

La Thérapie Photo-Dynamique (PDT)



Céline Frochot, Nancy, France
Celine.frochot@univ-lorraine.fr

CV

Céline Frochot

3 enfants

DR1 CNRS au LRGP (UL)

- Seconde-Terminale au Lycée Jeanne d'Arc, Nancy
- Classes préparatoires au Lycée Poincaré, Nancy
- ENSIC, Nancy - Diplôme d'Ingénieur



CV

- Doctorat 3 ans LCPM, CNRS-UL, site ENSIC

Un décapeptide à activité benzodiazépine issu d'une protéine du lait bovin



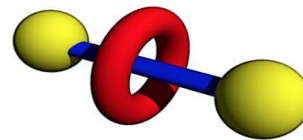
- Poste ATER au DCPR, CNRS-UL, site ENSIC

Etude de polymères grâce à l'émission de fluorescence



- Post-doctorat à Amsterdam

Rotaxanes photosensibles



- Chargée de Recherche CNRS en 2000

Développement de molécules pour la PDT



...à la découverte de la PDT

Que signifie PDT ?

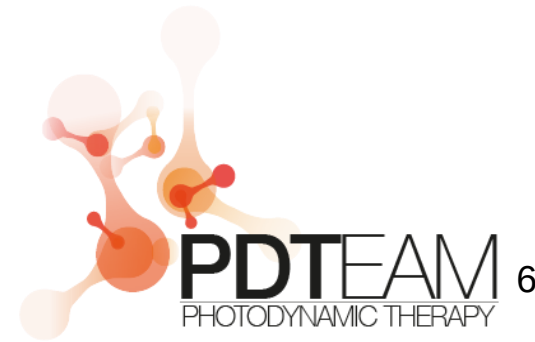
- **P**acific **D**aylight **T**ime
- **P**arti suisse **d**u **T**ravail
- **P**artido **D**emocrático **T**rabalhista, Parti démocratique des travailleurs (Brésil)
- **P**arti **d**émocratique du **t**ravail, nom français du 민주노동당 sud-coréen
- Code OACI de Piedmont Airlines
- **P**omme **d**e **t**erre
- **P**ierre **d**e **t**aille
- **P**olarisation par **d**iviseur de **t**ension
- **P**oste **d**e **t**ravail (informatique)
- **P**ierre **d**u **T**errail, le chevalier Bayard, sans peur et sans reproche
- ...



Que signifie PDT ?

- ***PhotoDynamic Therapy***, terme anglais utilisé pour désigner la photochimiothérapie, dite aussi thérapie photodynamique

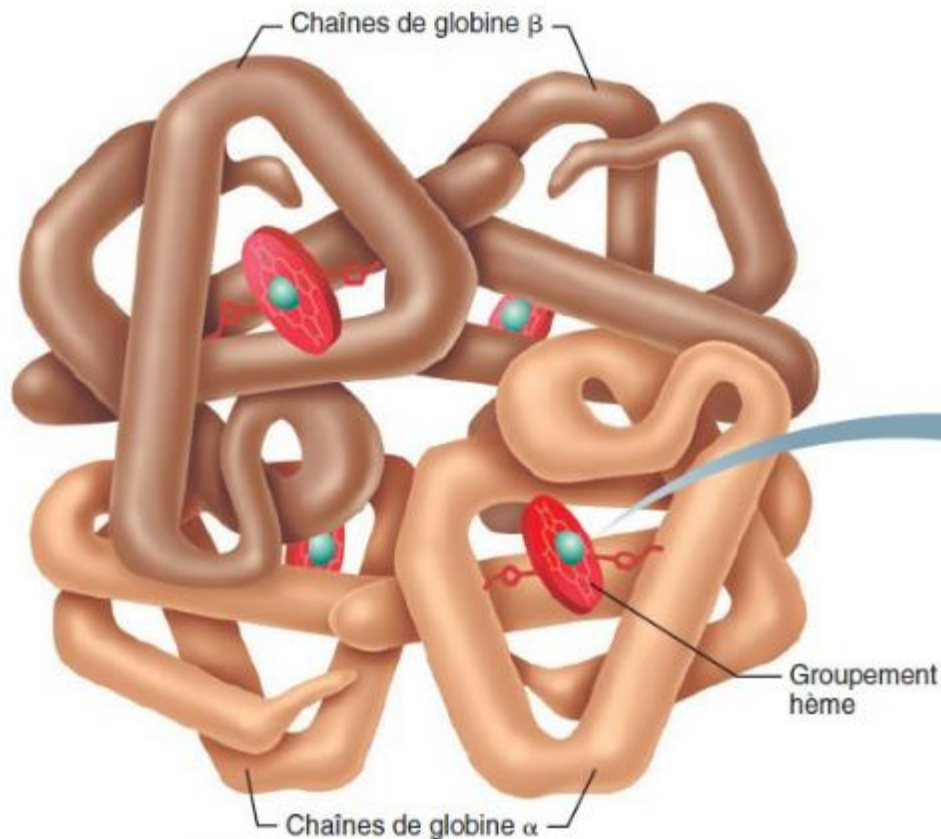
Thérapie PhotoDynamic



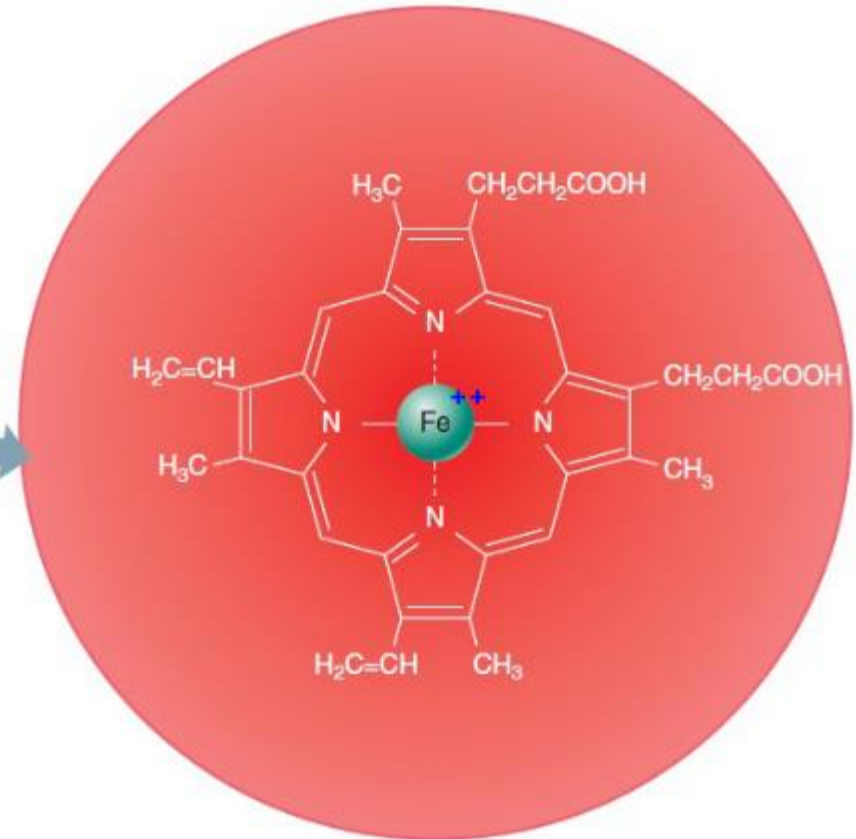
Une drôle d'histoire...



Une drôle d'histoire...



(a) L'hémoglobine est composée de globine (quatre chaînes polypeptidiques : deux alpha et deux bêta) et de quatre groupements hèmes.

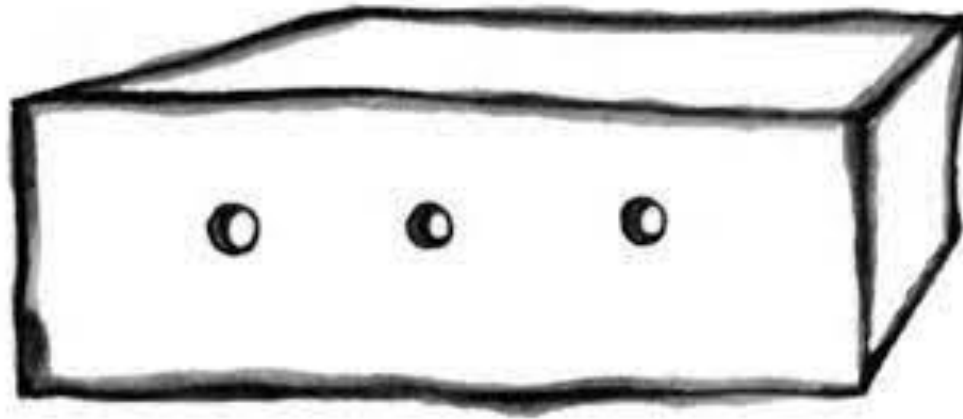


(b) Molécule d'hème contenant du fer **ferreux**

**Dessine
moi la
PDT**



Dessine moi la PDT

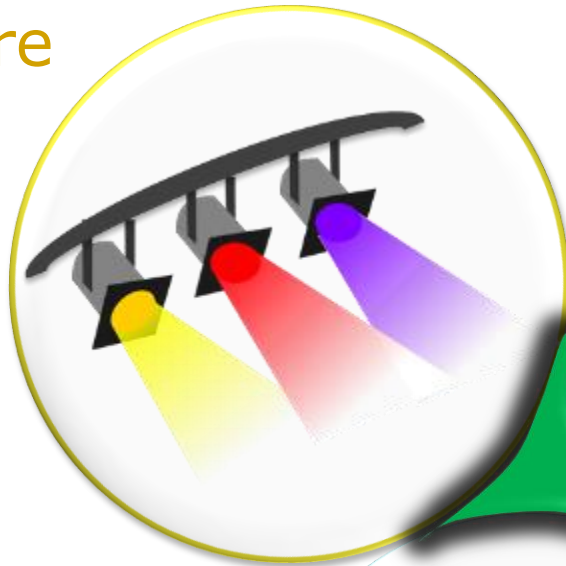


A. de Saint-Exupéry, *Le Petit Prince*

C. Frochot, 2 novembre 2021

Comment ça marche?

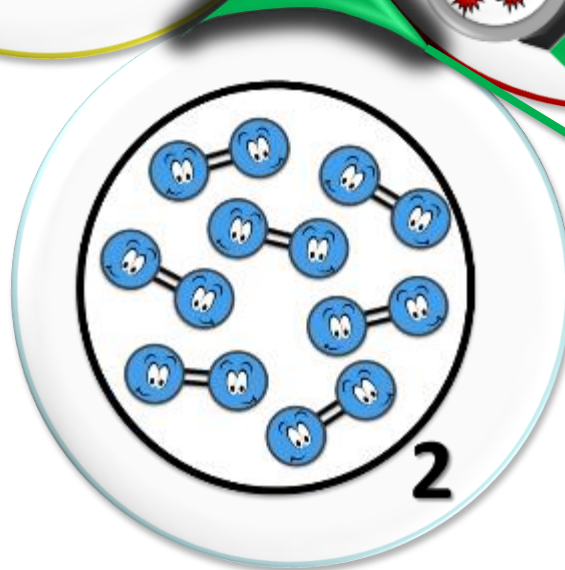
Lumière



Molécule
(Médicament)



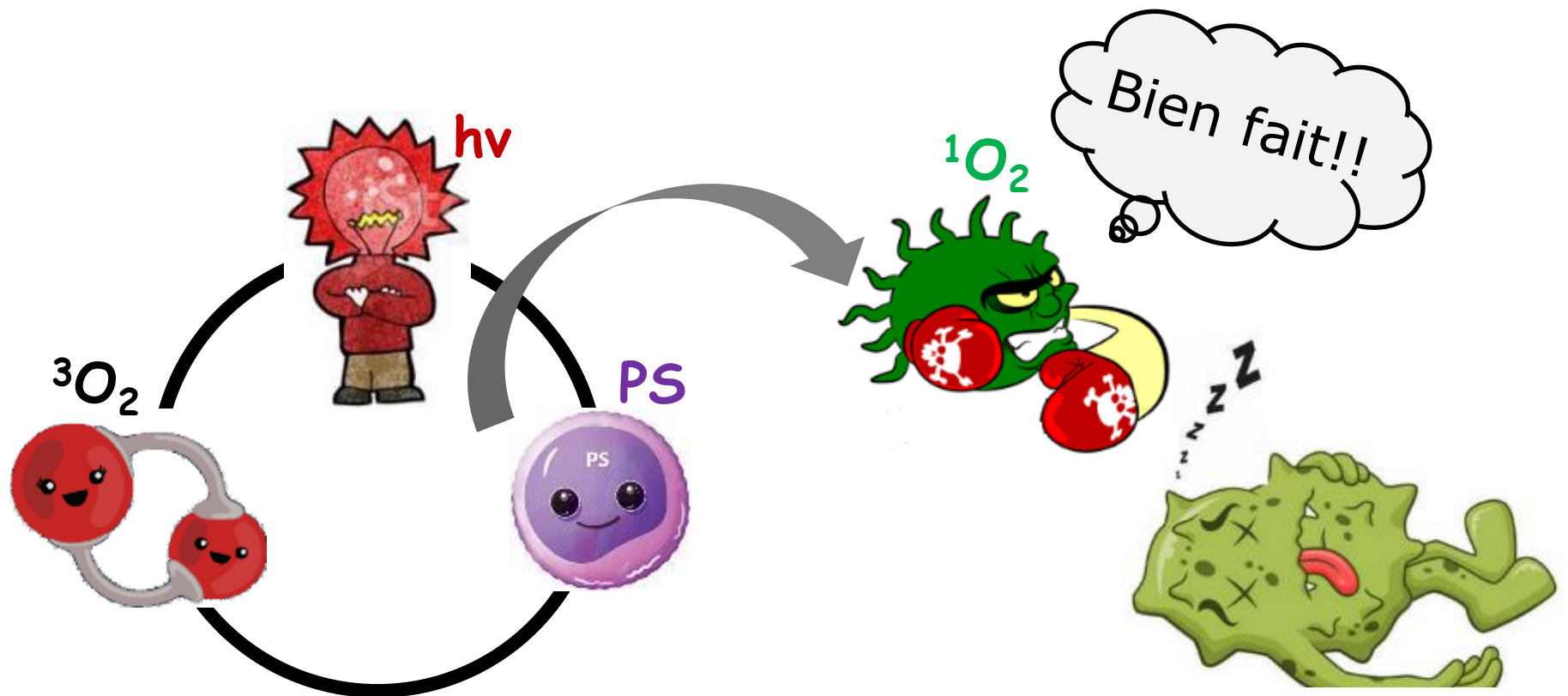
Oxygène



**Radicaux
libres
(ROS)**



Comment ça marche?

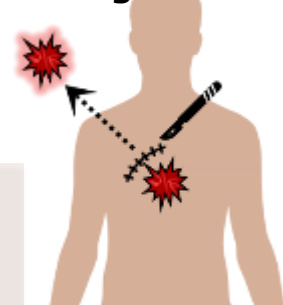


Cellule cancéreuse
Bactéries, virus, champignons, parasites

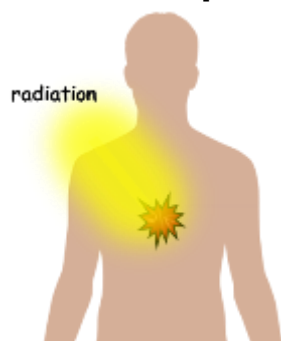
La thérapie photodynamique anti-cancéreuse

Thérapies

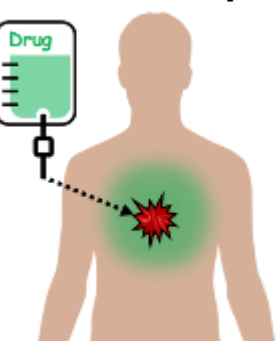
Résection chirurgicale



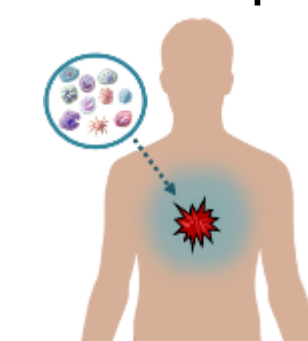
Radiothérapie



Chimiothérapie



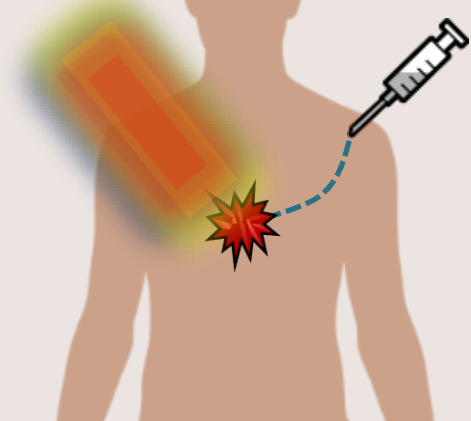
Immunothérapie



PDT

Lumière

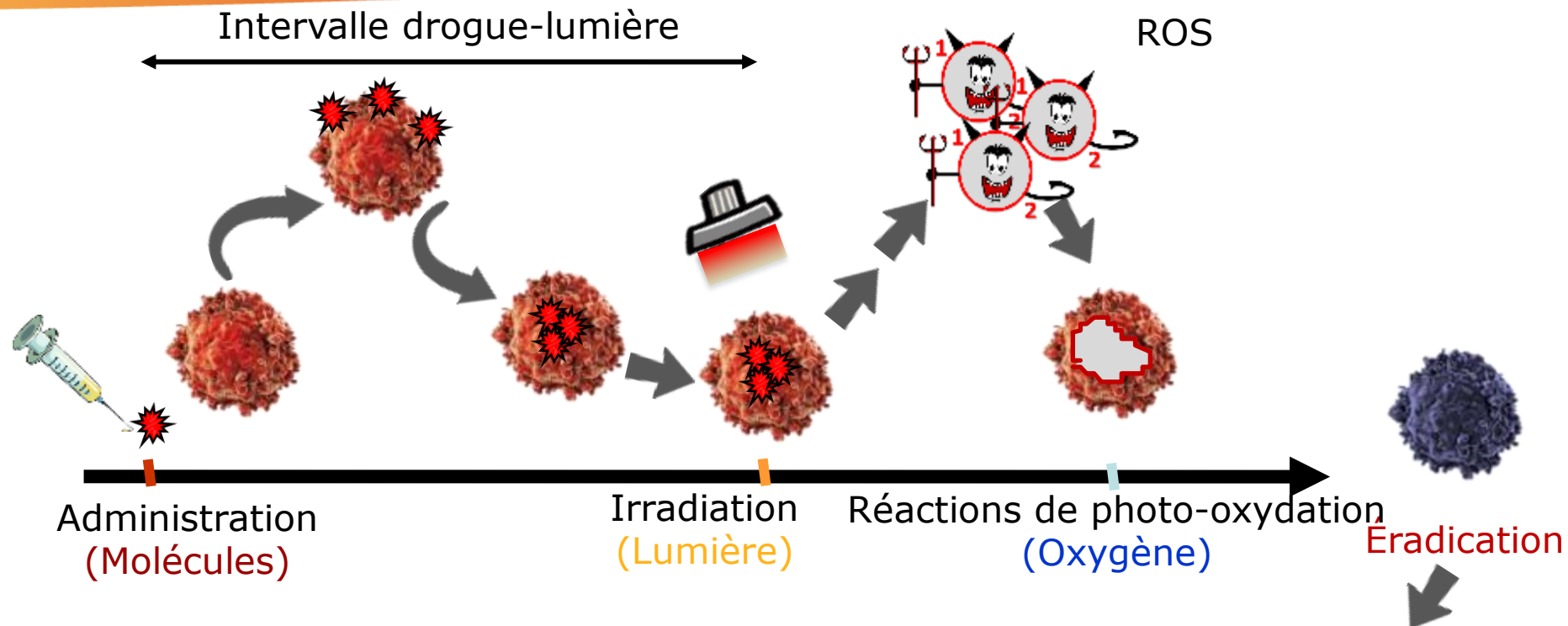
"Médicament"



Le médicament, la lumière
et l'oxygène détruisent le
cancer par ROS

- ❖ La PDT est un traitement peu invasif.
- ❖ La PDT peut être une alternative aux thérapies anti-cancéreuses classiques ou combinée à celles-ci.

La thérapie photodynamique ou PDT



Note: ROS signifie « Reactive Oxygen Species », c'est-à-dire « espèces réactives de l'oxygène ».

❖ **Directe :** Destruction des cellules

❖ **Indirecte :**
Destruction des néo-vaisseaux
Inflammation et réactions du système immunitaire

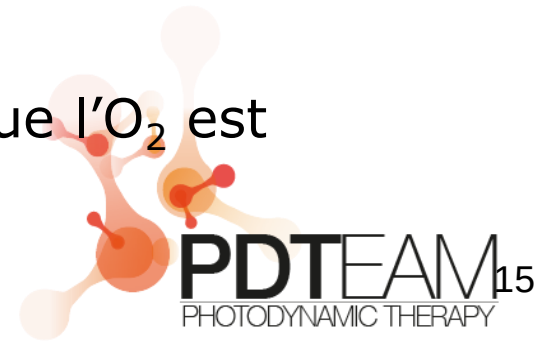
Histoire de la PDT

- **1900** : Raab observe la destruction de cellules *Paramecium caudatum* lors de l'exposition à la lumière en présence d'acridine orange.
- **1903** : 1^{ère} application clinique. Von Tappeiner et Jesionek décrivent l'utilisation d'éosine comme photosensibilisateur.



- **1904** : von Tappeiner et Jodlbauer montrent que l'O₂ est nécessaire dans le procédé.

Le terme « **photodynamic therapy** » est né.



Et la PDT devint réalité

1978 : Premiers essais cliniques réalisés chez l'homme par Dougherty



1982 : Premier traitement du cancer du poumon

1993 : Le photofrin® a été approuvé par la FDA aux USA pour le poumon et l'œsophage de Barrett et au Canada pour le cancer de la vessie



La planète chimie



La planète lumière



La planète Biologie

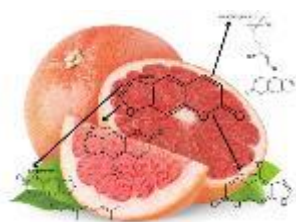
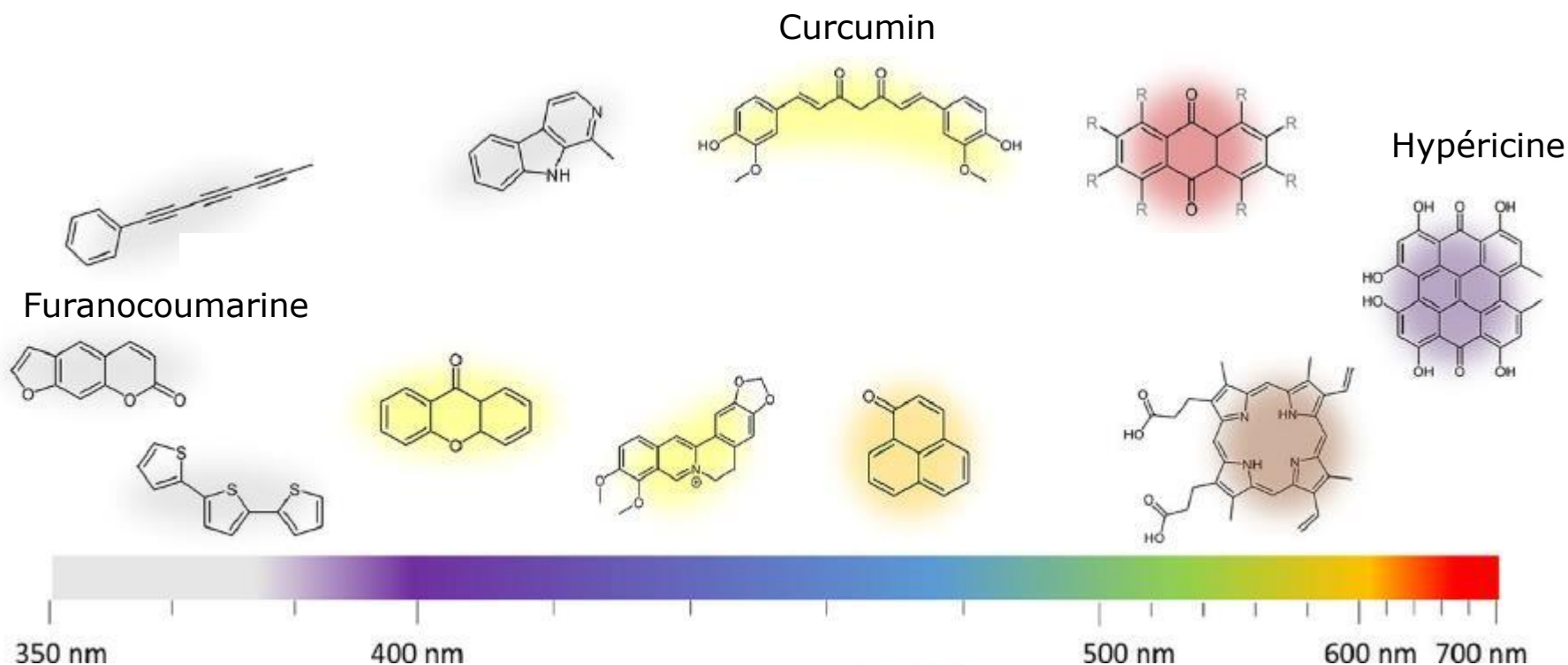


La planète Oxygène



La planète chimie

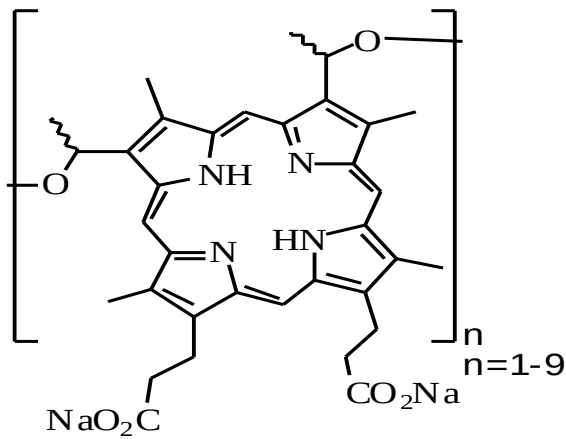
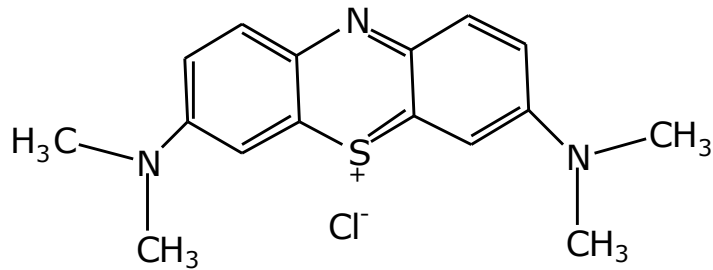
Photosensibilisateurs naturels



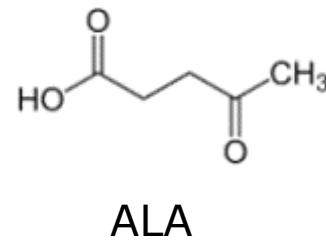
Siewert B. and Stuppmer H., *Phytomedicine*, 2019

C. Frochot, 2 novembre 2021

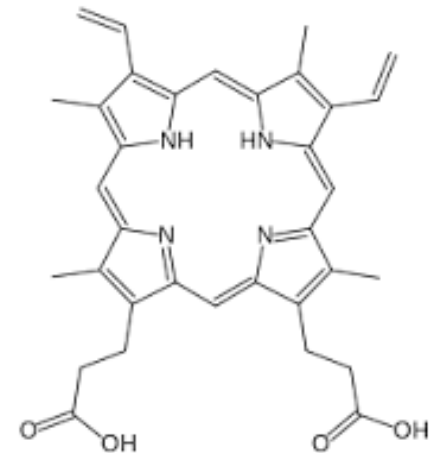
Photosensibilisateurs Synthétiques



Photofrin®



ALA



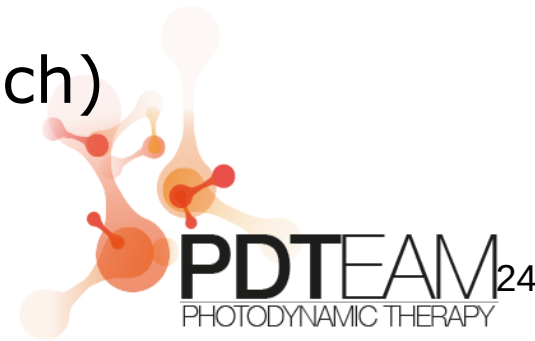
Protoporphyrine IX



- Photofrin® (distribué par Bioproject)
- Metvixia® (Galderma)
- Visudyne® (NOVARTIS PHARMA S.A.S.)



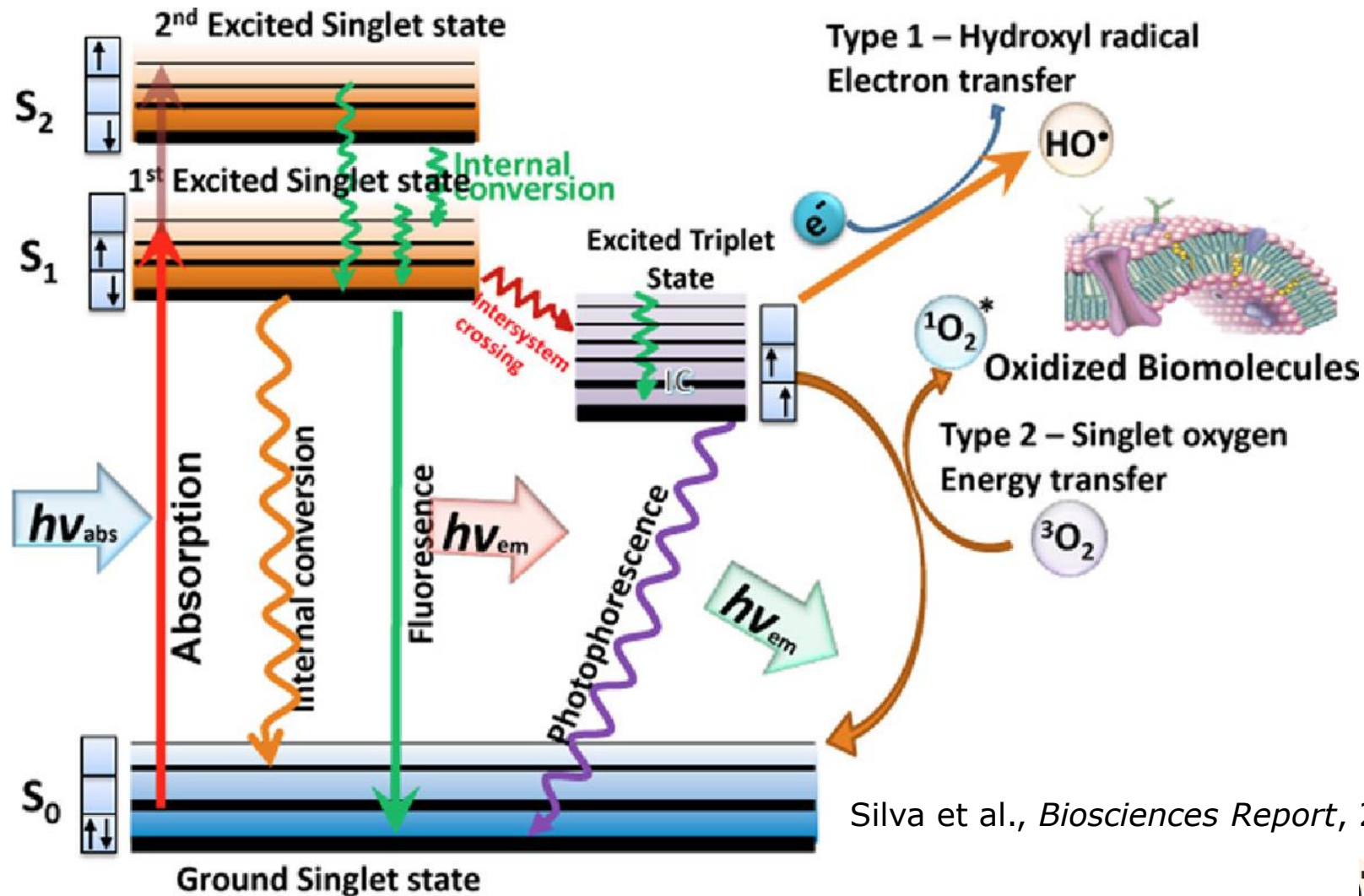
- Padeliporfin® ou Tookad® (Steba Biotech)





La planète lumière

Diagramme de Perrin Jablonski



Silva et al., *Biosciences Report*, 2015

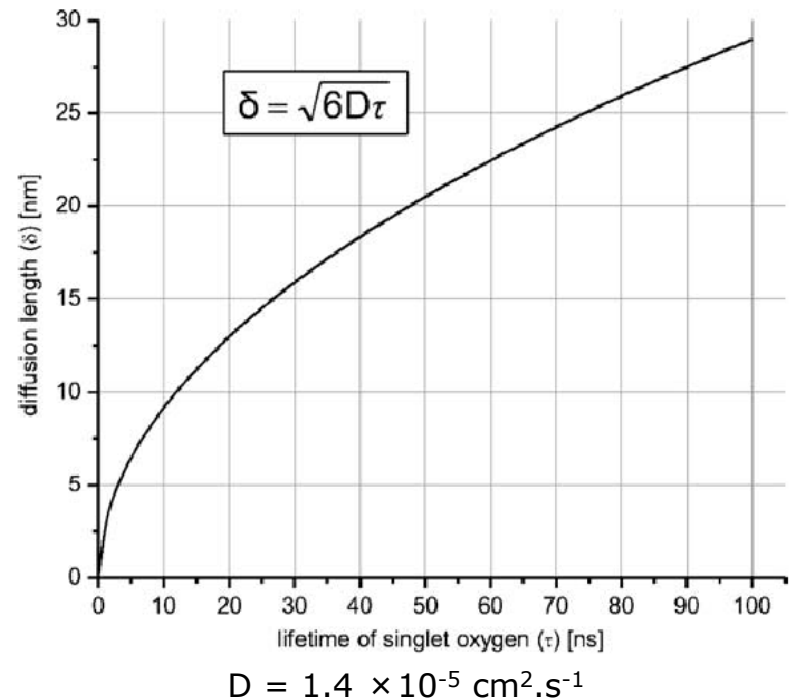
Diffusion de $^1\text{O}_2$

Durée de vie de $^1\text{O}_2$ (μs)

Solvant	$^1\Delta_g$
Air (1atm)	76000
CCl_4	700
CHCl_3	60-250
Toluène	25
D_2O	20
MeOH	7
H_2O	2
<i>In vivo</i>	<0.1

Plaetzer *et al.* Lasers Med. Sci. 2008

Diffusion intracellulaire de $^1\text{O}_2$



Site d'excitation



Site de destruction cellulaire

PHOTODYNAMIC THERAPY 27

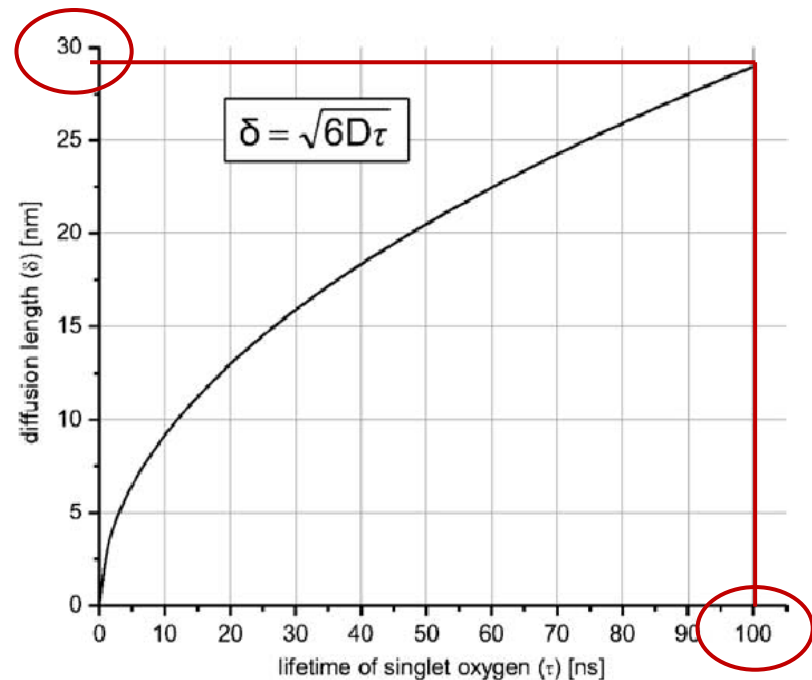
Diffusion de $^1\text{O}_2$

Durée de vie de $^1\text{O}_2$ (μs)

Solvant	$^1\Delta_g$
Air (1atm)	76000
CCl_4	700
CHCl_3	60-250
Toluène	25
D_2O	20
MeOH	7
H_2O	2
<i>In vivo</i>	<0.1

Plaetzer *et al.* Lasers Med. Sci. 2008

Diffusion intracellulaire de $^1\text{O}_2$



$$D = 1.4 \times 10^{-5} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$$

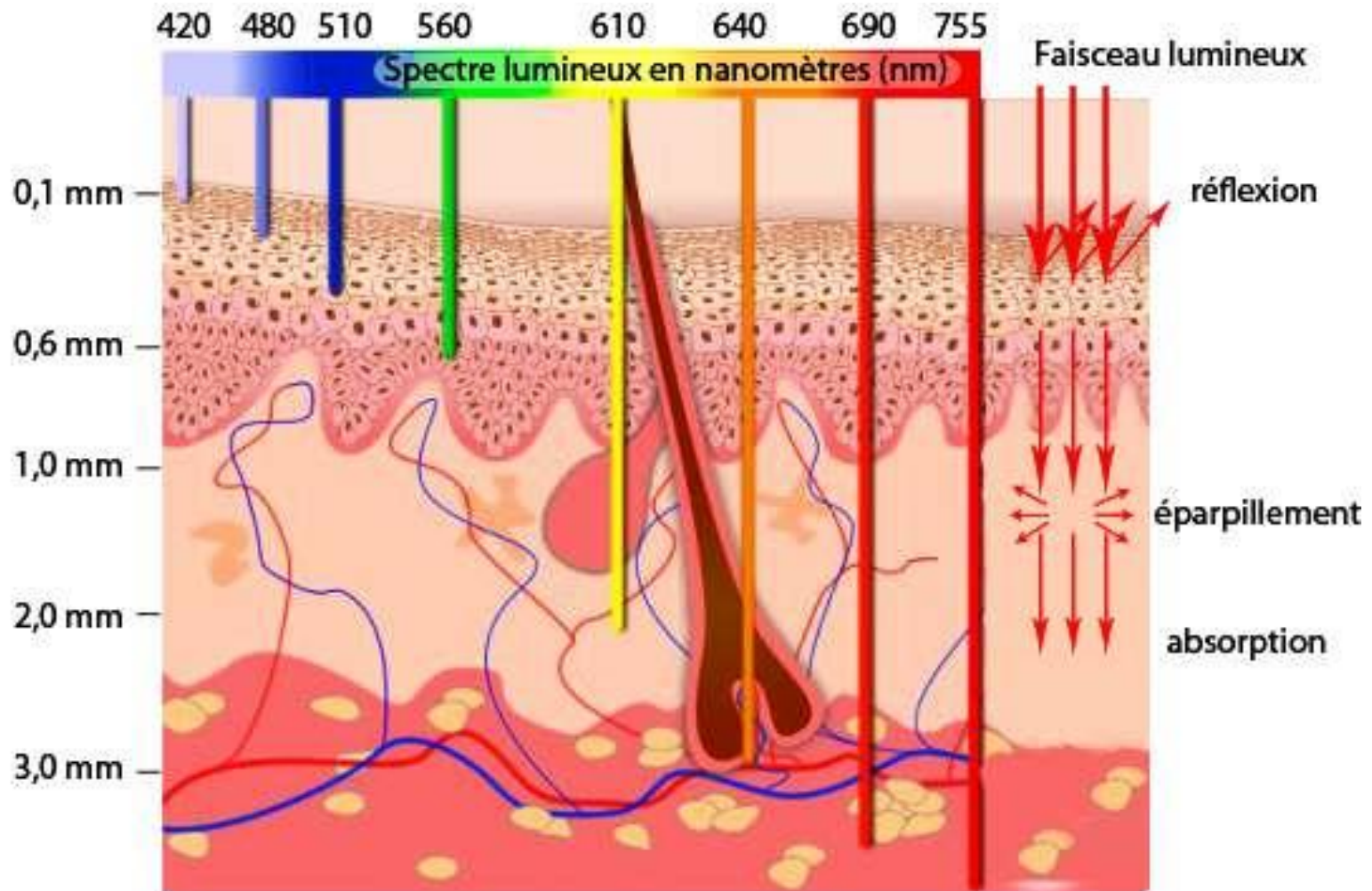
Site d'excitation



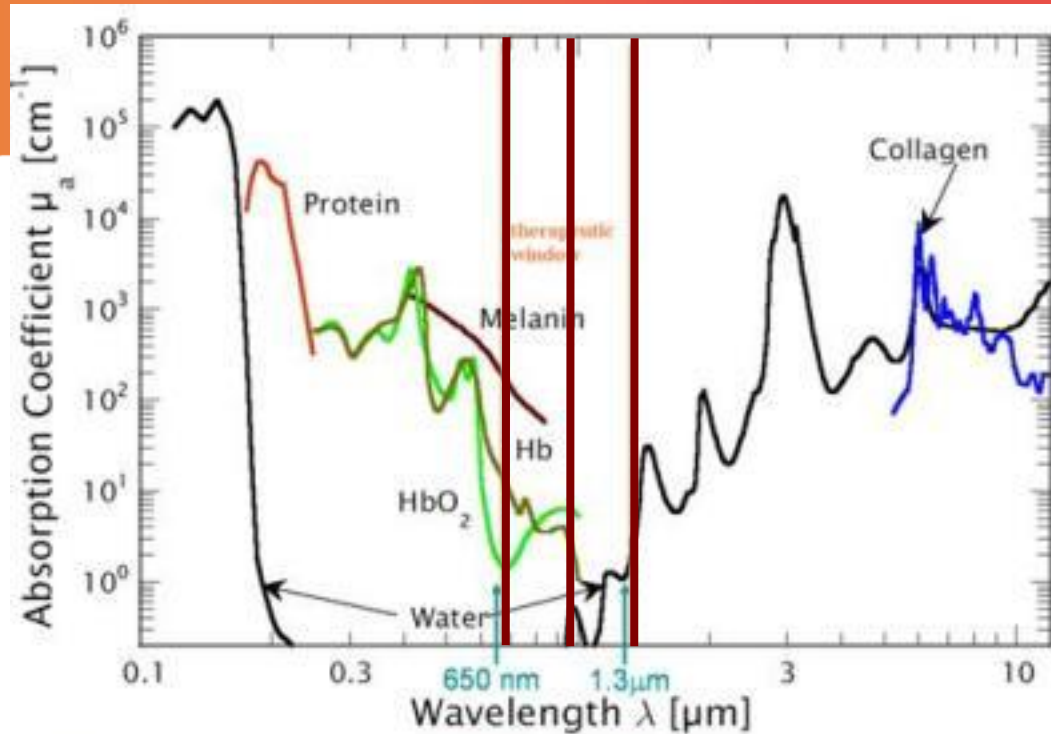
Site de destruction cellulaire

PHOTODYNAMIC THERAPY

La fenêtre thérapeutique



La fenêtre thérapeutique



Gold *et al.* J. drugs Dermatol. 2004
(sebaceous gland hyperplasia, **blue light**, ALA)

Etienne *et al.* gastro. endo. 2004
(Barrett's esophagus, **514 nm**, *m*-THPC)

Sheppard *et al.* Am. J. Ophthalmol. 2006
(corneal neovascularization, **514 nm**, DHE)

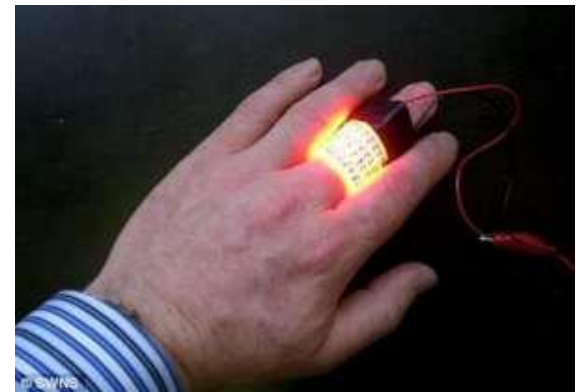
Les sources lumineuses pour la peau



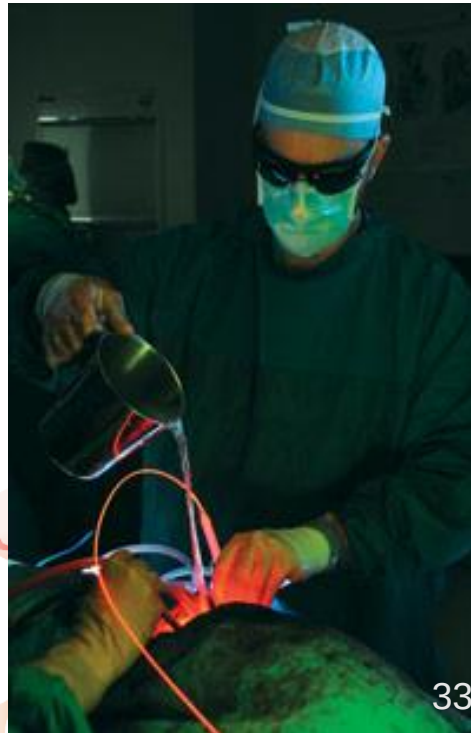
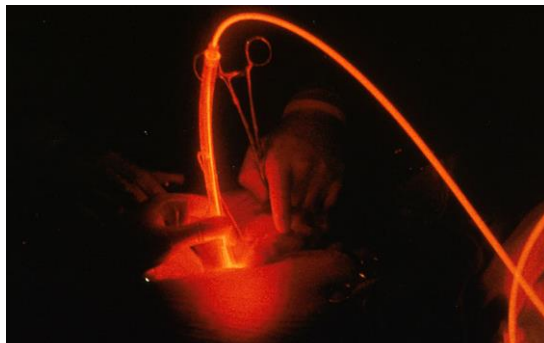
Les sources lumineuses ambulatrices pour la peau



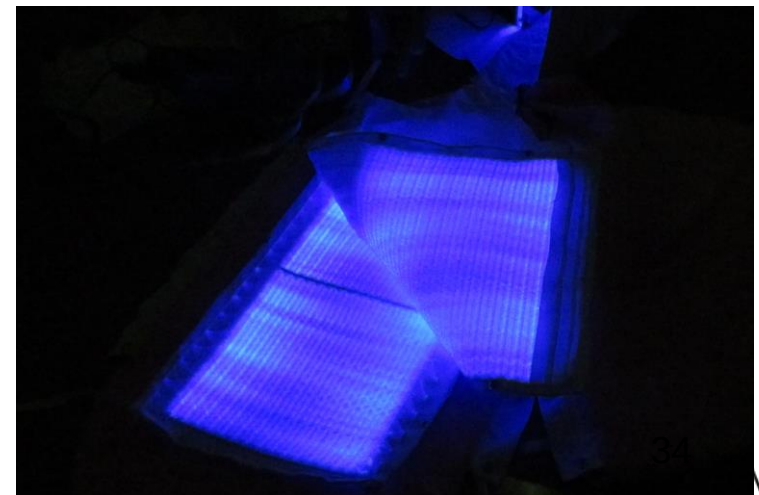
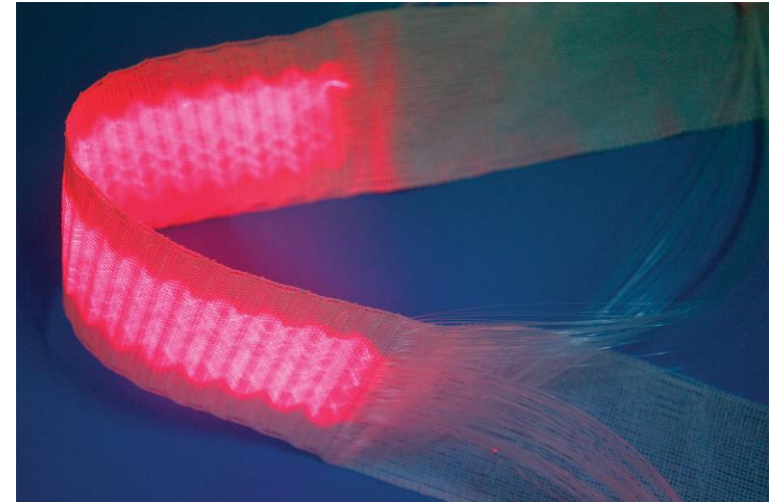
© PATRICE LATRON/INSERM



Les sources lumineuses interstitielles



Les nouvelles avancées : les tissus lumineux



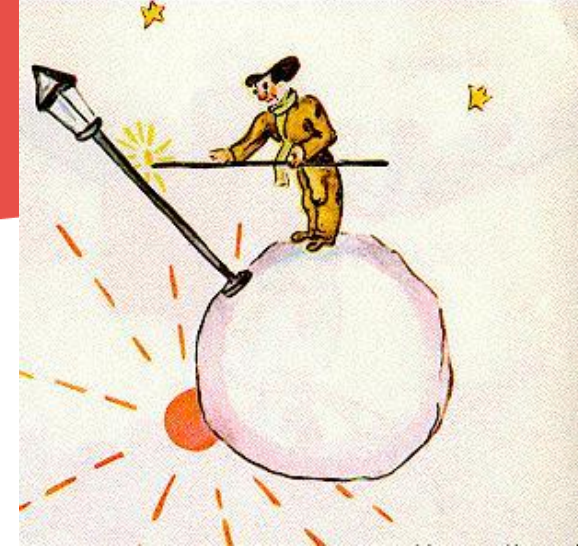


La planète Oxygène

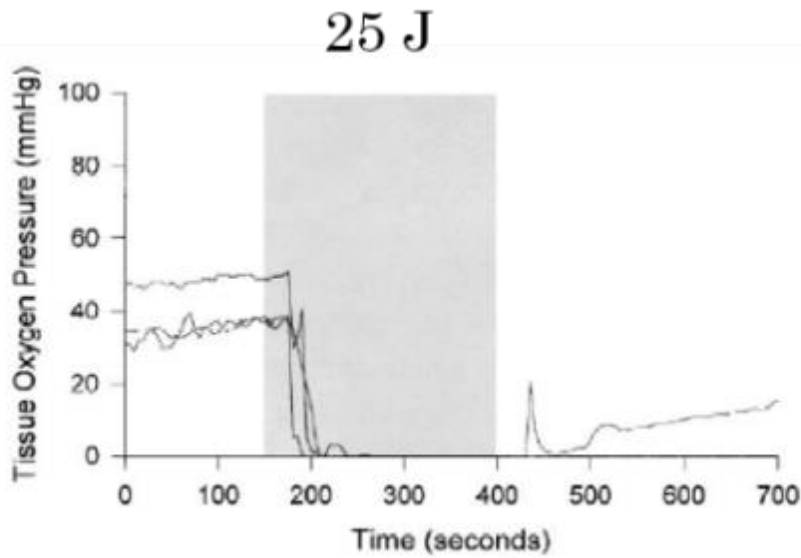
Besoin d'oxygène

- Zone hypoxique
- Consommation d'O₂ pendant la PDT

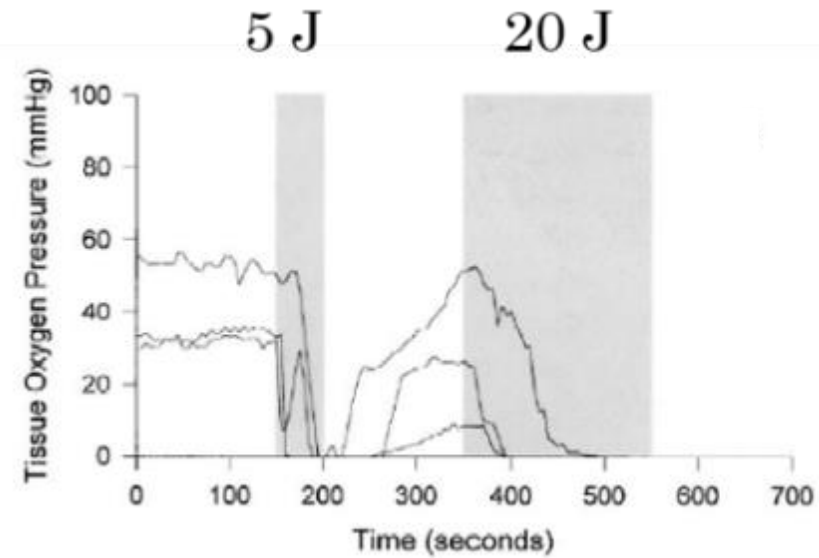
Illumination fractionnée



A. de Saint Exupéry



1 mm de la fibre, ALA, rat



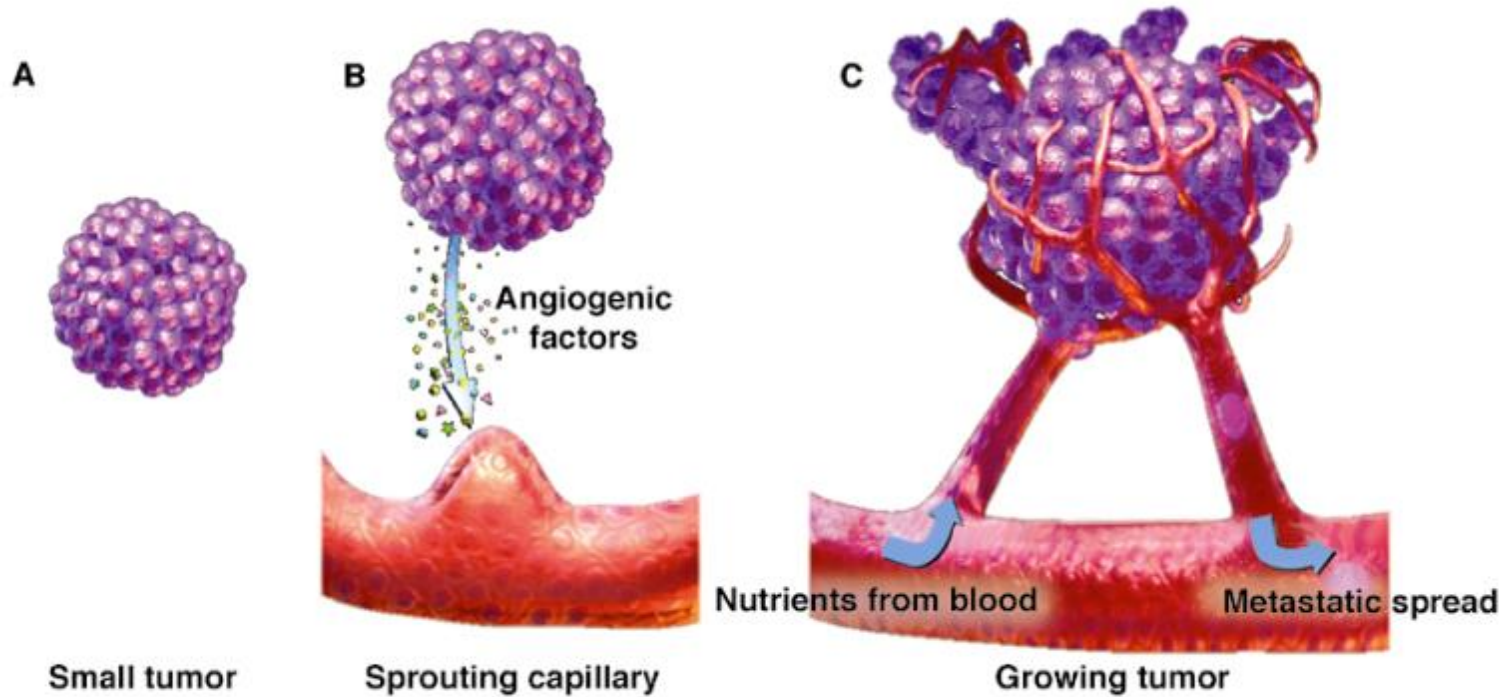
A. Curnow et al., J. Photochem. Photobiol. B, 2000



La planète Biologie

Mécanismes de destruction tumorale

Direct/Indirect

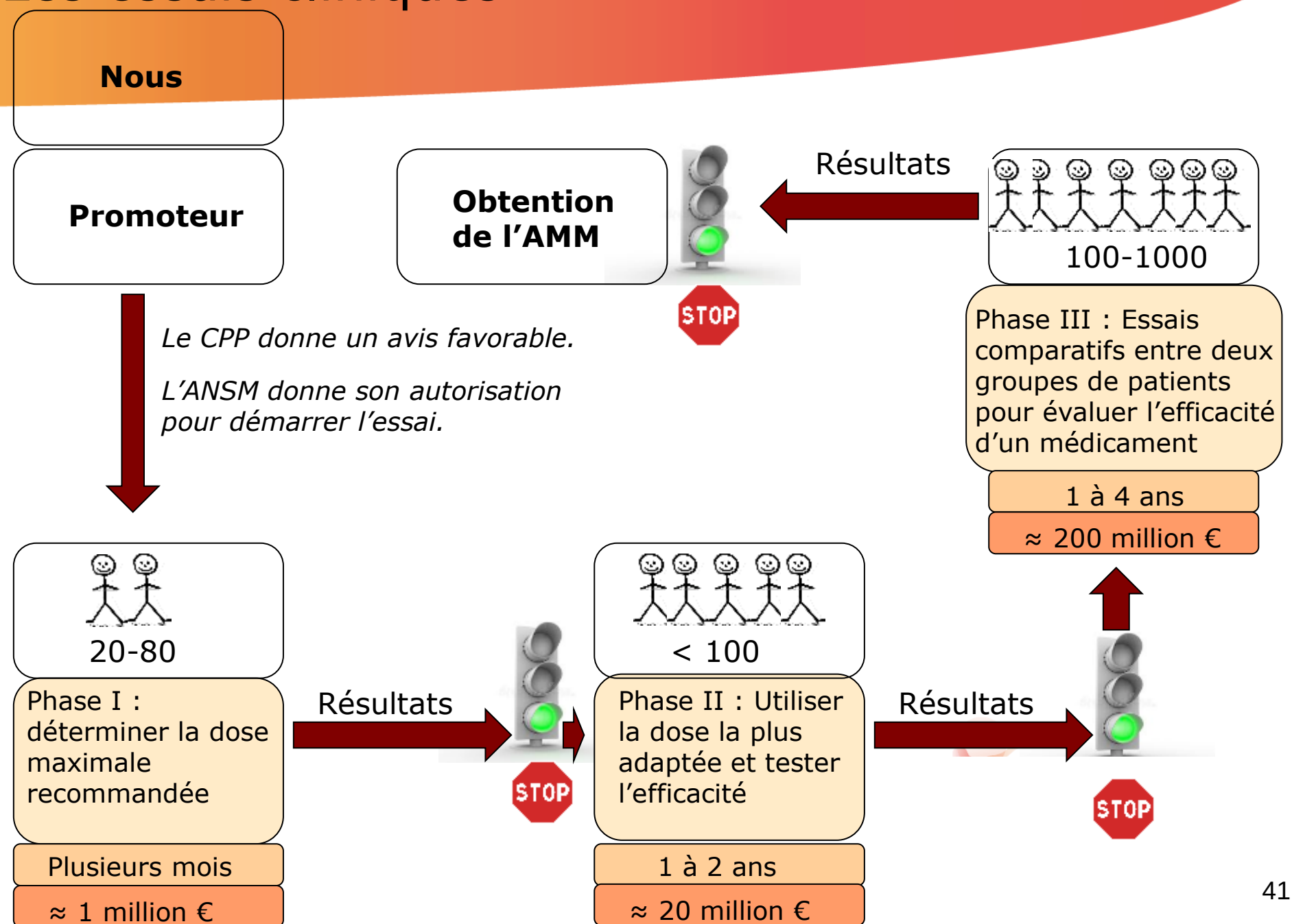


<http://www.angioworld.com/DominiqueGarrel.html>

C. Frochot, 2 novembre 2021



Les essais cliniques



Les essais cliniques en PDT

Clinicaltrials.gov

The screenshot shows the ClinicalTrials.gov website. At the top, there's a navigation bar with links: Home, ClinicalTrials.gov, and a search bar. Below this, the NIH logo and 'U.S. National Library of Medicine' are visible. The main heading reads 'ClinicalTrials.gov is a database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world.' Below this, there's a section titled 'Explore 290,291 research studies in all 50 states and in 206 countries.' followed by a paragraph about the resource and an 'IMPORTANT' note. To the right, there's a 'Find a study' form with fields for Status (Recruiting and not yet recruiting studies, All studies), Condition or disease (with an example: breast cancer), Other terms (with an example: NCT number, drug name, investigator name), and Country. There are 'Search' and 'Advanced Search' buttons. At the bottom, there are links for Help, Studies by Topic, Studies on Map, and Glossary.

Home - ClinicalTrials.gov
https://clinicaltrials.gov

NH U.S. National Library of Medicine
ClinicalTrials.gov

Find Studies ▾ About Studies ▾ Submit Studies ▾ Resources ▾ About Site ▾

ClinicalTrials.gov is a database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world.

Explore 290,291 research studies in all 50 states and in 206 countries.

ClinicalTrials.gov is a resource provided by the U.S. National Library of Medicine.

IMPORTANT: Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Read our [disclaimer](#) for details.

Before participating in a study, talk to your health care provider and learn about the [risks and potential benefits](#).

Find a study (all fields optional)

Status ⓘ

☐ Recruiting and not yet recruiting studies

☒ All studies

Condition or disease ⓘ (For example: breast cancer)

Other terms ⓘ (For example: NCT number, drug name, investigator name)

Country ⓘ

Search [Advanced Search](#)

[Help](#) [Studies by Topic](#) [Studies on Map](#) [Glossary](#)

PDT

Pays

Patients and Families

Search for actively recruiting studies that you may be able to participate in or learn about new interventions/treatments that are being considered.

Researchers

Search the database to stay up to date on developments in your field, find collaborators, and identify unmet needs.

Study Record Managers

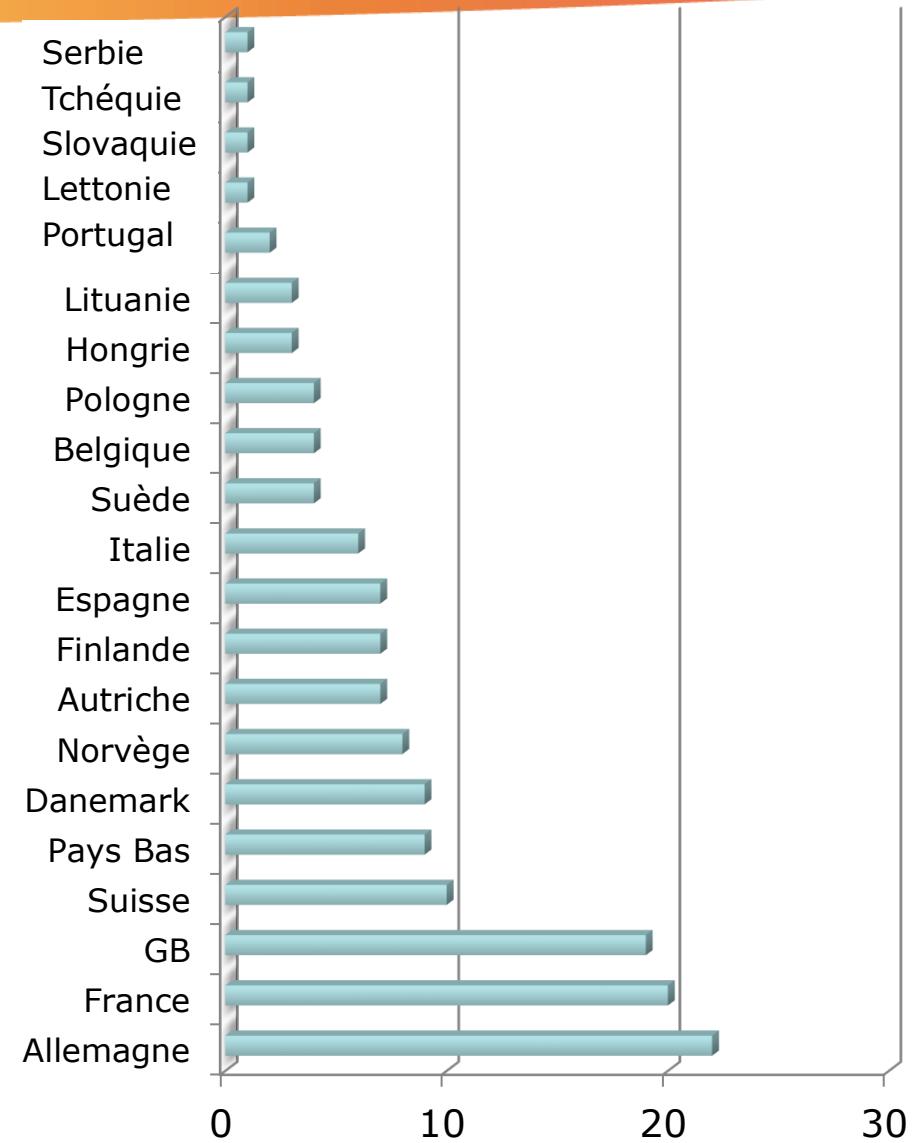
Learn about registering studies and about submitting their results after study completion.

[Learn more](#)

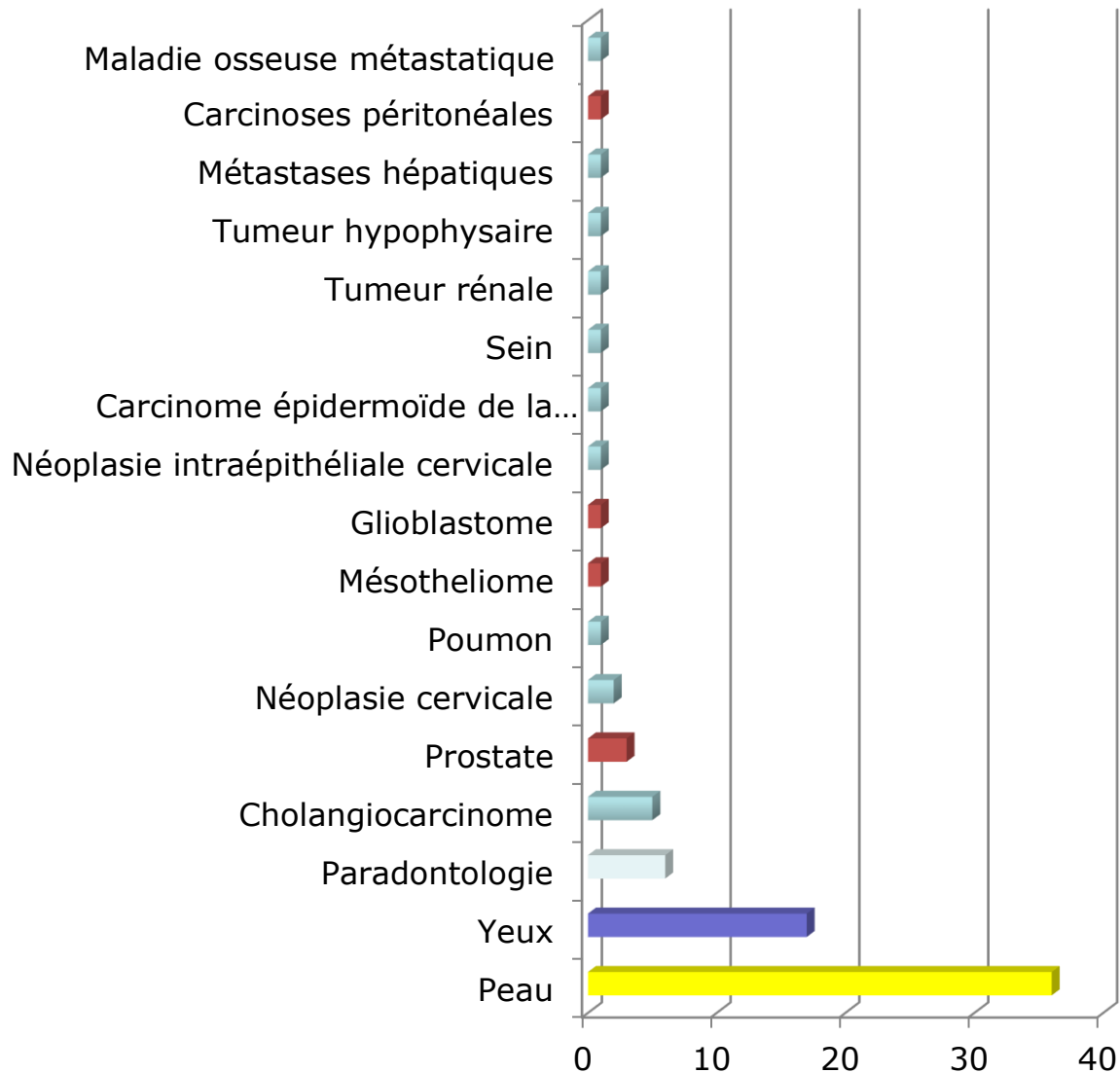
Monde : 550
France : 31



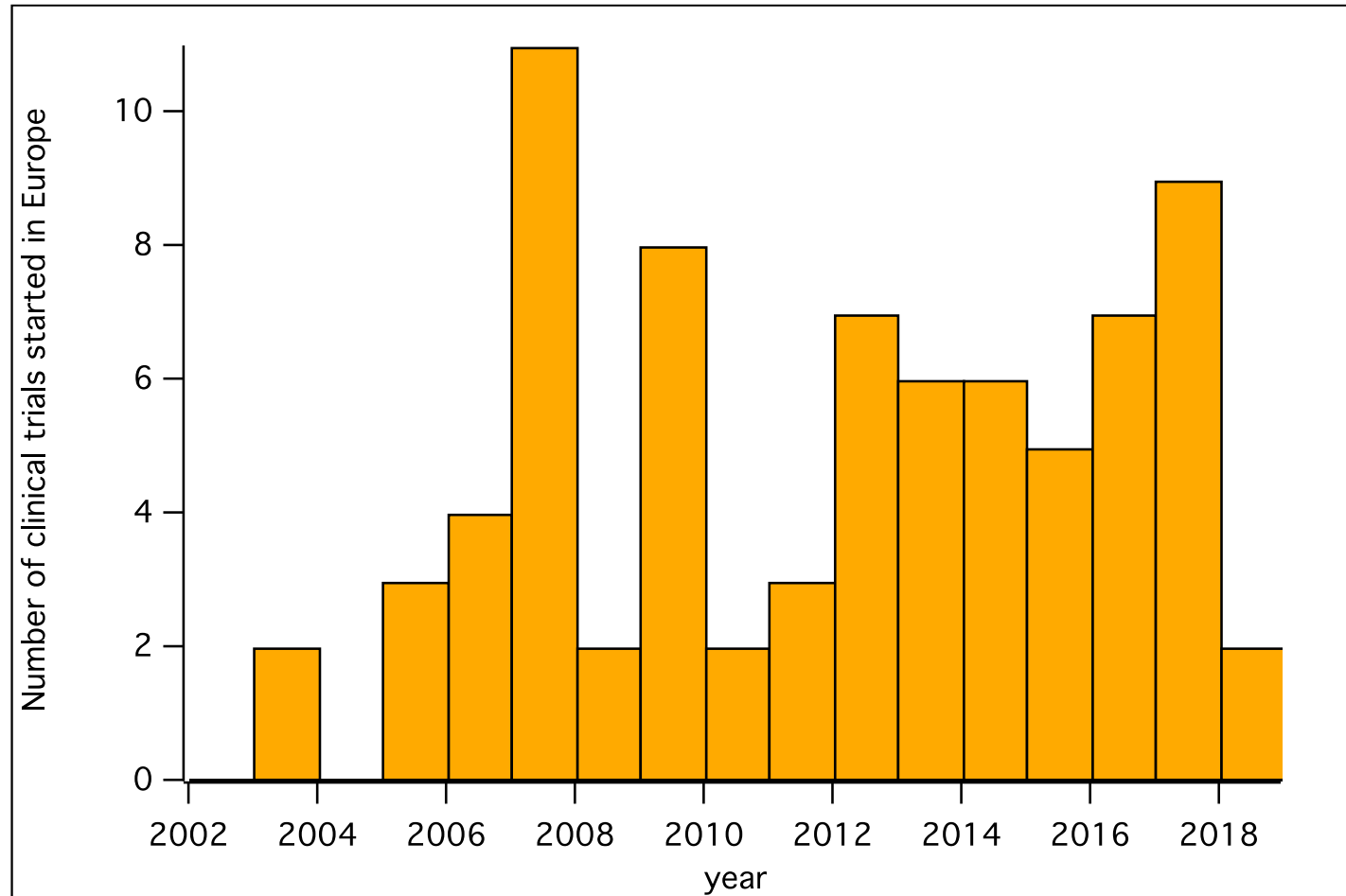
Dans quel pays?



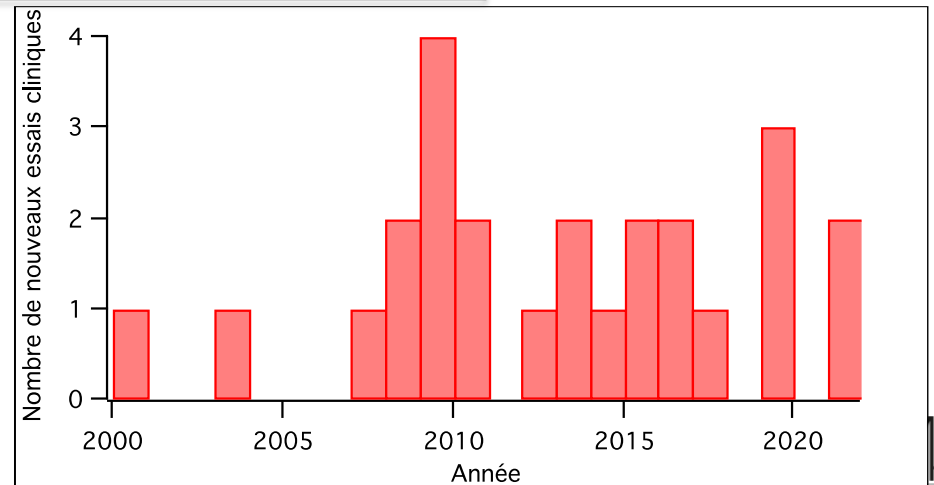
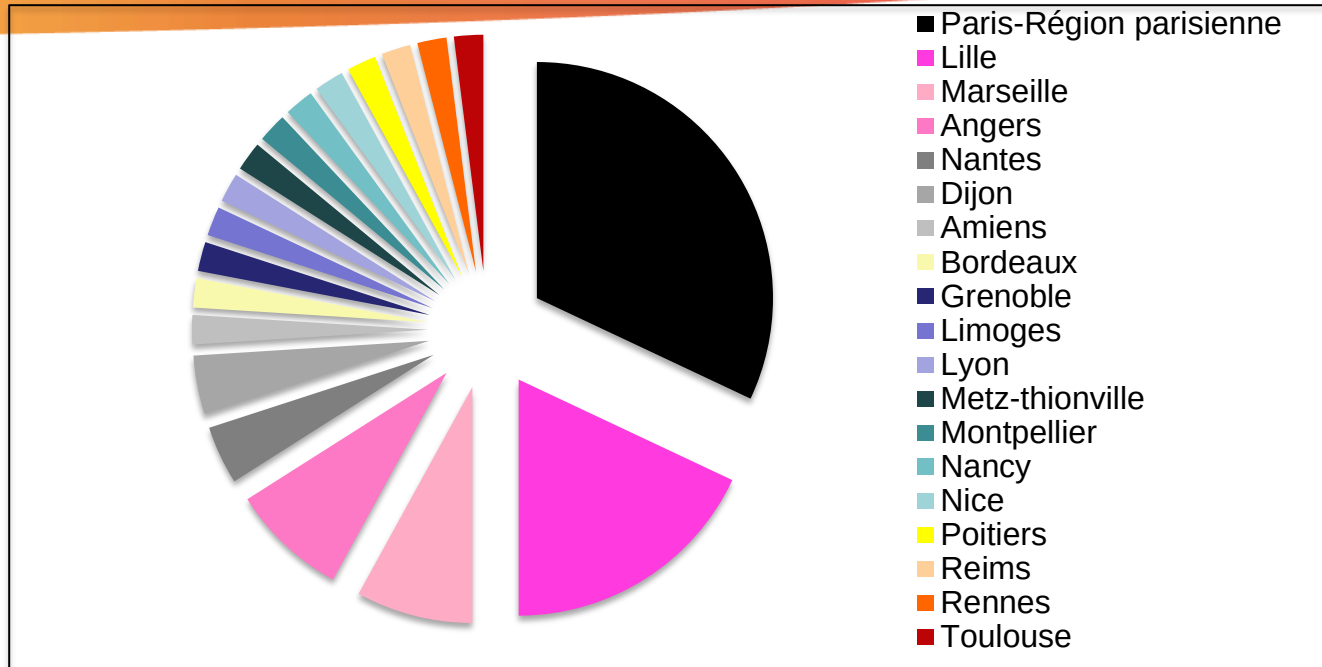
Pour quel type de maladie?



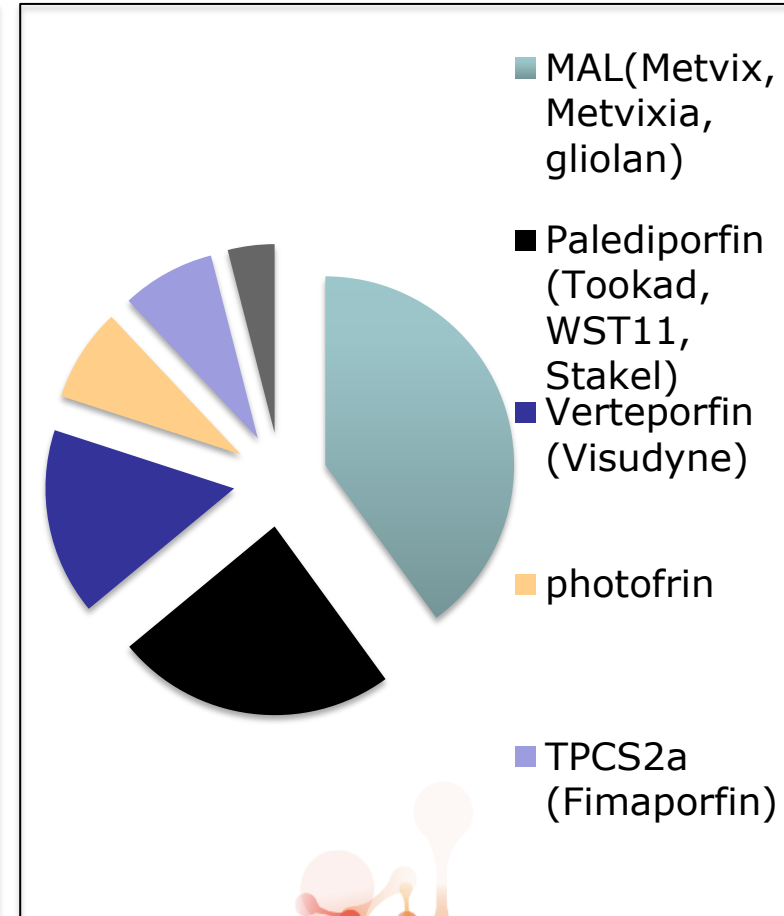
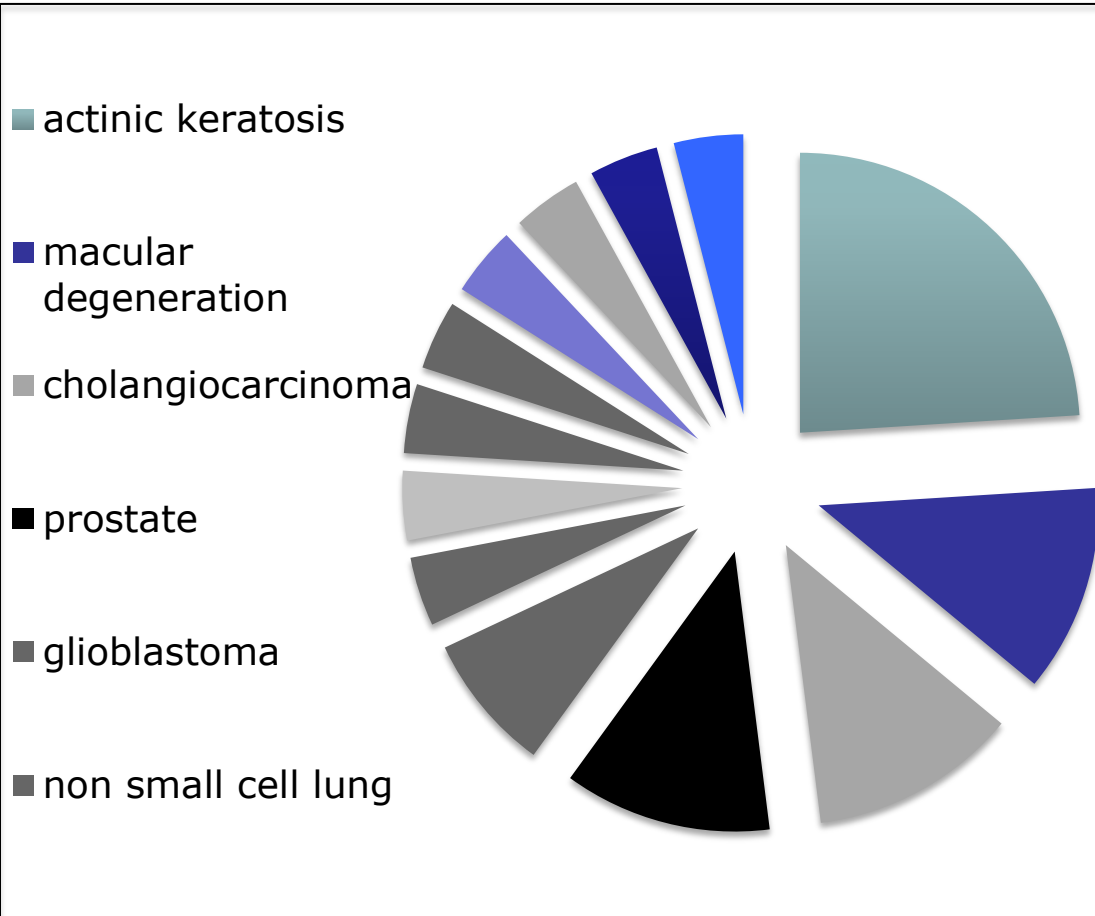
Quand ont démarré les essais cliniques?



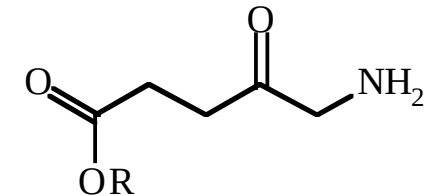
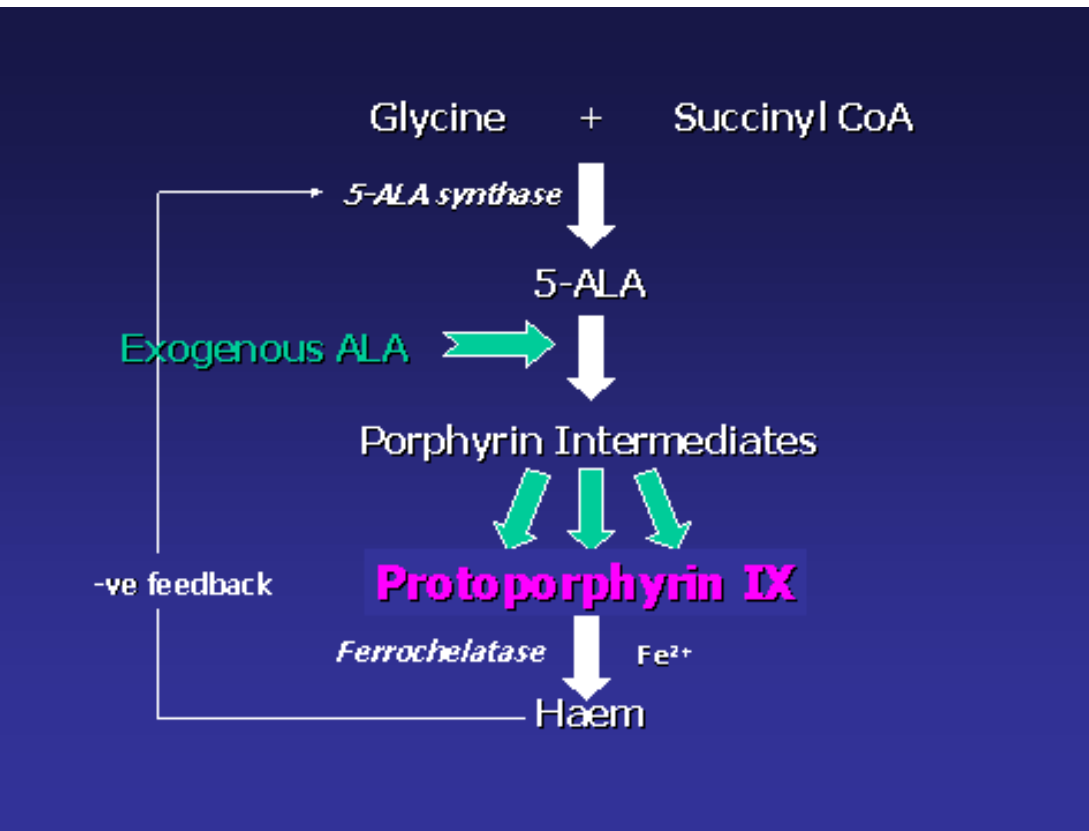
Essais cliniques en France : où et quand?



Essais cliniques en France : quoi et comment?



Dermatologie



R = H Levulan

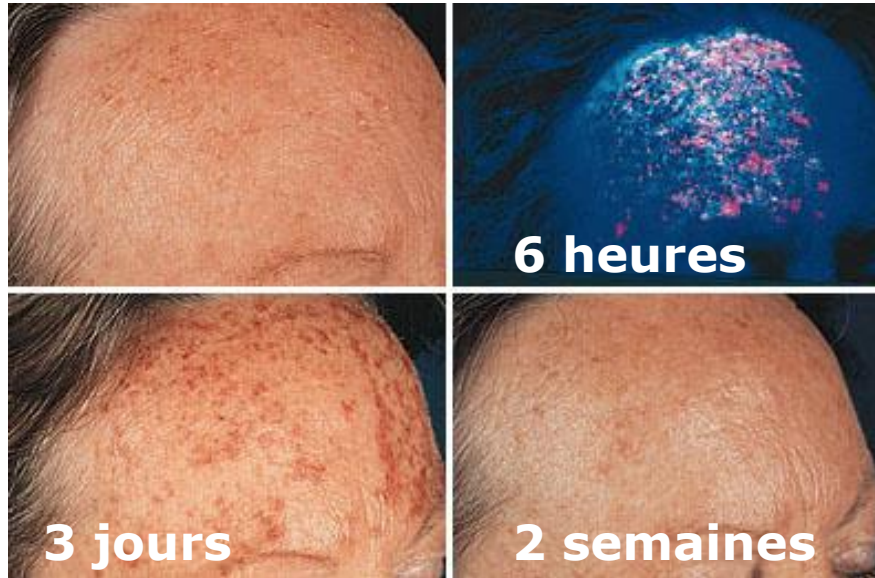
R = CH₃ Metvix®

Metvixia®

R = (CH₂)₅CH₃ Hetvix®



- ⊕ Bons à très bons résultats par rapport à la cryothérapie
- ⊕ Cicatrisation par rapport à la chirurgie
- ⊖ Douleur



Patiente de 55 ans
(ALA, 120 J/cm² 652 nm)



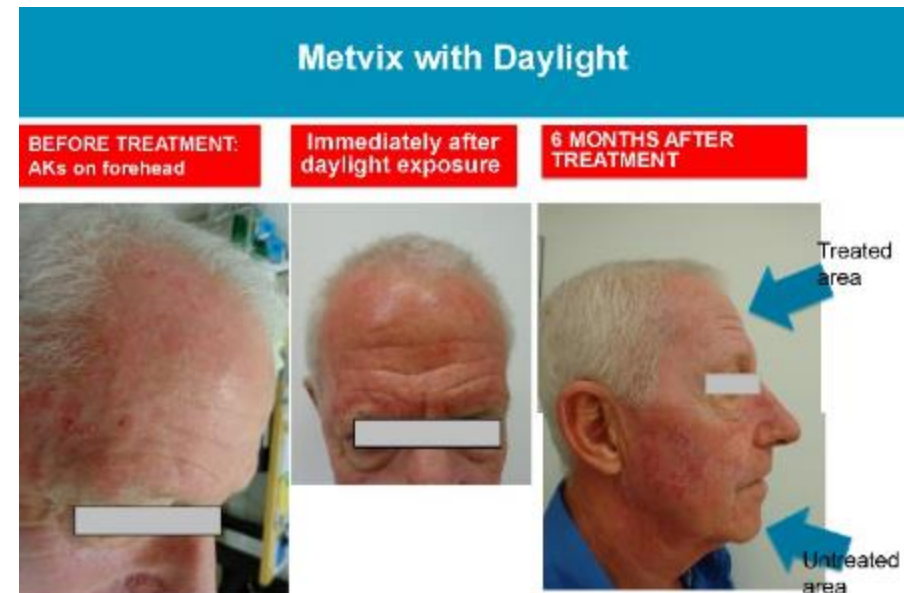
Patient de 72 ans
3 sessions (ALA, 180 J/cm² 652 nm)

Fritsch *et al.*, Archives of Dermatology, 1998

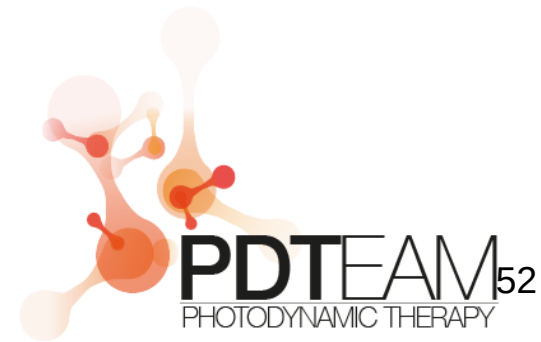
Dermatologie : avancées

Daylight PDT (Galderma)

- La lumière du jour est utilisée comme source de lumière pour la PDT, développée depuis 2008
- Très bons résultats dans les kératoses actiniques
- Exposition continue à la lumière du jour durant 2 h
- Excellente tolérance et « commodité », mais limites: conditions météorologiques et localisation des lésions.



Traitement des kératoses actiniques : dernières avancées



PDT conventionnelle

PDT pour les kératoses actiniques autorisée en France depuis 2006



Photosensibilisation

- Ester méthylique de l'ALA (précurseur de la PpIX)
- Application topique
- Incubation 3h



Illumination

- Lumière rouge (570 – 670 nm)
- Dose : 37 J/cm²
- Durée : 8 min

→ Irradiance : 75 mW/cm²



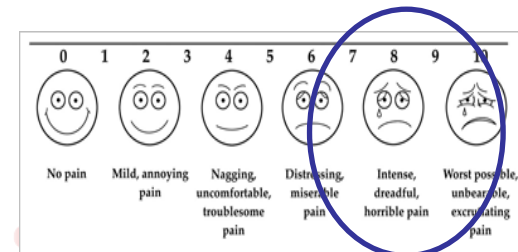
PDT conventionnelle: avantages et inconvénients



- Facilité d'application de la lumière
- Très bon taux de réponse
- Résultats cosmétiques excellents



- Distribution inhomogène de la lumière
- Douleur



Dispositif PHOS-ISTOS : tissu lumineux



Modalités de traitement

Temps d'incubation réduit : 30 min

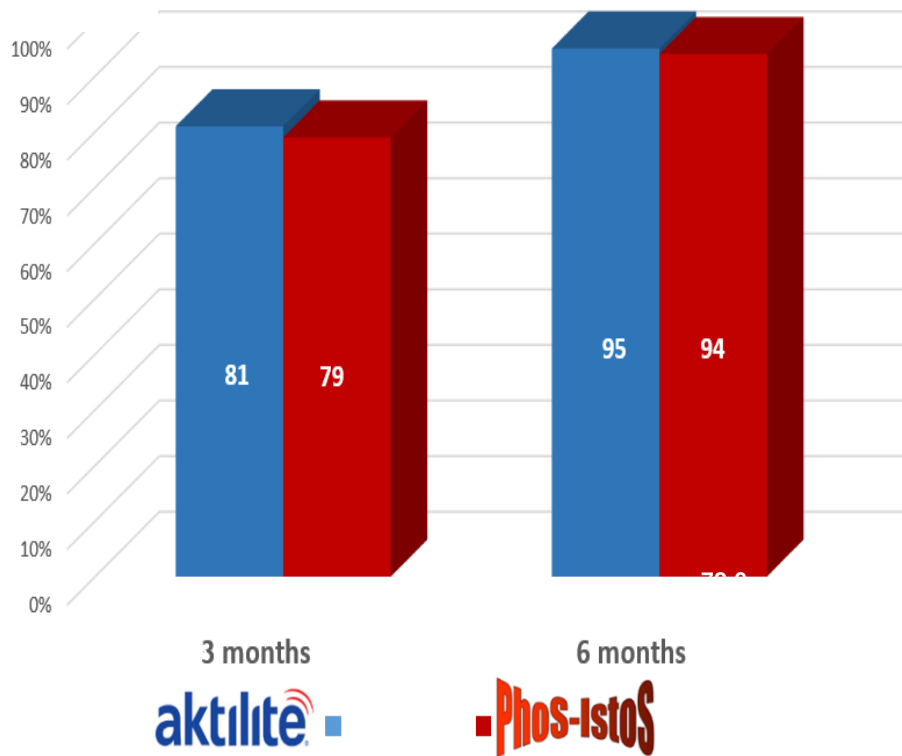
Activation continue de la PpIX

Dose : 12 J/cm²

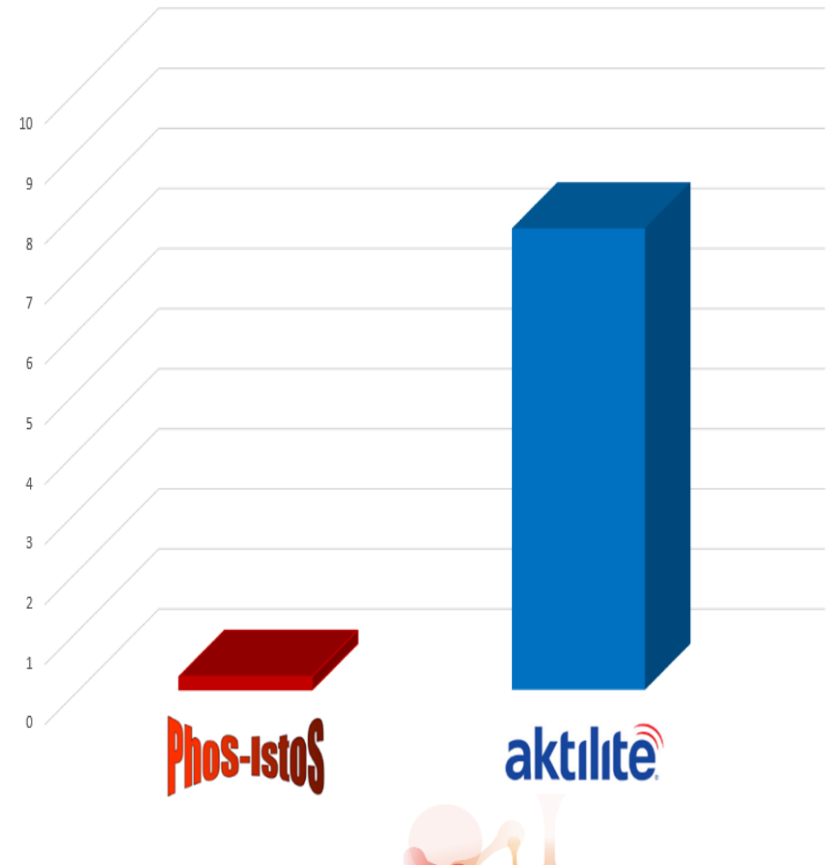
Durée : 2h30

Irradiance : 1,3 mW/cm²

Résultats de l'essai clinique PHOS-ISTOS



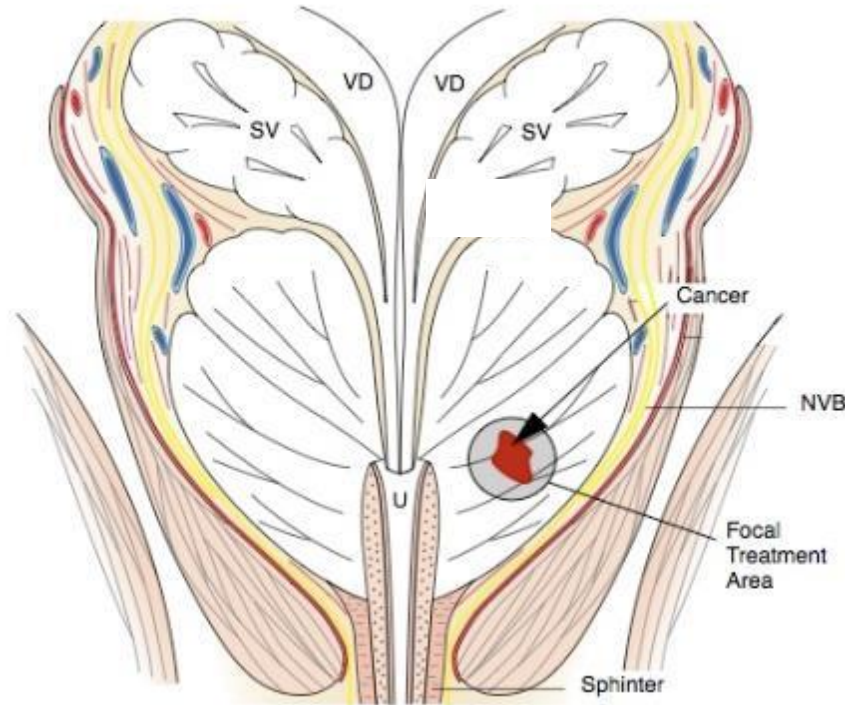
Disparition des KA identique pour les deux types de traitement à M3 & M6



Plus de douleur avec le système PHOS-ISTOS

Urologie : Prostate

AMM depuis novembre 2017 en Europe



Padeliporfin® ou Tookad (Steba Biotech)

PDT et prostate

Prof. Emberton - London - UK

Prof. Hamdy - Oxford - UK

Prof. Muir - London - UK

Pr Rosario – Sheffield - UK

Prof. Van der Poel - Amsterdam - NL

Pr DeWildt - Eindhoven - NL

Dr. Joniau - Leuven - BE

Prof. Villers – Lille - FR

Prof. Abbou - Paris - FR

Prof. Staerman - Reims - FR

Prof. Cussenot - Paris - FR

Prof. Kleinclauss - Besançon - FR

Dr Barret IMM - Paris - FR

Prof. Descotes - Grenoble - FR

Prof. Zerbib - Paris - FR

Prof. Ruffion - Lyon - FR

Prof. Botto - Paris - FR

✓ **Prof. Malavaud - Toulouse - FR**

Dr Vincendeau - Rennes - FR

Prof. Karsenty - Marseille - FR

Dr Coeurdacier - Rennes - FR

Pr Fanco - Barcelona - SP

Dr Potiron-Nantes - FR

- Prof. Palou - Barcelona - SP

Prof. Azzouzi - Angers - FR

Prof. Alcaraz - Barcelona - SP

Dr. Gomez Veiga - La Coruna - SP

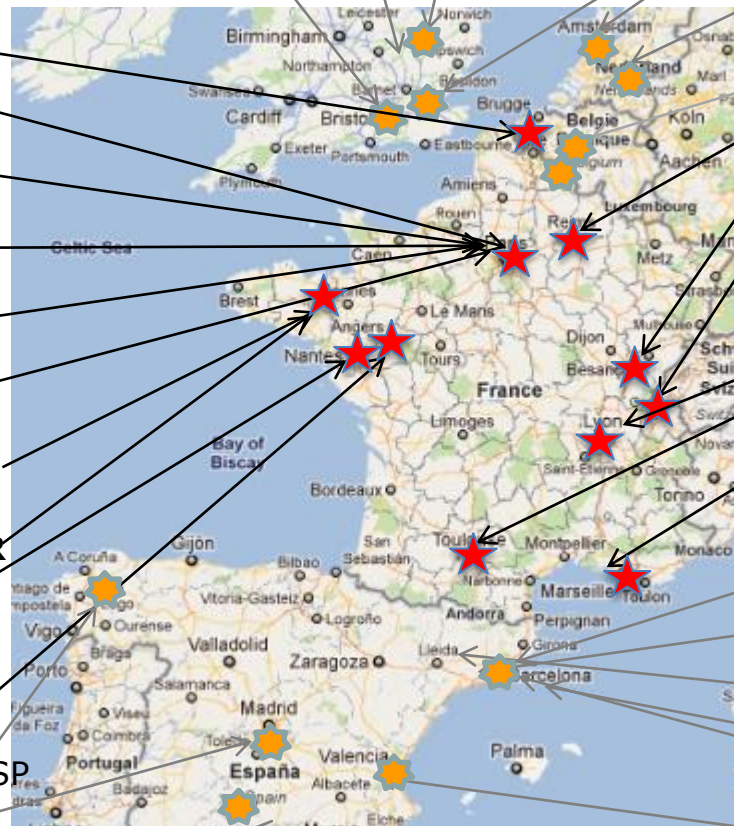
Dr Morote - Barcelona - SP

Dr Antolin - Madrid - SP

Prof. Solsona - Valencia - SP

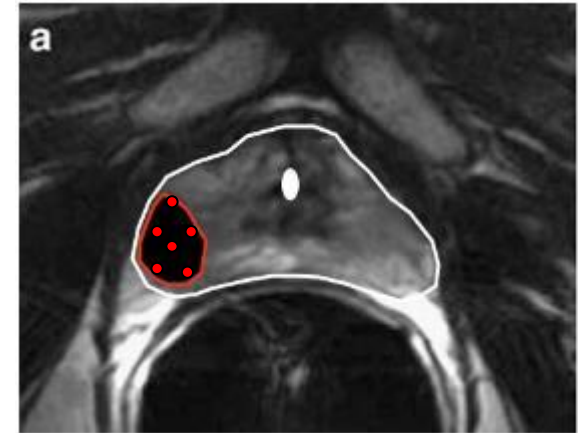
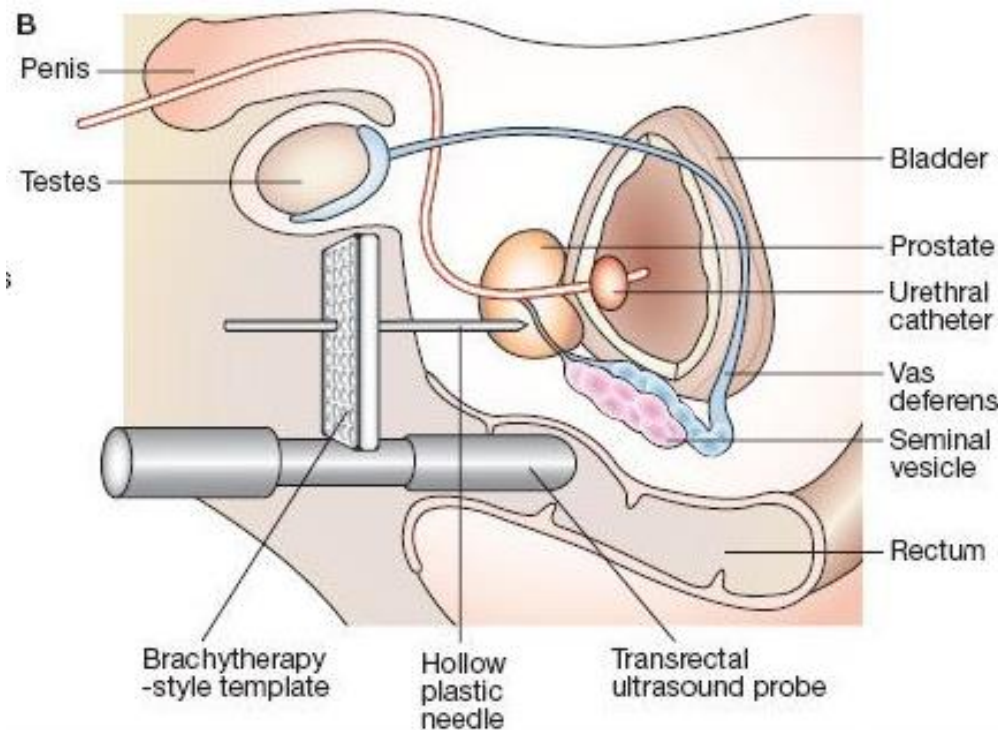
Pr Medina- Sevilla - SP

PHOTODYNAMIC THERAPY 58



VTP pour le cancer de la prostate localisé

1. Diagnostic
2. Biopsie
3. Implantation planifiée par IRM et traitement (injection, 10 min après irradiation 22 min à 763 nm)

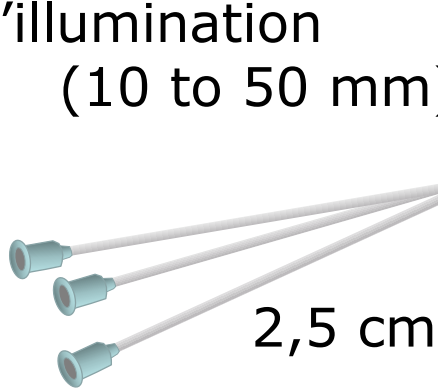
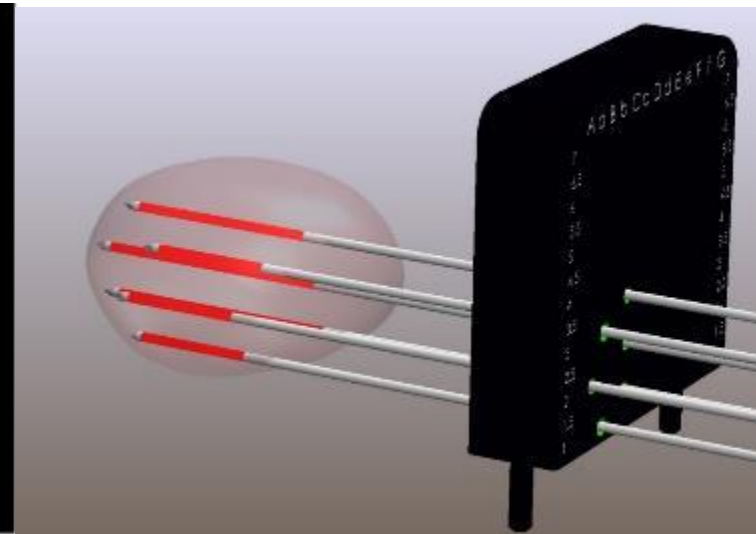
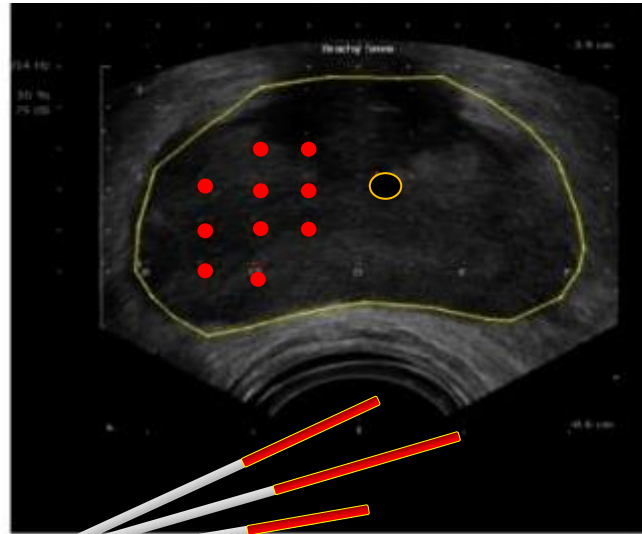


Comment ça marche?

Logiciel de traitement

Fibres

- Position
- Nombrer
- Longueur d'illumination (10 to 50 mm)



- Pas d'incision
- Patient en position de lithotomie sous anesthésie générale
- Introduction de fibres à travers le périnée dans le lobe ciblé
- Le TOOKAD® est injecté par I.V. (10 minutes)
- Après illumination (22 min 15 sec, 753 nm) le traitement est fini, le patient est réveillé



Padeliporfin – Tookad



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION NATIONALE D’EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE (CNEDIMTS)
ET
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE (CT)**

**REUNIES EN APPLICATION DE L’ARTICLE L. 161-41 DU CODE DE LA SECURITE
SOCIALE**

AVIS
du 3 septembre 2019

Padeliporfin – Tookad ®

Le besoin thérapeutique est considéré comme partiellement couvert chez les patients ayant un adénocarcinome de la prostate à bas risque, non traité précédemment avec une espérance de vie ≥ 10 ans. Toutefois, disposer d'alternatives thérapeutiques préservant les organes de voisinage à la prostate tout en garantissant un contrôle carcinologique total similaire à la prostatectomie radicale, est un enjeu important dans la prise en charge du cancer de la prostate à faible risque.

Dans ce contexte, le SYSTEME DE VTP pour TOOKAD n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié chez les patients un adénocarcinome de la prostate à bas risque, non traité précédemment avec une espérance de vie ≥ 10 ans.

CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'intérêt thérapeutique du SYSTEME DE VTP pour TOOKAD ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

En conclusion, l'inter-commission estime que le Service Attendu du SYSTEME DE VTP pour TOOKAD est insuffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

Padeliporfin – Tookad

Too bad for Tookad: FDA adcom votes against Steba's prostate cancer treatment

By [Lee Landenberger \(/authors/64-lee-landenberger\)](#)

Feb. 26, 2020

13/2

Why? longer-term side effects, too many caucasiens and not enough african-american, missing data, false negative

Another clinical trial of Tookad, PCM-306, is being planned by Steba, a phase III evaluation of Tookad's efficacy vs. active surveillance for intermediate-risk localized prostate cancer. The primary endpoint requires follow-up through 30 months, but all subjects will be followed for 72 months regardless of initiation of other local or systemic prostate cancer treatments, which will allow assessments of recurrence rates and morbidity after conversion to radical therapy, long-term safety and tolerability, as well as oncologic outcomes. Its estimated primary completion date is 2030.

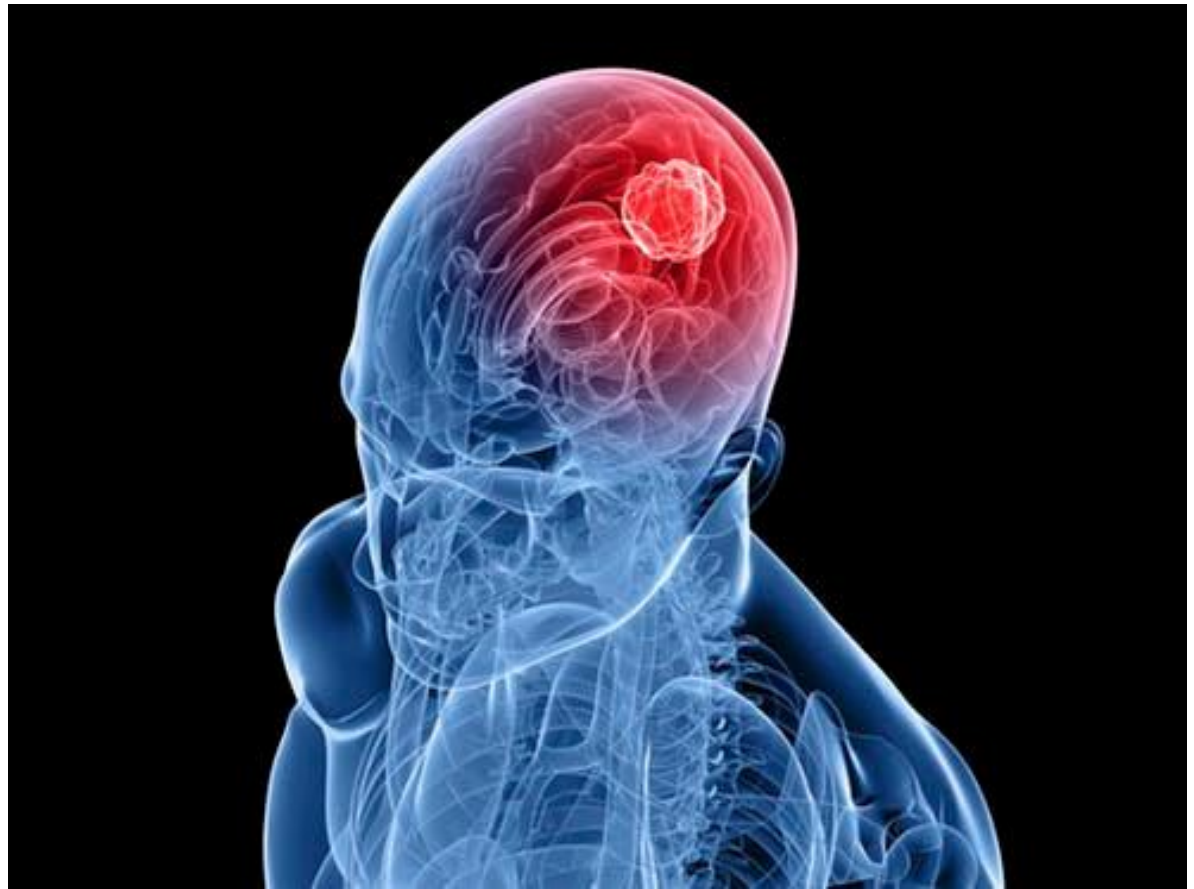
Luxembourg-based Steba was founded in 1996 by the brothers Gabriel and Raphael Harari, who previously founded and operated a European drug company, Negma Laboratories, which held 172 patents. The Hararis continued developing oncology technology with Steba Biotech. In the past 20 years, the family has invested half a billion dollars in R&D on vascular targeted focal photodynamic therapy.

Glioblastome : essai clinique en France

Sponsor:
Université de
Lille

NCT03048240

24 janvier 2017



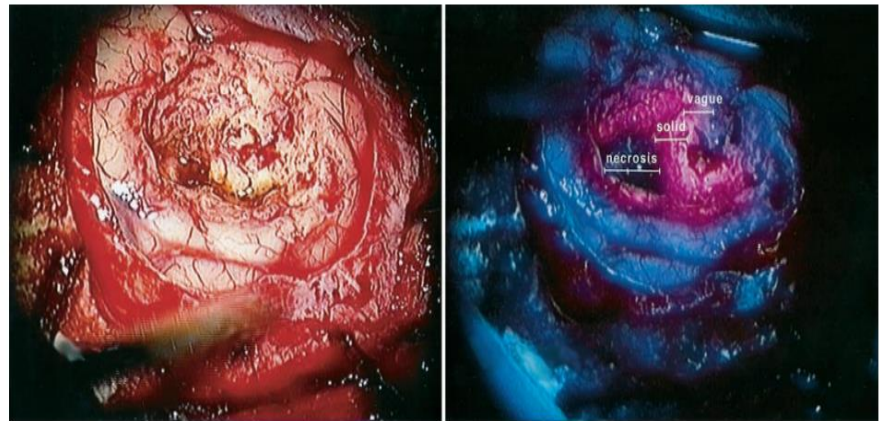
The Conversation, 2016

Glioblastome : traitement standard

Chirurgie

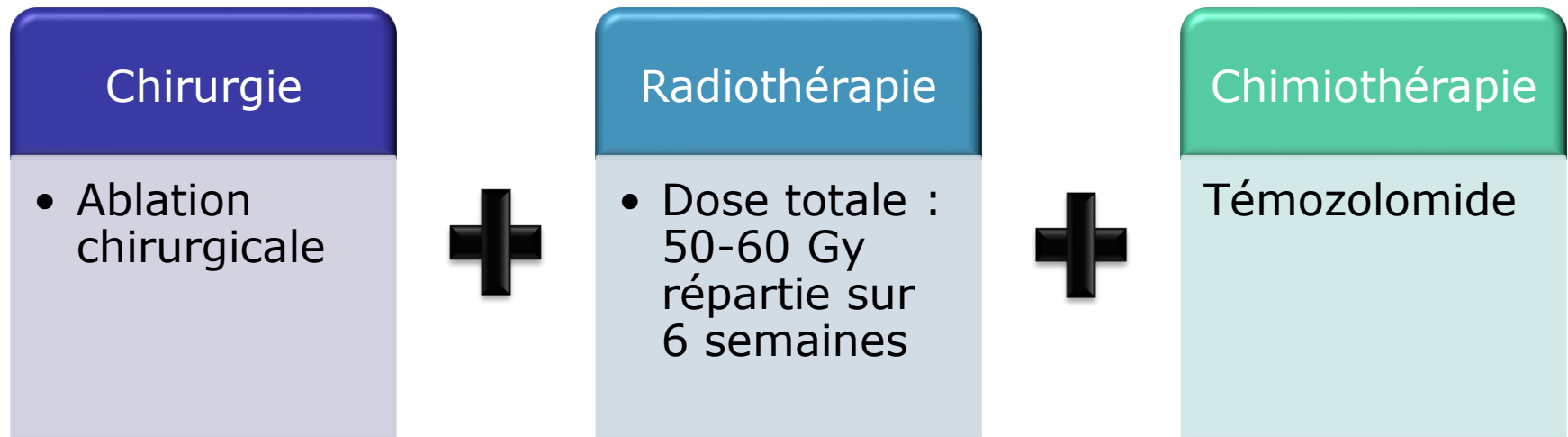
- Ablation chirurgicale

Chirurgie guidée par fluorescence



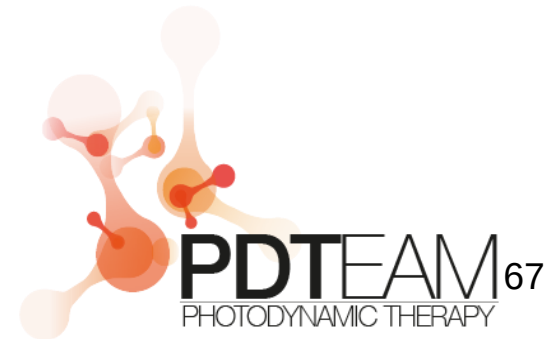
Photographies peropératoires de la cavité opératoire sous lumière visible (à gauche) et sous lumière bleue (à droite).

Glioblastome : traitement standard



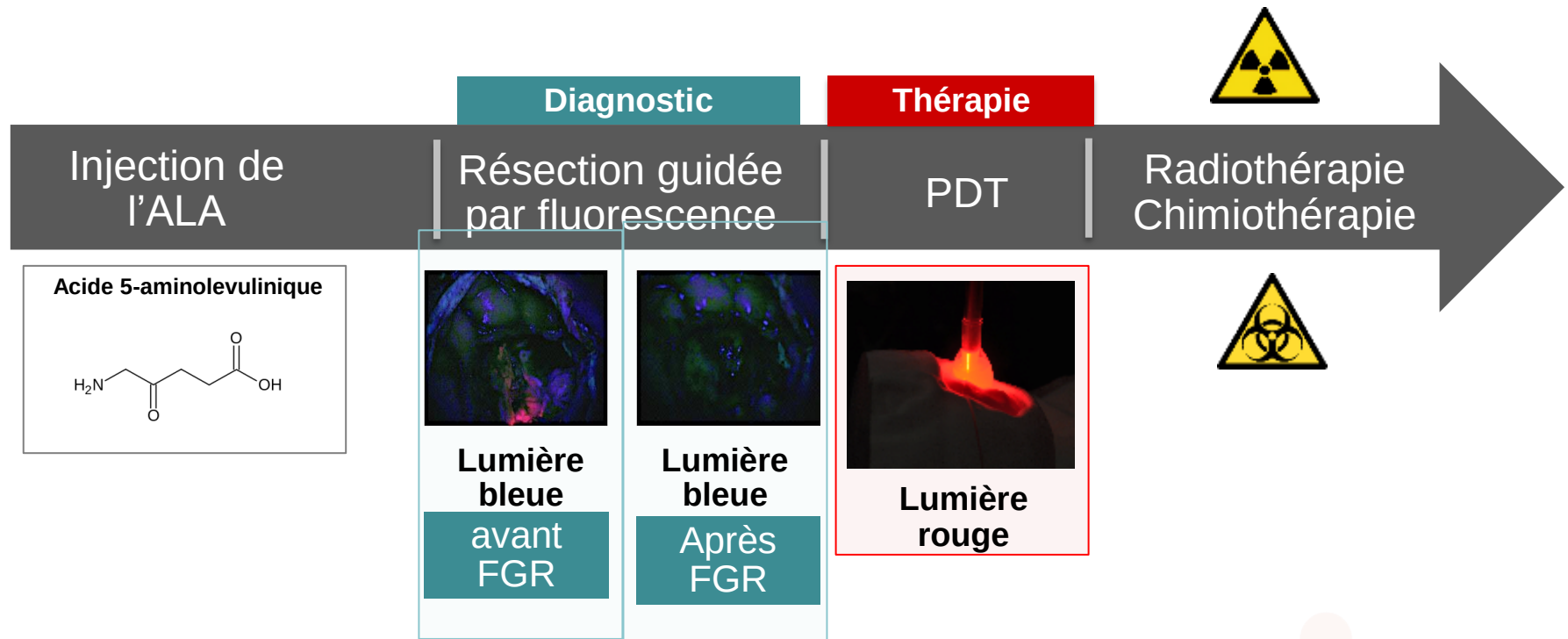
➡ Survie médiane 14-15 mois

➡ Insuffisant



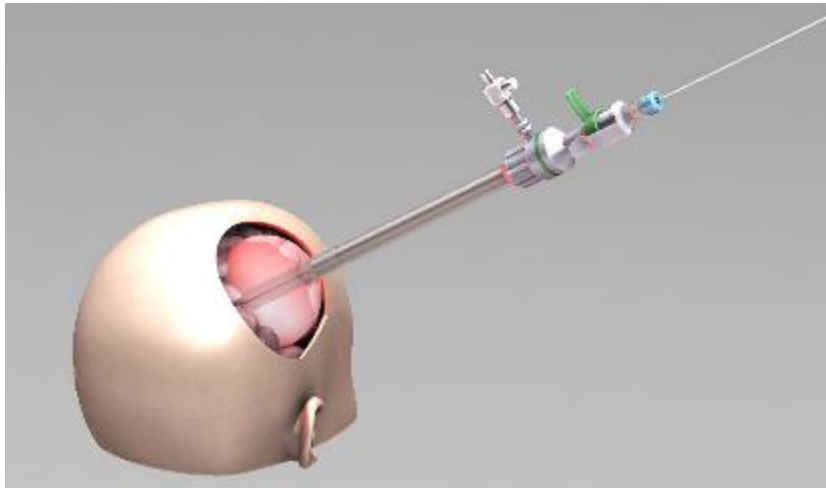
Essai clinique en France

10 patients



©Inserm/U1189 ONCO-THAI

Dispositif d'illumination peropératoire utilisé dans le cadre des essais cliniques



Premiers résultats de l'essai clinique

Journal of Neuro-Oncology
<https://doi.org/10.1007/s11060-021-03718-6>

CLINICAL STUDY



Standardized intraoperative 5-ALA photodynamic therapy for newly diagnosed glioblastoma patients: a preliminary analysis of the INDYGO clinical trial

Maximilien Vermandel^{1,2} · Clément Dupont¹ · Fabienne Lecomte¹ · Henri-Arthur Leroy^{1,2} · Constantin Tuleasca^{3,4} · Serge Mordon¹ · Constantinos G. Hadjipanayis^{5,6} · Nicolas Reyns^{1,2} 

Received: 16 December 2020 / Accepted: 13 February 2021

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2021

Conclusion

This INDYGO trial assessed the feasibility and safety of intraoperative 5-ALA PDT. This approach was applied for the first time with 5-ALA, in the frame of a standardized, one session, intraoperative PDT delivery by an in-house dedicated device, which was found to be safe. The efficacy of such a new therapeutic approach has to be further evaluated in clinical trials with a larger number of patients.

Création d'une start-up

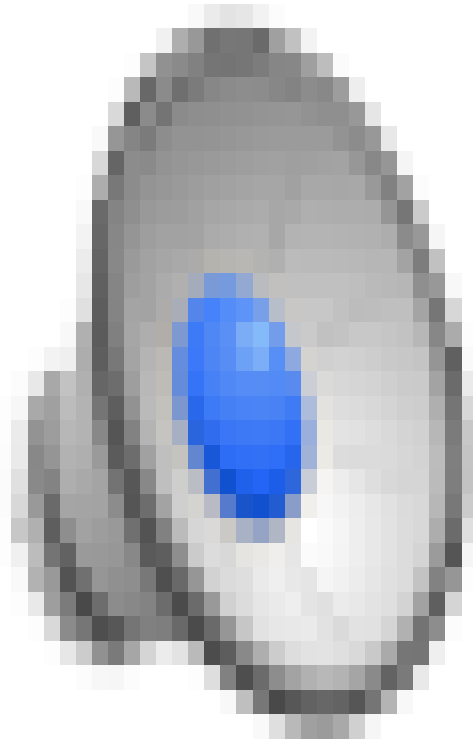


28 octobre 2021

Hemerion et le Mount Sinai Health System (New-York, USA) collaborent depuis plusieurs mois pour le lancement d'un essai clinique d'envergure en 2022. Ce projet a remporté le prix Galien 2021 de la "Meilleure collaboration Medtech et Santé Digitale" : une reconnaissance internationale qui lance de la meilleure façon le développement d'Hemerion aux Etats-Unis.

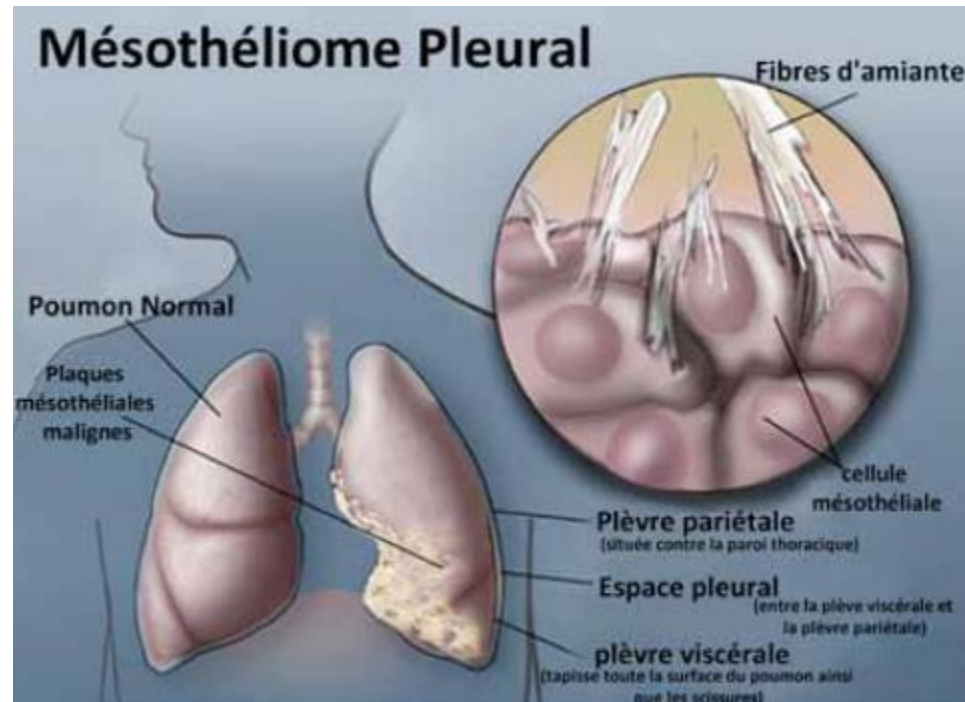
Le Mount Sinai System regroupe l'Icahn School of Medicine et 8 hôpitaux de la région de New York. Sa collaboration avec Hemerion vise principalement le développement clinique afin de valider **l'efficacité de la technologie Hemerion dans le traitement du glioblastome.**

Un tremplin pour accélérer le développement clinique et industriel d'Hemerion aux USA. À travers cette récompense, la collaboration Hemerion / Mount Sinai apparaît comme **l'un des projets cliniques franco-américains les plus innovants et prometteurs du moment.**



Pulmologie : traitement du mésothéliome

- Tumeur agressive de la plèvre
- Secondaire à une exposition (professionnelle) à l'amiante
- Latence : 30-40 ans

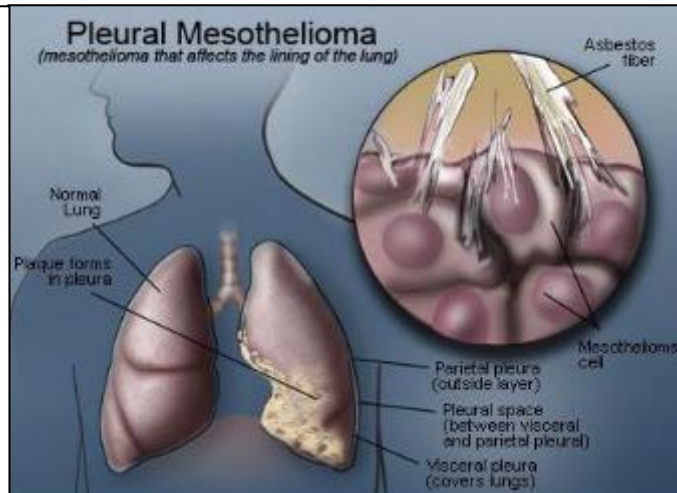


Mésothéliome: essais cliniques de phase II en cours à Lille, France

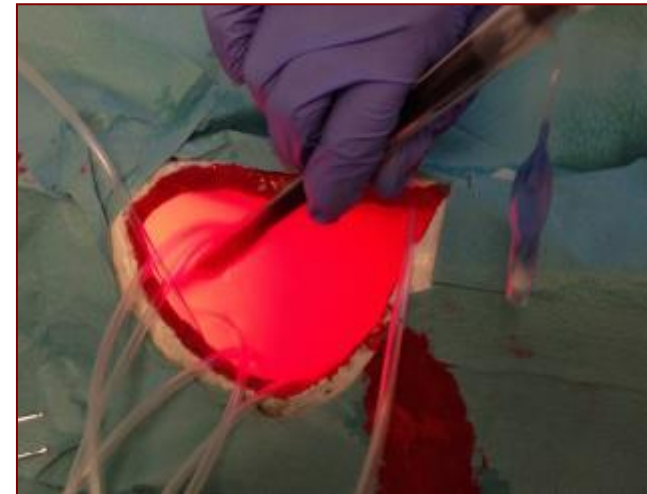
Sponsor:
University Hospital,
Lille
Pr Sherpereel

ClinicalTrials.gov
Identifier:
NCT02662504
First received: January
25, 2016

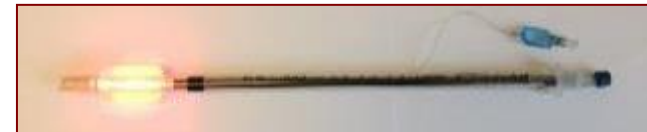
Photofrin, 2 mg/kg IV
24-48 h before
illumination at 630 nm



©Inserm/U1189 ONCO-THAI



©Inserm/U1189 ONCO-THAI



©Inserm/U1189 ONCO-THAI

4 patients

Avec les traitements standard (chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie), la survie est habituellement de 11 mois.

Mésiothéliome: essais cliniques de phase II en cours à Lille, France

Patient n°	<u>Surgical Outcomes</u>			<u>Follow-Up</u>
	<u>Postoperative complications</u>	<u>ICU required</u>	<u>Length of Hospital stay (days)</u>	
1	Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Pneumonia Dilatation of the right ventricle	yes	25	58 (on 14/12/2020)
2	Atrioventricular block (bradycardia), Low cardiac output, Broca's aphasia with right hemineglect Non-infectious intra-thoracic fluid collection	yes	43	11.2 –disease relapse 24 - death
3	Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Tracheobronchitis - Bolster infection Pyrexia - Delayed healing of the thoracotomy scar	yes	40	55 (on 14/12/2020)
4	Sub-occlusive syndrome due to jejunostomy Pneumonia Bacteriemia (S. aureus) Subsegmental left pulmonary embolism Minimal pericardial effusion	yes	26	12.4 – disease relapse 35 - death

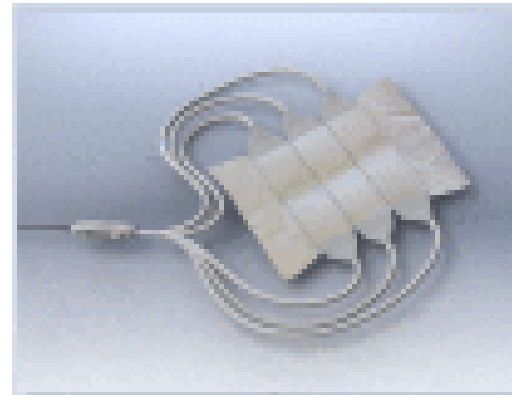
Nouvel essai clinique PAGETEX

NCT03713203

La maladie de Paget extra mammaire vulvaire

Autorisation : 26 octobre 2018
24 patientes

Objectif : étudier l'efficacité et sécurité du dispositif médical PAGETEX en tant que nouveau dispositif de PDT indolore utilisant Metvixia dans le traitement de la maladie de Paget vulvaire.

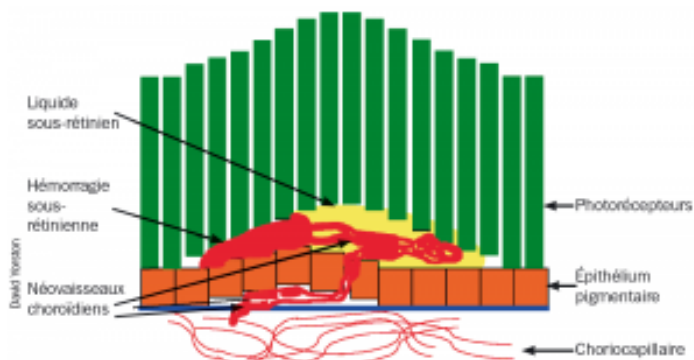
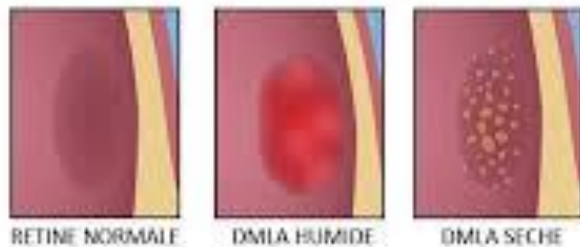
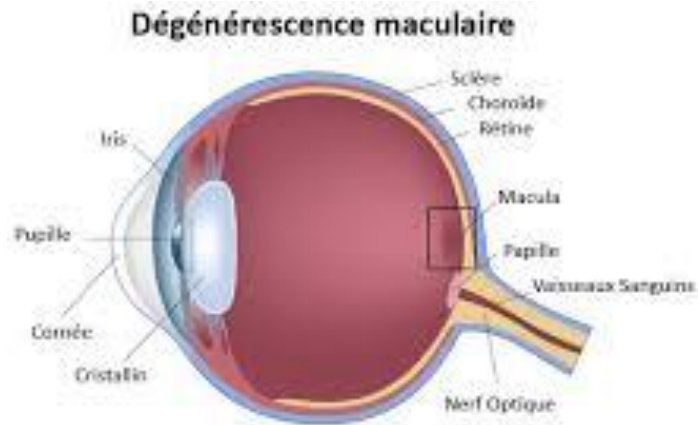


Autre application

Ophtalmologie : DMLA



Ophtalmologie : DMLA (humide)

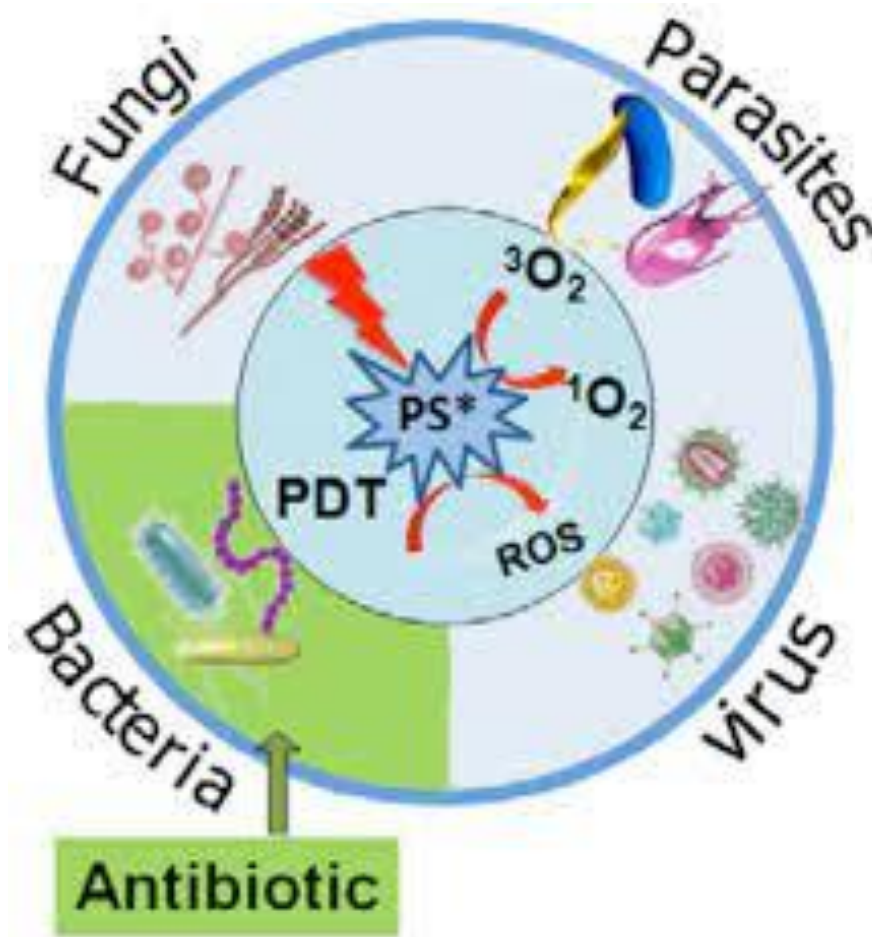


Perfusion 10 min
5 min après la fin de la perfusion, lumière : 689 nm, 600 mW/cm², 83 s, 50 J/cm².



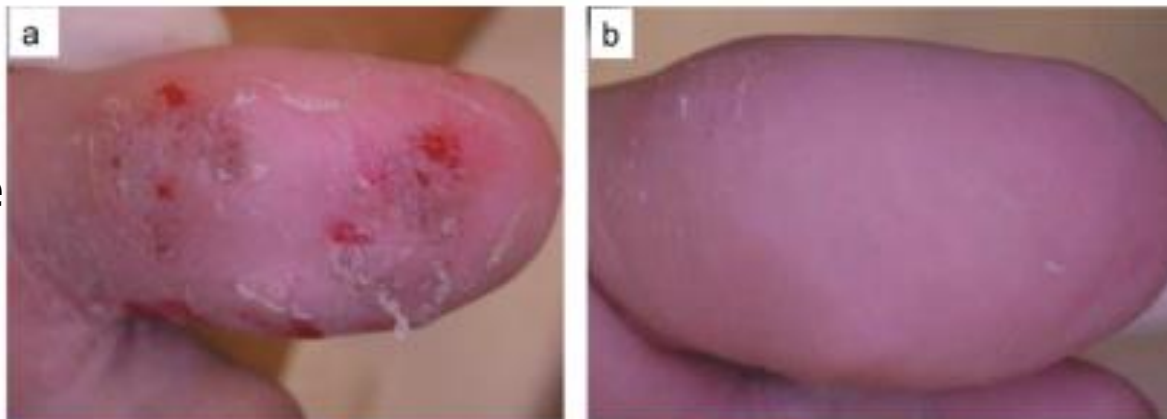
Fig. 1: PDT laser technique. A: Verteporfin is reconstituted with 7 ml of water for injection. B: The dose to be injected is calculated based on the patient's weight and height. C: An IV cannula is placed in the forearm. D: The verteporfin dose is diluted with glucose 5% to fill a 30-ml syringe. E: The injection is administered over 10 mins using a syringe pump, at a rate of 180 ml/H. When the injection has finished, the forearm is rinsed with glucose 5% to remove any residual product. F: Five minutes after the injection ends, irradiation is performed with a laser diode through a contact lens for 83 secs. G: After the treatment, the patient must be protected from light by wearing sunglasses, a hat, long sleeves and gloves. For 48 hours, the patient also wears a bracelet indicating that s/he has received PDT. F. De Bats, 2018

Autres applications de la PDT



Autres applications de la PDT

Verrue virale



Herpès



Fig. 8. Images showing the clinical efficiency of PACT in curing warts [17] and herpes [213] infection. a) Viral wart over the planar surface of the left big toe of the patient; b) Complete disappearance of the wart after four applications of PACT. c) Herpes virus infection on the cheek after breaking the vesicles using a needle. d) Application of 0.002 % methylene blue over the affected area. e) Light irradiation using a red LED (660 nm, 18 J). f) Completely cured wart without evidence of recurrence after eight-month observation. Reproduced with permission from ref. [212] and [213].

Anas et al., 2021, JPP

Autres applications de la PDT

Patient de 50 ans présentant une perte d'attache sévère localisée

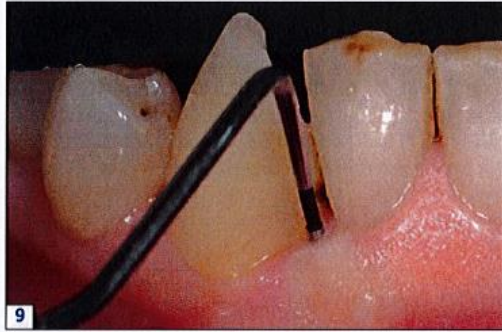
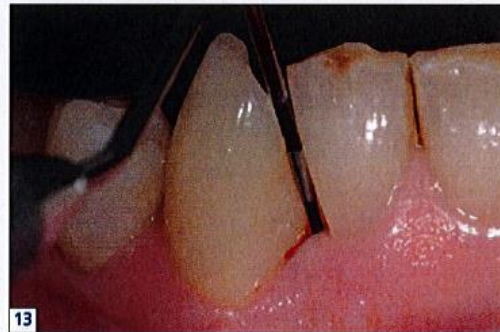
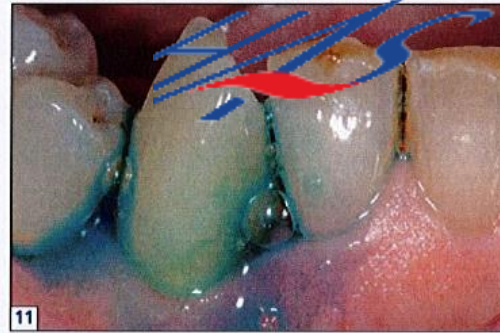


Fig. 9. Consultation initiale.
Fig. 9. First consultation.

Fig. 10 et 11. Après surfaçage, application de la thérapie photodynamique. Irrigation sous-gingivale avec solution de bleu de méthylène.
Fig. 10 and 11. After SRP, subgingival irrigation with toluidine blue.

Fig. 12. Illumination de la solution avec l'aide d'une fibre optique courbe insérée dans la poche.
Fig. 12. Light activation.

Fig. 13. Résultat au bout de 6 semaines.
Fig. 13. Results 6 weeks later.



« Je ne l'utilise plus mais je sais que certains le pratiquent encore. Il y a eu une vague d'enthousiasme pour cette technique et finalement c'est un peu retombé car si l'efficacité est démontrée statistiquement, les indications sont assez limitées et le bénéfice clinique limité aussi. Je pense que les praticiens qui cherchent une solution complémentaire se sont plus tournés vers l'utilisation des lasers ».

PDT et COVID?

Web of sciences : PDT + COVID

30 papers (april 2020 - october 2021)

3 clinical trials

Nom	Nb gens	Phase	PS	date	sponsor	Qui	status	résultats
Photodynamic Therapy for the Treatment of COVID-19	60	?	MB	August 5, 2021	Cairo University	Egypt	Active not recruiting	No
COVID-19 Treatment Using Methylene Blue and Photodynamic Therapy	60	1	MB	April 24, 2020	I.M. Sechenov First Moscow State Medical University	Russian	completed	No
Utilizing the Crosstalk Among Aerosolized Phenformin , Methylene Blue, Photodynamic Therapy , Zinc and Potassium for Treating Severe COVID-19 Infection and Its Inflammatory Complication	360 (2)	1 et 2	MB	September 2021	Amr kamel khalil Ahmed, Ministry of Health, Saudi Arabia	Saudi Arabi	not yet recruiting	No

PDT et COVID

- Utilisation du bleu de méthylène dans le nez (Ondine)

<https://www.youtube.com/watch?v=gyIoBBc0yTM>

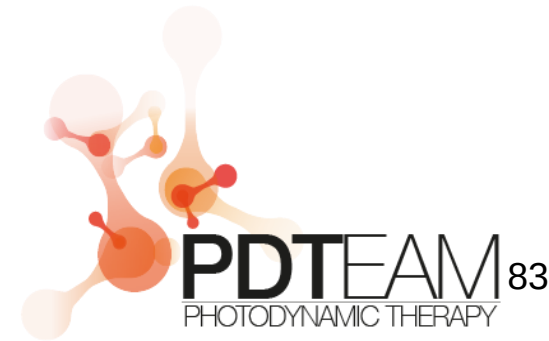
<https://ondinebio.com/solutions/steriwave/>



- Nanoparticules de TiO_2 dans les masques (Sonovia)



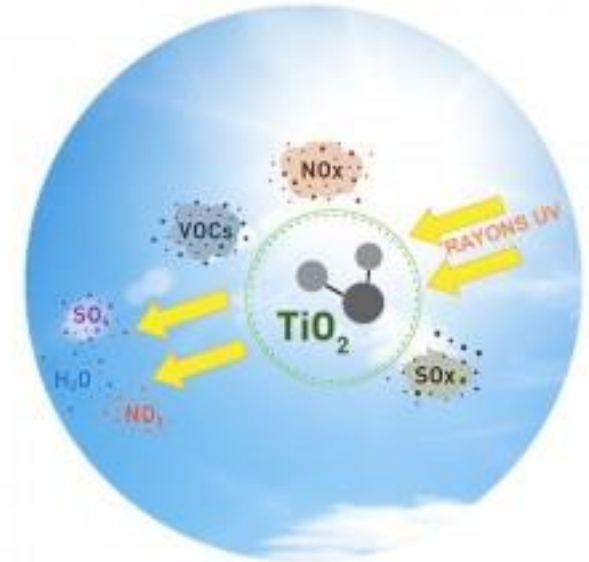
Une start-up israélienne lance un masque tueur de virus (France Inter, 14 décembre 2020)



PDT et COVID (société française)

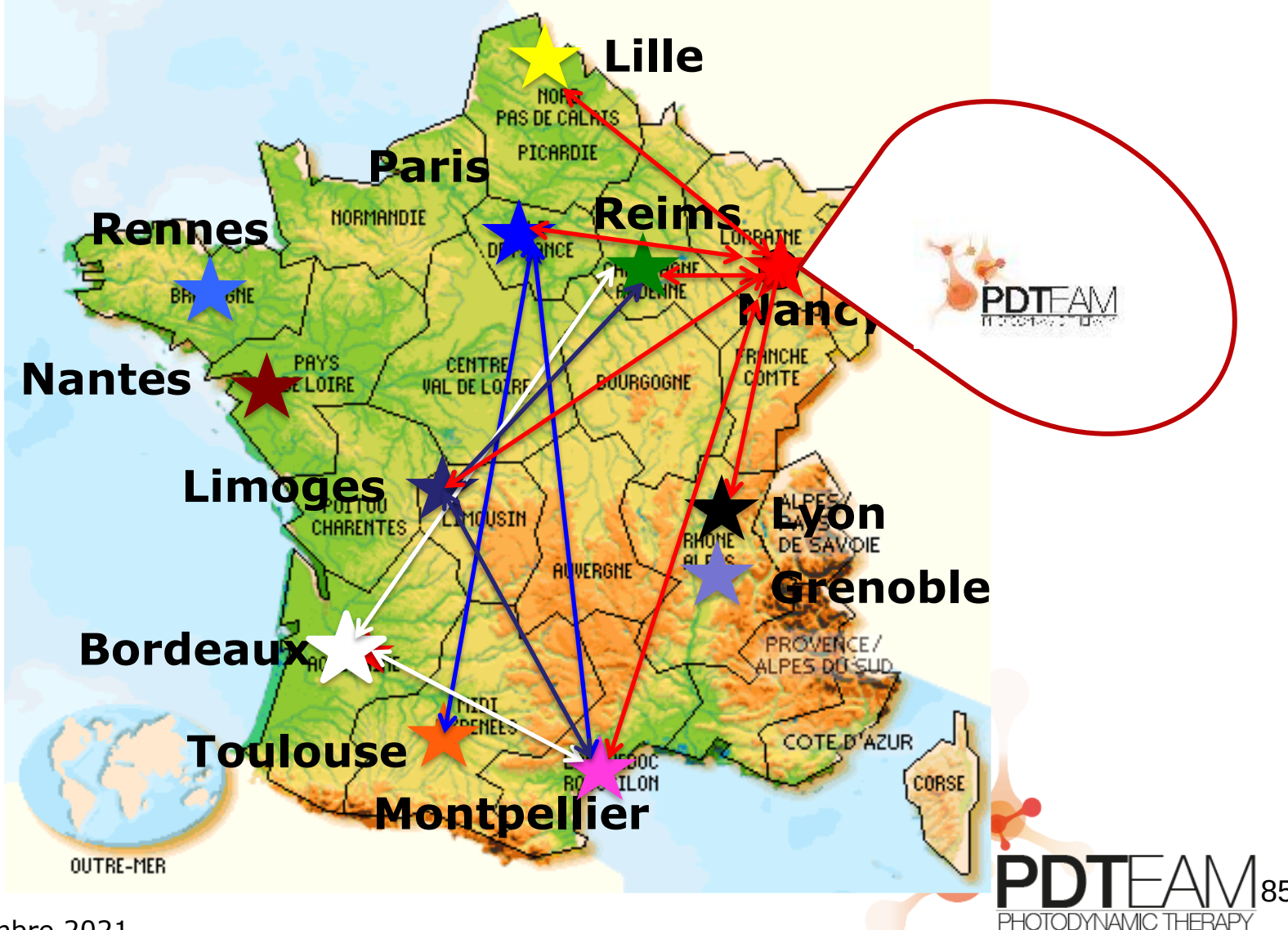
Des technologies intégrées aux velours de bus et de cars sont testées depuis l'été dernier en Île-de-France, afin d'améliorer l'hygiène à bord des véhicules.

Un tissu "intelligent" qui détruit les virus expérimenté dans les transports en commun



TRAJET & AUNDE

Recherche en PDT en France



La PDTeam



LRGP

Jean-Claude André
Philippe Arnoux
Francis Baros
Tatevik ,Chilingaryan
Batoul Dhairi
Céline Frochot
Morgane Moinard

LCPM

Mathilde Achard
Samir Acherar
Laurene Wagner

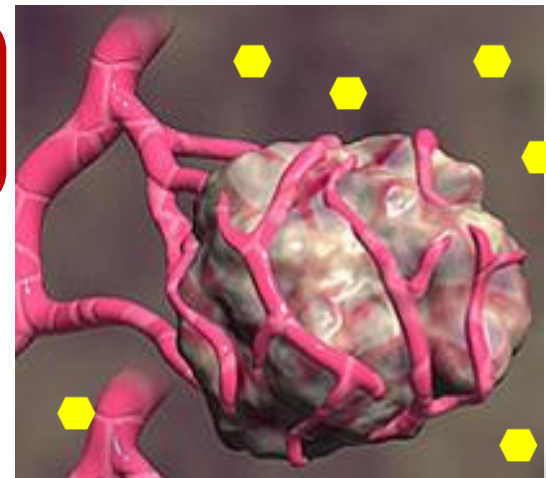
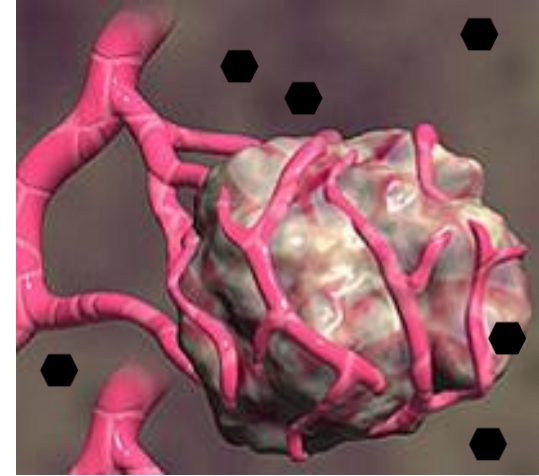
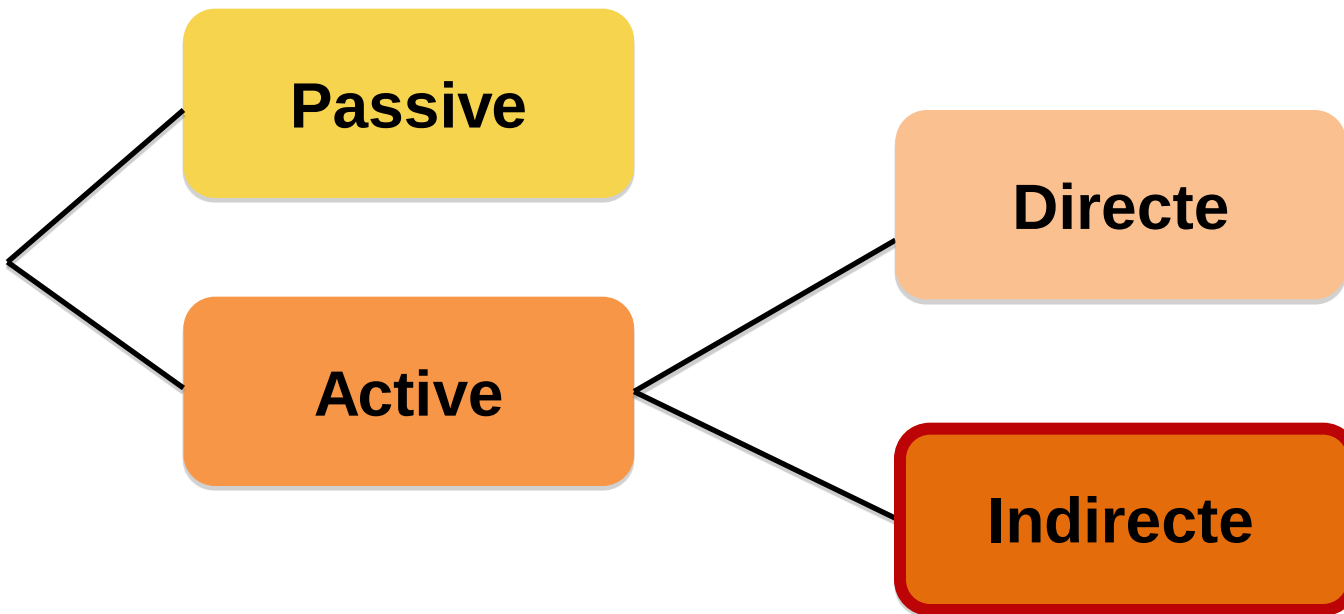


CRAN

Muriel Barberi-Heyob
Cédric Boura
Joël Daouk
Valérie Jouan-Hureaux
Sophie Pinel
Hervé Schohn
Noémie Thomas



Comment améliorer le ciblage?



Ciblage de la vascularisation tumorale

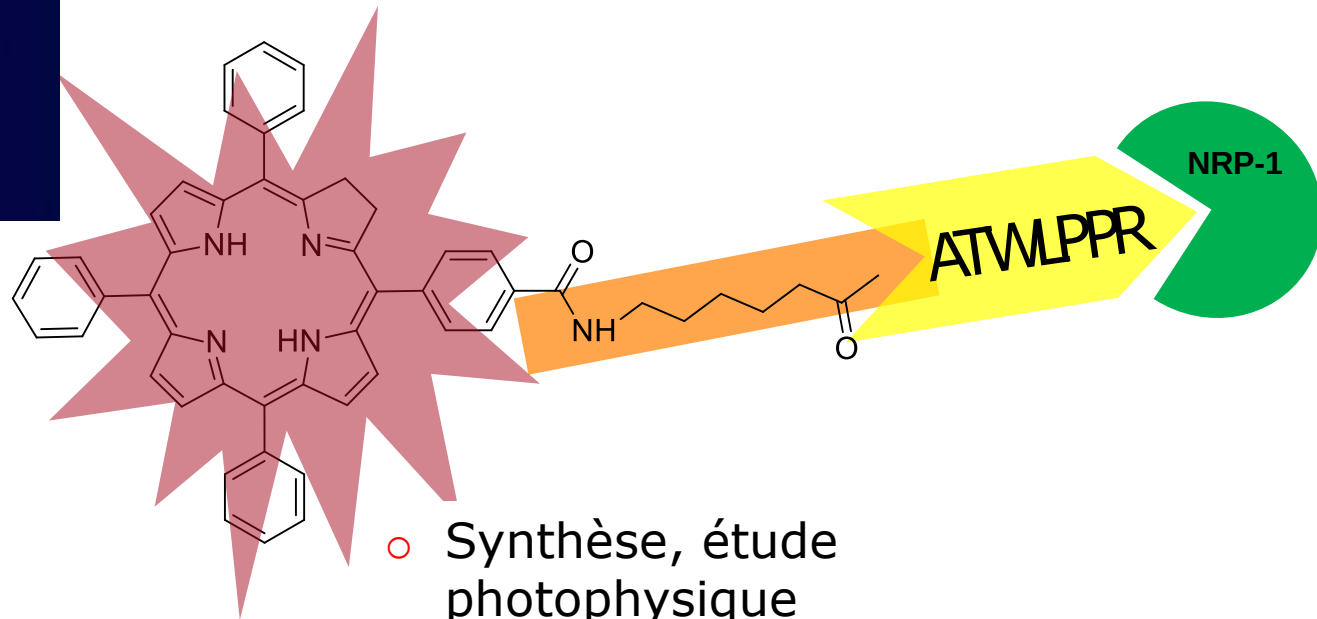
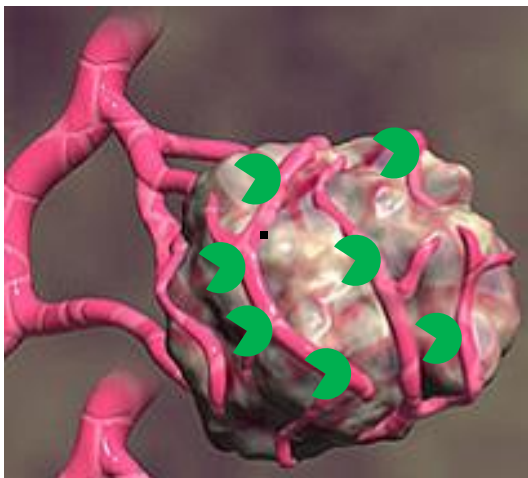
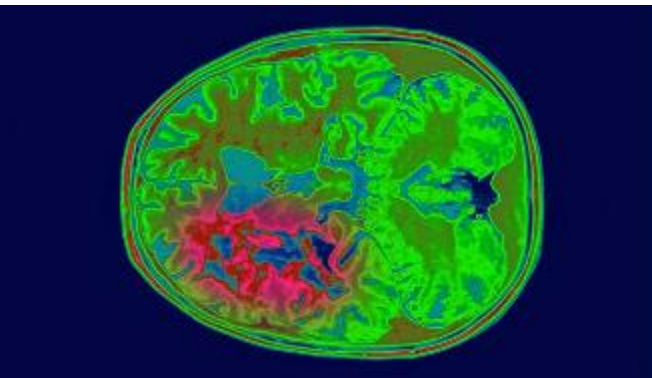


Tirand L. *et al.* J control Release 2006
Tirand L. *et al.* Drug Metab Dispos 2007
Thomas N. *et al.* Photochem Photobiol Sci 2008
Thomas N. *et al.* Photochem Photobiol Sci 2008
Bechet D. *et al.* Trends in Biotechnology 2008
Tirand L. *et al.* Int. J. Radiat. Oncol Biol Phys 2009
Thomas N. *et al.* Biochem Pharm 2010
Béchet D. *et al.* Pharm Res 2010
Couleaud P. *et al.* Nanomedicine 2011
Pernot M. *et al.* Expert Opin. Drug Metab Toxicol 2011
Benachour H. *et al.* Theranostics 2012
Chouikrat R. *et al.* Curr Med Chem 2012
Sève A. *et al.* Photochem Photobiol Sci 2012
Benachour H. *et al.* PLoS One 2012
Truillet C. *et al.* Dalton Trans 2013
Kamarulzaman E. E. *et al.*, Int Mol Sci, 2015
Bechet D. *et al.* Nanomedicine NBM 2015
Kamarulzaman *et al.*, J Biomol Struct Dyn, 2016
Mohd Gazzali *et al.* Tetrahedron, 2017
Thomas *et al.* Int J Nanomed, 2017
Lux *et al.*, Br J Radiol, 2019



Coll. S. Mordon, Lille
Coll. F. Lux, O. Tillement, Lyon

La PDT pour traiter le glioblastome



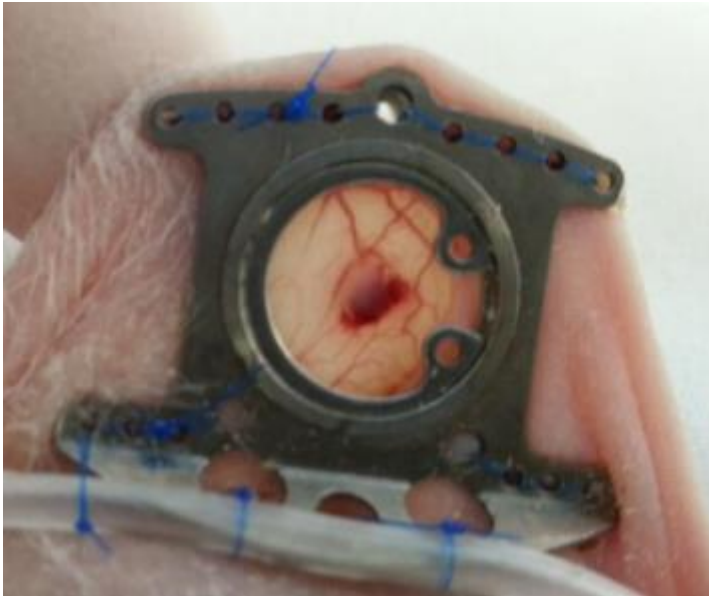
- Synthèse, étude photophysique
- Affinité moléculaire et cellulaire
- Validation tissulaire
- Efficacité tumorale
- Stabilité et biodistribution
- Effet vasculaire

Sélectivité *in vivo*

Modèle: souris nude avec une chambre du pli cutané dorsal

- avec tumeur
- sans tumeur

Matériel: microscope à fluorescence



Sélectivité *in vivo*



Un nouveau composé pour détruire les métastases du cancer de l'ovaire



Schneider R. *et al.* Bioorg. Med. Chem, 2005
Gravier J. *et al.* J. Med. Chem, 2008
Morosini V. *et al.* Photochem Photobiol Sci, 2011
Azaïs H. *et al.* Bulletin du cancer, 2014
Stallivieri *et al.* Curr Med Chem, 2015
Azaïs H. *et al.* Phot Phot, 2015
Azaïs H. *et al.* Int. J Gynecol Cancer, 2016
Mohd Gazzali *et al.* Eur J Pharm Sci, 2016
Azaïs H. *et al.* Gynécologie Obstétrique et Fertilité, 2017
Stallivieri *et al.* Bioorg Med Chem, 2017
Stallivieri *et al.* Bioorg Chem, 2018

Brevet déposé le 21 juillet 2017



Coll. S. Mordon, H. Azaïs, N. Delhem, Lille
Coll. J. Devy, Reims

8-9 novembre 2018 : Translationnelles du Cancéropôle Nord-Ouest « Les cancers de l'ovaire - de la biologie à la clinique »

Premier prix pour la PDT



H. Azais



S. Mordon



N. Delhem

Cancer de l'ovaire

- Chirurgie cytoréductrice macroscopique complète
- Chirurgie cytoréductive complète + chimiothérapie à base de platine

60 % récidive

Hypothèse

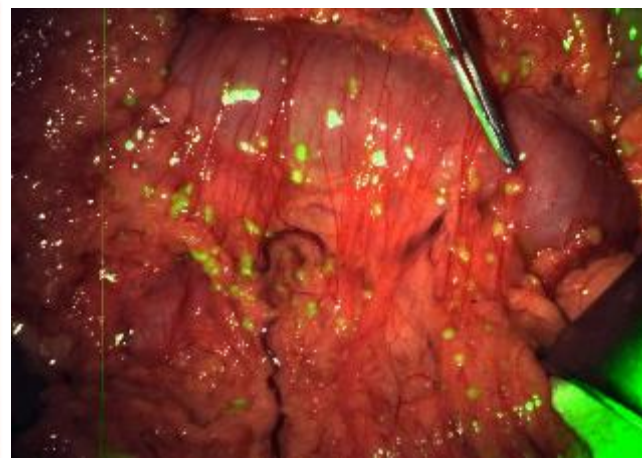
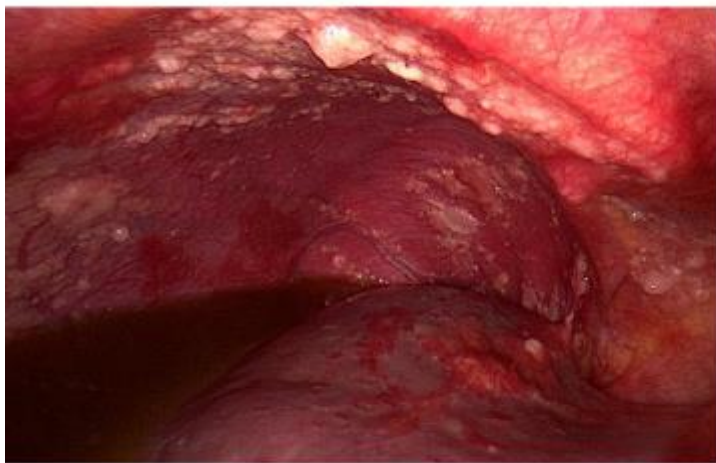
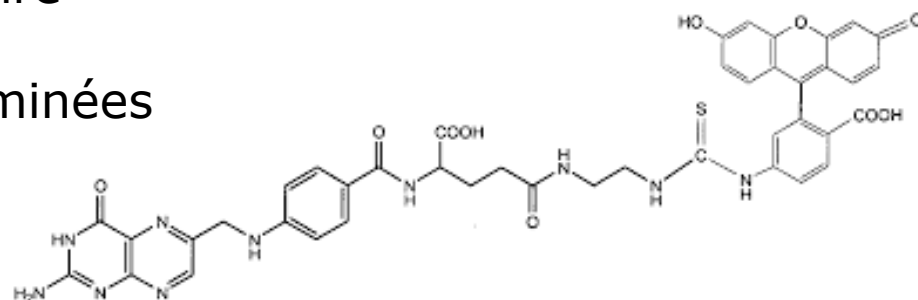
La maladie invisible (métastase péritonéale microscopique) est ignorée pendant la chirurgie.

La chirurgie seule est insuffisante pour contrôler la maladie péritonéale microscopique.

Il existe une place pour une stratégie de traitement locorégionale supplémentaire

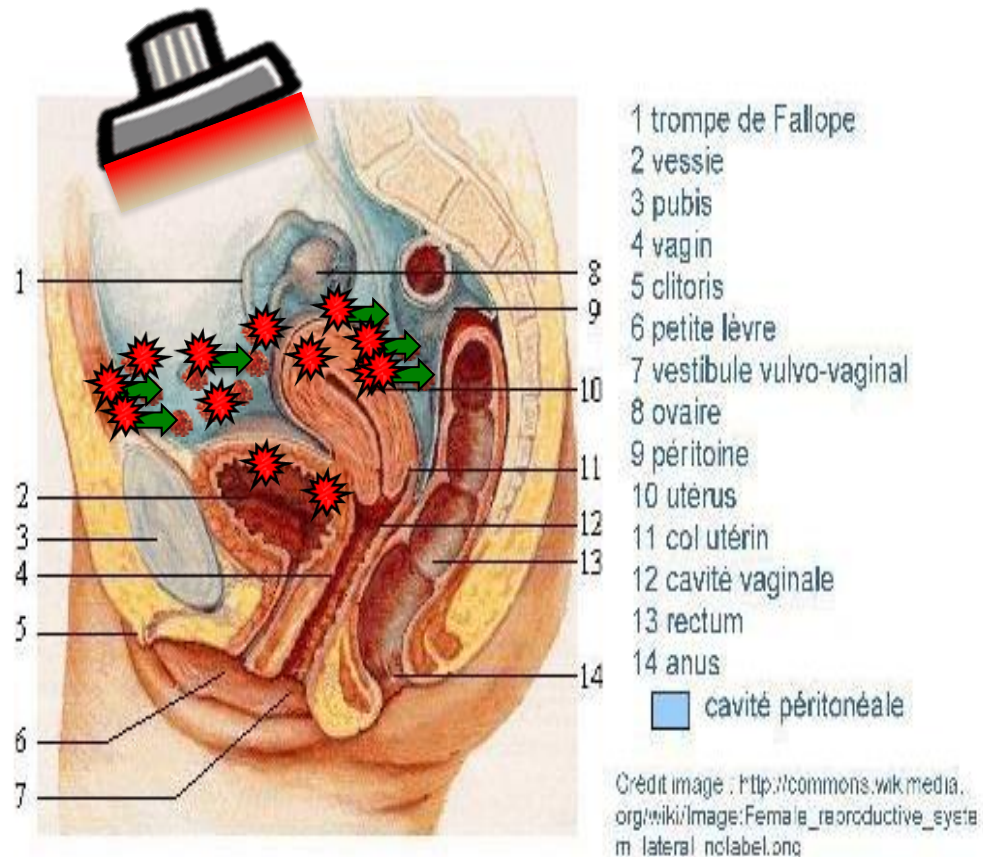
Carcinomes péritonéaux

Evolution naturelle du cancer de l'ovaire
Métastase péritonéale
Lésions superficielles, plates et disséminées



Van Dam et al., *Nature Medicine*, 2011

Carcinomes péritonéaux et PDT



Important de développer une molécule sélective

Limites de la PDT intrapéritonéale

PHOTOSENSIBILISATEUR

Faible tolérance
Complications post-opératoires
Manque de spécificité

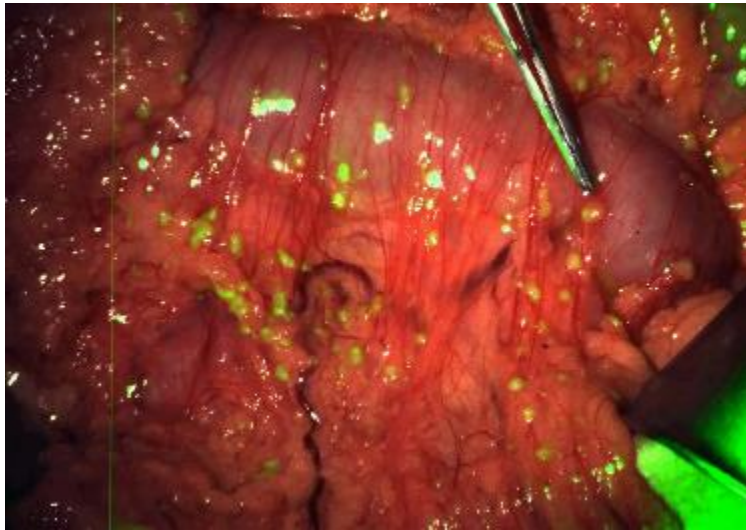
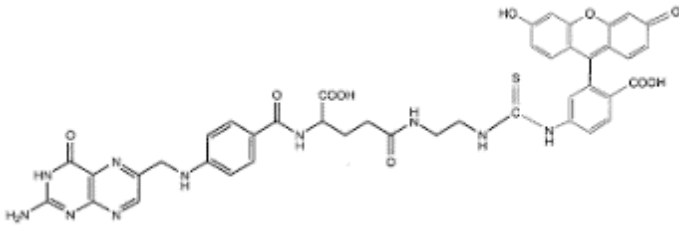


LUMIÈRE

Application homogène?
Dosimétrie ?
Reproductibilité ?

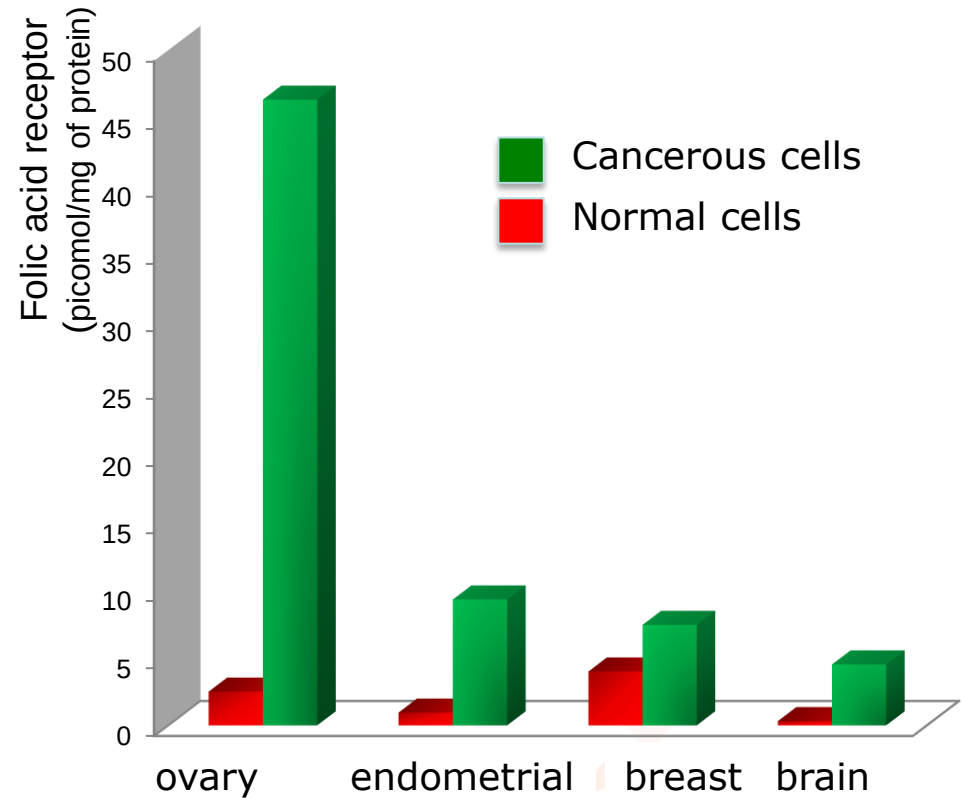
Complexité de la cavité
péritonéale?

Ciblage des carcinomes péritonéales



Van Dam et al., *Nature Medicine*, 2011

Fluorescence detection



PDT et cancer de l'ovaire

ClinicalTrials.gov

Pilot Study on Intra-abdominal Photodynamic **Diagnosis in Peritoneal Carcinosis (Hypericin-PDT)** **Identifier: NCT02840331**

Recruiting First Posted: July 21, 2016

Study Start Date: July 31, 2017

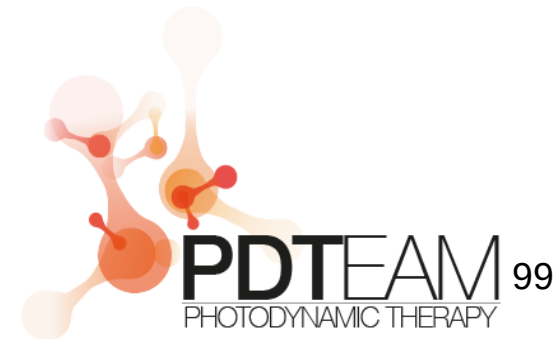
Estimated Primary Completion Date: December 2019

Estimated Study Completion Date: July 2020

Estimated Enrollment: 50 participants

Intervention Model: Single Group

Phase 3

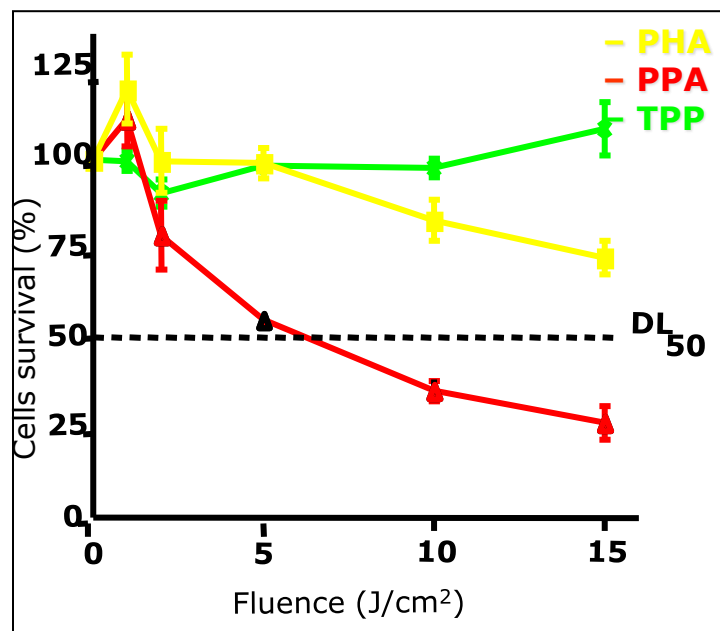


First FA-targeted photosensitizer

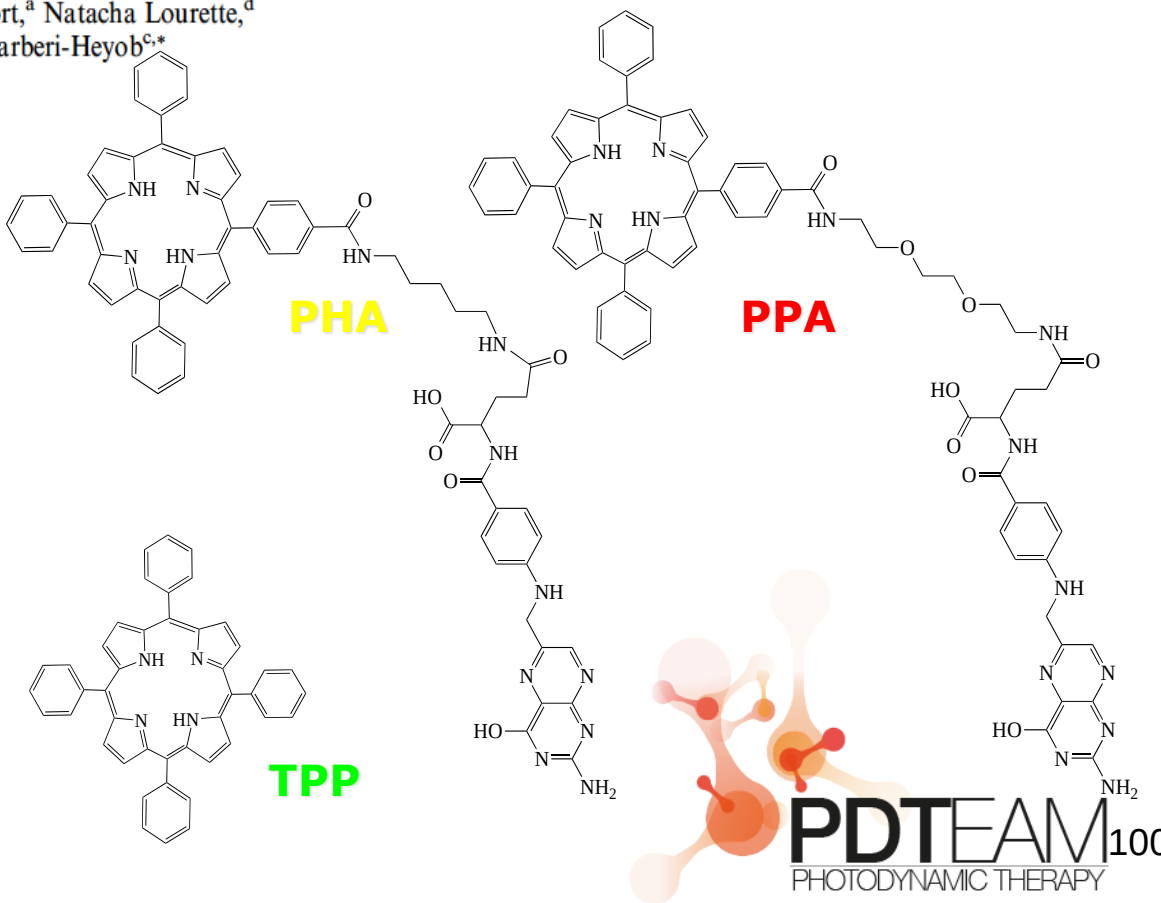
Bioorganic & Medicinal Chemistry 13 (2005) 2799–2808

Design, synthesis, and biological evaluation of folic acid targeted tetraphenylporphyrin as novel photosensitizers for selective photodynamic therapy

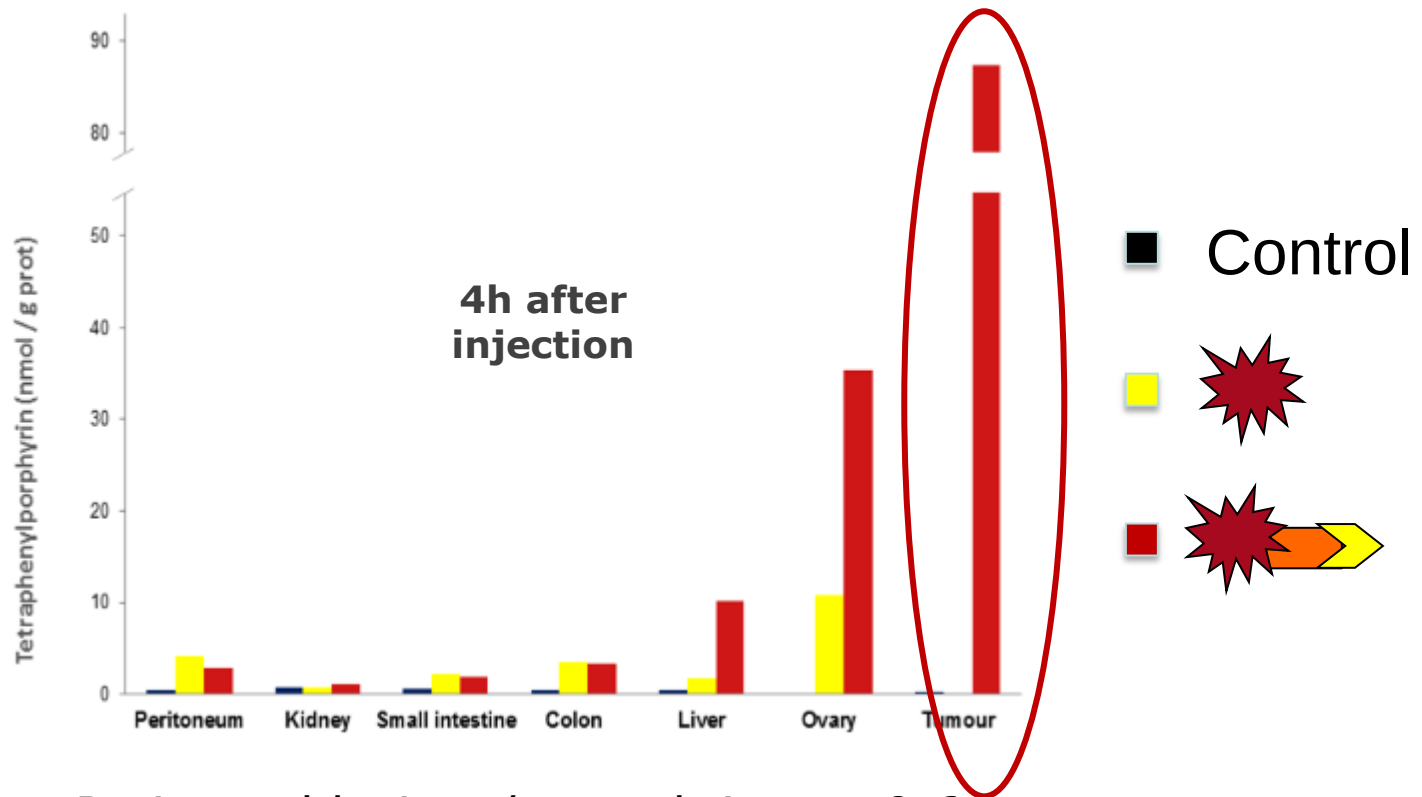
Raphaël Schneider,^{a,*} Frédéric Schmitt,^a Céline Frochot,^b Yves Fort,^a Natacha Lourette,^d François Guillemain,^c Jean-François Müller^d and Muriel Barberi-Heyob^{c,*}



KB cells *in vitro*



Résultats *in vivo*



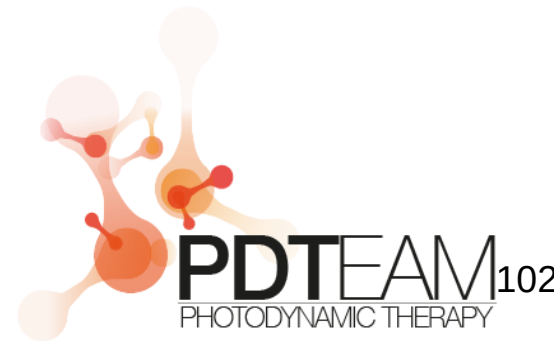
Peritoneal lesions/normal tissue: 9.6

Female Fischer 344 rat

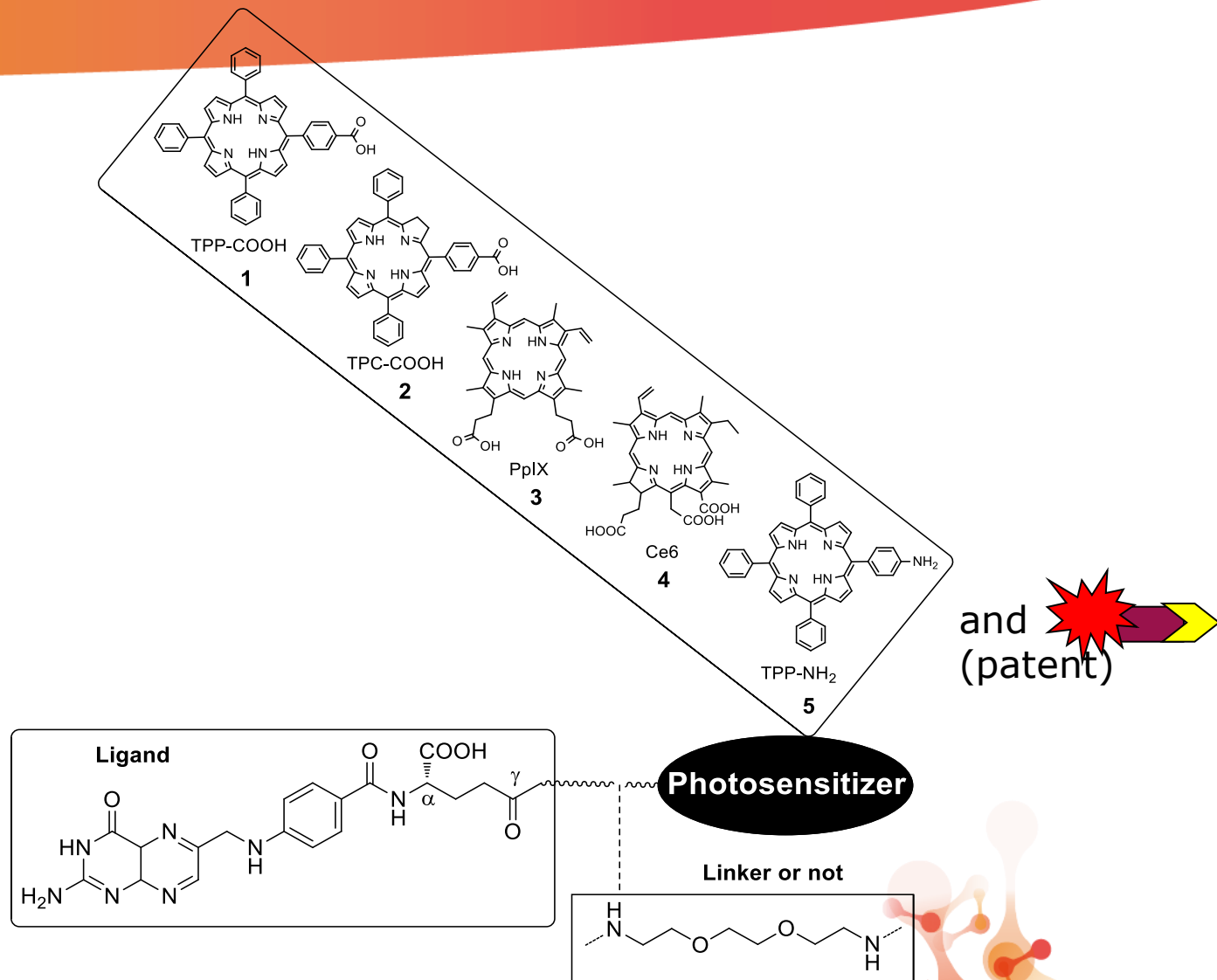
Mais...

- Pas assez fluorescent *in vivo*
- Instabilité de l'acide folique
- Résultat publié

Conception d'un nouveau
photosensibilisateur à l'acide folique



Nouveau photosensibilisateur à base d'acide folique



Stallivieri *et al.* Bioorg Med Chem, 2017

C. Frochot, 2 novembre 2021

Limites de la PDT intrapéritonéale

PHOTOSENSIBILISATEUR

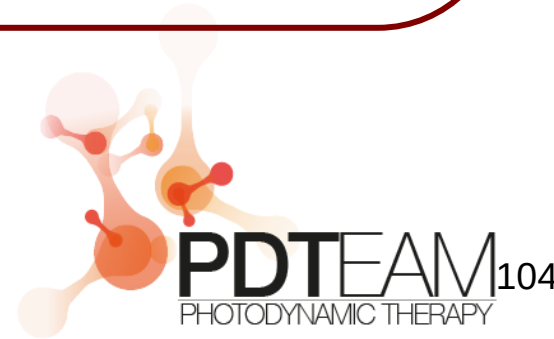
Faible tolérance
Complications post-opératoires
Manque de spécificité



LUMIÈRE

Application homogène?
Dosimétrie ?
Reproductibilité ?

Complexité de la cavité
péritonéale?

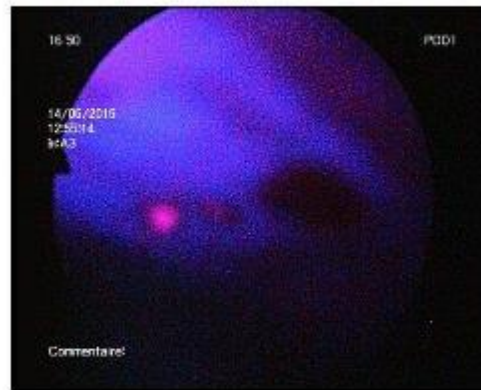
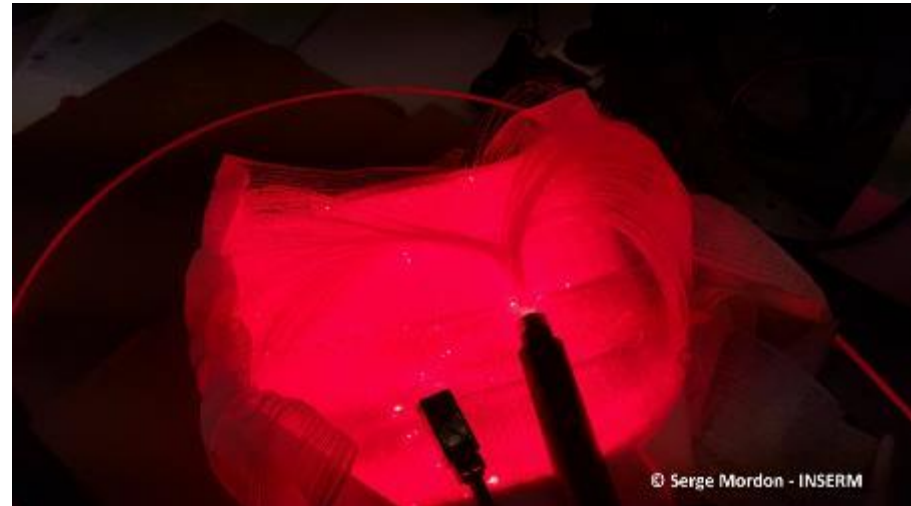


Limites de la PDT intrapéritonéale : solutions

S. Mordon



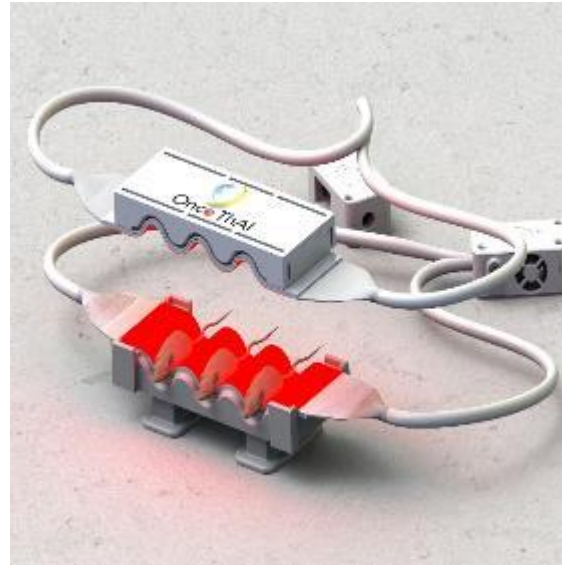
LIGHT



Innovative solution for
illumination

Limites de la PDT intrapéritonéale : solutions

S. Mordon

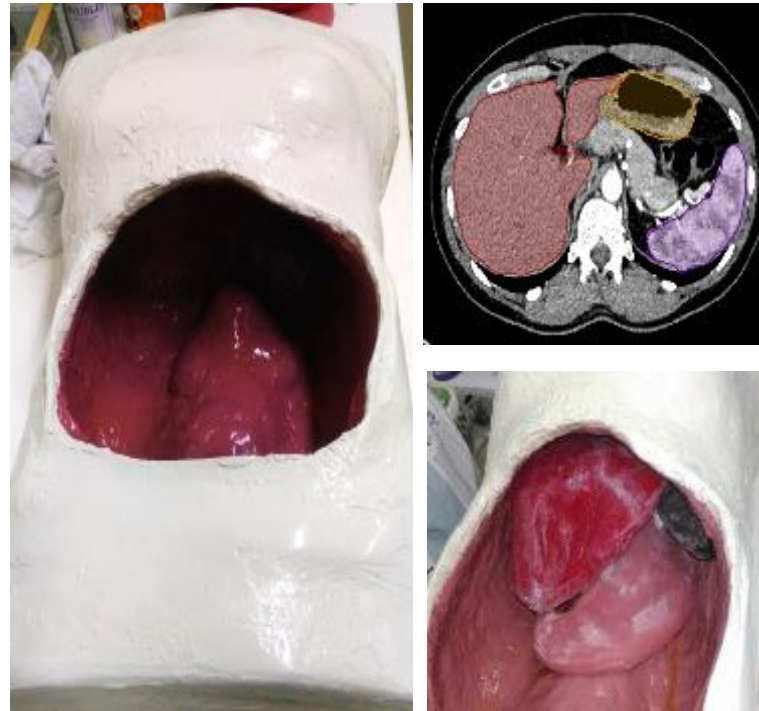


Illumination protocole: 1 min illumination/2 min of pause
(45 min of total illumination) at 672 nm

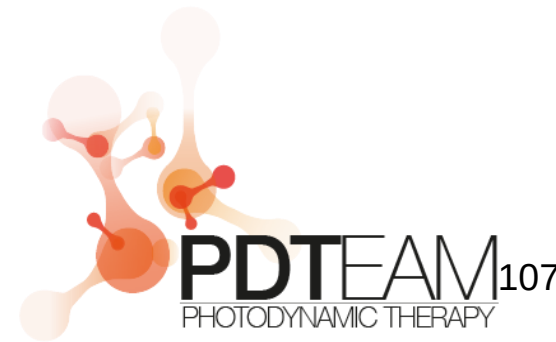


Limites de la PDT intrapéritonéale : solutions

S. Mordon



Phantom of peritoneal cavity → Dosimetry

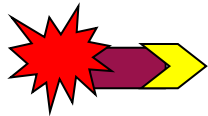


Limites de la PDT intrapéritonéale : solutions

PHOTOSENSITIZER

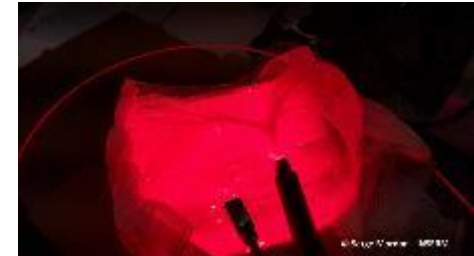
Patented Folic acid targeted photosensitizer

WO2019016397 (A1) January 24th 2019



LIGHT

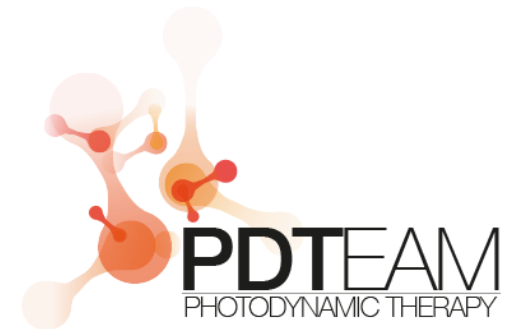
Light emitting fabrics



- GMP synthesis
- Toxicity tests on animals



- Immunologic effects





Comment promouvoir la PDT anti-cancéreuse?

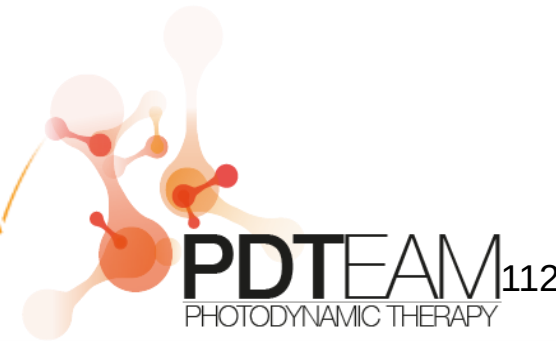


Merci



Benoît, Lorraine, Julien, Vincent, Jean-Philippe, Noé,
Denise, Marlène, Pedro, Marco, Ezatul, Aymeric, Rima,
Aurélie, Ludo, Albert, Amirah, Zahraa, Amina, Mickaël,
Ludivine et tous les étudiants

Merci



Il était une fois...la PDT



Merci pour votre attention