

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de La Recherche Scientifique



Université de Jijel

Faculté des Sciences
de la Nature et de La vie

Département de Biologie Moléculaire
et Cellulaire

BC.02/13

جامعة جيجل

كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم البيولوجيا الجزيئية والخلوية

*Mémoire De Fin D'études Pour L'obtention Du Diplôme
Des Etudes Supérieures en Biologie*

Option : Biochimie

01
01

Intitulé

**L'intérêt et la place de la thérapie
photodynamique dans le traitement du
cancer**

Présenté devant le jury:

Examineur : Benguedouar L

Encadreur : Bensam M



Présenté par :

Bouchetat Ratiba

Boussouf Saliha

Lakehal Saloua

Année universitaire: 2012/2013

Remerciements

Tout d'abord nous remercions ALLAH le tout puissant de nous avoir donné le courage, la volonté, la force et sur tout la patience sans lesquels nous n'aurions rien pu faire. En l'implorant de toujours nous entourer de sa bonne grâce.

Nous exprimons toute notre gratitude à notre encadreur M^{lle} Bensame Moufida pour son sérieux et son suivi régulier, ainsi que pour ces précieuses orientations, sans oublier sa gentillesse et son grand cœur, et la remercions pour cette merveilleuse année.

Nous remercions L'examinatrice M^{me} Benguedouar qui nous jugé ce travail.

Remerciement particulier :

Saloua : mon remerciement pour l'occasion de la fin d'étude premièrement à mon Dieu, à toute la famille Lakehale, Zaiter, Dahmen, et surtout ma mère, mon père, mes frères, mes sœurs et à toutes les amies qui me donnent le courage pendant la durée de mon étude et de mon travail.

Ratiba : Un remerciement plus particulier à mes parents, merci pour m'avoir toujours soutenue dans mes choix, merci mon père (Que Dieu aie ton âme) pour ta confiance. Egalement, je remercie chaleureusement mes amis et chaque personne dans ma famille.

Saliha : je remercie mon père, ma mère, mes frères, mes sœurs et chaque personne dans ma famille.

Sommaire

Remerciements.....	IV
Liste des abréviations.....	VI
Liste des figures.....	VII
Liste des tableaux	1
Introduction.....	1
Chapitre 1 : Le cancer.....	
1.1. Définition	3
1.2. Cause du cancer	4
1.2.1. Tabac	4
1.2.2. Alcool	4
1.2.3. Les exposition professionnelle.....	4
1.2.4. Les facteurs environnementaux.....	5
1.2.5. Les contaminants alimentaires.....	5
1.2.6. Les médicaments... ..	5
1.2.7. Les rayonnements	5
1.2.8. Les infections chronique.....	6
1.2.9. Alimentation et nutrition	6
1.2.10. Facteurs génétique	6
1.2.10.1. La classe de gène intervenant dans la carcinogénèse	6
1.3. La carcinogénèse (la formation d'une tumeur métastatique)	7
1.3.1. Evolution dans le temps.....	7
1.3.2. Evolution dans l'espace	7
1.4.2.1. Extension locale	8
1.4.2.2. Extension à distance.....	9
1.4. Les principaux facteurs de dédifférenciation	9
1.5. La prévention	9
1.6. Daignostic.....	10
1.6.1. Diagnostic precoce.....	10
1.6.2. Certitude du diagnostic.....	10
Chapiter 2: Traitement du cancer.....	
2.1. Traitement conventionnal	12
2.1.1. La chirurgie.....	12
2.1.1.1. La chirurgie radicale d'exérèse	12
2.1.1.1.1. Désescalade chirurgicale.....	12
2.1.1.2. La chirurgie reconstructrice	12
2.1.2. La radiothérapie	13
2.1.2.1. Les effets des rayonnements	14
2.1.2.2. Les effets indésirables d'une radiothérapie	14
2.1.3. La chimiothérapie.....	15
2.1.3.1. L'objectif du traitement	15
2.1.3.2. L'action de certains médicaments anticancéreux	15
2.1.3.3. Les thérapies ciblées.....	16
2.1.4. L'immunothérapie.....	16
2.1.4.1. Types de l'immunothérapie	16
2.1.4.1.1. L'Immunothérapie non spécifique	16
2.1.4.1.1.1. Cytokines et immunothérapie non spécifique..	16
2.1.4.1.2. Immunothérapie spécifique (vaccin).....	17

2.1.4.1.2.1. Immunothérapie actif	17
2.1.4.1.2.2. Immunothérapie passif	18
2.1.4.2. Limites actuelles de l'immunothérapie.....	18
2.1.5. L'hormonothérapie	19
2.1.5.1. Les effets secondaires de l'hormonothérapie	19
2.2. La psychothérapie	20
2.3. Thérapie génique	20
2.3.1. Facteurs incitatifs	20
2.3.2. Facteurs freins	20
2.4. Les traitements naturels	21
2.5. Les traitements énergétiques	21
2.6. L'efficacité des traitements décroît au fur et à mesure de la progression de cancer.....	21
Chapiter 3: La thérapie photodynamique.....	
3.1. Historique	22
3.2. Définition	24
3.3. Principe.....	25
3.4. Les photosensibilisateurs.....	26
3.4.1. Définition	26
3.4.2. Les types de photosensibilisateurs.....	27
3.4.1.1. Les photosensibilisateurs non tétrapyrroliques	27
3.4.1.2. Les photosensibilisateurs tétrapyrroliques	27
3.4.1.2.1. Photosensibilisateur de première génération	27
3.4.1.2.2. Photosensibilisateur de deuxième génération	28
3.4.1.2.3. Les photosensibilisateurs de troisième génération.....	30
3.4.3. Localisation des photosensibilisateurs	30
3.4.3.1. Localisation intracellulaire.....	30
3.4.3.2. Localisation intratissulaire	31
3.4.4. Ciblage des photosensibilisateurs	31
3.4.4.1. Ciblage passif	31
3.4.4.1.1. Ciblage des cellules tumorales	31
3.4.4.1.1.1. Liposomes	31
3.4.4.1.1.2. Nanoparticules	32
3.4.4.1.1.3 Emulsions et micelles	32
3.4.4.1.2. Ciblage vasculaire	32
3.4.4.2. Ciblage actif.....	33
3.4.4.2.1. Ciblage nucléaire	33
3.5. Les sources de la lumière	33
3.5.1. Laser.....	33
3.6. Généralité sur l'illumination de la lésion	33
3.7. La photodégradation des photosensibilisateurs.....	34
3.8. La consommation en oxygène au cours de la PDT	35
3.9. Les mécanismes de photodestruction des tumeurs par la PDT.....	35
3.9.1. Dammages cellulaires.....	35
3.9.2. Dommages vasculaires	36
3.9.3. Réponse immunitaire.....	36
3.10. Indications	36
3.11. Contre-indications.....	37
3.12. Indication de la PDT en cancérologie prostatique	37

3.13 Les avantages de la PDT.....	38
3.14. Les échecs de la PDT	38
3.15. Les effets secondaires de la PDT	39
3.16. L'avenir de PDT.....	39
Conclusion.....	41
Références bibliographiques.....	
Glossaire.....	

Les Abréviations

- AAT:** Antigène Associé aux Tumeurs
- ADN :** Acide Désoxyribonucléique
- AINS :** Anti- Inflammatoire Non Stéroïdien
- 5- ALA :** 5-AminoLévilinique Acide.
- AMM :** Autorisation de Mise sur le Marché.
- ARN:** Acide Ribonucléique
- AUC :** Acide Urocanique
- CIS :** Conversion Intersystème
- CMH:** Complexe Majeur d'Histocompatibilité
- CPA:** Cellules Présentatrice d'Antigène
- DHG :** Dysplasie de Haut Grade
- EBO :** Endobrachyoesophage
- ELF :** Extra Low Frequences Fields
- FDA:** Food and Drug Administration
- HAMA:** Humain Anti-Mouse Antibody.
- HPD:** HematoPorphyrineDérivé.
- HSP:** Heat Shock Protein
- HAS:** Human Serum Albumine
- HVD:** HydroxyethylVinyl Deuteroporphyrine
- IDL :** Intervalle Drogue Lumière
- IL :** InterLeukine
- IR :** Infra-Rouge
- IRM :** Imagerie par Résonance Magnétique
- LDL:** *Low Dencity Lipoprotein*
- LED:** Light-Emitting-Diodes
- m-THPc :** Méso Tétra Hydroxy- Phényl Chlorine
- Nd-YAG:** Neodymium-Doped yttrium Aluminium Garnet.

NF1et **NF2**: Neuro Fibromatose de type I.

NK : Natural Killer

NLS : Nuclear Localisation Signal.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

ORL : OtoRhinoLaryngologie

PDT : Thérapie PhotoDynamique.

P53 : PhosphoProteine de poid moleculaire 53 KDa.

PpIX : Protoporphyrine IX

PS : Photosensibilisateur.

SIDA : Syndrome Immuno Déficience Acquise

TNF: *Tumor Necrosis Factor*

UV: Ultra Violette

VHB : Virus Hepatit B.

VHC : Virus Hepatit C.

Liste des Figures

Figure		Page
Fig. 1.1.	Les différentes étapes de développement du cancer	8
Fig. 1.2.	L'angiogenèse (croissance tumorale)	9
Fig. 2.1.	Les « différentes formes » de chirurgie	13
Fig. 2.2.	Les différentes formes d'hormonothérapie	19
Fig. 3.1.	Acridine	22
Fig. 3.2.	Hématoporphyrin	22
Fig. 3.3.	La préparation de l'HpD	23
Fig. 3.4.	Dérivé d'hématoporphyrine-un des produits du photophrin®	24
Fig. 3.5.	Principe de la PDT avec ses deux composantes : la thérapeutique et la photodétection	25
Fig. 3.6.	Diagramme de Jablonski	26
Fig. 3.7.	Acide aminolévulinique	29
Fig. 3.8.	Chlorure m-tétrahydroxyphényle m-THPc	30
Fig. 3.9.	Comportement in vivo de différents types de systèmes vecteurs des PSs.	32
Fig. 3.10.	Protocole du traitement de cancer de la prostate	38

Liste des Tableaux

Tableau		Page
Tableau 2.1.	Les différents types de traitements du cancer	11
Tableau 2.2.	Principaux rayonnements et appareils utilisés en radiothérapie	14



Introduction

Introduction

Le cancer n'est pas une maladie nouvelle. En fait, elle est aussi ancienne que l'humanité. Par exemple, on a trouvé des traces de cancer dans des momies égyptiennes. Toutefois, ce n'est que depuis une cinquantaine d'années que le cancer est devenu une des principales causes de décès. Le mot « cancer » désigne plus de 200 maladies. Chacune d'entre elles porte un nom différent: cancer du poumon, cancer du sein, leucémie, etc...

Tous les cancers sont différents les uns des autres, mais ils ont une chose en commun : ils s'attaquent aux cellules. L'organisme humain est composé de millions de cellules. Il y en a de toutes sortes : cellules de la peau, du poumon, du sang, etc. Elles sont tellement petites qu'on ne peut les voir qu'au microscope. Ces cellules ne vivent pas aussi longtemps que nous. Quand elles commencent à être trop vieilles pour bien fonctionner, elles se divisent en deux pour former de nouvelles cellules.

Un cancer commence quand une cellule cesse de faire son travail de façon normale. Après un certain temps, cette cellule se divise pour se reproduire et on a deux cellules anormales. Ces nouvelles cellules vont se reproduire à leur tour et ainsi de suite, jusqu'au moment où des milliers de cellules anormales commenceront à prendre la place des cellules normales. C'est ce qu'on appelle une tumeur. Il faut savoir qu'il se fait beaucoup de recherches sur le cancer et que les traitements sont de plus en plus efficaces. Aujourd'hui, le cancer n'est plus une condamnation à mort. On peut guérir environ la moitié des cancers.

Les traitements des cancers sont très différents d'un malade à l'autre en raison des différentes variétés de cancers, chaque variété pouvant être traitée à des stades différents. Aussi, les traitements du cancer sont nombreux. On distingue trois grandes disciplines : la chirurgie (ablation chirurgicale de la tumeur et, éventuellement, de ses extensions) ; la radiothérapie (traitement par diverses sources et modalités de rayonnement); les traitements médicaux (chimiothérapie, hormonothérapie, traitements ciblés, immunothérapie...).

Les malades ne sont pas nécessairement tous traités avec les trois types de traitements mais, pour certains malades, l'association de deux ou trois techniques peut donner de meilleurs résultats que l'utilisation d'une seule. On arrive alors à la notion d'un traitement principal et de traitements associés que l'on appelle plus communément traitements adjuvants, c'est-à-dire renforçant l'efficacité du premier traitement, notamment dans le but d'éviter les rechutes.

La thérapie photodynamique, plus couramment appelée photothérapie dynamique (PTD), est une alternative thérapeutique topique destinée à détruire sélectivement des cellules pathologiques (cancéreuses, essentiellement) par réaction photochimique. Celle-ci va être déclenchée par l'action de la lumière (spectre lumineux du rouge, plus pénétrant dans la peau ou du bleu, plus énergétique) sur des molécules naturelles de porphyrines synthétisées dans les cellules cancéreuses à partir d'un précurseur. Beaucoup moins invasive que la chirurgie et moins lourde que la chimiothérapie, la PTD ouvre de formidables voies thérapeutiques en

cancérologie. Mais elle n'est pas applicable à tous les types de cancers. En dermatologie, les indications de la PTD les plus largement étudiées sont maladie de Bowen et les carcinomes basocellulaires (CBC) superficiels et nodulaires. Actuellement, au-delà de la dermatologie, cette technique est reconnue en ophtalmologie pour traiter la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), en oto-rhino-laryngologie (ORL) pour traiter des cancers de la sphère ORL inopérables et plus récemment en urologie pour la détection précoce de carcinomes de la vessie.

Ce travail a pour objet d'expliquer la thérapie photodynamique et prouver son intérêt dans le traitement du cancer.



Chapitre 1

Le Cancer

1. Cancer

Le cancer est un mal ancien puisque les premiers écrits médicaux (papyrus égyptiens – 3500 ans avant Jésus-Christ, écrits mésopotamiens, indiens et persans) en relatent plusieurs cas. Mais, il faudra attendre le IV^e siècle avant notre ère pour qu’Hippocrate, désigne pour la première fois ce mal, sous le nom de “carcinos”, que le latin traduira en cancer (crabe). Au II^e siècle, Galien en attribue l’étiologie à un déséquilibre de la bile noire (atrabile), l’une des quatre humeurs du corps humain avec le sang, la bile jaune et le phlegme (lymphe). Ainsi se constitue l’idée, qui aura cours durant les quinze siècles suivants, que le cancer est une maladie générale dont seules les manifestations sont locales. Ce n’est qu’à partir du XVIII^e siècle que se structure peu à peu scientifiquement l’idée que le cancer est une maladie locale, grâce à la convergence des recherches, des pratiques et des savoirs (Scotté *et al*, 2002).

La période choisie a pour objectif de dégager les continuités et les mutations dans les représentations de la maladie dans la prise en charge des patients, comme dans les politiques de lutte contre le cancer depuis la médecine des lumières jusqu’aux balbutiements de la chimiothérapie. Les communications sont organisées au tour de quatre axes. Le premier est consacré aux interrogations et aux incertitudes, entre le milieu du XVI^e et la fin du XIX^e siècle, période marquée par un intérêt croissant de la médecine pour la maladie qui se traduit par des tâtonnements dans la thérapeutique en cancérogenèse. Le deuxième axe abordera l’évolution des traitements entre 1890 et 1914 où la chirurgie devient alors plus audacieuse et de nouveaux espoirs apparaissent avec la découverte des propriétés curatives des rayons X et du radium (Armand *et al*, 2011).

Au début des années 1900, par exemple, il n’y avait qu’une personne sur vingt qui mourait du cancer. C’est à cette époque que la médecine a fait trois grandes découvertes qui ont permis aux gens de vivre beaucoup plus vieux (Marcotte et Ouimet, 2008). Le troisième portera sur l’institutionnalisation de la lutte contre le cancer, avec la mise en place de centres anticancéreux et de programmes de prévention, depuis la première guerre mondiale jusqu’à l’immédiate après seconde guerre. La dernière séance de travail portera sur l’image de la maladie, selon les différentes perceptions et représentations du cancer depuis le XVII^e siècle (Armand *et al*, 2011).

1.1. Définition

Le mot «cancer» est un terme générique des tumeurs malignes (Gwerder et Stein, 2007). Le terme tumeur compose d’une racine qui définit la différenciation (adéno : désigne une tumeur glandulaire), (rhabdomyo : une tumeur musculaire strie) (léiomyo : une tumeur musculaire lisse). Un suffixe –ome utilisé pour nommer les tumeurs bénignes, matose pour les tumeurs multiples ou diffuses, blastome pour les tumeurs embryonnaires (Monge, 2006).

Le cancer désigne plus de 200 maladies. Chacune d’entre elles porte un nom différent : cancer du poumon, cancer du sein, leucémie, etc. Tous les cancers sont différents les uns des autres, mais ils ont une chose en commun : ils s’attaquent aux cellules (Marcotte et Ouimet, 2008). De nos jours, nous savons de façon générale, que le cancer est caractérisé par une prolifération cellulaire anormale et anarchique, aboutissant à une néoformation tissulaire ayant tendance à persister et à s’accroître. On a défini le cancer comme le développement anormal d’un clone cellulaire, qui dans un organisme multicellulaire, échappe aux lois de l’homéostasie. On trouve des néoplasmes bénins caractérisés par l’absence d’invasion des structures anatomiques voisines et par l’absence de métastases. Il existe également des

tumeurs malignes qui possèdent des cellules pouvant migrer par les systèmes vasculaires et lymphatiques. Elles produisent des métastases, détruisent l'organe dont elles sont issues et les organes voisins (Scotté *et al*, 2002).

1.2. Les causes du cancer

1.2.1. Tabac :

L'OMS a identifié la consommation de tabac comme la première cause de décès évitable dans le monde, le tabagisme entraîne un grand nombre de maladies cardiovasculaires et respiratoires (Wald et Hackshaw, 1996). La matière particulaire (les goudrons) est formée à partir de 3500 composés, dont la nicotine en premier lieu (de 0,1 à 2,0 mg par cigarette) et la plupart des hydrocarbures aromatiques polycycliques contenus dans la fumée (Rodgman *et al*, 2000). Les composés portant un radical N-nitroso constituent une autre classe de cancérogènes présents dans la fumée du tabac, en particulier les dérivés nitrés de la nicotine et nor nicotine (Brunnemann *et al*, 1996).

Lors du processus métabolique, les formes réactives des hydrocarbures aromatiques polycycliques, nitrosamines et amines aromatiques sont générées et se lient par covalence sur l'ADN dans les différents tissus. Ces adduits à l'ADN, et les produits de leur réparation, sont détectés dans les tissus, les liquides corporels et l'urine des fumeurs et des personnes exposées à la fumée de tabac environnementale (Shields et Harris, 2000).

1.2.2. L'alcool :

L'alcool a une relation directe modeste avec les cancers. Sa consommation excessive s'accompagne généralement de déficits nutritionnels, notamment en vitamines, qui peuvent favoriser des anomalies puis la dégénérescence des muqueuses. Enfin une cirrhose alcoolique prédispose à l'apparition d'un hépato carcinome qui change en général peu la durée de vie du malade (Hørni, 2001).

Le(s) mécanisme(s) par lesquels les boissons alcoolisées provoquent le cancer reste(nt) inconnu(s) Il n'est pas établi que l'éthanol soit cancérogène pour l'animal de laboratoire. Ce composé ne semble pas réagir avec l'ADN dans les tissus mammaliens. Des études montrent des polymorphismes des gènes codant pour les enzymes impliquées dans le métabolisme de l'alcool (Matsuo *et al*, 2001).

1.2.3. Les expositions professionnelles

Actuellement, 25 produits chimiques, groupes de produits chimiques ou mélanges, pour lesquels les expositions sont principalement d'ordre professionnel, sont considérés cancérogènes pour l'homme (Alderson, 1986).

L'éthmoïde survenant chez les ébénistes au contact de la poussière de certains bois durs, d'autres substances plus fréquemment l'arsenic, utilisé dans l'agriculture où il entre dans la composition de certains pesticides, l'amiante (utilisé dans la construction de certains bâtiments, le benzène et les hydrocarbures aromatique (utilisé dans l'industrie chimique, le chlorure de vinyles, les goudrons et les suies, les amines aromatique (colorants) etc (Hørni, 2001).

1.2.4. Les facteurs environnementaux

Au sens large, ils sont impliqués dans le développement de la majorité des cancers chez l'homme (Tomatis *et al*, 1990). Parmi les polluants cancérigènes, on trouve l'amiante, les agents toxiques présents dans l'air urbain, les polluants de l'air intérieur, l'exposition à l'amiante dans un environnement domestique entraîne une augmentation du risque de mésothélium, une tumeur rare dérivée des cellules de l'enveloppe péritonéale, péricardique ou pleurale (Boston, 1991). La pollution de l'air ambiant permet le développement du cancer du poumon (Bruce N et al, 2000). Les études sur le cancer de la vessie ont suggéré une augmentation du risque associé à la consommation d'eau de boisson chlorée (Morris et al, 1992).

1.2.5. Les contaminants alimentaires

La contamination de la nourriture peut s'effectuer directement lors de la production, du stockage et de la préparation. L'exposition concomitante à l'aflatoxine et au VHB est le principal facteur d'origine naturelle de risque responsable de la forte incidence de carcinomes hépato cellulaires (Wild et Hall, 2000), la contamination par les produits chimiques industriels (par exemple: Les amines hétérocycliques (Layton *et al*, 1995). Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (O'Neill *et al*, 1991). Et les métaux ces derniers permettent d'évaluer facilement les risques présentés dans l'alimentation, selon qu'ils soient considérés comme nutriments essentiels ou comme contaminants (Rojas et al, 1999).

1.2.6. Les médicaments

Parmi ces médicaments possédant un effet cancérigène chez l'homme, on trouve des médicaments et combinaisons de médicaments antinéoplasiques (Selbey *et al*, 1996), des hormones et antagonistes d'hormones (Bernstein et Henderson, 1996) des immunosuppresseurs, et un petit nombre d'autres agents (Selbey *et al*, 1996). Le tamoxifène est un médicament efficace pour la prévention du cancer du sein controlatéral chez les malades atteintes le cancer du sein, mais il augmente également le risque de cancer de l'endomètre (White, 2001).

1.2.7. Les rayonnements

Les rayons ultraviolets (UV) sont des rayonnements optiques appartenant au spectre électromagnétique, dont la longueur d'onde se situe entre celle de la lumière visible et celle des rayons X. Ils sont de trois types : Les UV C, les UV B et les UV A. nous y sommes exposés dès le lever du soleil. Ils pénètrent jusqu'au derme et représentent 98 % des ultraviolets solaires parvenant à la surface de la Terre. Quels sont les effets sur la santé ? Les rayons UV stimulent la production de vitamine D dans le corps. Cependant, l'ensoleillement en France et une alimentation équilibrée suffisent largement pour les besoins en cette vitamine. Une exposition excessive aux rayons solaires peut endommager la peau et les yeux. La gravité des effets dépend de la longueur d'onde, de l'intensité des rayons et de la durée de l'exposition. L'effet cancérigène pour l'homme est connu de longue date pour les UVB et plus récemment démontré pour les UVA (Agar et coll, 2004).

Il existe deux types de cancers de la peau favorisés par l'exposition aux UV : le carcinome et le mélanome, Les risques de mélanome sont accrus par la présence de nombreux grains de beauté (plus de 50), ou de naevus atypiques ou congénitaux géants. Dans une

proportion bien moindre d'autres facteurs de prédis-position génétique peuvent être en cause (agrégation familiale dans 5 à 10 % des cas) (Bataille et coll, 2005).

1.2.8. Les infections chroniques

Les agents infectieux peuvent provoquer un cancer (Pisani et al, 1997). Deux principaux mécanismes pathogènes ont été évoqués concernant les agents infectieux associés au cancer (Hausen, 1999). Les agents agissent directement sur les cellules qui seront finalement transformées ou ces agents entraînent un cancer en provoquant une inflammation chronique et/ou la production de composants mutagènes (Hausen, 1999).

1.2.9. Alimentation et nutrition

Le sel et les salaisons, les nourritures salées, fumées, conservées dans la saumure, et conservées en général (riches en sel, nitrite et composés N-nitrosés préformés sont associées à une augmentation du risque de cancer gastrique (Palli, 2000).

Les additifs alimentaires sont des produits chimiques ajoutés aux aliments à des fins de conservation ou pour en augmenter le goût, la texture ou l'aspect (Ferguson, 1999). Et les micronutriments. La recherche sur les vitamines et le cancer chez l'homme s'est concentrée principalement sur les caroténoïdes, la vitamine A (rétinol), la vitamine E, la vitamine C et certaines vitamines du groupe B (acide folique, B6). Un faible apport alimentaire en vitamine C se trouve associé à un risque accru de cancers de l'estomac, de la bouche et du pharynx, et de façon moins constante, de cancers du poumon, du pancréas et du col utérin. Bien que les résultats concernant les rapports entre la vitamine E et le cancer soient moins décisifs et cohérents que ceux portant sur les caroténoïdes et la vitamine C (Goodman, 2000).

1.2.9. facteurs génétiques

Les gènes particuliers qui sont impliqués dans la prédisposition à diverses formes de cancer, à la fois des tumeurs rares comme le rétinoblastome et des cancers plus courants comme le cancer du sein ou du côlon, ont été identifiés et sont désignés sous le nom de gènes suppresseur de tumeurs ou oncogènes.

Pour d'autres formes de cancer héréditaire, seule la localisation chromosomique d'un gène de prédisposition présumé est connue; le gène spécifique impliqué n'a pas encore été identifié. Un grand nombre des premiers succès que l'on a remporté impliquaient l'identification des anomalies génétiques, et par la suite des gènes responsables des syndromes spécifiques associés au cancer, comme la neurofibromatose, la polypose adénomateuse familiale. Les types de neurofibromatose sont associés respectivement aux gènes NF1 et NF2: la neurofibromatose de type I se manifeste par une pigmentation cutanée particulière et un risque de phéochromocytome, de neurofibrome, de gliomes et d'autres tumeurs, alors que les patients du type II développent des schwannomes et certains est autres tumeurs cérébrales (Gutmann, 2001).

1.2.9.1. Classes de gènes intervenant dans la carcinogénèse (gènes suppresseurs de tumeur)

- régulateurs négatifs de la division cellulaire.
- des mutations résultant en une perte de fonction conduisent à la tumorigénèse.

- action dite « récessive » c'est-à-dire que les deux copies du gène doivent être mutées pour qu'il n'y ait plus la fonction de frein à la division cellulaire. on connaît une vingtaine de gènes qui sont suppresseurs de tumeurs. le plus connu, le gène p53, est muté dans la moitié des cancers humains (Baudard, 2002).

1. 3. La Carcinogénèse (la formation d'une tumeur métastatique)

Les cellules cancéreuses échappent aux mécanismes normaux de différenciation et de régulation de la prolifération, tout en acquirant un pouvoir de migration et d'invasion des tissus sains. On peut distinguer trois phases dans le processus de cancérogènes:

- La transformation maligne d'une cellule saine et sa prolifération (carcinogénèse)
- L'angiogenèse et l'extension loco-régionale.
- L'invasion ganglionnaire puis métastatique (Hanahan et Wrinberg, 2000).

1.3.1. Evolution dans le temps

La connaissance moléculaire de la cancérogénèse agit de la nécessité d'accumuler plusieurs altérations oncogéniques pour parvenir à un cancer. Une première altération du type de celles que nous venons d'étudier va permettre à une cellule de se multiplier plus rapidement que ses voisines, ou de survivre plus longtemps et de conférer cette propriété à ses descendantes. Il en résulte un clone cellulaire proliférant. Une seconde altération conférant un avantage supplémentaire de multiplication ou de survie; la population issue de la cellule ou survient cette seconde altération va rapidement prendre le dessus sur la précédente, et ainsi de suit.

La vitesse de croissance des cancers est extrêmement variable d'un type tumorale à un autre et, pour le même type de cancer, d'un sujet à l'autre. Elle est souvent corrélée avec l'évolution clinique et conditionne le pronostic du cancer. Cette vitesse de croissance est liée à la cinétique de la population cellulaire tumorale, qui dépend d'une part de la durée du cycle cellulaire des cellules proliférant, d'autre part de la proportion de cellule en cycle, et enfin des pertes cellulaires survenant à chaque génération (morte par apoptose ou nécrose, exfoliation, migration) (Hørni, 2001).

1.3.2. Evolution dans l'espace

Pour survivre, la tumeur cancéreuse doit être capable de susciter la création de nouveaux vaisseaux sanguins, ce qu'on appelle l'angiogenèse. Cette angiogenèse n'est pas toujours suffisante, et au centre de la tumeur vont se produire des phénomènes de nécrose, avec d'éventuelles calcifications (Heron, 2003).

Le chercheur Judah Folkman montre en 1971 que la tumeur ne peut grossir sans angiogenèse au-delà de 2 mm³ (Folkman, 1971). Les nouveaux vaisseaux sont fragiles et saignent facilement : les hémorragies sont parmi les signes révélateurs les plus fréquents. Ce processus de stimulation des cellules mésenchymateuses normales aboutit à ce qu'on appelle la 'stroma réaction' qui permet le développement ultérieur du cancer. Plus une tumeur est vascularisée, plus elle a de chances d'avoir donné déjà des métastases, et donc moins bon est son pronostic. En outre, plus une tumeur est vascularisée, plus sa manipulation chirurgicale sera difficile (Heron, 2003).

1.3.2.1. Extension locale

Elle permet aux cellules cancéreuses d'envahir d'abord l'espace qu'elles ont à leur disposition, puis de franchir les différentes barrières qui cloisonnent normalement les tissus, comme les membranes basales (**Fig. 1.1.**). A partir d'une colonie cellulaire irrégulièrement sphérique, la tumeur acquiert des formes variées en suivant les espaces intracellulaires et les plans de clivage où les cellules peuvent s'infiltrer. L'extension peut se faire à la surface du revêtement, dans le cas des tumeurs des tissus épithéliaux, cylindriques ou pavimenteux. Et ses limites sont généralement imprécises dans le cas des cancers des muqueuses de la sphère ORL, et elle se fait dans la lumière de l'organe, dans le cas de tumeurs qui se développe dans un organe creux (tumeurs digestives ou bronchiques....) (Hœrni, 2001).

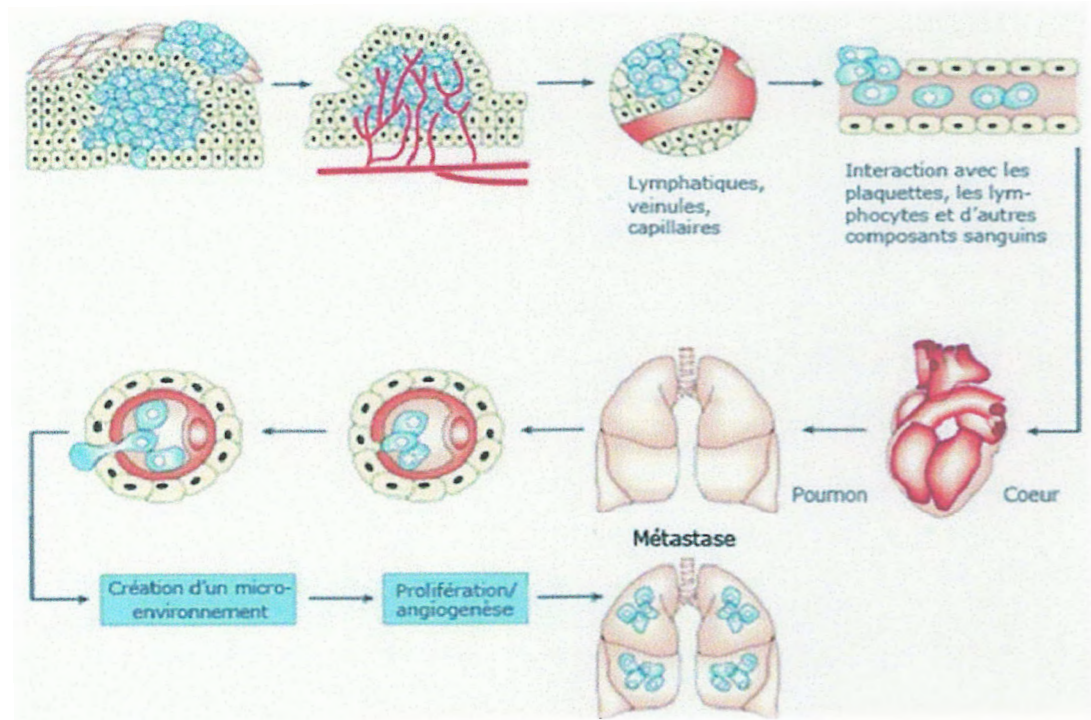


Fig.1.1. Les différentes étapes de développement du cancer (cavalles, 2011).

L'invasion tumorale se fait préférentiellement le long des zones de moindre résistance : cloisons des organes, gaines des nerfs et des vaisseaux. Elle respecte longtemps le cartilage, les armatures artérielles, nerveuses, tendineuses et aponévrotiques. Puis, l'invasion tumorale va intéresser les parois des vaisseaux avec des risques d'hémorragies par rupture vasculaire, mais aussi les nerfs entraînant douleurs et paralysie (**Fig.1.2.**). Lorsqu'elle atteint l'os, l'invasion cancéreuse va détruire l'os soit directement soit par stimulation des ostéoclastes, entraînant souvent alors une réaction ostéoblastique réactionnelle (aspect condensant de certaines métastases osseuses). L'atteinte osseuse s'accompagne éventuellement d'une hypercalcémie (en réalité, peu fréquente par rapport au grand nombre de métastases osseuses) (Heron, 2003).

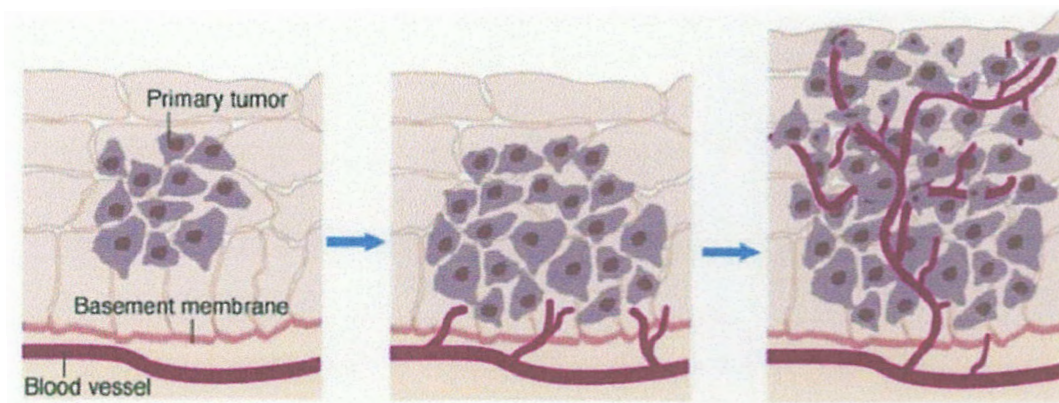


Fig1.2. L'angiogénèse et la croissance tumorale (cavalles, 2011).

1.3.2.2. Extension à distance

Elle se fait en utilisant les vaisseaux lymphatiques et/ou sanguins ou par ensemencement d'une séreuse comme déjà signalé. La propagation lymphatique, à partir des canaux lymphatique sous-muqueux, aboutit dans un premier temps à envahir les ganglions de drainage situés en aval de la tumeur, qui jouent un rôle de filtres mécaniques freinant la propagation des cellules cancéreuses. La propagation sanguine est généralement plus tardive mais plus rapide que la propagation lymphatique, car il n'existe pas de relais ganglionnaire pour arrêter les cellules cancéreuses. Elle aboutit à des métastases (Hœrni, 2001). qui font toute la gravité du cancer car l'extirpation chirurgicale complète d'un cancer ne permet pas d'avoir la certitude qu'une métastase ne se découvrira pas, des mois ou des années plus tard (Delehedde et Denhez, 2006).

1.4. Les principaux facteurs de dédifférenciation

Ils sont caractérisé par la présence:

- de noyaux de taille anormale (anisocaryose).
- de mitoses nombreuses et anormales, de cellules de taille irrégulière (anisocytose).
- la disparition des caractères spécifiques des cellules normales (récepteurs hormonaux, sécrétions normales, marqueurs de différenciation cellulaire).
- la multiplication et l'empilement des couches cellulaires.
- La disparition de la morphologie normale (alignement des épithéliums, tubes glandulaires) (Heron, 2003).

1.5. La prévention

Prévenir signifie éliminer ou limiter autant que possible l'exposition aux causes du cancer, y compris réduire la vulnérabilité des personnes aux effets de ces causes (OMS, 2002). La prévention des cancers par intervention sur leurs causes est appelée "prévention primaire" par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). La prévention des cancers par guérison des états précancéreux qui implique l'existence des méthodes diagnostiques et thérapeutiques efficaces se nomme la "prévention secondaire". Le dépistage des cancers qui, par un examen systématique d'une population, permet de découvrir des cancers à des stades asymptomatiques constitue la "prévention tertiaire". Pour faire de la prévention primaire dans la population générale, il faut, entre autres, connaître l'importance des différentes causes de cancers identifiées. Cela permet ainsi d'étudier les actions de prévention et de limiter les

facteurs de risque. Par ailleurs, à titre individuel, connaissant les facteurs de risque, chacun peut veiller sur son mode de vie, afin de réduire les possibilités de développement de la maladie. Le service d'épidémiologie des cancers de Gustave Roussy, sous la responsabilité de Catherine Hill, travaille en permanence sur ces sujets et participe à l'enseignement de l'École de cancérologie (Hill, 2012).

Dans le cas des cancers dus au tabac représentent une charge potentielle et réelle l'empêche de la consommation du tabac (OMS Genève, 2002). En plus que la soustraction aux agents toxiques on a des actions positives comme le sport ; action réduit la fréquence des cancers en particulier du côlon, au d'autre façon. Il faut retenir que la qualité de l'alimentation, sa variété et les avantages immédiats qui en découlent priment dans la prévention des cancers. On sait, depuis plusieurs années, que certains composés pharmacologiques sont susceptibles d'avoir une action préventive sur la survenue des cancers en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), qui est le meilleur candidat dans le cancer colique, le sulindac et l'aspirine qui sont des agents préventive potentiels (Hœrn, 2001).

1.6. Diagnostic

Le diagnostic, première étape de la prise en charge du cancer, repose à la fois sur une évaluation clinique minutieuse et des tests diagnostiques endoscopie, imagerie, cytologie et analyses de laboratoire histopathologie, une fois que le diagnostic est confirmé, il est nécessaire de procéder à la détermination du stade afin de pouvoir choisir une thérapie, établir un pronostic et normaliser la conception des protocoles de recherche sur le traitement (OMS Genève, 2002).

1.6.1. Diagnostic précoce

Aussi la précocité du diagnostic conduit à distinguer: une tumeur débutante, gênant peu ou pas le patient qui garde un bon état et va souvent guérir avec un traitement simple, l'ensemble constituant un événement pathologique certes sérieux mais finalement peu grave. Un cancer étendu, détériorant déjà les conditions de vie du malade, nécessitant des traitements lourds, complexes, pas très bien supportés, dont l'efficacité se trouve limitée et qui n'empêchent pas souvent une évolution fatale en quelques semaines ou mois. Il y a naturellement tous les intermédiaires entre ces deux situations, avec par exemple des tumeurs déjà assez avancées mais qu'un traitement lourd réussira à guérir. Enfin dans quelque cas, aucun diagnostic ne pourra être porté dans l'immédiat. Bien entendu la clinique ne suffit par à faire le diagnostic, mais l'orientation qu'elle donne dirige logiquement la suite pour aboutir à un diagnostic assuré (Hœrn, 2001).

1.6.2. Certitude du diagnostic

Compte tenu de ses conséquences pour la vie du malade et la thérapeutique, un diagnostic de cancer doit être porté avec certitude qui presque toujours obtenue grâce à une biopsie et à un examen anatomo-pathologique, pour quelques cancers par une simple cytologie (Hœrn, 2001).



Chapitre 2

Traitement du cancer

2. Le traitement du cancer

Il existe aujourd'hui des dizaines de traitements proposés contre le cancer. Alors sur quels critères choisir un traitement? Il faut d'abord qu'il soit efficace, c'est une évidence. Mais aussi il serait bien qu'il soit simple, facile à trouver, aisé à utiliser, pas trop onéreux et ne produisant pas ou peu d'effets indésirables (Bodin, 2009). Le traitement sera donc de natures différentes mais totalement complémentaires (**Tableau.2.1**).

- Traitements conventionnels: chirurgie, chimio et radiothérapie, immunothérapie, hormonothérapie.
- Mode de vie: alimentation équilibrée, activité physique, sommeil, distractions...
- Traitements naturels: qui agiront de différentes manières. Il ya ceux qui compléteront les traitements conventionnels, ceux qui agiront par eux même contre le cancer et ceux qui agiront sur le terrain cancéreux.
- Traitement psychique: psychothérapie, relaxation, méditation.
- Traitement énergétique: levée des blocages, remplacement des corps énergétiques, recharge énergétique.
- Evolution personnelle: recherche du sens: sens de sa maladie, sens de la vie, sens de sa vie... (Bodin, 2009).

Tableau 2.1. Les différents types de traitements du cancer (Hœrni, 2001).

Traitement du cancer	Type
Chirurgie	<ul style="list-style-type: none"> • d'exérèse: tumorale, ganglionnaire, métastatique • palliative: de réduction, de dérivation • fonctionnelle : hormonale • réparatrice
Radiothérapies	<ul style="list-style-type: none"> • Externe: cobalt 60, accélérateurs • Curiothérapie: iridium 192, césium 137 • Métabolique: iode 131, phosphore 32
Chimiothérapie	<ul style="list-style-type: none"> • Générale ou locale • induction, adjuvant, d'entretien • curative, palliative
Hormonothérapie	<ul style="list-style-type: none"> • Suppressives: castration (ovariectomie, orchidectomie) • Additives
Biothérapie	<ul style="list-style-type: none"> • Médicamenteuse, cellulaire • Spécifique, non spécifique • Physiologique, artificielle

2.1. Traitements conventionnels

2.1.1. Chirurgie

La chirurgie est une opération qui consiste à enlever une tumeur en tout ou en partie. En effet, selon le type de cancer et l'endroit où la tumeur est située, il peut être possible de l'enlever au complet. Dans ce type d'opération, on ôte souvent un peu de tissu sain par mesure de prudence. Si la maladie est plus avancée, on peut enlever une partie de la tumeur, ce qui permet de retarder son développement ou de réduire la douleur (Marcotte et Ouimet, 2008). Ainsi la chirurgie intervient à plusieurs moments de la prise en charge d'un patient cancéreux: chirurgie de diagnostic et de bilan, chirurgie radicale d'exérèse, chirurgie palliative, chirurgie des métastases et des récidives (Hœrni, 2001) (**Fig2.1**).

2.1.1.1. La chirurgie radicale d'exérèse

L'objectif d'une chirurgie dite radicale est la guérison du malade, en espérant extirper tous les tissus cancéreux de l'organisme « y compris la dernière cellule » ou en espérant que la dernière cellule lui échappant soit détruite par les systèmes de défense naturels anticancéreuse. L'exérèse est dite « radicale » lorsqu'il existe une marge de sécurité au plant macroscopique et microscopique (Hœrni, 2001).

2.1.1.1.1. Désescalade chirurgicale

Dans les vingt dernière années, la communauté chirurgicale a plus ou rapidement selon les pays, évolué vers une des escalade chirurgicale, grâce à la mise en place de l'association de traitement notamment radio chirurgicales, on peut éviter le sacrifice de tout l'organe en complétant une ablation chirurgicale partielle de l'organe par une irradiation de la partie de l'organe laissée en place, du lit de l'exérèse et des tissus voisins (Hœrni, 2001).

2.1.1.2. La chirurgie reconstructrice

Prend de plus en plus d'importance en cancérologie. La chirurgie réparatrice n'est pas seulement bénéfique par la restauration des formes et des fonctions qui améliore la qualité de la vie, mais elle permet également des exérèses plus larges et plus facilement acceptées du fait de la certitude d'une réparation de bonne qualité (Pujol *et al*, 2001).

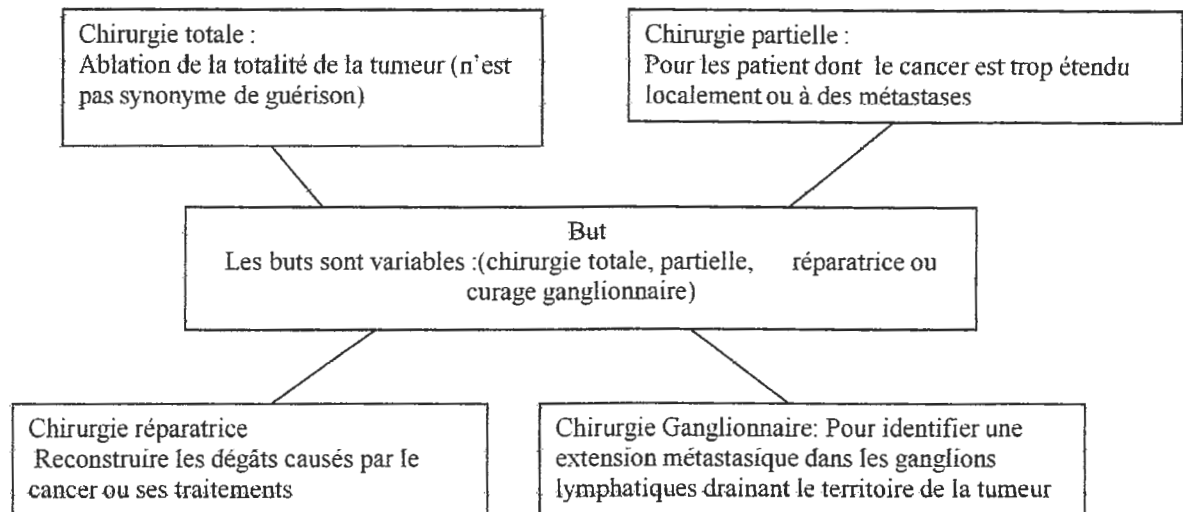


Fig.2.1. Les différentes formes de chirurgie (Pujol *et al*, 2001).

2.1.2. Radiothérapie

La radiothérapie consiste à traiter le cancer au moyen de rayons X très puissants ou de substances radioactives. On concentre ces rayons directement sur les tumeurs afin de détruire les cellules cancéreuses (Marcotte et Ouimet, 2008).

La chirurgie et la radiothérapie servent à traiter des cancers localement (Marcotte et Ouimet, 2008). Les rayons détruisent les cellules cancéreuses. Ils font appel à des rayonnements de haute énergie (électrons, photons ou protons émis par des accélérateurs linéaires de particules), ou à des rayonnements gamma délivrés par des sources radioactives. Ces rayonnements, s'ils ne tuent pas directement les cellules, détruisent leur appareil de reproduction de sorte que ces cellules malignes ne peuvent plus être à l'origine de nouvelles cellules filles malignes. La sensibilité aux radiations varie selon les tissus et les différents types de cellules. La radiothérapie est souvent associée à la chirurgie: elle peut être pré, post ou per opératoire (Pujol *et al*, 2001) (**Tableau.2.2**).

Tableau 2.2. Principaux rayonnement et appareils utilisés en radiothérapie (Hœrni, 2001).

Rayonnements	Appareils	Indications Principals
Photons γ du cobalt 60	Télécobalt	Irradiation de locations tumorales peu profondes ou d'organes peu épais (irradiation mammaire, ORL, cérébrale, etc.)
Électrons	Accélérateur de particules	Irradiation de localisations tumorales ou d'organes profonds (thorax, abdomen)
Electrons	Accélérateur de particules	Irradiation de localisations superficielles (chaines ganglionnaires, cervicales, complément opératoire superficiel)
Photon γ de l'iridium, du césium	Sources de curiethérapie	Application en curiethérapie (gynécologie, ORL, etc.)
Protons, neutrons	Cyclotrons	Tumeur cérébrale intracrânienne, tumeur oculair (mélanome choroïdien), en évaluation

2.1.2.1. Les effet des rayonnements

- **Effet cellulaires:** les radiations ionisantes entraînent la production de radicaux libre. Il s'agit de formes actives de l'oxygène qui sont susceptibles de provoquer des lésions à tous les niveaux de la cellule, mais les altérations nucléaires de l'ADN sont les plus importante. Ces lésions peuvent être létales, avec une mort cellulaire immédiate, ou plus souvent différées jusqu'à la division cellulaire suivante.
- **Effet sur les tissus sains:** sont immédiats, tardifs ou séculaires.
- **Effet sur les tumeurs:** en raison de leur moins grande capacité de réparation, les cellules malignes sont généralement plus sensibles aux radiations que le tissus sains. La radiosensibilité des tumeurs dépend; de facteurs intrinsèques, de la cinétique de prolifération, de l'importance de la nécrose et de l'hypoxie (Hœrni, 2001).

2.1.2.2. Les effets indésirables d'une radiothérapie

Dépendent du dosage global des sources radioactives et de la partie du corps concernée, certains organes étant plus sensibles que d'autres. Il convient ici de préciser que

les rayons n'ont d'effets indésirables que sur les zones directement touchées, contrairement à la plupart des médicaments qui, eux, ont un effet sur le corps entier. Des réactions aiguës peuvent survenir suite aux séances. Il s'agit par exemple de rougeurs de la peau, de diarrhées ou de difficultés de déglutition (Paule et Heinisch, 2011).

Ces symptômes disparaissent complètement dans les semaines qui suivent la fin du traitement. L'irradiation de certains organes peut toutefois entraîner des conséquences plus tardives, plusieurs semaines voire des mois plus tard, qui exigent des mesures thérapeutiques particulières. Votre médecin vous expliquera tout cela en détail (Paule et Heinisch, 2011).

2.1.3. La chimiothérapie

La chimiothérapie consiste à donner des médicaments à la personne atteinte afin de tuer les cellules cancéreuses. Ces médicaments peuvent prendre plusieurs formes : liquides, pilules ou injections. Ce type de traitement peut durer plusieurs mois (Marcotte et Ouimet, 2008). Les mécanismes d'action identifiées sont différents, mais tous concernant la capacité des cellules à se multiplier: leur sélectivité est donc faible et toutes les cellules de l'organisme qui ont des capacités reproductrice sont atteintes. En outre, certains médicaments possèdent des cibles spécifiques, et génèrent des toxicités qui leur sont propres, indépendamment de l'action cytotoxique (Hærmi, 2001).

2.1.3.1. Objectifs du traitement

Un traitement médicamenteux peut être soit curatif soit palliatif, en fonction du type de cancer et du stade de la maladie. Ce facteur est également décisif pour le choix de la thérapie. Un traitement *curatif* vise à guérir le cancer, ou pour le moins à stabiliser l'état de santé sur le long terme; on parle alors de rémission. Cependant, il n'est pas possible de prévoir l'évolution de la maladie avec certitude et on ne peut pas garantir la guérison ou la rémission complète par avance (Durrer et al, 2009).

Lorsque la maladie est déjà avancée, on peut utiliser un traitement médicamenteux ou autre dans le but de ralentir son évolution et de réduire les douleurs ou d'autres symptômes. On parle alors de traitement *palliatif*. Des traitements médicaux ou des soins spécifiques ainsi qu'un accompagnement psychologique ou spirituel peuvent faire partie intégrante d'une prise en charge palliative (Durrer et al, 2009).

2.1.3.2. L'action de certains médicaments anticancéreux : ils agissent comme des

a) composée à un effet directement sur l'ADN: Ils se lient de façon covalente aux bases azotées de la double hélice. Ces composés perturbent directement la structure de la ADN en lui greffant.

B) antimétabolites. Ils inhibent la synthèse des nucléotides puriques et pyrimidique, essentiels à la molécule d'ADN anormal

c) inhibiteurs des topoisomérases: sont des enzymes intervenant principalement dans la régulation de la structure tridimensionnelle de l'ADN, en particulier de son degré de super-enroulement. Elles sont nécessaires aux opérations de transcription, de réplication et de séparation des chromosomes ; pour ce faire, elles créent des coupures transitoires d'un brin ou des deux brins de la double hélice

d) Poisson du fuseau mitotique: Ils sont appelés parfois «antimitotique vrais». Ils entravent la formation ou la destruction des microtubules constituant le fuseau achromatique nécessaire à la migration des chromosomes vers les deux cellules filles en cours de séparation. Il en résulte une incapacité de la cellule à finir de se diviser (Hœrni, 2001).

2.1.3.3. Les thérapies ciblées

De nouveaux traitements sont en développement depuis quelques années. Ils reposent sur le principe de s'attaquer aux cellules tumorales de façon ciblée – au contraire des cytostatiques qui empêchent la division cellulaire dans tout l'organisme et provoquent ainsi des effets secondaires liés à leur manque de spécificité. Ces nouvelles thérapies se veulent donc à la fois plus spécifiques contre le cancer et moins nocives pour l'organisme. Elles interviennent principalement sur deux types de mécanismes: ceux qui stimulent la prolifération des cellules (facteurs de croissance) et ceux qui permettent à la tumeur de former ses propres vaisseaux sanguins (angiogenèse). Elles peuvent être utilisées seules, combinées entre elles, ou en combinaison avec d'autres traitements tels que les cytostatiques (Durrer et al, 2009).

2.1.4. L'immunothérapie

L'immunothérapie repose sur l'idée d'utiliser certains éléments du système immunitaire le système naturel de défense de l'organisme pour lutter contre le cancer. On l'utilise parfois seule, mais le plus souvent en combinaison avec un autre traitement. Aussi appelée parfois thérapie biologique, l'immunothérapie n'a rien à voir avec des préparations qui visent à renforcer le système immunitaire de manière générale (en principe contre les virus et les bactéries). Aussi appelée parfois *thérapie biologique* (Durrer et al, 2009).

2.1.4.1. Types de l'immunothérapie.

2.1.4.1.1. Immunothérapie non spécifique

Ce traitement vise à stimuler les moyens par lesquels l'organisme se défend contre le cancer en administrant des substances du groupe de protéines dit des cytokines, telles les interférons et les interleukines, qui activent la prolifération de cellules actives dans la défense immunitaire. Ce mode d'action correspond à une activation relativement peu spécifique du système immunitaire. Ce type de thérapie n'est envisageable que dans des cas bien particuliers (Durrer et al, 2009).

2.1.4.1.1.1. Cytokines et immunothérapie non spécifique

Grâce à la disponibilité de cytokines recombinantes, l'immuno-intervention a connu un réel regain d'intérêt en thérapeutique oncologique, notamment dans la manipulation fine de l'hématopoïèse et des réponses immunitaires. Ainsi, certaines cytokines sont devenues des standards thérapeutiques, comme les facteurs de croissance (G-CSF1, GM-CSF) dans la reconstitution hématopoïétique pour compenser la myélotoxicité, ou l'interleukine 2 et l'interféron α , utilisés dans le traitement des adénocarcinomes du rein métastatique, des mélanomes malins à haut risque de rechute et de la leucémie myéloïde chronique (Lejeune, 1995).

Ces cytokines ayant des effets sur l'augmentation d'expression des molécules de classe I et II du CMH, Potentialisation/activation des CTL et des NK, maturation des cellules dendritiques, Inhibition directe de la croissance tumorale ou comme des anti-angiogéniques (Poul, 2012-2013). D'autres cytokines ont montré une efficacité thérapeutique quand elles sont utilisées en association avec des substances antitumorales comme le TNF, lors du traitement des sarcomes des membres (Lejeune, 1995). Les effets secondaires des cytokines, leur action en cascade et leur grand pléiotropisme ont laissé la place à une immunothérapie antitumorale plus spécifique et mieux ciblée, visant l'optimisation de la réponse antitumorale locale (Rosenberg et al, 2004).

2.1.4.1.2. Immunothérapie spécifique (vaccin)

Parfois aussi appelés vaccins contre le cancer, ces thérapies correspondent en fait à un genre d'immunothérapie. Il ne s'agit pas de prévenir la maladie comme le terme «vaccin» pourrait le laisser penser. Le principe est de permettre au système immunitaire de reconnaître les cellules cancéreuses plus facilement afin de les éliminer. Pour ce faire, on introduit dans l'organisme des protéines de cellules cancéreuses ou des parties de celles-ci afin d'induire une réponse immunitaire spécifique. Ces traitements sont utilisés surtout dans le cadre d'études cliniques et pour des cancers bien précis comme certaines tumeurs malignes de la peau, le cancer de la prostate, le cancer du pancréas, le cancer du poumon et quelques autres (Durrer et al, 2009).

2.1.4.1.2.1. Immunothérapie active

Avant l'identification des TAA, les approches vaccinales consistaient à immuniser les patients avec des cellules tumorales entières irradiées (autologues ou allogéniques), des cellules tumorales génétiquement modifiées (capable d'exprimer certaines molécules de costimulation ou de sécréter certaines cytokines), des fusions de cellules tumorales et d'APC (Gong *et al*, 2000). ou des extraits de cellules tumorales (lysats, membranes, HSP...) administrés en présence ou non d'adjuvants et de cytokines (Restifo *et al*, 2000).

L'identification de différents TAA a rendu les stratégies d'immunisation active contre les tumeurs de plus en plus spécifiques. De telles stratégies vaccinales ont pour objectif la stimulation active du système immunitaire du patient, réfractaire aux traitements classiques, afin d'activer spécifiquement ses défenses contre la tumeur primaire et ses métastases (Restifo *et al*, 2000).

La plupart des essais ont été fondés sur l'administration, au patient, de cellules dendritiques chargées avec des TAA recombinants ou des peptides issus de la tumeur, ou infectées par des virus recombinants ou de l'ARN. L'un des aspects, inhabituels, de la vaccination antitumorale est qu'elle est thérapeutique, puisqu'elle s'adresse à des patients porteurs de tumeur. Chez les patients soumis à un tel traitement vaccinal, les réponses immunologiques induites par la vaccination, bien que détectables, ne s'accompagnent pas nécessairement d'une réponse clinique.). L'enjeu majeur du développement des vaccins antitumoraux est donc de les explorer chez des patients à un stade précoce du cancer (Dudley *et al*, 2002).

2.1.4.1.2.2. Immunothérapie passive

Le traitement de cancers par immunothérapie passive à l'aide d'anticorps est entré en application clinique depuis 1997 et fait actuellement l'objet de nombreuses études tant au niveau cognitif qu'au stade de développement préclinique ou clinique (Boulianne *et al*, 1984).

- **Injection des anticorps monoclonaux**

Actuellement, la majorité des cibles sont des récepteurs de surface cellulaire, le plus souvent des récepteurs tyrosine kinases qui médient des processus de signalisation essentiels pour le fonctionnement cellulaire et pour le maintien du phénotype néoplasique des cellules tumorales. Parmi les cibles actuellement utilisées, on peut citer le récepteur HER2 ou le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR ou HER1). Les anticorps peuvent être utilisés sous leur forme native (anticorps nus) ou couplés à différents agents pour les « armer » (Boulianne *et al*, 1984).

- **Anticorps nus**

Les anticorps monoclonaux utilisés en clinique ont d'abord été d'origine murine. Leur intérêt clinique était faible car ils sont rapidement éliminés par l'organisme. De plus, ils provoquent la formation d'anticorps humains dirigés contre les immunoglobulines murines (HAMA ou human anti-mouse antibody). À partir de 1984 les anticorps chimériques formés par la combinaison de régions variables d'origine murine avec des régions constantes d'origine humaine sont développés (Boulianne *et al*, 1984). Ils sont supposés moins immunogéniques. Diverses études cliniques réalisées avec de tels anticorps chimériques ont montré que cette hypothèse était souvent vraie, mais qu'une administration répétée de ces anticorps pouvait parfois conduire à la présence d'HAMA. Une nouvelle étape a été franchie avec l'ingénierie d'anticorps humanisés (Jones *et al*, 1986).

- **Anticorps couplés à un agent**

D'autres techniques d'ingénierie des protéines ou des modifications chimiques ont été utilisées pour « armer » les anticorps avec des toxines (immunotoxines), telles que la toxine diphtérique. Parmi les différentes approches, l'un des concepts intéressants est celui des anticorps bispécifiques, dont l'un des deux sites de liaison à l'antigène est dirigé contre un antigène tumoral alors que l'autre se lie à des effecteurs de la réponse immune tels que des cellules NK, des phagocytes ou des lymphocytes T cytotoxiques (Hoogenboom et Chames, 2000).

2.1.4.2. Limites actuelles de l'immunothérapie

L'exploitation de notre système immunitaire pour traiter les cancers est toutefois limitée.

L'immunothérapie peut ne pas fonctionner pour différentes raisons :

- les cellules cancéreuses n'expriment pas de façon appropriée les molécules indispensables à leur reconnaissance par les lymphocytes T effecteurs.
- une barrière physique produite par l'interaction hôte-cancer bloque l'accessibilité des cellules immunes effectrices au site tumoral.

- une régulation immunologique inappropriée empêche l'activation/l'expansion des lymphocytes T effecteurs.
- des cellules n'étant plus reconnues par des cellules immunes spécifiques sont générées au cours de la progression du cancer (Leenaards, 2011).

2.1.5. L'hormonothérapie

L'hormonothérapie empêche la prolifération des cellules tumorales sensibles. Elle fait partie des traitements médicaux. Cette technique concerne les cancers dits hormono dépendants qui est surtout les cancers du sein et de la prostate.

Dans le cas du cancer du sein, lors du diagnostic initial, on recherche sur les cellules de la tumeur la présence de récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone dont la présence conditionne l'efficacité de l'hormonothérapie. Le tamoxifène, médicament anti-œstrogène, bloque ces récepteurs. Il a largement fait ses preuves en évitant les récurrences, notamment chez la femme après la ménopause. Chez les femmes post ménopausées, on utilise aussi de plus en plus souvent les anti-aromatases au mécanisme d'actions différentes, mais de bonne efficacité. Chez les femmes pré ménopausées on peut proposer de supprimer transitoirement la fonction ovarienne par des injections sous cutanées, tous les mois, d'un antagoniste LHRH (Pujol, 2001).

Dans le cancer de la prostate, il existe divers médicaments inhibant la sécrétion des hormones mâles (testostérone) et empêchant ainsi la croissance du cancer. Ils se conjuguent avec les autres traitements (chirurgie, radiothérapie) (Pujol, 2001) (**Fig. 2.2**).

2.1.5.1. Les effets secondaires de l'hormonothérapie

Tous les traitements dont le but thérapeutique est de faire chuter le taux des androgènes circulants ou d'en empêcher l'action sur les cellules cibles vont provoquer, à des degrés variables, des troubles liés à leur effet thérapeutique :

- Trouble de l'érection et diminution de la libido
- Atrophie testiculaire et arrêt de la spermatogenèse
- Sensibilité mammaire, gynécomastie et bouffées de chaleur.

Tous les malades ne développent pas tous des effets secondaires. Il est actuellement impossible avant tout traitement de prévoir chez qui ces effets indésirables apparaîtront (Cussenot, 2004).

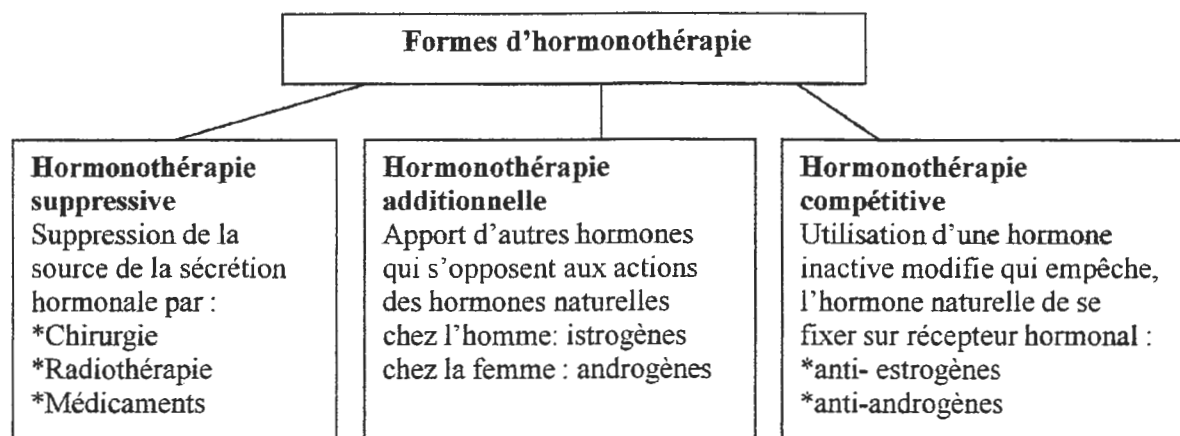


Fig.2.2. Les différentes formes d'hormonothérapie (OMS, 1966).

2.2. La psychothérapie

Les traitements du cancer, qu'ils soient conventionnels ou naturels ne doivent jamais faire oublier le soutien psychologique qui est indispensable lors de tout cancer. Car cette maladie place la personne face à elle-même et à sa mort. Aussi l'évolution psychologique est importante et galopante tout au long d'un cancer. Certaines étapes sont importantes:

- Surmonter l'angoisse consécutive au choc de l'annonce du cancer.
- La décision de guérir.
- Le travail sur ses croyances, ses valeurs, ses ressources, ses peurs...
- La solution des anciens conflits non résolus.
- La solution d'un éventuel choc déclencheur.
- La recherche du sens de sa maladie.
- Le lâcher-prise et l'acceptation.
- Apprendre à être ici et maintenant.
- La recherche du sens de la/sa vie.
- L'amour et la compassion... (Bodin, 2009).

2.3. La Thérapie génique

La thérapie génique est une autre forme de nouvelle stratégie thérapeutique testée pour quelques formes de cancer; les modalités en sont encore à l'étude (Durrer *et al*, 2009). cette thérapie consiste en la modification fonctionnelle d'une cellule, et certaines de ses applications sont d'une mise au point particulièrement délicate. Lorsque l'anomalie à corriger touche des cellules hautement différenciées, elles sont les seules cibles possibles. Par exemple, la correction de la β -thalassémie ne s'entend que par l'implantation du gène de la β -globine dans les pro-géniteurs hématopoïétiques. Il est des cas plus simples, où la fonction cellulaire est moins spécialisée (Moullier *et al*, 1995). Ainsi deux types de protocoles peuvent-ils être grossièrement individualisés (Brenner *et al*, 1995).

2.3.1. Facteurs incitatifs

Plusieurs facteurs stimulent actuellement le renouveau de la thérapie génique. La connaissance de nos gènes conduit à mieux cerner une cause probable ou certaine pour un grand nombre de pathologies et a permis de créer de nombreux modèles expérimentaux. Les difficultés rencontrées par les thérapeutiques conventionnelles et l'augmentation constante des coûts de développement des médicaments rendent les produits de thérapie génique compétitifs (Denèfle, 2008).

2.3.2. Facteurs freins

Les éléments régulateurs, voire les freins au développement de la thérapie génique, sont la prise de conscience, avec l'émergence de la biologie des systèmes, de la complexité des causes physiopathologiques, y compris dans le cas des maladies monogéniques, car l'environnement conditionne leur étiologie et leur évolution. La surenchère médiatique reste un autre frein, sur fond de résistance à la manipulation génétique. Inversement, l'hyperoptimisme de certains chercheurs qui ont sans doute sous-estimé la nature complexe du produit thérapeutique a ralenti également le développement de la thérapie génique en contribuant à radicaliser les positions « génosceptiques » (Denèfle, 2008).

2.4. Les traitements naturels

De leur côté, pourront aider efficacement à supporter les traitements conventionnels et ainsi permettront de les poursuivre jusqu'au bout ce qui leur procurera un maximum de chances de réussite. Par exemple, les acides gras oméga 3 amélioreront l'efficacité de la radiothérapie, la propolis fera de même avec la chimiothérapie, le maïtaké (champignon japonais) permettra de remonter les défenses immunitaires, la Cocculine® (remède homéopathique) améliorera les nausées et les vomissements. Nous nous intéresseront par contre, aux traitements complémentaires qui peuvent avoir un effet destructeur sur les cellules cancéreuses. Ces traitements seront indiqués soit : en association avec les traitements conventionnels, à la suite des traitements conventionnels, une fois ceux-ci terminés, lorsque les traitements conventionnels se trouvent dépassés par exemple et lors d'une évolution défavorable ou d'un cancer agressif (Bodin, 2009).

2.5. Traitement énergétique

La médecine énergétique permet notamment d'éliminer les énergies usagées, de replacer les corps énergétiques, de réharmoniser les chakras..., ce qui apportera déjà un net soulagement à la personne malade. Lors d'un cancer, plusieurs problèmes énergétiques se rencontrent :

- Un blocage énergétique au niveau de la tumeur cancéreuse et de chaque métastase. Il est indispensable de commencer le traitement par l'élimination de ce/ces blocages
- Une relance de la circulation énergétique du corps après la levée de ce blocage L'évacuation de toutes les énergies viciées présentes au niveau du blocage et donc aussi au niveau de la tumeur.
- La remontée des énergies générales du corps. Car le cancer ne peut se développer que sur une baisse importante de l'énergie. Aussi une recharge énergétique permettra à la personne de sortir de la zone énergétique du cancer pour revenir dans celle de la bonne santé (Bodin, 2009).

2.6. L'efficacité des traitements décroît au fur et à mesure de la progression du cancer

- les traitements les plus efficaces sont ceux qui concernent les lésions peu développées (découvertes par dépistage: la chirurgie et la radiothérapie sont des exemples typiques
- les cancers localisés, mais plus développés, peuvent parfois se compliquer de métastases non encore révélées cliniquement: le traitement adjuvant est alors nécessaire (chimiothérapie, hormonothérapie) complétant le traitement local.
- les cancers généralisés sont peu accessibles à un traitement curatif (sauf lorsque ce traitement s'adresse à une tumeur très sensible à la chimiothérapie ou l'hormonothérapie) (Heron, 2003).

Chapitre 3

La Thérapie photodynamique

(PDT)

3. La thérapie photodynamique

3.1. Historique

Historiquement la thérapie photodynamique (PDT) a été utilisée dans deux axes extrêmement différents, initialement elle s'adresse au traitement des lésions obstructives (Leroy, et Hardy, 2010). Les effets thérapeutiques de la lumière sont connus depuis l'Antiquité. Les Egyptiens utilisaient déjà la lumière combinée à des substances naturelles pour traiter des maladies de la peau. Ce n'est qu'à la fin du XIXème siècle que le concept de photosensibilisation apparaît.

En 1900 Oscar Raab décrit pour la première fois le phénomène phototoxique en associant un colorant (l'acridine) à la lumière (Thomas, 2009).

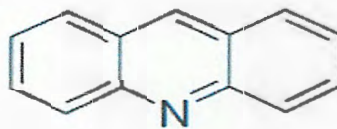


Fig.3.1. Acridine (Eicher et Hauptmann, 1995).

En 1903, Jesionek et Von Tappeiner traitent un cancer cutané par l'application topique d'éosine suivie d'une exposition à la lumière blanche.

En 1904, Tappeiner suppose que l'oxygène est essentiel pour le processus et introduit le terme « d'action photodynamique ». Cette supposition sera confirmée en 1909 par Hasselbach qui rédigera le premier rapport sur le caractère phototoxique de l'hématoporphyrine (Hp), un dérivé de l'hème (Thomas, 2009).

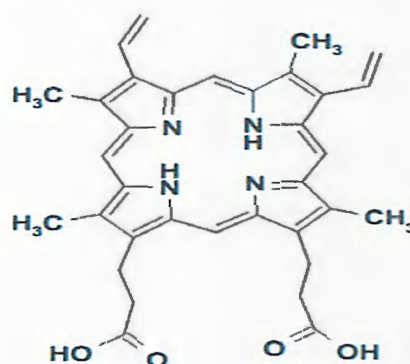


Fig.3.2. Hématoporphyrine (Bhaskar, 2000).

En 1924, Policard met en évidence la fluorescence spontanée de tumeurs exposées à la lumière ultraviolette, phénomène interprété comme étant dû à l'accumulation de l'hématoporphyrine endogène (biosynthétisée par le corps) dans les cellules tumorales.

En 1948, Figge confirme l'affinité de cette substance pour les tissus tumoraux et suggère la possibilité d'utiliser l'hématoporphyrine pour localiser les zones tumorales chez l'homme.

En 1955, une série d'expériences réalisées par Schwartz prouve que l'hématoporphyrine commerciale n'est pas un produit pur.

En 1961, Lipson propose de purifier l'hématoporphyrine par action d'un mélange d'acide acétique et d'acide sulfurique. Le produit obtenu, appelé HpD pour « Hematoporphyrin Dérivée » sera utilisée pour traiter des patients atteints de tumeurs cancéreuses du poumon. Il est constitué d'un mélange complexe de porphyrines (Thomas, 2009).

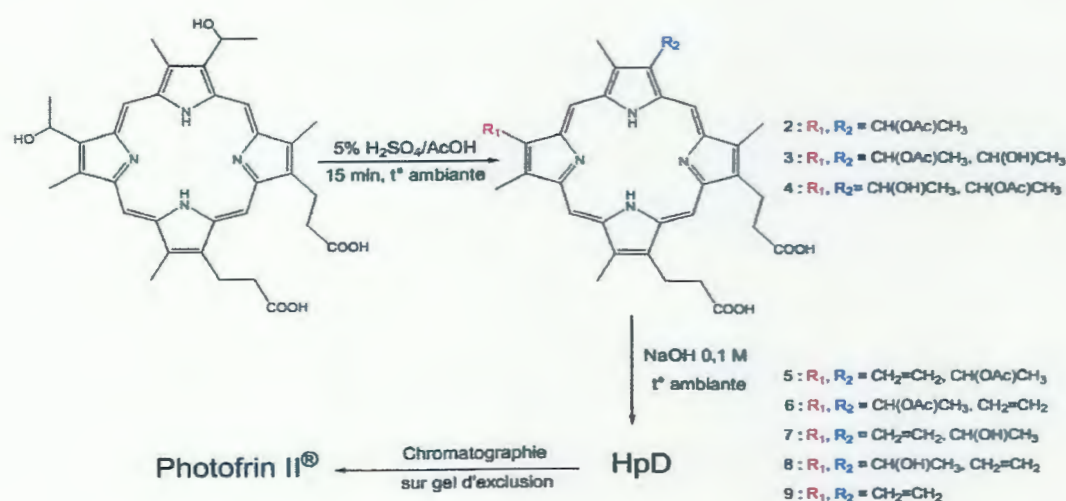


Fig.3.3. La préparation de l'HpD (Bonnett, 2000).

En 1964 l'utilisation de photomédecine dans le traitement a dû atteindre plus de trois décennies jusqu'à Lipson a montré que l'hématoporphyrine préférentiellement s'accumule dans les tissus cancéreux (Bhaskr, 2000).

En 1970, avec les expérimentations de Dougherty, que la PDT connaît un véritable essor. Des traitements à base d'hématoporphyrine dérivée (HpD) et de lumière rouge ont montré de très bons résultats lors d'études précliniques et cliniques (Thomas, 2009).

A la fin de l'année 1993, il reçut l'AMM (Autorisation mis sur le marché) au Japon afin de traiter les cancers précoces du poumon, de l'estomac, de l'œsophage et du col de l'utérus.

En 1994, la FDA (Food and Drug Administration) a autorisé l'utilisation du Photofrin II[®] pour le traitement des cancers de l'œsophage et également en Hollande pour les cancers du poumon.

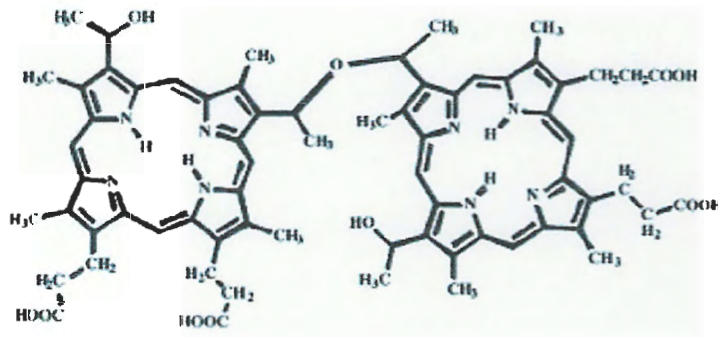


Fig.3.4. Dérivé d'hétoporphyrine-un des produit du photophrin®
(Castano *et al*, 2004).

En France ce photosensibilisateur a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en 1996, pour le traitement des rechutes des cancers bronchiques et des cancers de l'œsophage (Benoit, 2006).

3.2. Définition

La thérapie photodynamique (PDT) est une nouvelle technique thérapeutique dont le principe est axé sur l'utilisation combinée d'une irradiation photonique et d'un agent photosensibilisateur (PS) (Dequanter et Andry, 2008). Ces composés sont non toxiques en l'absence de la lumière, mais produisent après l'irradiation des espèces réactives en présence d'oxygène conduisant à la destruction des tissus tumoraux ciblés contenant le PS (Benoit, 2006), qui se fixe préférentiellement dans les cellules tumorales (Pahernik *et al*, 2003). Plusieurs caractéristiques du PS sont plus importantes ainsi, sa sélectivité ou sa spécificité détermine le degré d'altération du tissu néovasculaire, en comparaison avec le tissu sain avoisinant, sa capacité de photosensibilisation détermine l'énergie lumineuse nécessaire pour une spécificité optimale (Richter *et al*, 1991).

La photothérapie dynamique comprend deux aspects distincts:

- **la thérapeutique:** une fois introduit dans les tissus néoplasiques, le photosensibilisateur va réagir avec la lumière en induisant des réactions chimiques oxydatives entraînant des altérations cellulaires irréversibles, aboutissant à la nécrose du tissu.
- **le photodiagnostic:** lorsque le photosensibilisateur est excité par une lumière de longueur d'onde appropriée, il émet une fluorescence. L'analyse de cette fluorescence permet ainsi de détecter avec précision des lésions néoplasiques avec une sensibilité supérieure à celle des moyens d'investigation actuellement disponibles (Mai et Allison, 1983) (**Fig.3.5**).

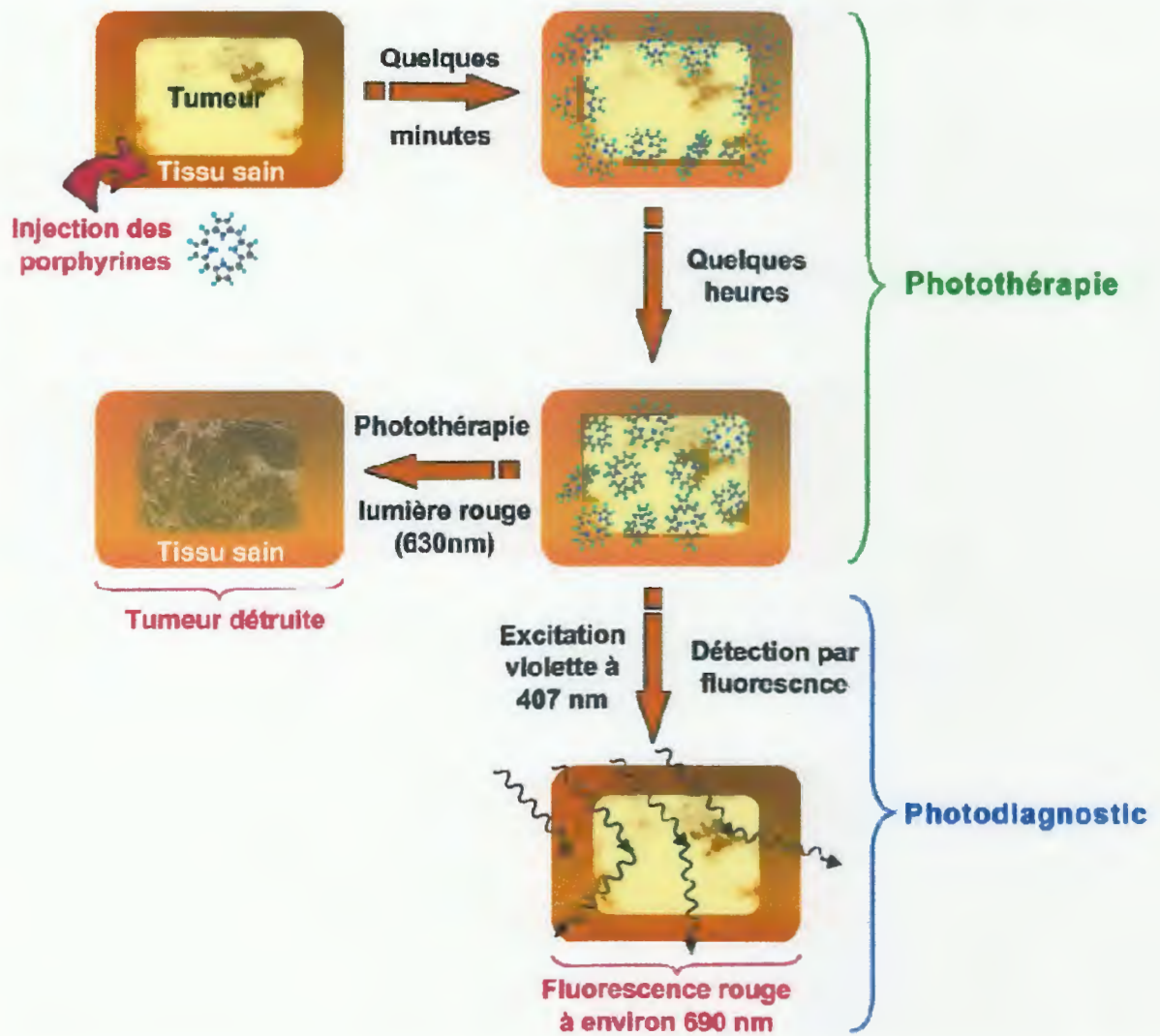


Fig.3.5. Principe de la PDT avec ses deux composantes: la thérapeutique et la photodétection (Mai et Allison, 1983).

3.3. Principe

Le principe fondamental de la thérapie photodynamique repose sur l'exploitation du caractère sélectif de l'effet photodynamique au niveau des tissus cancéreux ou précancéreux (péritoine d'une carcinose ovarienne, dysplasie cervicale). Contrairement à d'autres spécialités comme la dermatologie, la gastro-entérologie et l'urologie, la thérapie photodynamique est peu développée en gynécologie (Ascencio, 2010).

Le produit photosensibilisant doit être préférentiellement capté et métabolisé dans les cellules tumorales, son activation entraîne une destruction sélective de ces dernières en respectant les tissus sains adjacents (Dégardin *et al*, 2009).

À l'état fondamental (S_0), une molécule (ici le photosensibilisant) présente une énergie d'équilibre dite minimale. Soumise à une excitation lumineuse, cette molécule peut être portée à un niveau d'excitation supérieur S_1 , S_2 ... instable (l'absorption de la lumière étant un phénomène très rapide, l'électron promu à un niveau d'énergie supérieure n'a pas le temps de modifier son spin et se retrouve dans une configuration dite singulet S). Cependant, seuls

certaines photons, de longueur d'onde définie, sont absorbés : à chaque molécule correspond un spectre d'absorption (Brault, 1999).

L'excès d'énergie en S_1 , est restitué par le PS selon trois mécanismes possibles:

- Dégagement de chaleur.
- Emission de photons de fluorescence (utilisée pour le photodiagnostic).
- passage à un état intermédiaire dit « état triplet » (Ascencio *et al*, 2008).

Cette voie de désactivation de l'état singulet S_1 implique un inversement du spin de l'électron excité. Les deux électrons de la paire qui a été rompue possèdent alors le même sens de rotation sur eux-mêmes; cet état est nommé triplet (l'électron excité change de spin, le spin total de la molécule est alors égal à 1 et la multiplicité correspondante $2S+1$, vaut 3 d'où la dénomination de « triplet »). Le retour de l'état triplet vers l'état fondamental est beaucoup plus lent que celui de l'état singulet (Fig. 3.6) (Brault, 1999) (Serge et Desmettre, 2000).

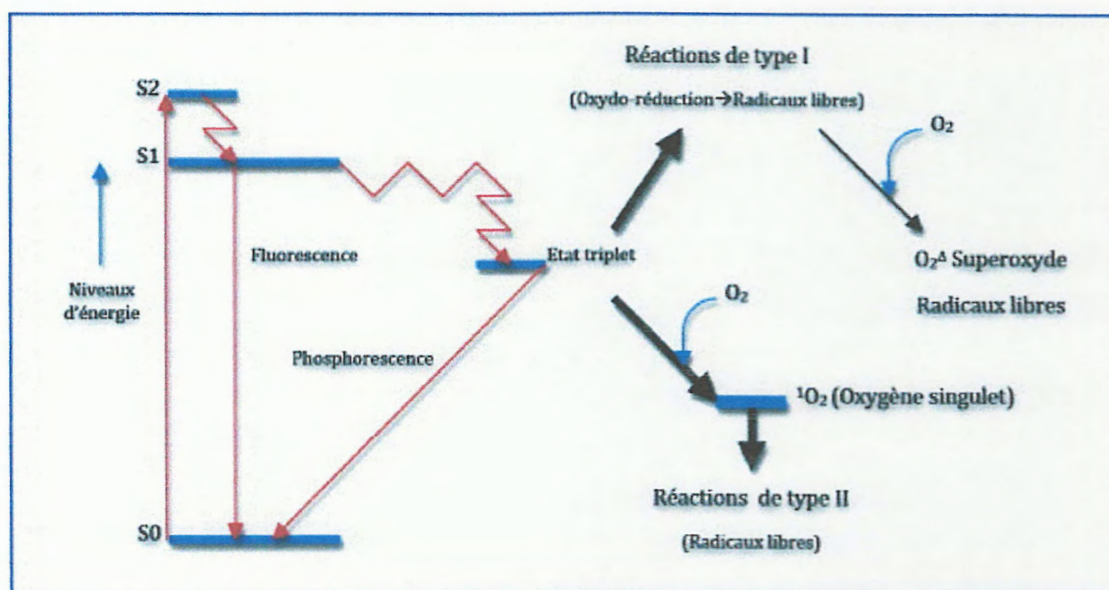


Fig. 3.6. Diagramme de Jablonski (Ascencio *et al*, 2008).

C'est sous l'état triplet que l'action cytotoxique du PS apparaît : il existe à la fois des réactions d'oxydoréduction conduisant à la formation de radicaux libres toxiques (réaction de type 1) et des réactions de transfert d'énergie à l'oxygène du milieu conduisant celui-ci en un état singulet (réaction de type 2). L'oxygène singulet est alors responsable de l'oxydation d'acides aminés, de certaines bases nucléiques et des chaînes lipidiques membranaires. Cette réaction de type 2 est généralement prépondérante et conduit aux phénomènes de nécrose et d'apoptose (Ascencio *et al*, 2008).

3.4. Les photosensibilisateurs

3.4.1. Définition

Un photosensibilisateur est une molécule non toxique pour l'organisme et dénuée d'activité thérapeutique propre. Il est idéalement caractérisé par une fixation ou une rétention élective par les cellules cancéreuses et par un (ou parfois plusieurs) pic d'absorption lumineuse (Bellnier et Dougherty, 1996). Certains PS utilisés étant hydrophobes, leur

transport dans la circulation sanguine est assuré par des lipoprotéines dont les LDL. Les cellules cancéreuses sur exprimant les récepteurs aux LDL capteraient plus de PS que les cellules saines adjacentes (Ascencio *et al*, 2007).

Au pH physiologique, de nombreux PS sont sous forme anionique. Au contact des cellules tumorales à pH plus acide, ces PS deviendraient neutres et lipophiles facilitant leur absorption membranaire (Ascencio *et al*, 2007). Les photosensibilisateurs les plus étudiés sont les porphyrines, les naphthalocyanines, les purpurines, les chlorines et les bactériochlorines (Dougherty, 1984). Il peut être administré en topique ou par voie générale. Sa posologie est fonction du poids du malade, mais ne dépend pas de l'indication (Bellnier et Dougherty, 1996).

3.4.2. Les types des photosensibilisateurs

Les PS sont répartis en deux grandes familles. Les PS non tétrapyrroliques et les tétrapyrroliques qui peuvent être de trois types: de première génération (PS d'origine naturelle), de deuxième génération (PS de synthèse) et de troisième génération (PS vectorisé) (R, 1999).

3.4.2.1. Les photosensibilisateurs non tétrapyrroliques

Parmi les PS non tétrapyrroliques utilisés en PDT, il y a l'hypericine. Hypericine est une quinone extraite de la plante *Hypericum perforatum*. La longueur d'onde d'absorption de l'hypericine est de 590 nm avec un coefficient d'extinction molaire (ϵ) de $41600 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ (R, 1999). Cette molécule est un composé fluorescent rouge vif qui est utilisé aujourd'hui en médecine urologique un photodiagnostic pour détecter des lésions de cancer non invasif du muscle de la vessie. A cet effet un fluide d'instillation de la vessie est préparé dans lequel l'hypericine insoluble dans l'eau est solubilisé par la présence de l'albumine sérique humaine (HSA), à la quelle le composé se lie (Peter, 2010).

3.4.2.2. Les photosensibilisateurs tétrapyrroliques

3.4.2.2.1. Photosensibilisateur de première génération

La plupart des PS utilisés sont des dérivés des porphyrines ou de la chlorophylle. Les PS de première génération d'origine naturelle possèdent une demi-vie longue (>24 heures) responsable, lors d'une administration par voie générale d'une photosensibilité cutanée prolongée limitant leur utilisation. C'est le cas notamment du porphimère disodique (Photofrin II) et du m-THPC ou Témoporfine (Foscan) (Cooperberg *et al*, 2004).

- **Les porphyrines**

Ils forment une classe de composés naturels hétérocycliques avec des représentatives biologiques très importantes, y compris la chlorophylle, des groupes prosthétiques de diverses metallo protéine comme l'hémoglobine, la myoglobine, les cytochromes, la vitamine B12, etc. Toutes ces molécules ont en commun la structure macrocyclique de la porphyrine, comprenant quatre sous-unités pyrroliques reliées par quatre ponts méthines (Bhaskar, 2000).

Donc, les dérivés de porphyrines constituent une classe essentielle de composés biologiques, sur tout de par leur implication dans de nombreux processus d'oxydoréduction. Ces dérivés sont responsables, par exemple, de la fixation de l'oxygène sur l'hémoglobine des érythrocytes et sur la myoglobine, présente majoritairement dans les muscles. Une famille de dérivés de porphyrines, dans la plus connue est certainement la chlorophylle, est responsable de la photosynthèse et donc, indirectement, des conditions aérobies qui prédominent sur la terre. Ces composés conduisent à de nombreuses applications, telles que leur utilisation comme catalyseurs régio-sélectifs en chromatographie (d'ailleurs, le mot chromatographie a

été inventé par Tswett lors de la première séparation de pigments végétaux colorés, dont la chlorophylle), ou en tant qu'agent de photodécomposition de l'eau (Benoit, 2006).

Actuellement, il existe deux générations de dérivés de porphyrines anticancéreuses. Le nombre de restreint de composés utilisés en clinique explique que de nombreuses équipes dans le monde cherchent à synthétiser des composés de 3^{ème} génération capable de reconnaître spécifiquement et directement (par adressage) ou indirectement (par vectorisation) les cellules cancéreuses (Benoit, 2006).

- **L'hématoporphyrine dérivée (HpD)**

Il a longtemps été le seul PS utilisé en PDT clinique. L'HpD est un mélange de porphyrines contenant essentiellement de l'HpD, de l'hydroxyéthylvinyl deuteroporphyrine (HVD) et de la PpIX. Le coefficient d'extinction molaire de l'HpD à 630 nm est faible ($\approx 1170 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) (R, 1999). La composition chimique mixte de l'HpD rend sa synthèse peu reproductible, ainsi de nombreux autres formes d'HpD purifiées ont été commercialisées telles que le Photosan® (Allemagne), Photogem® (Russie), Haematodrex® (Bulgarie) et Photocarcinorin® (Chine) (R, 1999) (Dougherty et Marcus, 1992).

- **La photophrine II (sodium porfimer)**

Elle est la plus utilisée en clinique, elle est purifiée à partir d'une dérivée de l'hématoporphyrine (Dougherty, 1984). Après injection intraveineuse, 88% de la photophrine est transportée par les lipoprotéines (Goyal *et al*, 1983) (Klaunig *et al*, 1985), les 12 % restant sont transportés par l'albumine (Kessel *et al*, 1991). Vingt-deux heures après son injection intraveineuse elle se fixe en première lieu sur le foie, la rate et les reins. Puis, elle se fixe secondairement sur la peau, les mastocytes, les macrophages et les cellules de Langerhans (Dougherty, 1984). La demi-vie de la Photofrine est estimée à 22 heures (Kessel *et al*, 1991).

La fixation préférentielle et prolongée de la Photofrine II dans les tumeurs peut être attribuée à ses propriétés chimiques qui sont lipophile et hydrophobe. Les caractéristiques des tissus tumoraux sont aussi probablement importantes pour expliquer cette fixation élective de la Photofrine II, en effet les tissus tumoraux présentent une augmentation de la néo vascularisation et de la perméabilité vasculaire, un drainage lymphatique faible et une altération du collagène tissulaire. La Photofrine qui est fixée dans les tissus tumoraux est activée par la lumière rouge. La longueur d'onde de la lumière rouge qui est de $630 + 3 \text{ nm}$, a été choisie en raison de sa pénétration entre 0.5 à 1 cm dans la profondeur de la tumeur (Nseyo, 1992).

3.4.2.2. Photosensibilisateur de deuxième génération

Les inconvénients des PS de première génération ont abouti à la synthèse de PS de deuxième génération qui répondent plus aux critères d'un PS idéal dont les caractéristiques sont (Bonnott et Berenbaum, 1989) (Allison *et al*, 2004):

- Forte absorption dans la fenêtre optique du spectre visible où l'absorption des chromophores endogènes est minimale.
- Rendement quantique élevé en état triplet, avec une énergie supérieure à 94 k J mol^{-1} .
- Fort rendement quantique en oxygène singulet.

- Non toxique à l'obscurité.
- Non carcinogène et non mutagène.
- Pharmacocinétique avec une clairance rapide.
- Sélectivité importante pour le tissu tumoral.
- Composition stable et constante.

La majorité des PS de deuxième génération sont constitués d'un noyau tetrapyrrolique sur lequel est greffée une chaîne latérale qui permet d'améliorer sa stabilité et son absorption dans le rouge (Albert, 1958).

Actuellement de nombreux PS de deuxième génération ont été développés. Certains sont commercialisés, d'autres sont en cours d'investigation clinique ou préclinique, quelques exemples: **chlorines, purpurines, benzoporphyrines, phtalocyanines et texaphyrines.**

Les PS de deuxième génération absorbent dans la fenêtre thérapeutique et leur coefficient d'extinction molaire est important, ce qui permet une très forte activité à de faibles doses. Malheureusement, du fait de leur faible sélectivité pour la tumeur, ils engendrent une photosensibilisation cutanée et la PDT peut provoquer des dégâts au niveau des tissus sains irradiés. C'est pourquoi des PS de 3^{ème} génération sont en cours de développement (Albert, 1958).

Ces derniers sont une forme plus développée de PS de 2^{ème} génération. Ils sont soit conditionnés dans des liposomes qui vont les véhiculer vers leurs cibles, soit greffés avec des acides aminés, protéines, polymères, carbohydrates, ou anticorps qui vont leur permettre de se lier de façon spécifique à des cibles moléculaires bien définies. Les PS de 3^{ème} génération tendent à augmenter la sélectivité pour la tumeur et la clairance métabolique du PS, tout en gardant les avantages du PS de 2^{ème} génération (Albert, 1958).

Une autre approche est de substituer les PS par des prodrogues, agents précurseurs de PS. Les prodrogues sont des molécules non actives qui se transforment en produits pharmacologiquement actifs après leur métabolisation (Albert, 1958). L'une des prodrogues utilisées en PDT est le 5-acide aminolévulinique (5-ALA) qui a l'avantage de ne pas être fluorescent et permet une synthèse intracellulaire d'une molécule photoactive, la PpIX (Ajioka *et al*, 2006).

- **5-ALA:** c'est le précurseur de la biosynthèse de l'hème, il est présente naturellement dans l'organisme. Il existe un système de rétrocontrôle agissant sur le taux de formation du 5-ALA ce dernier peut être transformé rapidement en protoporphyrine IX (Bonnett, 1989).



Fig.3.7. Acide aminolévulinique (Fukuda *et al*, 2005).

- **m-THPc**: est un PS de deuxième génération qui est aussi d'un dérivé de porphyrine avec une double liaison réduite, il localise dans les cellules index thermique de cancer de sein (MCF-7 et sa lignée résistance MCF-7DXR) a été réalise par microscopie de fluorescence pendant 3h, Afin d'appegandre les cibles impliquées dans la photoinactivation des cellules et d'évaluer les mécanismes de la morte cellulaire induits. Les mTHPc présent de nombreux avantage:
 - Un fort coefficient d'absorption dans le rouge.
 - Une phototoxicité élevée.
 - Un rendement quantique important (Richter *et al*, 1990) (Theller, 2001).

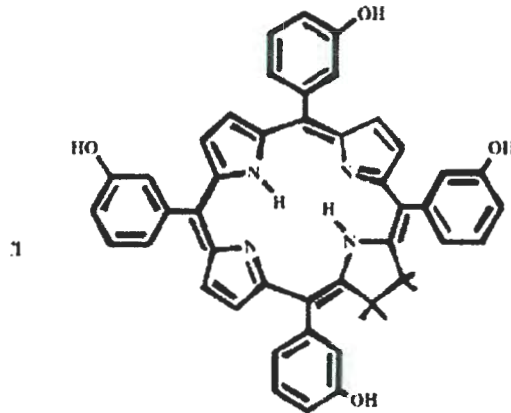


Fig.3.8. Chlorine m-tetrahydroxyphényle m-THPc (Castano *et al*, 2004).

3.4.2.2.3. Les photosensibilisateurs de troisième génération (les colorants macrocycliques tétrapyrroliques)

C'est la forme la plus développée que les PS de 2^{ème} génération, ils sont soit conditionnés dans les liposomes vers les cellules tumorale cible avec une efficacité d'accumulation et de localisation spécifique dans la lipophile (y compris le plasma, la mitochondrie, le réticulum endoplasmique nucléaire et la membrane lysosomale), soit greffés avec des acides aminé, protéines, polymères, carbohydate ou les anticorps (Rosenkranz *et al*, 2000) (Siboni *et al*, 2002).

3.4.3. Localisation des photosensibilisateurs

3.4.3.1. Localisation intracellulaire

Les propriétés de fluorescence de la plupart des photosensibilisateurs exogènes et endogènes ont permis d'étudier leur localisation préférentielle par des techniques de microscopie de fluorescence. La distribution subcellulaire des photosensibilisateurs dépend en grande partie de leur degré d'hydrophobicité. Les photosensibilisateurs hydrophobes possèdent une forte affinité pour les membranes plasmiques à travers lesquelles ils peuvent diffuser passivement. Ils peuvent ensuite se localiser dans les structures membranaires des différents organites de la cellule. Aussi, si la membrane nucléaire et la zone périnucléaire où se situe le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi peuvent être concernées, le noyau lui même n'est pas un organe cible des photosensibilisateurs (Peng *et al*, 1996).

La mitochondrie est une cible importante de la PDT car les photosensibilisateurs qui se localisent dans la mitochondrie sont particulièrement efficaces (Kessel *et al*, 1997) (Kessel *et al*, 2003). De plus le rôle essentiel que joue la mitochondrie dans l'initiation de l'apoptose par la PDT est incontestable (Kessel et Luo, 1999), il pourrait posséder une affinité particulière

avec certains lipides tels que la cardiolipine ou le phosphatidyl glycol très présents au niveau de la membrane interne de la mitochondrie (Chen, 1988).

3.4.3.2. Localisation intratissulaire

La plupart des photosensibilisateurs étant hydrophobes, il a été suggéré une liaison de ces composés avec les lipoprotéines basse-densité (LDL). Les cellules néoplasiques exprimant des taux supérieurs de récepteurs aux LDL par rapport aux cellules normales, ceci pourrait expliquer le fait que les photosensibilisateurs s'accumulent préférentiellement dans le tissu tumoral. L'intervalle drogue-lumière (IDL), qui est l'espace temps entre l'injection du photosensibilisateur et l'irradiation, détermine la distribution du photosensibilisateur dans les différents compartiments de la tumeur. Les temps courts, de quelques minutes à quelques heures, étant associés à une localisation vasculaire des photosensibilisateurs alors que les temps longs (> 24h) favorisent leur accumulation dans le tissu tumoral et un donc meilleur ratio tumeur/tissu sain (Mitra et Maugain, 2005).

3. 4.4.Ciblage des photosensibilisateurs

3.4.4.1 Ciblage passif

3.4.4.1.1. Ciblage des cellules tumorales

Le ciblage passif des cellules tumorales en PDT consiste à vectoriser les PSs grâce à différents systèmes de formulation facilitant leur transport et leur incorporation dans les cellules cancéreuses. Plusieurs types de vecteurs peuvent être utilisés: les liposomes, les nanoparticules et les systèmes micellaires. Ces stratégies peuvent également être utilisées dans le cadre de ciblage actif vasculaire ou de cellules tumorales (Vemuri et Rhodes, 1995).

3.4.4.1.1.1. Liposomes

Les liposomes représentent d'intéressants vecteurs de PSs en PDT du fait de leur nature amphiphile et de leur compatibilité avec les systèmes biologiques. L'encapsulation des PSs dans des vésicules liposomales permet d'augmenter leur perméabilité et leur rétention. Les PSs s'accumulent passivement dans les tumeurs à des concentrations élevées en comparaison aux tissus sains (Vemuri et Rhodes, 1995).

Le PS se retrouve ainsi dans la circulation sanguine où il se fixe aux lipoprotéines plasmatiques et intègre les cellules *via* les récepteurs aux LDL. Les liposomes peuvent également être rapidement pris en charge par les macrophages (**Fig.3.9**).

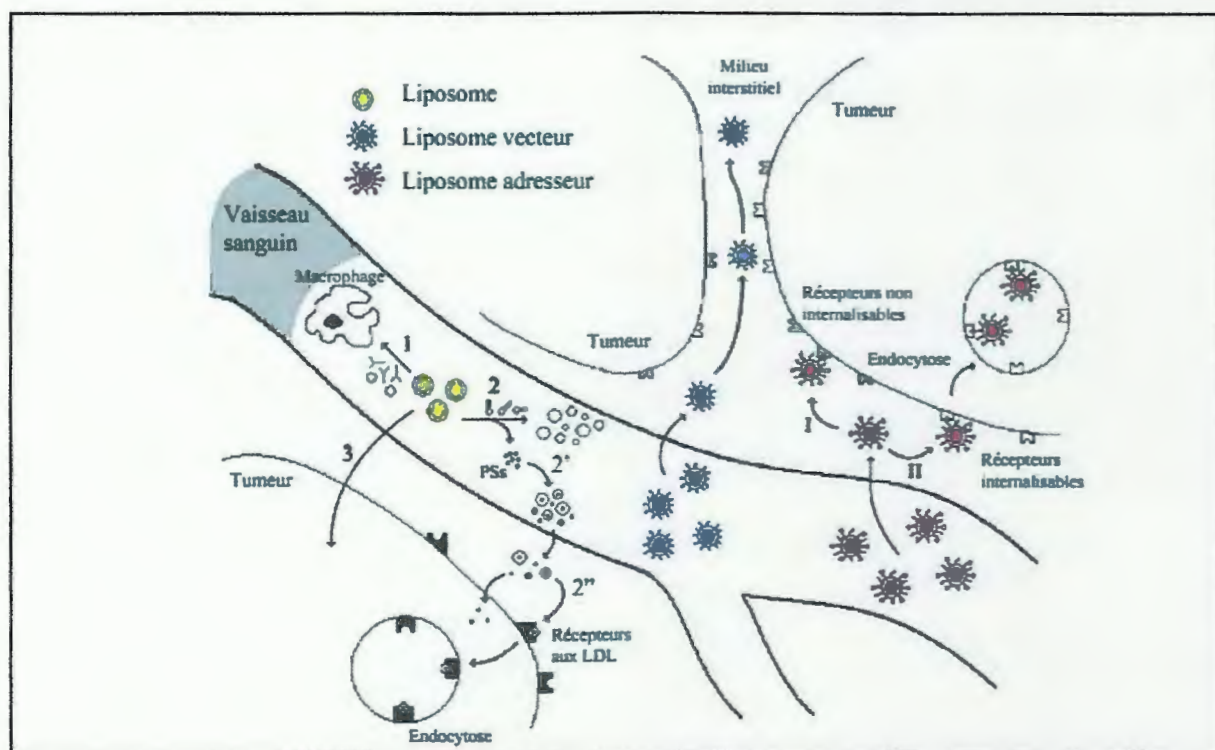


Fig. 3.9. Comportement in vivo de différent type de système vecteur des PSs (Derycke et Witte, 2004).

3.4.4.1.1.2. Nanoparticules

Les nanoparticules peuvent être biodégradables ou non. Des revues récentes décrivent les différents types de nanoparticules étudiées pour des applications en PDT (Bechet *et al*, 2008) (Chatterjee *et al*, 2008). Les nanoparticules biodégradables sont des systèmes permettant, entre autre, de contrôler la libération des PSs (Konan *et al*, 2002). Ce sont des transporteurs de PSs très prometteurs pour des applications en PDT. L'utilisation de ces nanoparticules permet de protéger les PSs contre les enzymes et peut leur permettre d'être non-immunogènes. Leur faible taille permet aux PSs de pénétrer les tissus à travers les capillaires sanguins fenestrés, facilitant ainsi l'incorporation tumorale. De plus, pour les formes non biodégradables, la taille des pores des nanoparticules peut être contrôlée (Gomes *et al*, 2005) (Gomes *et al*, 2007).

3.4.4.1.1.3. Emulsions et micelles

Les émulsions et les micelles améliorent la solubilité des PSs, leur dispersion et leur internalisation cellulaire (Garbo *et al*, 1998) (Jones et Leroux, 1999). L'huile de dispersion la plus utilisée pour réaliser des émulsions de PSs est le Cremophor® (CMR) (Konan *et al*, 2002). L'émulsion a permis une incorporation dans la tumeur à des taux deux fois plus importants que la forme liposomale (Wohrle *et al*, 1999).

3.4.4.1.2. Ciblage vasculaire

Le ciblage vasculaire passif en PDT est basé sur l'accumulation du PS dans le compartiment vasculaire. Trois paramètres peuvent être mis en jeu pour améliorer cette accumulation: les propriétés physicochimiques du PS, l'intervalle drogue-lumière et l'irradiance (Sharman *et al*, 2004).

3.4.4.2 Ciblage actif

Idéalement, un système possédant un PS, pour être sélectif et efficace devrait posséder, outre le PS:

- un ligand internalisable conférant une spécificité de délivrance de la molécule dans la cellule cancéreuse.
- une séquence avec une activité endosomolytique, permettant à la molécule d'être libéré dans le cytoplasme.
- un signal pour un ciblage cellulaire (peptide de localisation nucléaire noté NLS, *nuclear localization signal*) (Chen *et al*, 2006).

3.4.4.2.1. Ciblage nucléaire

L'utilisation d'une séquence NLS ajoutée au système PS a été très peu exploitée en PDT dans les stratégies de ciblage. Plusieurs études ont montré que le couplage d'un PS avec un peptide NLS, permettait au système PS d'atteindre la cible nucléaire de façon sélective. L'irradiation de ce composé cause essentiellement des dommages sur l'ADN. Ainsi, la mort cellulaire est obtenue pour des doses de PS et de lumière bien plus faibles qu'un PS classique (Akhlynina *et al*, 1997) (Akhlynina *et al*, 1999) (Bisland *et al*, 1999).

3.5. Les sources de la lumière

Initialement, la photosensibilisation a été réalisée avec l'utilisation de lampes à décharge de gaz classique. Le traitement photodynamique en dermatologie est simplifiée par l'accessibilité de la peau à la lumière et de l'application permet d'utiliser n'importe quelle source de lumière avec le cas échéant spectre. Lampe de métal à halogène, qui émet de 600 à 800 nm de rayonnement à haute densité de puissance, lamp à court arc au xénon, accordable sur une largeur de bande comprise entre 400 et 1200 nm. Un large faisceau lumineux produit par incohérent lampes est utile pour le traitement des lésions importantes (Fisher *et al*, 1995).

3.5.1. Lasers

Dès leur naissance en 1960, les lasers sont apparus comme des sources de lumière potentiellement intéressantes pour la médecine car elles avaient trois caractéristiques qui les distinguaient des sources conventionnelles : la directivité, la possibilité de fonctionner en mode pulsé, et la monochromaticité (Brunetaud, 2002). Néodyme-YAG, sont appliqués dans la PDT pour traité certain cancer (Colussi *et al*, 2000).

Quel que soit le choix de la source de lumière pour PDT, deux critères doivent être respectés. Tout d'abord, la longueur d'onde doit correspondre à l'absorption du sensibilisateur pour induire la réaction photochimique désiré. Le second critère est que la lumière doit être capable de pénétrer dans le tissu, de sorte que la profondeur de la tumeur peut être traitée (Tuchin, 2000).

3.6. Généralité sur l'illumination de la lésion

Afin d'obtenir la longueur d'onde propre à l'activation du PS, l'utilisation des lasers est requise en PDT. Ceux-ci permettent d'obtenir une illumination continue à une longueur d'onde donnée. L'illumination de la tumeur est réalisée grâce à des fibres optiques à embout diffusant dont la géométrie est adaptée au type d'organe traité. L'énergie délivrée aux tissus peut être calculée en fonction de la surface de diffusion qu'offre la fibre optique à son

diffusant dont la géométrie est adaptée au type d'organe traité. L'énergie délivrée aux tissus peut être calculée en fonction de la surface de diffusion qu'offre la fibre optique à son extrémité ; il s'agit de la fluence lumineuse exprimée en joules par centimètre carré (J/cm^2) (Cooperberg *et al*, 2004).

Les paramètres d'illumination (puissance et temps) sont fonction de l'énergie que l'on désire délivrer au tissu selon la formule: Énergie (joules)=puissance (watts)×temps (secondes) (Cooperberg *et al*, 2004).

Avant de procéder à l'illumination, le produit résiduel doit être nettoyé avec du sérum physiologique. La durée d'exposition dépend du type de lampe, de la dose à délivrer et de l'intensité d'illumination. La durée d'illumination va de 9 à 20 mn selon la source lumineuse utilisée. La lampe doit être positionnée de façon à ce que la zone lésionnelle soit illuminée en sa totalité. Il est impératif d'utiliser des lampes portant le marquage CE, équipées des filtres et/ou des miroirs réfléchissants nécessaires pour minimiser l'exposition à la chaleur, à la lumière bleue et aux rayons UV. Il est essentiel de s'assurer que la dose de lumière administrée est celle qui convient. Les lésions multiples peuvent être traitées au cours de la même séance. Les modalités d'administration sont variables en fonction de la nature des lésions traitées

Une semaine après des lésions précises. Un contrôle de l'effet thérapeutique à 3 mois est nécessaire. Si les résultats sont insuffisants, une séance ou deux séances à une semaine d'intervalle peuvent être réalisées. Les facteurs déterminants la dose de lumière sont : la taille du champ lumineux, la distance entre la lampe et la surface de la peau, le temps d'exposition. (Ces facteurs varient en fonction du type de lampe employé, et celle-ci doit être utilisée conformément au manuel de l'utilisateur) (Melin, 2004).

3.7. La photodégradation des photosensibilisateurs

La plupart des photosensibilisateurs utilisés en thérapie photodynamique, tels que les porphyrines et leurs dérivés, subissent une dégradation progressive au cours de l'irradiation, appelée photoblanchiment, qui se traduit par une diminution de leur capacité à absorber la lumière (Rotomskis *et al*, 1996). Le photoblanchiment met en jeu deux mécanismes (Bonnett et Martinez, 2001).

- **La photodégradation (« true photobleaching »)** qui correspond à une modification profonde de la structure du photosensibilisateur qui se fragmente, conduisant à la formation de plusieurs photoproduits n'absorbant pas ou peu la lumière visible (Rotomskis *et al*, 1996).
- **La phototransformation (« photomodification »)** qui correspond à une perte de l'absorbance ou de la fluorescence du photosensibilisateur à certaines longueurs d'onde mais le chromophore est conservé. Dans la plupart des cas, les processus de photoblanchiment en PDT correspondent à une oxydation du photosensibilisateur à l'état fondamental. La dégradation du photosensibilisateur peut être induite par des espèces réactives de l'oxygène autres que l'oxygène singulet, comme le peroxyde d'hydrogène ou l'anionsuperoxyde, produites au cours de l'irradiation. Cependant, l'oxygène singulet joue un rôle prépondérant dans le photoblanchiment des porphyrines (Georgakoudi *et al*, 1997). et des chlorines (Hadjur *et al*, 1998).

Les doses de lumière conventionnellement appliquées en PDT entraînent le photoblanchiment du photosensibilisateur présent à la surface de la tumeur ou dans les zones proches de la source lumineuse. Ce phénomène présente l'inconvénient majeur de diminuer la concentration de photosensibilisateur dans les tissus irradiés. De plus, l'obtention d'un effet maximal de la PDT sur la tumeur doit tenir compte des tissus sains environnants (Moan *et al*, 2000).

Une faible dose de photosensibilisateurs associée à une forte dose de lumière est une solution pour obtenir la nécrose tumorale avec des dommages limités dans les tissus sains. En effet, ces conditions permettent le photoblanchiment de la faible quantité de photosensibilisateur localisé dans les tissus sains alors que le tissu tumoral qui contient 2 à 10 fois plus de photosensibilisateur peut être simultanément détruit (Moan *et al*, 2000). La diminution de la concentration du photosensibilisateur par photoblanchiment s'accompagne d'une diminution de la consommation photochimique (Georgakoudi *et al*, 1997).

3.8. La consommation en oxygène au cours de la PDT

L'efficacité de la thérapie photodynamique dépend de manière critique de la présence d'oxygène (Henderson et Fingar, 1989). Sa disponibilité peut-être intrinsèquement compromise dans les cellules tumorales localisées au delà de la limite de diffusion de l'oxygène à partir des vaisseaux ou dans les zones localisées autour des vaisseaux soumis à des changements transitoires de perfusion (Fingar *et al*, 1992). L'hypoxie secondaire aux dommages vasculaires photoinduits est un mécanisme bien connu qui favorise la réponse au traitement. Cependant, les conséquences des dommages vasculaires et de l'hypoxie pendant la PDT sont moins évidentes. La production des espèces réactives de l'oxygène produites par les réactions photochimiques est associée à la consommation de l'oxygène moléculaire (Henning *et al*, 1995) (Foster *et al*, 1991).

3.9. Les mécanismes de photodestruction des tumeurs par la PDT

Trois événements sont importants ici; l'administration de médicaments et de maintien, les mécanismes moléculaires, et les voies de destruction de la tumeur (Bhaskar, 2000). Qui sont résulte de l'action combinée de deux mécanismes: Un effet *direct* létal de la PDT sur les cellules tumorales (Chen *et al*, 2006), dans laquelle la destruction tumorale est provoquée par la production de radicaux libres et d'oxygène à un seul radical libre qui sont cytotoxiques (Blum et Grossweiner, 1985) (Mitchell *et al*, 1985) (Weishauptk *et al*, 1976). L'oxygène entraîne une destruction du tissu visé, en particulier au niveau des mitochondries, des lysosomes et de la paroi cellulaire Et un effet *indirect* produire une destruction de la tumeur provoquée par des lésions de son endothélium vasculaire ce qui conduit à l'hypoxie puis à la mort cellulaire. Et avec un mécanisme de l'immunosuppression cytotoxique (Lynch *et al*, 1989).

3.9.1. Dommages cellulaires

L'effet cytotoxique direct de la PDT est la résultante de l'incorporation préférentielle des photosensibilisateurs dans les membranes cellulaires et la génération, après illumination d'espèces réactives de l'oxygène générant des dommages irréversibles. La concentration, les propriétés physicochimiques, la localisation subcellulaire du PS (Redmond et Kochevar, 2006) (Moan et Berg, 1991). la concentration en oxygène, l'intensité de la lumière, et le type cellulaire peuvent influencer le mode de mort cellulaire (Piette *et al*, 2003) (Castano *et al*, 2005), à l'induction de l'apoptose après irradiation du fait des dommages moléculaires initiaux produits essentiellement par l'oxygène singulet extrêmement actif mais dont le rayon

de diffusion et la durée de vie sont limités (Redmond et Kochevar, 2006) (Moan et Berg, 1991). La mitochondrie a été montrée comme une des premières cibles de l'oxygène singulet (Otsu, 2005).

3.9.2. Dommages vasculaires

Le flux sanguin est le moyen d'apporter aux tissus et aux tumeurs l'oxygène et les nutriments indispensables à leur survie. La PDT peut induire une altération du système vasculaire qui alimente la tumeur, la privant ainsi d'oxygène et de nutriments. Les dommages vasculaires peuvent ainsi induire directement la mort des cellules par ischémie. Les dommages vasculaires mettent en jeu plusieurs mécanismes complexes qui s'influencent mutuellement. La stase vasculaire peut être liée à une vasoconstriction ou à une agrégation plaquettaire. L'altération des cellules endothéliales et des protéines du cytosquelette dans ces cellules ainsi qu'une perméabilité immédiate des vaisseaux sont également impliquées. Ces phénomènes conduisent à la libération de molécules vasoactives, à l'occlusion vasculaire et à la réduction du flux sanguin (Fingar *et al*, 2000).

3.9.3. Réponse immunitaire

L'importance de la réaction immunitaire a été mise en évidence en comparant l'efficacité de la PDT avec le Photofrin® sur tumeurs greffées soit chez des souris immunocompétentes soit chez des souris SCID (déficientes en lymphocytes T et B). Korbelik *et al* ont ainsi montré que, bien que la réponse au traitement à court terme ait été équivalente, la rémission à long terme après PDT était considérablement réduite chez les souris SCID, ce qui suggère que certaines cellules tumorales ayant échappé à l'effet direct de la PDT peuvent être détruites par réaction immunitaire spécifique (Korbelik *et al*, 1996).

Plusieurs travaux ont montré l'activation des macrophages, neutrophiles et cellules T et la production de cytokines comme IL-6, IL-10 et TNF-alpha mais il semble très difficile d'en apprécier l'impact sur la réponse thérapeutique. Henderson *et al* ont observé qu'en faisant varier l'irradiance et la fluence de la PDT, une meilleure cure tumorale était obtenue pour des conditions de traitement induisant une réponse inflammatoire minimale (faible irradiance, 14 mW/cm²). Cependant, lorsque l'irradiance est élevée, les animaux chez lesquels il y a déplétion de neutrophiles répondent moins bien à la PDT que les animaux normaux (Henderson *et al*, 2004).

Les auteurs concluent que l'inflammation locale n'est pas un facteur critique de la réponse à la PDT lorsque celle-ci est appliquée dans des conditions optimales (Henderson *et al*, 2004).

3.10. Indications

Les indications urologiques de la photothérapie dynamique sont essentiellement les tumeurs superficielles de la vessie et les tumeurs infiltrantes de stade égal ou supérieur à pT2. Les tumeurs présentant une atteinte de l'urètre prostatique ne sont pas concernées par ce type de traitement. Il y a des autres indications qui sont les tumeurs pTa et pT1 récidivées après résection endoscopique et chimiothérapie ou immunothérapie intra vésicale (Nseyo, 1992).

En cas de dysplasie de haut grade (DHG) confirmée sur une deuxième série de biopsies, voire d'adénocarcinome (ADK), une prise en charge thérapeutique doit être effectuée. En situation palliative, c'est à-dire en cas d'ADK avancé obstructif non curable, la

PDT peut être une option thérapeutique. La PTD peut également être indiquée en cas de carcinome épidermoïde superficiel de l'œsophage, cette forme histologique n'étant cette fois-ci pas liée à l'endobrachyoesophage (EBO) mais survenant souvent dans un contexte d'éthylotabagisme chronique. Des études sont en cours dans le cancer des voies biliaires. Cette technique est également validée dans d'autres domaines (dermatologie, ophtalmologie, ORL, etc.) (Overholt *et al*, 1999) (Overholt *et al*, 2003) (Wolfsen *et al*, 2004) (Panjehpour *et al*, 2000).

3.11. Contre-indications

Les contre-indications générales sont les porphyries ou les allergies aux porphyrines, une altération importante de l'état général, une insuffisance rénale ou hépatique sévère, la prise de médicaments photosensibilisants et surtout une non-compliance prévisible du patient du fait de la photo sensibilité transitoire induite par le traitement (Overholt *et al*, 1999) (Overholt *et al*, 2003) (Wolfsen *et al*, 2004) (Panjehpour *et al*, 2000).

Sur le plan local, les contre-indications spécifiques reposent sur le risque de complication secondaire à la nécrose induite par le traitement. Ainsi, l'existence d'une fistule oesophago-trachéale ou broncho-oesophagienne qui peut être aggravée par la nécrose induite le traitement, la présence de varices oesophagiennes ou d'une tumeur infiltrant les gros vaisseaux dont la nécrose induirait une hémorragie digestive ou une tumeur avec une composante ulcérée de plus de 1 cm du fait du risque de perforation sont les contre-indications habituellement retenues (Overholt *et al*, 1999) (Overholt *et al*, 2003) (Wolfsen *et al*, 2004) (Panjehpour *et al*, 2000).

3.12. Indication de la PDT en cancérologie prostatique

De nouvelles méthodes thérapeutiques qualifiées de "mini invasives" sont en cours d'évaluation. Elles ont pour objectif de diminuer les effets secondaires et la durée d'hospitalisation. Les traitements mini invasifs utilisent différentes formes d'énergie tels les ultrasons focalisés de haute intensité, ou la cryothérapie prostatique ou encore la photothérapie dynamique de la prostate (Azzouzi *et al*, 2009). La photothérapie dynamique vasculaire (VTP) consiste, après injection d'un photosensibilisant, à nécroser les foyers de cancer à l'aide de fibres optiques laser positionnées par voie transpérinéale percutanée. L'illumination laser provoque une destruction du tissu prostatique en l'espace de quelques jours (Serge, 2010).

- **Le protocole de traitement** est le suivant :

Une anesthésie générale est réalisée; le patient est placé de manière à faciliter l'accès au périnée (position de la taille) ; une sonde échographique est insérée dans le rectum afin de visualiser la prostate et le trajet des fibres. Le recours à un logiciel de planification développé par l'unité INSERM 703 permet sur la base des images IRM préalablement acquises de déterminer les positions des fibres de traitement dans la prostate. Les fibres sont introduites en utilisant une grille de positionnement semblable à la grille de curiethérapie (**Fig.3.10**) (Serge, 2010).

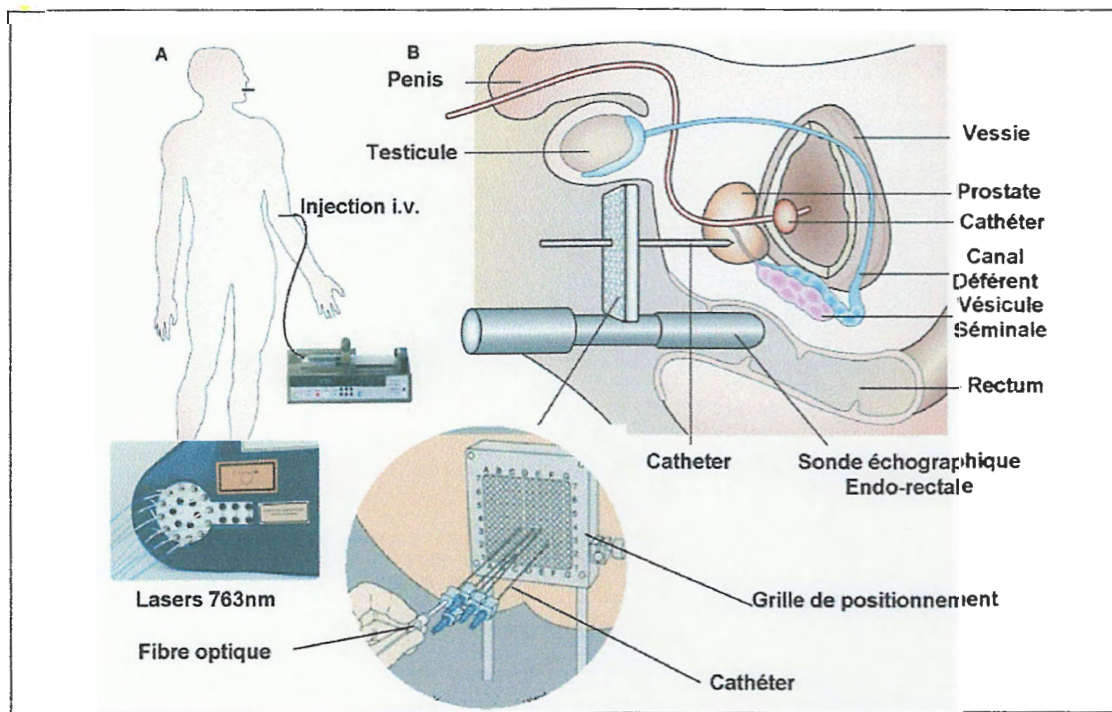


Fig.3.10. Protocole de traitement de cancer de la prostate (Serge, 2010).

3.13. Les avantages de la PDT

Les principaux avantages de la PDT par rapport aux autres, on a:

- oncothérapies comprennent degré assez important de la sélectivité d'accumulation du médicament dans le tissu tumoral.
- l'absence de toxicité systémique du médicament seul.
- la capacité à irradier uniquement tumeur.
- la possibilité du traitement des lésions multiples en même temps et la capacité à retirer une tumeur afin d'améliorer la réponse.

Par ailleurs, de nombreuses études démontrent possible utilité pratique de photosensibilisation dans le vaste domaine des sciences différentes, des conditions diverses, telles que les maladies dermatologiques, l'athérosclérose, les maladies infectieuses maladies, l'arthrite rhumatoïde, liées à l'âge la dégénérescence maculaire, de la resténose, le SIDA, hématologiques maladies peuvent être traitées avec succès par photosensibilisation (Kalka *et al*, 2000).

3.14. Les échecs de la PDT

Diverses raisons à ce constat d'échec peuvent être avancées:

- Difficultés techniques d'obtention en laboratoire des molécules photosensibilisantes de première génération de maniement difficile et de toxicité non négligeable.
- Coût et difficultés d'utilisation des lasers à colorants nécessitant la collaboration de plusieurs compétences biophysiques et cliniques difficiles à réunir sur un même site.
- Absence jusqu'à ces dernières années de données de la littérature convaincantes, notamment absence d'études prospectives randomisées.
- Désintérêt des groupes pharmaceutiques pour la recherche et la commercialisation de nouveaux photosensibilisants (Brault, 1999) (Moan *et al*, 1998).

3.15. Les effets secondaires de la PDT

PDT est généralement bien toléré. Immédiatement après le traitement d'un érythème et un léger œdème est souvent vu. Croûtes et érosions superficielles sont généralement observées après quelques jours. Ulcération sévère (Kennedy et Pottier, 1992) (Fijan *et al*, 1995), des troubles du rythme cardiaque, d'épanchement pleural ou de dyspnée ont été rapportés dans des cas rare, une dysphagie, une odynophagie, des douleurs thoraciques ou des vomissements, Une fièvre induite notamment par la nécrose tumorale peut également survenir (Overholt *et al*, 1999).

Une perforation ou une fistule oeso-respiratoire peuvent apparaître en cas d'erreur de dose ou de durée d'illumination. Et/ou, une intensité, une corticothérapie ou des séances multiples. Le risque de sténose est un effet secondaire favorisé par un traitement circonférentiel (Overholt *et al*, 1999) (Overholt *et al*, 2003) (Wolfsen *et al*, 2004) (Panjehpour *et al*, 2000).

L'effet secondaire grave les plus gênant est la douleur (Kennedy et Pottier, 1992) (Fijan *et al*, 1995). La plupart des patients éprouvent une sensation de brûlure, également décrit comme «picotements» dans la région ALA traité lors de l'exposition de la lumière. Le mécanisme de cette réaction n'est pas clair. Une explication possible est l'hyperthermie des tissus, mais Orenstein *et al* (1995) ont obtenu effectuée imagerie IR et ne pouvait pas porter la sensation de la douleur avec une augmentation de température (Kennedy et Pottier, 1992) (Ericson *et al*, 2004).

Ceci implique que la sensation de douleur est la conséquence de la réaction photochimique dans le tissu, et liée à la présence de réactif de l'oxygène singulet. Ceci est cohérent avec l'expérience clinique que la douleur pic est obtenu après quelques minutes d'irradiation lorsque l'activité photodynamique est élevé, puis diminue progressivement vers le niveau de fond (Kennedy et Pottier, 1992) (Ericson *et al*, 2004).

3.16. L'avenir de PDT

L'amélioration de l'efficacité de ce traitement et la diminution de ses effets secondaires devraient permettre une plus grande diffusion de la thérapie photodynamique (Gattegno et Chopin, 2001). L'autre voie de recherche est l'optimisation du traitement, il semble que le fractionnement des doses améliore l'effet thérapeutique et diminue la toxicité (Walther, 2000). Ainsi, la photothérapie dynamique est une technique dont la diffusion est encore restreinte en raison de la nécessité de disposer d'un matériel spécifique et de la fréquence des complications secondaires au traitement. L'indication idéale semble être les tumeurs vésicales superficielles et surtout les CIS récidivants malgré les traitements locaux conventionnels (Gattegno et Chopin, 2001).

Cliniquement, cette réaction photodynamique est cytotoxique et vasculotoxique. Alors que l'âge actuel de la PDT est basé sur la thérapie oncologique, l'avenir de la PDT va probablement montrer une expansion significative pour des indications non oncologiques. (Allison *et al*, 2006).

Une amélioration modérée de l'accumulation du photosensibilisant dans les tissus tumoraux fournit un premier niveau de la sélectivité, tout en continuant à sélectivité peut être assurée par l'éclairage homogène de la surface de cible avec un format personnalisé fibre optique. Le développement de ces dispositifs serait une orientation future tant besoin pour PDT (Konopka et Lnski, 2007).

Les dispositifs de LED qui peut être façonnée en plusieurs formes et dimensions et sont rentables, peuvent remplacer les sources de lumière laser et de leurs fibres optiques. Concept récent comprennent ; une PDT métronomique qui utilise un débit continu de photosensibilisateur et de la lumière à des taux bas pendant de longues périodes de temps, les sources de lumière implantables, et la fixation de matériel de bioluminescence à photosensibilisants (Konopka et Lnski, 2007).



Conclusion

Conclusion

Le cancer est encore une maladie terrible, mais une maladie qu'on apprend de plus en plus à connaître. La médecine évolue à toute vitesse et les traitements deviennent de plus en plus efficaces. De plus, on comprend mieux comment la maladie est liée aux habitudes et aux conditions de vie. Ainsi, on peut mettre de l'avant un certain nombre de mesures de prévention comme arrêter de fumer, varier son alimentation et faire de l'exercice.

C'est plus de 25 ans que la thérapie photodynamique (PDT) a été proposée comme un outil utile en oncologie, mais l'approche est seulement maintenant utilisée plus largement dans la clinique. La compréhension de la biologie de la PDT a avancé, et des systèmes efficaces, pratiques et peu coûteux de distribution de lumière sont maintenant disponibles. Les résultats des essais bien contrôlés, randomisés de phase III sont également désormais disponibles, en particulier pour le traitement des non-mélanome cancer de la peau et de l'oesophage de Barrett, et l'amélioration des médicaments photosensibilisants sont en développement.

La PDT présente plusieurs avantages potentiels par rapport à la chirurgie et à la radiothérapie: il est relativement non invasive, il peut être ciblé avec précision, des doses répétées ne peut être donnée sans les limitations totale des doses associées à la radiothérapie, et les résultats du processus de guérison dans peu ou pas de cicatrices. La PDT peut être fait dans un cadre ambulatoire ou de jour-cas, est commode pour le patient, et n'a pas d'effets secondaires.

Deux médicaments photosensibilisants, porfirmer sodium et témoporfine, ont été approuvés pour l'administration systémique, et de l'acide aminolévulinique et aminolevulinate de méthyle ont été approuvés pour un usage topique. Ici, nous passons en revue l'utilisation actuelle de la PDT en oncologie et regarde son potentiel en tant que médicaments photosensibilisants plus sélectives seront disponibles.



Références Bibliographies

- Agar NS et coll. (2004).** The basal layer in human squamous tumor harbors more UVA than UVB fingerprint mutations: A role for UVA in human skin carcinogenesis. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 101: 4954-4959.
- Alderson M. (1986).** Occupational Cancer. Butterworths.
- Ajioka RS, Phillips JD et Kushner J P. (2006).** Biosynthesis of heme in mammals. *Biochim Biophys Acta.* 1763: 723.
- Akhlynina TV, Jans DA, Rosenkranz AA, Statsyuk NV, Balashova IY, Toth G, Pavo I, Rubin B et Sobolev AS. (1997).** Nuclear targeting of chlorin e6 enhances its photosensitizing activity. *J Biol Chem.* 272: 20328-20331.
- Akhlynina TV, Jans DA, Statsyuk NV, Balashova IY, Toth G, Pavo I, Rosenkranz AA, Naroditsky BS et Sobolev AS. 1999.** Adenoviruses synergize with nuclear localization signals to enhance nuclear delivery and photodynamic action of internalizable conjugates containing chlorin e6. *Int J Cancer.* 81:734-740.
- Albert A. (1958).** Chemical aspects of selective toxicity. *Nature.* 182: 421.
- Allison RR, Bagnato VS, Cuenca R, Downie GH & Sibata HC. 2006.** L'avenir de la thérapie photodynamique en oncologie future medicine vol 2. PP: 53-71.
- Allison RR, D G. Cuenca R, Hu XH, Childs CJ et Sibata CH. (2004).** Photosensitizer in clinical PDT Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. PP: 27.
- Armand JP, Olivier JM et Cohen P. (2011).** Histoire du cancer : ouverture du colloque. Colloque international organisé par le laboratoire FRAMESPA (université Toulouse II-Le Mirail), l'Institut Claudius Regaud et le Centre d'Études d'Histoire de la Médecine. Toulouse: Université Toulouse II-Le Mirail. *Institut Claudius Regaud.* PP: 3-6.
- Ascencio M. (2010).** Place de la thérapie photodynamique en gynécologie : applications au traitement des micrométastases péritonéales ovariennes et des lésions malpighiennes intra-épithéliales cervicales: étude expérimentale et clinique. PP: 120-125.
- Ascencio M, Collinet P, Cosson M, Vinatier D et Mordon S. (2007).** Place de la thérapie photodynamique en gynécologie. *Gynecol Obstet Fertil.* 35: 1155-1165.
- Ascencio M, Collinet P, Farine MO et Mordon S. (2008).** Protoporphyrin IX fluorescence photobleaching is a useful tool to predict the response of rat ovarian cancer following hexaminolevulinate photodynamic therapy. *Lasers Surg Med.* 40: 332-341.
- Azzouzi AR, André A, Foin F et Morice S. (2009).** La photothérapie dynamique : un traitement qui pourrait révolutionner la prise en charge du cancer localisé de la prostate. *Centre Hospitalier Universitaire d'Angers.*
- Baudard M. (2002).** Thérapie Génique en cancérologie. *Uctg-chu moutpellier.* 43: 1-10.
- Bataille V et coll. (2005).** A multicentre epidemiological study on sunbed use and cutaneous melanoma in Europe. *Eur J Cancer.* 41: 2141-2149.

- Bechet D, Couleaud P, Frochot C, Viriot ML, Guillemin F et Barberi HM. (2008).** Nanoparticles as vehicles for delivery of photodynamic therapy agents. *Trends Biotechnol.*
- Bernstein JF et Henderson BE. (1996).** Exogenous hormones. In: Schottenfeld D. Fraumeni. JF eds, *Cancer Epidemiology and Prevention*, New York. *Oxford University Press.* 462-488.
- Bellnier DA et Dougherty TJ. (1996).** À preliminary pharmacokinetic study of intravenous Photofrin in patients. *J Clin Laser Med Surg.* 14: 311.
- Benoit D S. (2006).** Etude de nouveaux photosensibilisants pour des applications en thérapie photodynamique. PP: 9-22.
- Bhaskar GM. (2000).** Photodynamic thérapy (PDT). *Resonance.* PP: 8-9.
- Bisland SK, Singh D et Garipey J. (1999).** Potentiation of chlorin e6 photodynamic activity in vitro with peptide-based intracellular vehicles. *Bioconjug Chem.* 10: 982-992.
- Blum A et Grossweiner LI. (1985).** Singlet oxygen generation by hematoporphyrin IX, uroporphyrin I and hematoporphyrin derivative at 546 nm in phosphate buffer and in the presence of egg phosphatidylcholine liposomes. *Photochem Photobiol.* 41: 27-32.
- Bodin L. (2009).** Protocole de traitement naturel et complémentaire dans le cancer. *ISBN.* PP: 6-42.
- Bonnett R. (1989).** *Biochem .J.* 1: 277-280.
- Bonnett R et Berenbaum M. (1989).** Porphyrins as photosensitizers. *Ciba Found Symp.* 146: 40.
- Bonnett R. (2000).** Chemical Aspects of Photodynamic Therapy. *Gordon and Breach Science Publishers.*
- Bonnett R et Martinez G. (2001).** Photobleaching of sensitizers used in photodynamic therapy. *Tetrahedron report number 591.* 57: 9513-9547.
- Boston MA. (1991).** Asbestos in Public and Commercial Buildings: A Literature Review and Synthesis of Current Knowledge. Health Effects Institute.
- Boulianne G, Hozumi N et Shulman M. (1984).** Production of functional chimaeric mouse/human antibody. *Nature.* 312: 643-646.
- Brault D. (1999).** Effets photochimiques principes de la photochimiothérapie. In *Encyclopédie des Lasers en Médecine et en Chirurgie.* *Padoue piccin.* 215-231.
- Brenner MK, Rill DR, Moen RC et col. (1995).** Genemaking to trace origin of relapse after autologous bonemarrow transplantation. *Lancet.* 6: 773.
- Bruce N, Perez-Padilla R et Albalak R. (2000).** Indoor air pollution in developing countries: a major environmental and public health challenge. *Bull World Health Organ.* 78: 1078-1092.
- Brunetaud. (2002).** Les quatres mécanismes d'interaction laser-tissus vivants. *Rubrique.* PP: 1-2.

- Brunnemann KD, Prokopczyk B, Djordjevic MV et Hoffmann D. (1996).** Formation and analysis of tobaccospecific N-nitrosamines. *Crit Rev Toxicol.* 26: 121-137.
- Castano AP, Demidova TN et Hamblin MR. (2005).** Mechanisms in photodynamic therapy: Part two - Cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death. *Photodiagn Photodyn Ther.* PP: 1-23.
- Castano AP, Demidova TN et Hamblin MR. (2004).** Mechanisms in photodynamic therapy: Part one -Photosensitizers, photochemistry and cellular localization. *Photodiagn Photodyn Ther.* 1: 279-293.
- Cavalles P. (2011).** Migration cellulaire et cancer. *Université Joseph Fourier de Grenoble.* PP: 4-5.
- Chatterjee DK, Fong LS, Zhang Y. (2008).** Nanoparticles in photodynamic therapy: An emerging paradigm. *Adv Drug Deliv Rev.*
- Chen LB. (1988).** Mitochondrial membrane potential in living cells. *Annu Rev Cell Biol.* 4: 155-181.
- Chen B, Pogue B W, Hoopes PJ et Hasan T. (2006).** Vascular and cellular targeting for photodynamic therapy. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 16: 279-305.
- Colussi VC, Multvihill JW, Kinsella TJ et Sibata C. (2000).** Film dosimetry for quantitative flatness and symmetry of light irradiation devices used in photodynamic therapy. Proceeding of the World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering. 42nd Annual Meeting of the American Association of Physics in Medicine. *Chicago, AAPM.* PP: 2.
- Cooperberg MR, Lubeck DP, Meng MV, Mehta SS et Carroll PR. (2004).** The changing face of low-risk prostate cancer: trends in clinical presentation and primary management. *J Clin Oncol.* 22: 2141-2149.
- Cussenot O. (2004).** L'hormonothérapie. ANAMACAP Association nationale des malades du cancer de la prostate. PP: 7-8.
- Delehedde M et Denhez F. (2006).** Que sait-on du cancer ? EDP Sciences. *ISBN.* PP: 35.
- Denèfle P. (2008).** La thérapie génique. *SUP biotech.* PP: 1-2.
- Dequanter D, Lothaire P, Meert A P et Andry G. (2008).** Thérapie photodynamique en cancérologie cervico-faciale. *Rev Med Brux.* 29: 23-25.
- Derycke AS, Witte PA. (2004).** Liposomes for photodynamic therapy. *Adv Drug Deliv Rev.* 56: 17-30.
- Dégardin N, Delesalle F, Mortier L, Martinot D. (2009).** Thechnique chirurgicales chirurgie plastique reconstructrice et esthétique. *Elsevier Masson SAS (EMC).* PP: 45-140.
- Dougherty TJ. (1984).** Photodynamic therapy (PDT) of malignant tumors. *Crit Rev Oncol-Hematol.* 2: 83-116.
- Dougherty TJ et Marcus SL. (1992).** Photodynamic therapy. *Eur cancer.* 28: 1734.

- Dudley ME, Wunderlich JR, Robbins PF et al. (2002).** Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. *Science*. 298: 850-854.
- Durrer A, Glaus A, Lanz S et Stantchev A. (2009).** Les traitements médicamenteux des cancers (chimiothérapie, thérapie antihormonale, immunothérapie). Ligue suisse contre le cancer 4e édition revue et corrigée Conseils. PP: 9-21
- Eicher T et Hauptmann S. (1995).** The Chemistry of Heterocycles. Structure, Reactions, Syntheses and Applications. George Thieme Verlag, Stuttgart, New York. PP. 354-358.
- Ericson MB, Sandberg C, Stenquist B et al. (2004).** Photodynamic therapy of actinic keratosis at varying fluence rates: assessment of photobleaching, pain and primary clinical outcome. *Br J Dermatol*. 151: 1204–1212.
- Ferguson LR. (1999).** Natural and man-made mutagens and carcinogens in the human diet. *Mutat Res*. 443: 1-10.
- Fijan S, Honigsmann H et Ortel B. (1995).** Photodynamic therapy of epithelial skin tumours using delta-aminolaevulinic acid and desferrioxamine. *Br J Dermatol*. 133: 282–288.
- Fingar VH, Wieman TJ, Wiehl SA et Cerrito PB. (1992).** The role of microvascular damage in photodynamic therapy: the effect of treatment on vessel constriction, permeability, and leukocyte adhesion. *Cancer Res*. 52: 4914-4921.
- Fingar VH, Taber SW, Haydon PS, Harrison LT, Kempf SJ et Wieman TJ. (2000).** Vascular damage after photodynamic therapy of solid tumors: a view and comparison of effect in pre-clinical and clinical models at the University of Louisville *In Vivo*. 14: 93-100.
- Fisher A, Murphree AL et Gomer CJ. (1995).** Clinical and preclinical photodynamic therapy. *Lasers Surg Med*. 17: 2-31.
- Folkman J. (1971).** Tumor Angiogenesis: Therapeutic Implications. *The New England Journal of Medicine*. 285: 1182-1186
- Foster TH, Murant RS, Bryant RG, Knox RS, Gibson SL et Hilf R. (1991).** Oxygen consumption and diffusion effects in photodynamic therapy. *Radiat Res*. 126: 296-303.
- Fukuda H, Casas A et Batlle A. 2005.** Aminolevulinic acid: from its unique biological function to its star role in photodynamic therapy. *Cell boil. Int j. biochem*. 37: 272.-276.
- Garbo GM, Fingar VH, Wieman TJ, Noakes EB, 3rd Haydon PS, Cerrito PB, Kessel DH, Morgan AR. (1998).** In vivo and in vitro photodynamic studies with benzochlorin iminium salts delivered by a lipid emulsion. *Photochem Photobiol*. 68: 561-568.
- Gattegno B et Chopin D. (2001).** Tumeurs Superficielles de la Vessie. *Association Française d'Urologie*. 11: 1117-1124.
- Georgakoudi I, Nichols MG et Foster TH. (1997).** The mechanism of Photofrin photobleaching and its consequences for photodynamic dosimetry. *Photochem Photobiol*; 65: 135-144.

- Gomes AJ, Lunardi CN et Tedesco AC. (2007).** Characterization of biodegradable poly (D,L-lactide-co-glycolide) nanoparticles loaded with bacteriochlorophyll-a for photodynamic therapy. *Photomed Laser Surg.* 25: 428-435.
- Gomes AJ, Lunardi LO, Marchetti JM. Lunardi CN et Tedesco AC. (2005).** Photobiological and ultrastructural studies of nanoparticles of poly (lactic-co-glycolic acid)-containing bacteriochlorophyll-a as a photosensitizer useful for PDT treatment. *Drug Deli.* 12: 159-164.
- Gong J, Apostolopoulos V, Chen D et al. (2000).** Selection and characterization of MUC1-specific CD8+ T cells from MUC1 transgenic mice immunized with dendritic-carcinoma fusion cells. *Immunology.* 101: 316-324.
- Goodman GE. (2000).** Prevention of lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol,* 33: 187-197.
- Gutmann DH. (2001).** the neurofibromatoses: when less is more. *Hum Mol Genet.* 10: 747-755.
- Goyal GC, Blum A et Grossweiner LI. (1983).** Photosensitization of liposomal membranes by hematoporphyrin derivative. *Cancer Res.* 43: 5826-5830.
- Gwerder C et Stein R. (2007).** Le cancer du poumon. carcinome bronchique. Ligue suisse contre le cancer. *Berne.* PP: 6.
- Hadjur C, Lange N, Rebstein J, Monnier P, van den Bergh H et Wagnières G. (1998).** Spectroscopic studies of photobleaching and photoproduct formation of meta (tetrahydroxyphenyl)chlorin (m-THPC) used in photodynamic therapy. The production of singlet oxygen by m-THPC. *J Photochem Photobiol B.*
- Hanahan D et Wrinberg R A. (2000).** The hallmarks of cancer. *Cell.* 100: 57-70.
- Hausen ZH. (1999).** Viruses in human cancers. *Eur J Cancer.* 35: 1174-1181.
- Henderson BW et Fingar VH. (1989).** Oxygen limitation of direct tumor cell kill during photodynamic treatment of a murine tumor model. *Photochem Photobiol.* 49: 299-304
- Henderson BW, Gollnick SO, Snyder JW, Busch TM, Kousis PC, Cheney RT et Morgan J. (2004).** Choice of oxygen-conserving treatment regimen determines inflammatory response and outcome of photodynamic therapy of tumors. *Cancer Res.* 64: 2120-2126.
- Henning JP, Fournier RL et Hampton JA. (1995).** A transient mathematical model of oxygen depletion during photodynamic therapy. *Radiat Res.* 142: 221-226.
- Heron JF. (2003).** Cancérologie générale. *Faculté de Médecine de Caen France.* PP: 4.
- Hill C. (2012).** La meilleure arme contre le cancer. *Gustave Roussy.* PP: 1.
- Hørni B. (2001).** Cancerologie et hématologie. *Masson, paris, ISBN.* PP: 12-64.
- Hoogenboom HR et Chames P. (2000).** Natural and designer binding sites made by phage display technology. *Immunol Today.* 21: 371-378.

- Jones M et Leroux J. (1999).** Polymeric micelles a new generation of colloidal drug carriers. *Eur J Pharm Biopharm.* 48: 101-111.
- Jones PT, Dear PH, Foote J, Neuberger MS et Winter G. (1986).** Replaining the complementarity determining regions in human antibody with those from a mouse. *Nature.* 321: 522-525.
- Kalka, Merk H et Mukhtar H. (2000).** Photodynamic therapy in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 42: 389-413.
- Kennedy JC et Pottier RH. (1992).** Endogenous protoporphyrin IX, a clinically useful photosensitizer for photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B Biol.* 14: 275-292.
- Kessel D et Luo Y. (1999).** Photodynamic therapy: a mitochondrial inducer of apoptosis. *Cell Death Differ.* 6: 28-35.
- Kessel D, Byrne CJ et Ward AD. (1991).** Photophysical and photobiological properties of diporphyrin ethers. *Photochem Photobiol.* 53: 469-474.
- Kessel D, Luguya R et Vicente MG. (2003).** Localization and photodynamic efficacy of two cationic porphyrins varying in charge distributions. *Photochem Photobiol.* 78: 4.
- Kessel D, Luo Y, Deng Y et Chang CK. (1997).** The role of subcellular localization in initiation of apoptosis by photodynamic therapy. *Photochem Photobiol.* 65: 422.
- Klaunig JE, Selman SH, Shulok JR, Schafer PJ, Britton SL et Goldblatt PJ. (1985).** Morphologic studies of bladder tumors treated with hematoporphyrin derivative photochemotherapy. *Am J Pathol.* 119: 236-243.
- Konan YN, Gurny R et Allemann E. (2002).** State of the art in the delivery of photosensitizers for photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B.* 66: 89-106.
- Konopka k et Lnski Gos. (2007).** Photodynamic therapy in dentistr Y-J Denrest. *NACD* 86: 694-707.
- Korbelik M, Krosi G, Krosi J et Dougherty GJ. (1996).** The role of host lymphoid populations in the response of mouse EMT6 tumor to photodynamic therapy. *Cancer Res.* 56: 5647-5652.
- Layton DW, Bogen KT, Knize MG, Hatch FT, Johnson VM et Felton JS. (1995).** Cancer risk of heterocyclic amines in cooked foods: an analysis and implications for research. *Carcinogenesis.* 16: 39-52.
- Leenaards P. (2011).** Comment eviter que les tumeurs rendent le système immunitaire tolerant ? fondamental leenaards. PP: 2.
- Lejeune FJ. (1995).** High dose recombinant tumour necrosis factor (rTNF alpha) administered by isolation perfusion for advanced tumours of the limbs: a model for biochemotherapy of cancer. *Eur J Cancer;* 31A: 1009-1016.
- Leroy M et Hardy J. (2010).** La PDT en pneumo-cancerologie. *CNRS.* PP: 10-11.

- Lynch H, Haddad S, King VJ, Ottm J, Straightr C et Jolles CJ. (1989).** Systemic immunosuppression induced by photodynamic therapy (PDT) is adoptively transferred by macrophages. *Photochem Photobiol.* 49: 453-458.
- Mai M S et Allison R P. (1983).** Arch. Biochem. Biophys. 221: 467-476.
- Marcotte J et Ouimet R. (2008).** Le cancer. *Bibliothèque nationale du Québec.* PP: 3-26.
- Matsuo K, Hamajima N, Shinoda M, Hatooka S, Inoue M, Takezaki T et Tajima K. (2001).** Gene-environment interaction between an aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) polymorphism and alcohol consumption for the risk of esophageal cancer. *Carcinogenesis.* 22: 913-916.
- Melin N. (2010).** Séance de photothérapie dynamique de lésion cutanée après application topique de produit photosensibilisant. *Haute Autorité de Santé.* PP 11.
- Mitchell JB, Mcpherson S, Degraff W, Gamson J, Zabell A et Russo A. (1985).** Oxygen dependence of hematoporphyrin derivative-induced photoinactivation of Chinese hamster cells. *Cancer Res.* 45: 2008-2011.
- Mitra S, Maugain E, Bolotine L, Guillemain F et Foster TH. (2005).** Temporally and spatially heterogeneous distribution of mTHPC in a murine tumor observed by twocolor confocal fluorescence imaging and spectroscopy in a whole-mount model. *Photochem Photobiol.* 81: 1123-1130.
- Moan J et Berg K. (1991).** The photodegradation of porphyrins in cells can be used to estimate the lifetime of singlet oxygen. *Photochem Photobiol.* 53: 549-553.
- Moan J, Juzenas P et Bagdonas S. (2000).** Degradation and transformation of photosensitizers during light exposure. *Recent Res Devel Photochem Photobiol.* 4: 121-132.
- Moan J, Peng Q, Sorensen R, Iani V et Nesland JM. (1998).** The biophysical foundations of photodynamic therapy. *Endoscopy.* 30: 387-391.
- Monge M. (2006).** Cancérologie et biologie. Marqueurs tumoraux organe par organe. *Elsevier Masson sas.* PP: 307.
- Morris RD, Audet AM, Angelillo IF, Chalmers TC et Mosteller F. (1992).** Chlorination, chlorination by-products, and cancer: a meta-analysis. *Am J Public Health.* PP: 8
- Moullier P, Bohl D, Cardoso J et col. (1995).** Long term delivery of a lysosomal enzyme by genetically-modified fibroblasts in dogs. *Nature Med* 1: 353.
- Thomas N. (2009).** Thérapie photodynamique ciblant la vascularisation tumorale par l'adressage du co-recepteur neuropiline-1: vers les l'aboration des peptides biologiquement plus stable. PP: 11.
- Nseyo UO. (1992).** Photodynamic therapy. *Urol Clin North Am.* 19: 591-599.
- OMS. (1966).** Le traitement du cancer. *Organisation mondiale de la santé série de rapportes Technique.* 322: 28-29.

- OMS Genève. (2002).** Résumé d'orientation programmes nationaux de lutte contre le cancer: politiques et principes gestionnaires. 2e éd. *ISBN XI*.
- O'Neill IK, Chen J, Bartsch H, Dipple A, Shuker DEG, Kadlubar FF, Segerbäck D. Bartsch H. eds. (1991).** Relevance to Human Cancer of N-Nitroso Compounds, Tobacco Smoke and Mycotoxins. *Lyon, IARC Press*.
- Ortner ME, Caca K, Berr F, Liebetruh J, Mansmann U, Huster D et al. (2003).** Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology*. 125: 1355-1363.
- Otsu K, Sato K, Ikeda Y, Imai H, Nakagawa Y, Ohba Y et Fujii J. (2005).** An abortive apoptotic pathway induced by singlet oxygen is due to the suppression of caspase activation. *Biochem J*. 389: 197-206.
- Overholt BF, Panjehpour M, Halberg DL et al. (2003).** Photodynamic therapy for Barrett's esophagus with dysplasia and/or early stage crcinoma: long term results. *Gastrointest Endosc*. 58: 183-188.
- Overholt BF, Panjehpour M, Haydek JM et al. (1999).** Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: follow up in 100 patients. *Gastrointest Endosc*. 49: 1-7.
- Pahernik, SA, Dellian M et Berr F. (1998).** Distribution and pharmacokinetics of photophrin in human bile cancer. *J photochem Photobiol B Biol*. 47:58-62.
- Palli D. (2000).** Epidemiology of gastric cancer: an evaluation of available evidence. *J Gastroenterol*. 12: 84-89.
- Panjehpour M, Overholt BF, Haydek JM et al. (2000).** Results of photodynamic therapy for ablation of dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus and effect of oral steroids on stricture formation. *Am J Gastroenterol*. 95: 2177-2184.
- Paule M et Heinisch P. (2011).** La radiothérapie. *Fondation Cancer*. PP: 16-29.
- Peng Q, Moan J et Nesland JM. (1996).** Correlation of subcellular and intratumoral photosensitizer localization with ultrastructural features after photodynamic therapy. *Ultrastruct Pathol*. 20: 109-129.
- Peter de Witte. (2010).** Mechanism underlying the accumulation of hypericine in non-muscle invasive bladder cancer. *CNRS*. pp: 23-24.
- Piette J, Volanti C, Vantieghem A, Matroule JY, Habraken Y et Agostinis P. (2003).** Cell death and growth arrest in response to photodynamic therapy with membrane-bound photosensitizers. *Biochem Pharmacol*. 66: 1651-1659.
- Pisani P et Parkin DM et Muñoz N et Ferlay J. (1997).** Cancer and infection: estimates of the attributable fraction in 1990. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 6: 387-400.
- Poul AM. (2012-2013).** Immunothérapie du cancer Institut de recherche en cancérologie, montpellier fmbs215 immunopathologie. *UM2*.
- Pujol H, Larra F, Garnier SH et Levin MF. (2001).** Recherche Information - prévention dépistage Actions pour les malades et leurs proches. *Ligue nationale contre le cancer*. PP: 4.
- R B. (1999).** Photodynamic therapy in historical perspective. *Rev Contemp Pharmacother*.

- Redmond RW et Kochevar IE. (2006).** Spatially resolved cellular responses to singlet oxygen. *Photochem Photobiol.* 82: 1178-1186.
- Restifo NP, Ying H, Hwang L et al. (2000).** The promise of nucleic acid vaccines. *Gene Ther.* 7: 89-92.
- Richter AM, Waterfield E et Jain AK. (1990).** photochem. Photobiol. 52: 495-500.
- Richter AM, Waterfield E, Jain AK, Allison B, Sternberg ED, Dolphin D et al. (1991).** Photosensitising potency of structural analogues of benzoporphyrin derivative -BPD) in a mouse tumour model. *Br J Cancer.* 63: 87-93.
- Rodgman A, Smith CJ et Perfetti TA. (2000).** the composition of cigarette smoke: A retrospective. With emphasis on polycyclic components. *Hum Exp Toxicol.* 19: 573-595.
- Rojas E, Herrera LA, Poirier LA et Ostrosky-Wegman P. (1999).** Are metals dietary carcinogens? *Mutat Res.* 443: 157-181.
- Rosenberg SA, Yang JC et Restifo NP. (2004).** Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med.* 10: 909-915.
- Rosenkranz AA, Jans DA et Sobolev AS. (2000).** Targeted intracellular delivery of photosensitizers to enhance photodynamic efficiency. *Immunol Cell Biol.* 78: 452.
- Rotomskis R, Bagdonas S et Streckyte G. (1996).** Spectroscopic studies of photobleaching and photoproduct formation of porphyrins used in tumour therapy. *JPhotochem Photobiol B.* 33: 61-67.
- Scotté F, Colonna P et Andrieu J M. (2002).** Cancérologie, Ed. *Ellipses*.
- Selbey JV, Friedman GD et Herrinton LJ. (1996).** Pharmaceuticals other than hormones. In: Schottenfeld D? Fraumeni. JF eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. New York, Oxford University Press. 489-501.
- Serge M. (2010).** congrès photomed. Gdr 3049 photomed Médicaments photoactivables - Photochimiothérapie Traitement focal du cancer de la prostate par thérapie photodynamique vasculaire. *Cnrs.* PP: 13-14.
- Serge M et Desmettre T. (2000).** Thérapie photodynamique: Aspects fondamentaux et nouveau photosensibilisants. *Réalitéophtalmologiques.* 79: 9-11.
- Sharman WM, van Lier JE et Allen CM. (2004).** Targeted photodynamic therapy via receptor mediated delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev.* 56: 53-76.
- Shields PG et Harris CC. (2000).** Cancer risk and lowpenetrance susceptibility genes in gene-environment interactions. *J Clin Oncol.* 18: 2309-2315
- Siboni G, Weitman H, Freema D et al. (2002).** The correlation between hydrophilicity of hypericins and helianthone: internalization mechanisms, subcellular distribution and photodynamic action in colon carcinoma cells. *Photochem Photobiol Sci.* 1: 483.

- Theulier M. (2001).** Specific Fluorescent tracers. Imaging and application for photodynamic therapy. Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS. PP: 487.
- Tomatis L, Aitio A, Day NE, Heseltine E, Kaldor J, Miller AB, Parkin DM, Riboli E. eds. (1990).** Cancer: Causes, Occurrence and Control. *Lyon. IARC Press.*
- Tuchin V. (2000).** Tissue optics: light scattering methods and instruments for medical diagnosis. Bellingham. Washington: SPIE. The International Society for optical Engineering.
- Vemuri S, Rhodes CT. (1995).** Preparation and characterization of liposomes as therapeutic delivery systems: a review. *Pharm Acta Helv.* 70: 95-111.
- Wald NJ et Hackshaw AK. (1996).** Cigarette smoking: an epidemiological overview. *Br Med Bull.* 52: 3-11.
- Walther MM. (2000).** The role of photodynamic therapy in the treatment of recurrent superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am.* 27: 163-70.
- Weishauptk R, Gomerc J et Dougherty J. (1976).** Identification of singlet oxygen as the cytotoxic agent in photoinactivation of a murine tumor. *Cancer Res.* 36: 2326-2369.
- White IN. (2001).** Anti-oestrogenic drugs and endometrial cancers. *Toxicol Lett.* 120: 21-29.
- Wild CP et Hall AJ. (2000).** Primary prevention of hepatocellular carcinoma in developing countries. *Mutat Res.* 462: 381-393.
- Wohrle D, Muller S, Shopova M, Mantareva V, Spassova G, Vietri F, Ricchelli F et Jori G. (1999).** Effect of delivery system on the pharmacokinetic and phototherapeutic properties of bis(methyloxyethyleneoxy) silicon-phthalocyanine in tumor-bearing mice. *J Photochem Photobiol B.* 50: 124-128.
- Wolfsen HC, Hemminger LL, Wallace MB et al. (2004).** Clinical experience of patients undergoing photodynamic therapy for Barrett's dysplasia or cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 20: 1125-1131.

Glossaire

Apoptose: L'apoptose correspond à un suicide cellulaire, ou mort cellulaire programmée (selon un programme génétique établi), L'apoptose se caractérise au niveau cellulaire par une compaction de lachromatine et par l'invagination des membranes plasmiques. Des corps apoptotiques, qui correspondent à des fragmentations de la cellule, apparaissent et peuvent être phagocytés.

Cancer de l'endomètre: Tumeur limitée au corps utérin stades I/T1 (type I histologique) représentent la 5ème localisation de cancers féminins après les cancers du sein et les cancers colorectaux.

Carcinome: Désigne une tumeur maligne épithéliale.

Cytochrome: Un cytochrome est une classe de transporteur dans la chaîne de transport des électrons qui joue un rôle au cours de la respiration cellulaire et de la photosynthèse, c'est donc une chromoprotéine dont le groupement prosthétic est une porphyrine.

Dysplasie cervicale: La dysplasie cervicale est le terme qui sert à décrire la présence de cellules anormales au niveau du col de l'utérus.

Endocytose: L'endocytose est un processus au cours duquel la membrane d'une cellule enveloppe et absorbe une particule.

Exérèse: Ablation chirurgicale d'une tumeur ou d'un organe.

Liposome: Les liposomes sont des vésicules constituées d'un volume interne aqueux entouré d'une membrane lipidique. Ils se forment spontanément quand des lipides (en général des phospholipides) sont dispersés dans un milieu aqueux. Leur dimension est très variable selon la façon dont ils sont préparés. Leur diamètre peut aller de quelques dizaines de nanomètres à quelques dizaines de microns.

Neurofibromatose : Maladie héréditaire caractérisée par la présence de tumeurs de la peau, des nerfs, ou du système nerveux central, parfois en d'autres points du corps. Elle se manifeste notamment par l'apparition de taches " café au lait " sur la peau, parfois par des déformations du squelette ou des troubles mentaux.

Neutrons: particules contenues dans le noyau de l'atome

Nécrose: La nécrose doit être différenciée de l'apoptose (mort cellulaire naturelle) qui elle est programmée génétiquement. La nécrose peut également toucher un ensemble de cellules, ou un tissu, alors que les autres parties de voisinage restent vivantes.

La nécrose est la mort et la décomposition des tissus dans une zone précise, en dehors de laquelle les tissus sont sains.

¹O₂: L'oxygène singlet.

Photodégradation: Dégradation de certaines matières plastiques sous l'action des rayons ultraviolets.

Polypose: est une maladie héréditaire qui touche surtout le gros intestin (aussi connu sous les noms de côlon et rectum). Les personnes atteintes de polypose développent des centaines voire des milliers de polypes tout le long du côlon et du rectum dès l'adolescence et le début

de la vie adulte. Le risque majeur de la maladie est la transformation inévitable d'un de ces polypes en cancer.

Prodrogue: Sont des molécules non active qui se transforme en produit pharmacologie Active après leur métabolisation.

Protons: Particules contenues dans le noyau de l'atome.

Sarcome: Désigne une tumeur maligne conjonctive.

Stroma tumoral: Tout ce qui est présent au sein d'une tumeur et n'est pas une cellule tumorale correspond au stroma. Le stroma comprend donc le tissu conjonctif, les vaisseaux, les leucocytes et la matrice extracellulaire.

Tumeur: Prolifération cellulaire excessive aboutissant à une masse tissulaire ressemblant plus ou moins au tissu normal homologue

Tumeur bénigne: Les tumeurs bénigne se développent localement et restent cantonnées au tissus dans lequel elle ont pris naissance.

Tumeur maligne: Les tumeurs malignes aboutissent spontanément à la mort du patient ;elles sont mal limitées, non encapsulées ; elles détruisent et envahissent l'organe dans lequel elles ont pris naissance, ainsi que les organes de voisinage.

Réaliser par : ❖ Bouchetat Ratiba ❖ Boussouf Saliha ❖ Lakehal Saloua	Thème : L'intérêt et la place de la thérapie photodynamique (PDT) dans le traitement du cancer	Date de soutenance : Le : 18 /06/2013
ملخص		
<p>السرطان هو مرض يتميز بالنمو غير المنضبط للخلايا. عندما ينتشر السرطان، العلاج التقليدي يقوم أساسا على الجراحة، العلاج الإشعاعي والعلاج الكيميائي.</p> <p>بما أن السرطان هو ثاني سبب للوفاة عند الإنسان، (بعد أمراض القلب)، فإننا نستطيع أن نفهم مدى أهمية العلاج الضوئي. في الحقيقة هو عبارة عن تقنية مبتكرة تم قبولها مؤخرا في العيادة من أجل علاج عدة سرطانات، إذ أنها لا تملك عيوب طرق العلاج الأخرى للسرطان. إنها تركز على اتحاد اثنين من العوامل: جزيء حساس للضوء في حد ذاته غير سام و مصدر للضوء.</p> <p>الكلمات المفتاحية: السرطان، العلاج الضوئي.</p>		
Résumé		
<p>Le cancer est une maladie caractérisée par la croissance incontrôlée des cellules. Quand le cancer s'est métastasé, le traitement classique basé principalement sur la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie.</p> <p>Puisque le cancer est la deuxième cause de mortalité chez l'homme (après les maladies cardiovasculaires), on comprend l'intérêt de la thérapie photodynamique. Il s'agit en effet d'une technique innovante qui a été récemment acceptée en clinique pour traiter un certain nombre de cancers et ne présente pas tous les inconvénients des autres traitements. Elle est basée sur la combinaison de deux facteurs : une molécule photosensibilisante qui n'est pas toxique par elle-même et une source lumineuse.</p>		
Mots clés :		
Cancer, thérapie photodynamique.		
Abstract		
<p>Cancer is a disease characterized by the uncontrolled growth of cells. When cancer has metastasized, the conventional treatment based mainly on surgery, radiotherapy and chemotherapy.</p> <p>Since cancer is the second leading cause of mortality in humans, (after cardiovascular diseases), we understand the interest of photodynamic therapy. In fact, it is an innovative technique that has recently been accepted in clinic to treat a number of cancers and has not all the drawbacks of other treatments. It is based on the combination of two factors: a photosensitizing molecule that is not toxic by itself and a light source.</p>		
Keywords:		
Cancer, photodynamic therapy.		
Encadré par : M^{elle} Bensam M.		