dans l'aide</u>). Les avis et synthèses d'avis contiennent un paragraphe sur la place du médicament dans la stratégie thérapeutique.

Valeur de l'ASMR	Avis	Motif de l'évaluation	Résumé de l'avis
Commentaires sans chiffrage de l'ASMR	Avis du 29/11/2006	Renouvellement d'inscription (CT)	Dans l'indication DMLA avec néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire occulte montrant des signes d'évolution récente ou en cours de la maladie, la commission ne se prononcera sur l'amélioration du service médical rendu par VISUDYNE que lorsqu'elle disposera des données de l'étude VIO.
			Lors de l'évaluation initiale de VISJUPYNE dans les indications: - DMLA avec néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire à prédominance visible, néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire due à la myopie forte, la commission avait considéré que VISJUPYNE apportait une amélioration du service médical rendu majeure (niveau i) car, majgré la quantité d'effet modérée observée dans les études cliniques, un apport thérapeutique important était
III (Modéré)	Avis du 29/11/2006	Renouvellement d'inscription (CT)	attendu pour ce premier traitement disponible dans la prise en charge des patients relevant de ces indications. La commission considère aujourd'hui qu'aucune nouvelle donnée clinique, ni l'expérience acquise sur ce traitement depuis sa commercialisation, ne permettent de confirmer ce niveau initial d'amélioration du service médical rendu (attendu), et réévalue son niveau comme modéré (ASMR III) dans chacune de ces indications et ceci malgré l'absence d'alternative thérapeutique dans le cas des néovascularisations choroïdiennes rétrofovéolaires dues à la myopie forte.

- > Titulaire de l'autorisation : NOVARTIS EUROPHARM LIMITED
- > Conditions de prescription et de délivrance :

   liste 1

   médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
  - prescription réservée aux spécialistes et services OPHTALMOLOGIE
- > Statut de l'autorisation : Valide
- > Type de procédure : Procédure centralisée
- > Code CIS: 6 463 780 7

#### METVIXIA 168 mg/g, crème



Date de l'autorisation : 19/09/2006





Cliquez sur un pictogramme pour aller directement à la rubrique le concernant. Pour plus d'information sur les pictogrammes, consultez <u>l'aide</u>.

#### Indications thérapeutiques

METVIXIA crème contient 168 mg/g (16,8 %) de substance active (aminolévulinate de méthyle).

METVIXIA est réservé à l'adulte.

METVIXIA crème peut être utilisée dans le traitement de trois maladies différentes. Votre médecin peut vous prescrire METVIXIA pour le traitement de maladies précancéreuses :

- · lésions cutanées précancéreuses fines et non pigmentées du visage et du cuir chevelu (kératoses actiniques).
- et pour le traitement de maladies cancéreuses :
  - o carcinome cutané à croissance lente du tronc, des membres et du cou (carcinome basocellulaire superficiel).
  - o lésions cancéreuses de la peau non pigmentées (Maladie de Bowen) chez les immunocompétents.

Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie et un contrôle clinique régulier de la guérison doit être effectué,

#### Groupe(s) générique(s)

Ce médicament n'appartient à aucun groupe générique

#### Composition en substances actives

- # Crème (Composition pour 1 g de crème)
  - > aminolévulinate de méthyle → 168 mg
    - \* sous forme de : chlorhydrate de méthyl aminolévulinate

#### **Présentations**

> 1 tube(s) aluminium verni de 2 g

Code CIP: 377 198-5 ou 34009 377 198 5 8 Déclaration de commercialisation: 15/06/2008 Cette présentation est <u>agréée aux collectivités</u>

Prix hors honoraire de dispensation : 204,03 € <u>Honoraire de dispensation</u> : 1,02 € <u>Prix honoraire compris</u> : 205,05 €

Taux de remboursement : 65%

#### Service médical rendu (SMR)

Les libellés affichés ci-dessous ne sont que des résumés ou extraits issus des avis rendus par la Commission de la Transparence. Seul l'avis complet de la Commission de la Transparence fait référence.

Seul l'avis complet de la Commission de la Transparence fait référence.

Cet avis est consultable à partir du lien "Avis du jj/mm/aaaa" ou encore sur demande auprès de la HAS (<u>plus d'informations dans l'aide</u>). Les avis et synthèses d'avis contiennent un paragraphe sur la place du médicament dans la stratégie thérapeutique.

Valeur du SMR	Avis	Motif de l'évaluation	Résumé de l'avis
Important	Avis du 05/03/2014		Le service médical rendu par METVIXIA est important dans le traitement des carcinomes intraépidermiques (maladie de Bowen) non pigmentés, lorsque la chirurgie est impossible, chez les sujets immunocompétents. Le service médical rendu par METVIXIA dans le traitement des carcinomes basocellulaires non récidivants du tronc des membres et du cou est important chez les patients inopérables en cas de lésions étendues, multiples ou de

localisation difficilement accessible à la chirurgie.;;

Modéré

Le service médical rendu par METVIXIA dans le traitement des carcinomes basocellulaires non récidivants du tronc des membres et du cou est modéré dans le sautres cas.

4'inscription (CT) Le service médical rendu par METVIXIA est modéré dans le traitement des lésions de kératose actinique multiples fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu. ;;

## Amélioration du service médical rendu (ASMR)

Les libellés affichés ci-dessous ne sont que des résumés ou extraits issus des avis rendus par la Commission de la Transparence. Seul l'avis complet de la Commission de la Transparence fait référence. Cet avis est consultable à partir du lien "Avis du ji/mm/aaaa" ou encore sur demande auprès de la HAS (<u>plus d'informations dans l'aide</u>). Les avis et synthèses d'avis contiennent un paragraphe sur la place du médicament dans la stratégie thérapeutique.

Valeur de l'ASMR	Avis	Motif de l'évaluation	Résumé de l'avis
IV (Mineur)	Avis du 05/03/2014	Renouvellement d'inscription (CT)	Dans les carcinomes basocellulaires superficiels non récidivants du tronc des membres et du cou, METVIXIA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) chez les patients inopérables en cas de lésions étendues, multiples ou de localisation difficilement accessible à la chirurgie METVIXIA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des carcinomes intraépidermiques (maladie de Bowen) non pigmentés, lorsque la chirurgie est impossible, chez les sujets immunocompétents.
V (Inexistant)	Avis du 05/03/2014	Renouvellement d'inscription (CT)	METVIXIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des kératoses actiniques fines ou non hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu. Dans les carcinomes basocellulaires superficiels non récidivants du tronc des membres et du cou, METVIXIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans les autres cas.
IV (Mineur)	Avis du 28/03/2007	Inscription (CT)	Dans le traitement du carcinome basocellulaire superficiel non récidivant du tronc des membres et du cou, METVIXIA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans la prise en charge thérapeutique des patients ne pouvant être traités par la chirurgie.  Dans le traitement des carcinomes intraépidermiques (maladie de Bowen) non pigmentés, chez les sujets immunocompétents METVIXIA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans la prise en charge thérapeutique des patients ne pouvant être traités par la chirurgie.
V (Inexistant)	Avis du 28/03/2007	Inscription (CT)	METVIXIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à la cryothérapie dans le traitement des kératoses actiniques fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu mais constitue un moyen thérapeutique supplémentaire.

- > Titulaire de l'autorisation : GALDERMA INTERNATIONAL
- > Conditions de prescription et de délivrance : • liste l
- > Statut de l'autorisation : Valide
- > Type de procédure : Procédure nationale
- > Code CIS: 6 908 280 4



Date de l'autorisation : 15/02/2010



Cliquez sur un pictogramme pour aller directement à la rubrique le concernant. Pour plus d'information sur les pictogrammes, consultez <u>l'aide</u>

#### Indications thérapeutiques

EFFALA est utilisé pour le traitement d'anomalies cutanées légères à modèrées de la tête ou du visage appelées « kératoses solaires ». Il s'agit de petites taches rugueuses qui se développent à la surface de la peau après une exposition intense au soleil sur plusieurs années. On parle également de « kératose actinique ».

sur justeurs arinées. On paire également de « kératose actinique ». Elle consiste à appliquer des le traitement par EFFALA est une procédure en deux étapes appelée « thérapie photodynamique ». Elle consiste à appliquer des emplâtres EFFALA sur les taches pendant 4 heures, puis d'illuminer les taches à la lumière rouge pendant quelques minutes. L'exposition à la lumière rouge provoque une réaction chimique dans les cellules de la peau abimée et entraîne leur destruction. On appelle cette réaction « réaction phototoxique ».

#### Groupe(s) générique(s)

Ce médicament n'appartient à aucun groupe générique

#### Composition en substances actives

- 14 Emplâtre (Composition pour un emplâtre) chlorhydrate de l'acide 5-aminolévulinique → 8 mg
- Présentations

> 1 sachet(s) papier polyéthylène basse densité (PEBD) aluminium copolymère d'éthylène de 4 emplâtre(s)

Code CIP : 397 996-4 ou 34009 397 996 4 3 Déclaration de commercialisation : 14/02/2013 Cette présentation n'est pas agréée aux collectivités

Prix libre, médicament non remboursable (cliquez ici pour en savoir plus sur les médicaments non remboursables)

#### Service médical rendu (SMR)

Les libellés affichés ci-dessous ne sont que des résumés ou extraits issus des avis rendus par la Commission de la Transparence. Seul l'avis complet de la Commission de la Transparence fait référence. Cet avis est consultable à partir du lien "Avis du jj/mm/aaaa" ou encore sur demande auprès de la HAS (<u>plus d'informations dans</u>

l'aide). Les avis et synthèses d'avis contiennent un paragraphe sur la place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Valeur du SMR	Avis	Motif de l'évaluation	Résumé de l'avis
Important	Avis du 06/03/2013	Inscription (CT)	La Commission considère que le service médical rendu par EFFALA, emplâtre médicamenteux, est important dans l'indication de l'AMM.

#### Amélioration du service médical rendu (ASMR)

Les libellés affichés ci-dessous ne sont que des résumés ou extraits issus des avis rendus par la Commission de la Transparence.

Seul l'avis complet de la Commission de la Transparence fait référence.

Cet avis est consultable à partir du lien "Avis du jj/mm/aaaa" ou encore sur demande auprès de la HAS (<u>plus d'informations dans l'aide</u>). Les avis et synthèses d'avis contiennent un paragraphe sur la place du médicament dans la stratégie thérapeutique.

Valeur de I'ASMR	Avis	Motif de l'évaluation	Résumé de l'avis
IV (Mineur)	Avis du 06/03/2013	Inscription (CT)	EFFALA 8 mg, emplâtre médicamenteux, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité par rapport à la cryothérapie.

#### Autres informations (cliquer pour afficher)

> Titulaire de l'autorisation : GALDERMA INTERNATIONAL

> Conditions de prescription et de délivrance :

• liste !

> Statut de l'autorisation : Valide

> Type de procédure : Procédure décentralisée

> Code CIS: 6 935 711 1

#### PHOTOFRIN 75 mg, poudre pour solution injectable



Date de l'autorisation: 09/04/1996



Cliquez sur un pictogramme pour aller directement à la rubrique le concernant. Pour plus d'information sur les pictogrammes, consultez l'aide

#### Indications thérapeutiques

Traitement de certaines maladies des bronches et de l'œsophage.

#### Groupe(s) générique(s)

Ce médicament n'appartient à aucun groupe générique

#### Composition en substances actives

# Poudre (Composition pour un flacon) > porfimère sodique → 75,00 mg

#### Présentations

> 1 flacon(s) en verre

Code CIP: 559 492-6 ou 34009 559 492 6 8 Déclaration de commercialisation: 19/11/1997 Cette présentation est agréée aux collectivités Tarification particulière/spécifique

#### Service médical rendu (SMR)

Les libellés affichés ci-dessous ne sont que des résumés ou extraits issus des avis rendus par la Commission de la Transparence.

Seul l'avis complet de la Commission de la Transparence fait référence. Cet avis est consultable à partir du lien "Avis du jj/mm/aaaa" ou encore sur demande auprès de la HAS (<u>plus d'informations dans</u> l'aide). Les avis et synthèses d'avis contiennent un paragraphe sur la place du médicament dans la stratégie thérapeutique.

Valeur du SMR	Avis	Motif de l'évaluation	Résumé de l'avis
Faible	Avis du 09/07/2014	Réévaluation ASMR	Le service médical rendu par PHOTOFRIN 75mg poudre pour solution injectable, est faible dans l'indication « Traitement des rechutes des cancers bronchiques non à petites cellules ou du cancer de l'oesophage ayant fait l'objet d'un traitement locorégional antérieur ». ;;

#### Amélioration du service médical rendu (ASMR)

Les libellés affichés ci-dessous ne sont que des résumés ou extraits issus des avis rendus par la Commission de la Transparence.

Seul l'avis complet de la Commission de la Transparence fait référence.

Cet avis est consultable à partir du lien "Avis du jj/mm/aaaa" ou encore sur demande auprès de la HAS (<u>plus d'informations dans</u> l'aide). Les avis et synthèses d'avis contiennent un paragraphe sur la place du médicament dans la stratégie thérapeutique.

Valeur de l'ASMR	Avis	Motif de l'évaluation	Résumé de l'avis
V (Inexistant)	Avis du 09/07/2014	Réévaluation ASMR	En l'état actuel des données, PHOTOFRIN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux thérapies actuellement disponibles dans le traitement des rechutes des cancers bronchiques non à petites cellules ou du cancer de l'ésophage.

- > Titulaire de l'autorisation : PINNACLE BIOLOGICS BV P/A TRUST COMPANY AMSTERDAM BV
- > Conditions de prescription et de délivrance :
  - liste I
- réservé à l'usage HOSPITALIER
- > Statut de l'autorisation : Valide
- > Type de procédure : Procédure nationale
- > Code CIS: 6 795 637 9

#### FOSCAN 4 mg/ml, solution injectable



Date de l'autorisation : 24/10/2001



Cliquez sur un pictogramme pour aller directement à la rubrique le concernant. Pour plus d'information sur les pictogrammes, consultez l'aide.

#### Indications thérapeutiques

Vous trouverez les indications thérapeutiques de ce médicament dans le paragraphe 4.1 du RCP ou dans le paragraphe 1 de la notice. Ces documents sont disponibles en cliquant ici

#### Groupe(s) générique(s)

Ce médicament n'appartient à aucun groupe générique

#### Composition en substances actives

- # Solution (Composition pour 1 ml de solution injectable)
  - > témoporfine → 4 mg

#### Présentations

> 1 flacon(s) en verre jaune(brun) de 6 ml avec filtre(s) avec raccord Luer avec cathéter(s)

Code CIP: 563 596-7 ou 34009 563 596 7 7 Déclaration de commercialisation: 01/07/2006 Cette présentation n'est pas agréée aux collectivités Tarification particulière/spécifique

#### Service médical rendu (SMR)

Les libelles affichés ci-dessous ne sont que des résumés ou extraits issus des avis rendus par la Commission de la Transparence. Seul l'avis complet de la Commission de la Transparence fait référence.

Cet avis est consultable à partir du lien "Avis du jj/mm/aaaa" ou encore sur demande auprès de la HAS (plus d'informations dans l'aide). Les avis et synthèses d'avis contiennent un paragraphe sur la place du médicament dans la stratégie thérapeutique.

Valeur du SMR	Avis	Motif de l'évaluation	Résumé de l'avis
Faible	Avis du 18/02/2009	Réévaluation SMR et ASMR	Compte tenu des faiblesses méthodologiques de l'évaluation de l'éfficacité de ces spécialités, la commission considère que le service médical rendu par FOSCAN est faible. ;;
Insuffisant	Avis du 28/01/2004	Inscription (CT)	Le niveau du service médical rendu pour cette spécialité est insuffisant. Avis défavorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics. ;;

#### Amélioration du service médical rendu (ASMR)

Les libellés affichés ci-dessous ne sont que des résumés ou extraits issus des avis rendus par la Commission de la Transparence.

Seul l'avis complet de la Commission de la Transparence fait référence. Cet avis est consultable à partir du lien "Avis du ji/mm/aaaa" ou encore sur demande auprès de la HAS (<u>plus d'informations dans</u> l'aide). Les avis et synthèses d'avis contiennent un paragraphe sur la place du médicament dans la stratégie thérapeutique.

Valeur de l'ASMR	Avis	Motif de l'évaluation	Résumé de l'avis
V (Inexistant)	Avis du 18/02/2009	Réévaluation SMR et ASMR	FOSCAN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à la prise en charge actuelle.

- > Titulaire de l'autorisation : BIOLITEC PHARMA LTD
- > Conditions de prescription et de délivrance :
  - liste!
  - prescription réservée aux spécialistes et services ONCOLOGIE MEDICALE
- réservé à l'usage HOSPITALIER
- > Statut de l'autorisation : Valide
- > Type de procédure : Procédure centralisée
- > Code CIS: 6 143 095 6

#### HEXVIX 85 mg, poudre et solvant pour solution pour administration intravésicale

Date de l'autorisation: 12/08/2005





Cliquez sur un pictogramme pour aller directement à la rubrique le concernant. Pour plus d'information sur les pictogrammes, consultez <u>l'aide</u>.

#### Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Ce médicament est utilisé pour faciliter l'identification des cancers de la vessie. Il est administré avant l'utilisation par votre médecin d'un appareil spécial appelé « cystoscope », pour visualiser l'intérieur de votre vessie. Le cystoscope aide le médecin à voir d'éventuelles tumeurs et ainsi à enlever des cellules anormales qui deviennent fluorescentes quand elles sont éclairées par une lumière bleue après l'administration d'Hexvix.

#### Groupe(s) générique(s)

Ce médicament n'appartient à aucun groupe générique

#### Composition en substances actives

- # Poudre (Composition pour un flacon de poudre)
  - > hexyl aminolévulinate → 85 mg
- \* sous forme de : chlorhydrate d'hexyl aminolévulinate & Solvant (Composition )
- - > Pas de substance active. ->

#### Présentations

> 1 flacon(s) en verre - 1 flacon(s) polypropylène de 50 ml

Code CIP: 369 497-7 ou 34009 369 497 7 5 Déclaration de commercialisation : 14/02/2007 Cette présentation est agréée aux collectivités Prix hors honoraire de dispensation : 467,49 € <u>Honoraire de dispensation</u> : 1,02 € Prix honoraire compris : 468,51 € Taux de remboursement : 65%

#### Service médical rendu (SMR)

Les libellés affichés ci-dessous ne sont que des résumés ou extraits issus des avis rendus par la Commission de la Transparence.

Seul l'avis complet de la Commission de la Transparence fait référence.

Cet avis est consultable à partir du lien "Avis du jj/mm/aaaa" ou encore sur demande auprès de la HAS (<u>plus d'informations dans l'aide</u>). Les avis et synthèses d'avis contiennent un paragraphe sur la place du médicament dans la stratégie thérapeutique.

Valeur du SMR	Avis	Motif de l'évaluation	Résumé de l'avis
Important	Avis du 16/12/2015	Réévaluation SMR et ASMR	Le service médical rendu par HEXIVX est important dans la détection du tissu vésical malin, en cas d'antécédent ou de forte suspicion de cancer de la vessie, sur la base d'une cystoscopie de dépistage ou d'une cytologie urinaire positive. ;;
Important	Avis.du 29/02/2012	Renouvellement d'inscription (CT)	Le service médical rendu par cette spécialité reste important dans l'indication de l'AMM. ;;

#### Amélioration du service médical rendu (ASMR)

Les libellés affichés ci-dessous ne sont que des résumés ou extraits issus des avis rendus par la Commission de la Transparence.

Seul l'avis complet de la Commission de la Transparence fait référence.

Cet avis est consultable à partir du lien "Avis du jij/mm/aaaa" ou encore sur demande auprès de la HAS (<u>plus d'informations dans</u> <u>l'aide</u>). Les avis et synthèses d'avis contiennent un paragraphe sur la place du médicament dans la stratégie th

Valeur de l'ASMR	Avis	Motif de l'évaluation	Résumé de l'avis
IV (Mineur)	Avis du 16/12/2015	Réévaluation SMR et ASMR	Compte tenu de la faible diminution du risque de récidive tumorale par rapport à la cystoscopie en lumière blanche, de l'absence de démonstration de l'augmentation de la survie, et face aux limites méthodologiques ne permettant pas d'identifier clairement les bénéfices d'HEXVIX dans l'indication recommandée (lésions à haut risque), la Commission considère qu'HEXVIX apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie diagnostique de détection du tissu vésical malin, en cas d'antécédent ou de forte suspicion de cancer de la vessie, sur la base d'une cystoscopie de dépistage ou d'une cytologie urinaire positive.
II (Important)	Avis du 28/02/2007	Inscription (CT)	La cystoscopie de fluorescence avec Hexvix 85mg, utilisée en complément de la cystoscopie en lumière blanche, apporte une Amélioration de Service Médical Rendu importante (niveau II) dans la stratégie prise en charge diagnostique des tumeurs vésicales superficielles.

- > Titulaire de l'autorisation : IPSEN PHARMA
- > Conditions de prescription et de délivrance :
   liste !
- > Statut de l'autorisation : Valide
- > Type de procédure : Procédure de reconnaissance mutuelle
- > Code CIS: 6 119 672 0

#### GLIOLAN 30 mg/ml, poudre pour solution buvable



Date de l'autorisation: 07/09/2007



Cliquez sur un pictogramme pour aller directement à la rubrique le concernant. Pour plus d'information sur les-pictogrammes, consultez <u>l'aide</u>.

#### Indications thérapeutiques

Vous trouverez les indications thérapeutiques de ce médicament dans le paragraphe 4.1 du RCP ou dans le paragraphe 1 de la notice. Ces documents sont disponibles <u>en cliquant ici</u>

#### Groupe(s) générique(s)

Ce médicament n'appartient à aucun groupe générique

#### Composition en substances actives

- # Poudre (Composition pour un flacon)
  - > acide 5-aminolévulinique > 1,17g
    - sous forme de : chlorhydrate de l'acide 5-aminolévulinique → 1,5 g

#### **Présentations**

> 1 flacon(s) en verre de 1,5 g

Code CIP: 573 225-1 ou 34009 573 225 1 9 Déclaration de commercialisation: 24/09/2008 Cette présentation est <u>agréée aux collectivités</u> Tarification particulière/spécifique

#### Service médical rendu (SMR)

Les libellés affichés ci-dessous ne sont que des résumés ou extraits issus des avis rendus par la Commission de la Transparence. Seul l'avis complet de la Commission de la Transparence fait référence.

Cet avis est consultable à partir du lien "Avis du jj/mm/aaaa" ou encore sur demande auprès de la HAS (<u>plus d'informations dans l'aide</u>). Les avis et synthèses d'avis contiennent un paragraphe sur la place du médicament dans la stratégie thérapeutique.

Valeur du SMR	Avis	Motif de l'évaluation	Résumé de l'avis	
Modéré	Avis du 19/05/2010	Inscription (CT)	Le service médical rendu par cette spécialité est modéré. ;;	

#### Amélioration du service médical rendu (ASMR)

Les libellés affichés ci-dessous ne sont que des résumés ou extraits issus des avis rendus par la Commission de la Transparence. Seul l'avis complet de la Commission de la Transparence fait référence.

Seut avis complet de la commission de la transparence nut reference.
Cet avis est consultable à partir du lien "Avis du jj/mm/aaaa" ou encore sur demande auprès de la HAS (<u>plus d'informations dans l'aide</u>). Les avis et synthèses d'avis contiennent un paragraphe sur la place du médicament dans la stratégie thérapeutique.

Valeur de l'ASMR	Avis	Motif de l'évaluation	Résumé de l'avis
IV (Mineur)	Avis du 19/05/2010	Inscription (CT)	GLIOLAN apporte une ASMR mineure (niveau IV) dans la prise en charge du gliome malin de haut grade (III et IV de la classification de l'OMS).

- > Titulaire de l'autorisation : MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPEZIALPRAPARATE MBH
- > Conditions de prescription et de délivrance :
  - liste l
  - prescription réservée aux spécialistes et services NEUROLOGIE
  - réservé à l'usage HOSPITALIER
- > Statut de l'autorisation : Valide
- > Type de procédure: Procédure centralisée
- > Code CIS: 6 338 943 3

#### UVADEX 20 microgrammes/ml, solution pour la modification de la fraction sanguine



Date de l'autorisation: 15/12/2006



Cliquez sur un pictogramme pour aller directement à la rubrique le concernant. Pour plus d'information sur les pictogrammes, consultez l'aide.

#### Indications thérapeutiques

Le lymphome cutané à lymphocytes T (CTCL) est un trouble sanguin provoquant des croissances anormales cutanées. UVADEX est utilisé en association avec le système de photophérèse THERAKOS CELLEX ou UVAR XTS pour soulager les symptômes cutanés du CTCL (lymphome cutané à lymphocytes T), lorsque d'autres traitements se sont montrés inefficaces.

Les systèmes de photophérèse THERAKOS CELLEX UVAR XTS fournissent le rayonnement UV nécessaire à l'activation du méthoxsalène, lequel détruit ensuite les globules blancs malades.

#### Groupe(s) générique(s)

Ce médicament n'appartient à aucun groupe générique

#### Composition en substances actives

- Solution (Composition pour 1 ml de solution) > méthoxsalène → 20 microgrammes
- Présentations

> 12 flacon(s) en verre jaune(brun) de 10 ml

Code CIP: 570 392-4 ou 34009 570 392 4 0 Déclaration de commercialisation: 16/05/2007 Cette présentation est agréée aux collectivités Tarification particulière/spécifique

#### Service médical rendu (SMR)

Les libellés affichés ci-dessous ne sont que des résumés ou extraits issus des avis rendus par la Commission de la Transparence. Seul l'avis complet de la Commission de la Transparence fait référence.

Cet avis est consultable à partir du lien "Avis du jj/mm/aaaa" ou encore sur demande auprès de la HAS (<u>plus d'informations dans l'aide</u>). Les avis et synthèses d'avis contiennent un paragraphe sur la place du médicament dans la stratégie thérapeutique.

Valeur du SMR	Avis	Motif de l'évaluation	Résumé de l'avis
Important	Avis du 26/09/2007	Inscription (CT)	Le service médical rendu par UVADEX est important conjointement au Système de Photophérèse UVAR XTS dans le traitement palliatif des manifestations cutanées (placards, plaques étendues, érythrodermie) des lymphomes cutanés à cellules T (LCCT), uniquement chez des patients n'ayant pas répondu à d'autres formes de traitement. ;;

## Amélioration du service médical rendu (ASMR) 🖾

Les libellés affichés ci-dessous ne sont que des résumés ou extraits issus des avis rendus par la Commission de la Transparence. Seul l'avis complet de la Commission de la Transparence fait référence.

Cet avis est consultable à partir du lien "Avis du jj/mm/aaaa" ou encore sur demande auprès de la HAS (<u>plus d'informations dans l'aide</u>). Les avis et synthèses d'avis contiennent un paragraphe sur la place du médicament dans la stratégie thérapeutique.

Valeur de l'ASMR	Avis	Motif de l'évaluation	Résumé de l'avis
V (Inexistant)	Avis du 26/09/2007	Inscription (CT)	En l'absence de données comparatives, la commission de la Transparence conclue qu'UVADEX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge actuelle des patients atteints de lymphome cutané à cellules T à un stade avancé (placards, plaques étendues, érythrodermie) n'ayant pas répondu à d'autres formes de traitements à d'autres formes de traitements. UVADEX est un moyen supplémentaire de traitement.

- > Titulaire de l'autorisation : THERAKOS (UK) LIMITED
- > Conditions de prescription et de délivrance :
- réservé à l'usage HOSPITALIER
- > Statut de l'autorisation : Valide
- > Type de procédure : Procédure de reconnaissance mutuelle
- > Code CIS: 6 386 613 7

## Titre et résumé en Anglais :

## TITLE:

PHOTODYNAMIC THERAPY: PRINCIPLE AND APPLICATIONS

## **ABSTRACT:**

Photodynamic therapy or PDT is a non invasive therapeutic method used in oncology to treat certain tumors and with applications in other disciplines such as dermatology and ophthalmology.

This method involves the concurrent use of two basic components: photosensitizing chemical molecules = photosensitizers and light at a certain wavelength ( UV and visible spectrum ).

The interaction of these two elements results in a cascade of chemical reactions that produce reactive oxygen species ROS which will react with tumor cells and destroy them.

## RESUME en français :

La photothérapie dynamique ou PDT est une méthode thérapeutique non invasive utilisée en cancérologie pour traiter certaines tumeurs avec aussi des applications dans d'autres disciplines comme la dermatologie ou ophtalmologie.

Cette méthode implique l'utilisation concomitantes de deux éléments fondamentaux : des molécules chimiques photosensibilisantes = photosensibilisateurs et d'autre part de la lumière à une certaine longueur d'onde (spectre UV et visible).

L'interaction de ces deux éléments entraîne une cascade de réactions chimiques qui produisent des radicaux libres oxygénés ROS qui vont réagir avec les cellules tumorales et les détruire.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

**DISCIPLINE administrative :** Doctorat de Pharmacie

\_\_\_\_\_

## **MOTS-CLES:**

Photothérapie Dynamique, PDT, radicaux libres oxygénés, ROS, photosensibilisateurs, porphyrines

### INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté de Pharmacie

Chimie Analytique

## Directeur de thèse (Nom et Prénom):

Pr Souchard Jean-Pierre