

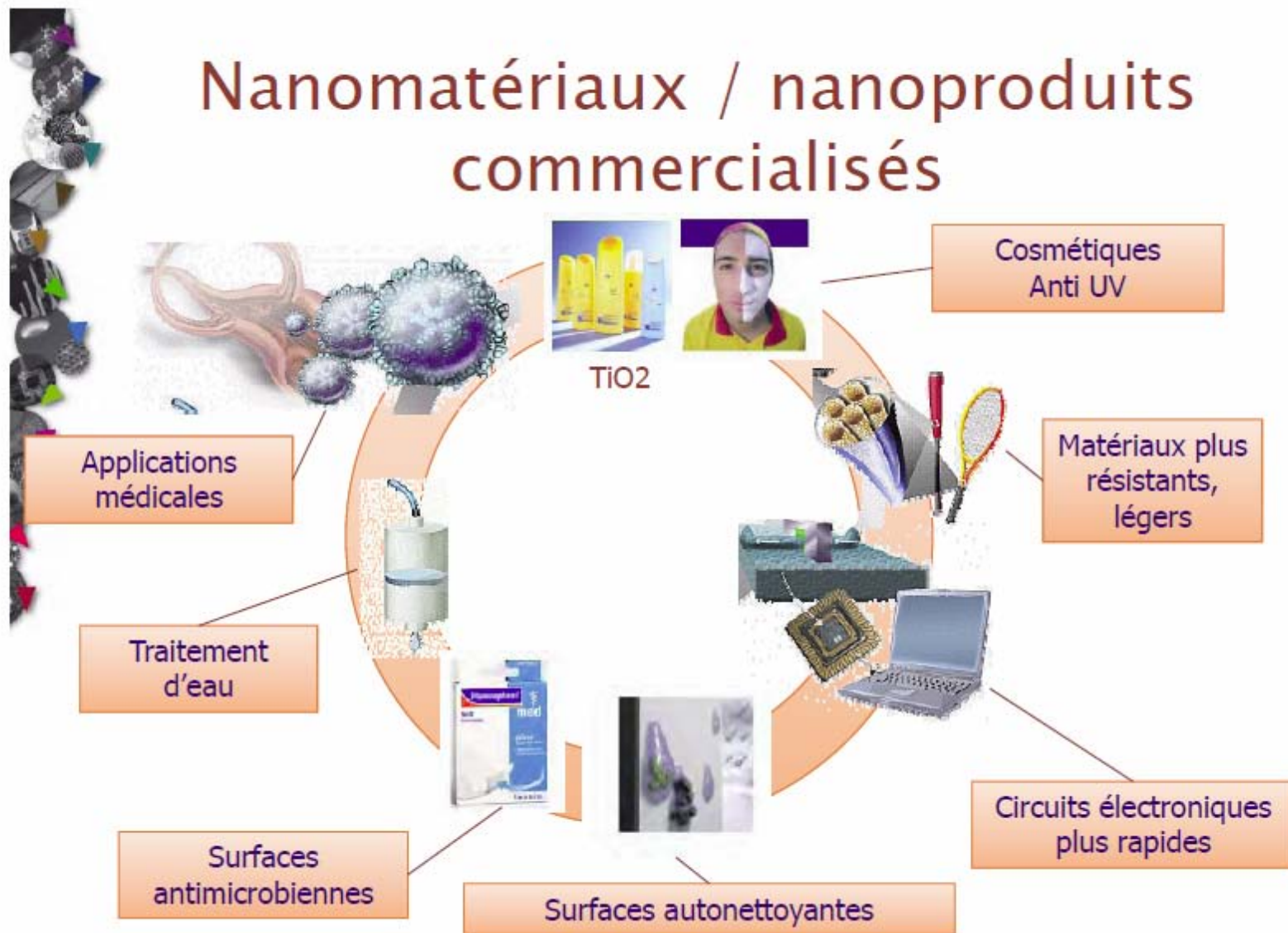
Les nanomédicaments contre le cancer

Céline FROCHOT



Les nanoparticules : marché en évolution

Nanomatériaux / nanoproduits commercialisés



Les nanoparticules : définition (1)

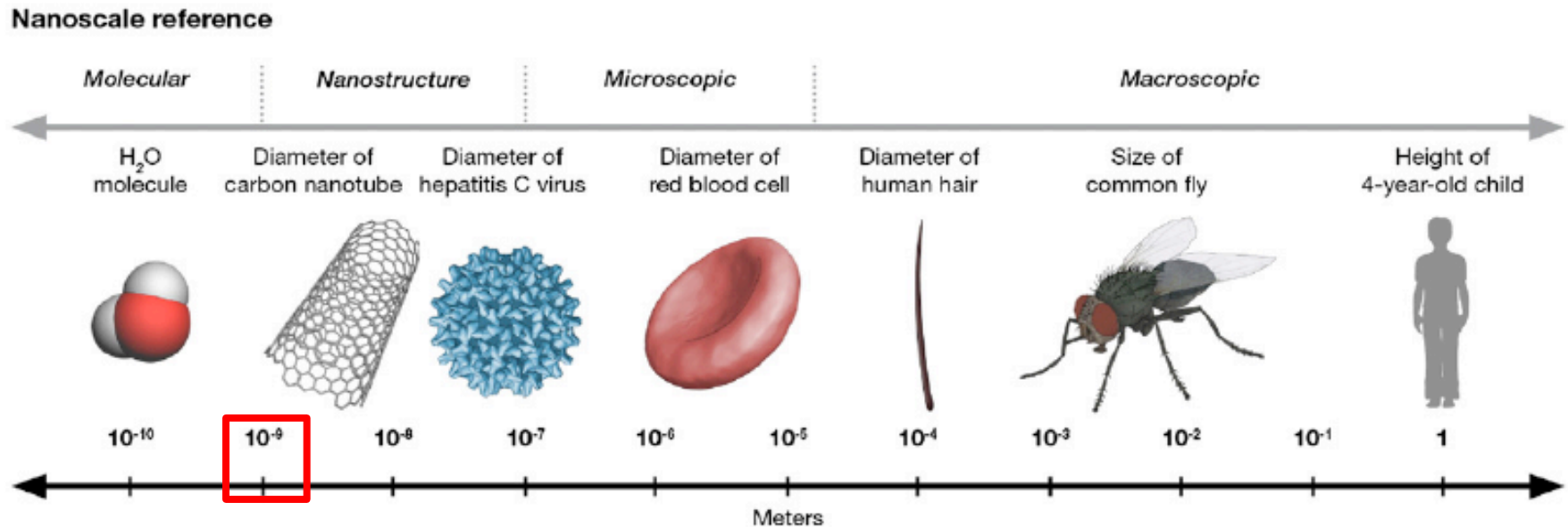


Fig. 1. Demonstrates the size and scale of nanostructures relative to commonly known objects.

Une **nanoparticule** est définie par la norme ISO TS/27687 comme étant un nano-objet dont les trois dimensions sont à l'échelle nanométrique, c'est-à-dire une particule dont le diamètre nominal est inférieur à 100 nm environ.

Les nanoparticules : définition (2)

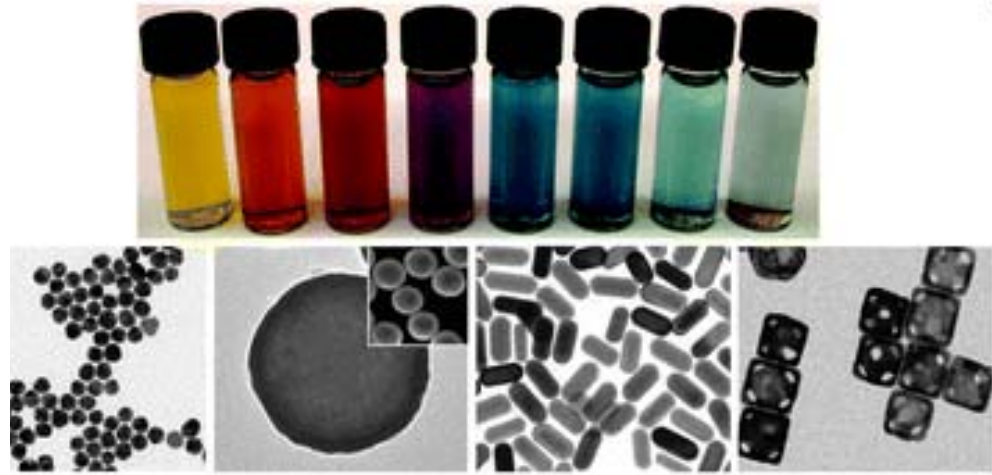
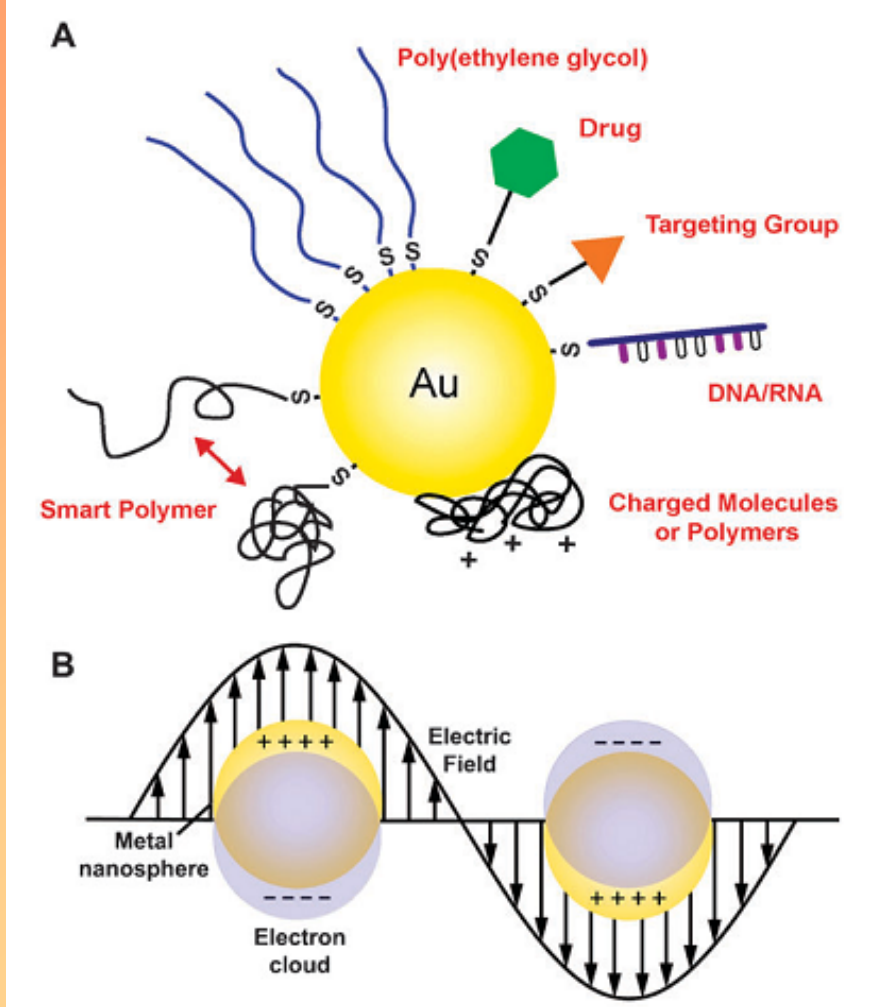


Selon le règlement européen n° 1223/2009, un nanomatériau est “un matériau insoluble ou bio-persistant, fabriqué intentionnellement et se caractérisant par une ou plusieurs dimensions externes, ou une structure interne, sur une échelle de 1 à 100 nanomètres”.

Pourquoi les nanoparticules sont elles spéciales?

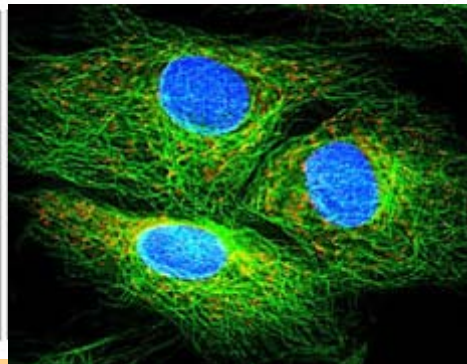
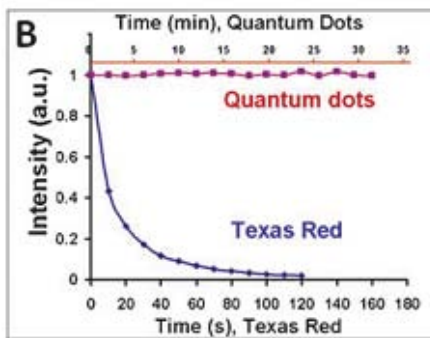
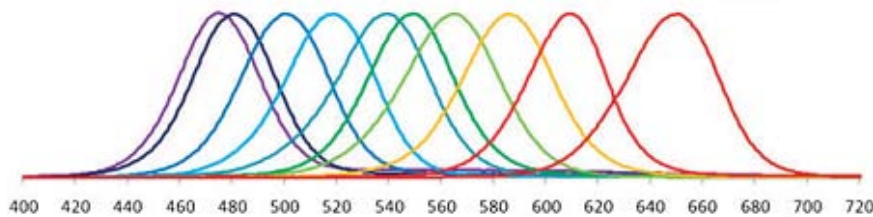
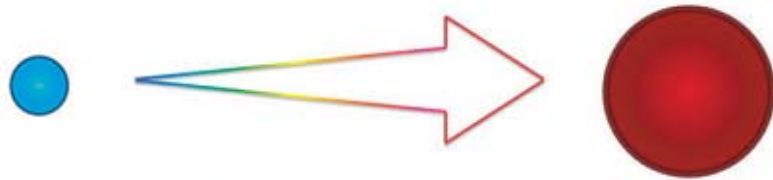
- contrairement aux particules plus grosses, **une grande partie des atomes qui les composent se trouvent en surface : potentiellement beaucoup plus réactives** (rapport surface/volume élevé)
- **leurs propriétés physiques peuvent différer significativement de celles des grosses particules du même matériau** (effets quantiques particuliers)

Nouvelles propriétés à l'échelle nanométrique

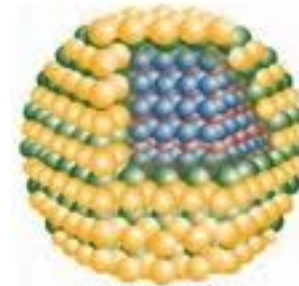


Nouvelles propriétés optiques :
Nanoparticules d'or
Effet plasmon

Nouvelles propriétés à l'échelle nanométrique



What is a quantum dot?

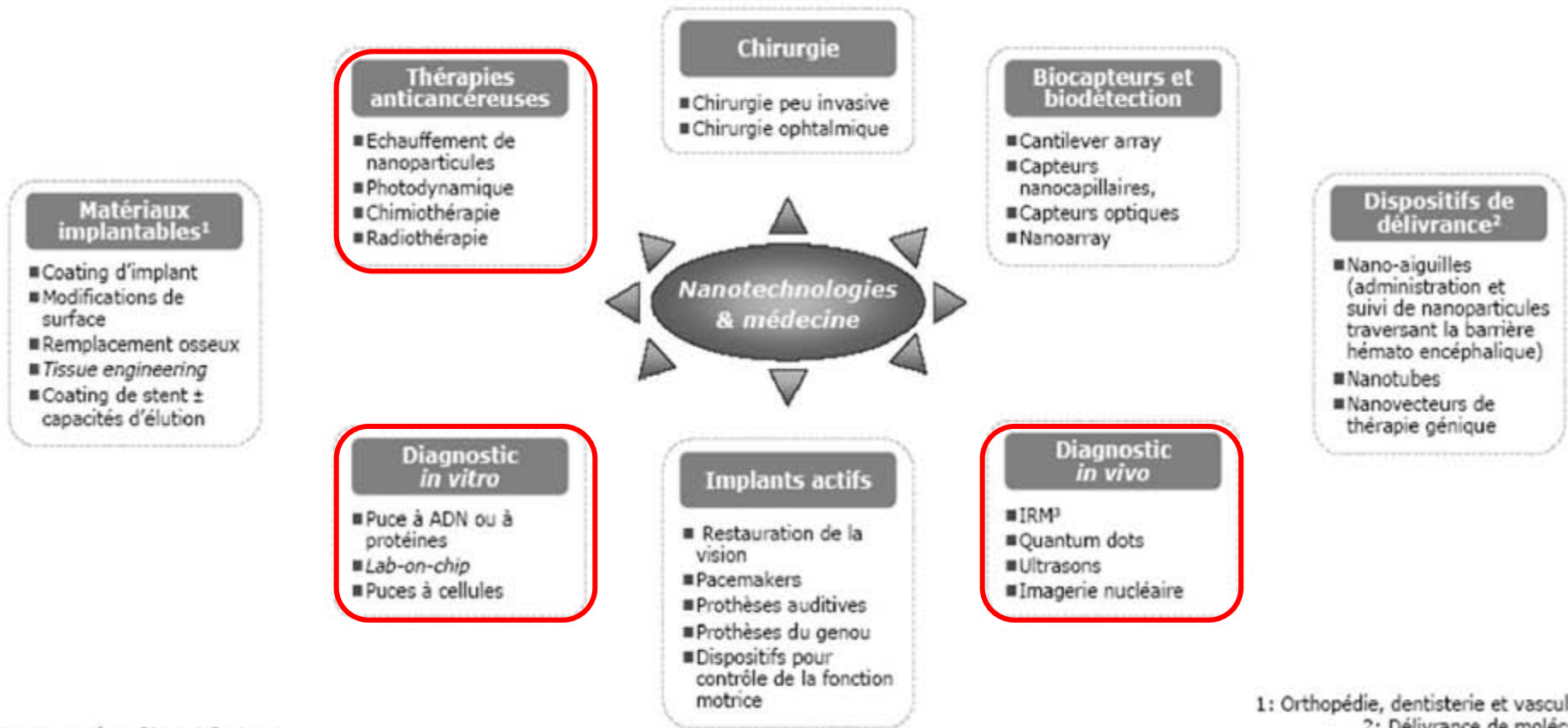


Core-Shell EviDot

- Nanocrystals
- 2-10 nm diameter
- semiconductors

Nouvelles propriétés optiques :
Quantum dots

Intérêt des nanotechnologies pour la médecine : applications médicales



1: Orthopédie, dentisterie et vasculaire
2: Délivrance de molécules
3: Imagerie par résonance magnétique

Source: analyse Bionest Partners

Rêve ou réalité?

Table 3
FDA-approved drug products in nanometer size range.

	Drug name	Generic Name	Company	Indication	Route of administration	Approved date
Liposomal platforms	Doxil	Doxorubicin HCl Liposome Injection	Ortho Biotech Products, LP	Antineoplastic	i.v.	17-Nov-95
	Abelcet	Amphotericin B Lipid Complex Injection	Enzon Pharmaceuticals	Antifungal	i.v.	20-Nov-95
	DaunoXome	Daunorubicin citrate liposome Injection	Diatos	Antineoplastic	i.v.	8-Apr-96
	Amphotec	Amphotericin B Cholesteryl Sulfate Injection	Three Rivers Pharmaceuticals	Antifungal	i.v.	22-Nov-96
	Ambisome	Amphotericin B Liposome Injection	Astellas Pharma US, Inc.	Antifungal	i.v.	11-Aug-97
	Depocyt	Cytarabine Liposome Injection	Enzon Pharmaceuticals	Lymphomatous meningitis	i.t.	1-Apr-99
	Visudyne	Verteporfin for Injection	Novartis	Photodynamic therapy for aged-related macular degeneration	i.v.	12-Apr-00
Nanocrystal platforms	Rapamune	Sirolimus	Wyeth	Immunosuppressant	Oral	22-Aug-02
	Emend	Aprepitant	Merck & Co., Inc.	Antiemetic	Oral	26-Mar-03
	TriCor	Fenofibrate	Abbott Laboratories	Hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia	Oral	5-Nov-04
	Triglide	Fenofibrate	Sciele Pharma, Inc.	Hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia	Oral	7-May-05
	Megace ES	Megestrol acetate	Strativa Pharmaceuticals, subsidiary of Par Pharmaceutical, Inc.	Anorexia, cachexia, or an unexplained significant weight loss in AIDS patients	Oral	5-Jul-05
Other platforms	Oncaspar	pegaspargase; pegylated L-asparaginase	Enzon Pharmaceuticals	acute lymphoblastic leukemia	IM or IV	1-Feb-94
	Estrasorb	estradiol topical emulsion	Graceway Pharmaceuticals, LLC	Vasomotor symptoms associated with the menopause	Transdermal	9-Oct-03
	Abraxane	paclitaxel albumin-bound particles for injectable suspension	Abraxis Oncology	Metastatic breast cancer	i.v.	7-Jan-05
	Feridex	ferumoxides injectable solution (superparamagnetic iron oxide)	Bayer HealthCare Pharmaceuticals	MRI Contrast Agent	i.v.	

Source: Zolnik and Sadrieh, 2009.

FDA : US Food and Drug Administration

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

Intérêt des nanotechnologies pour la médecine

Diagnostique

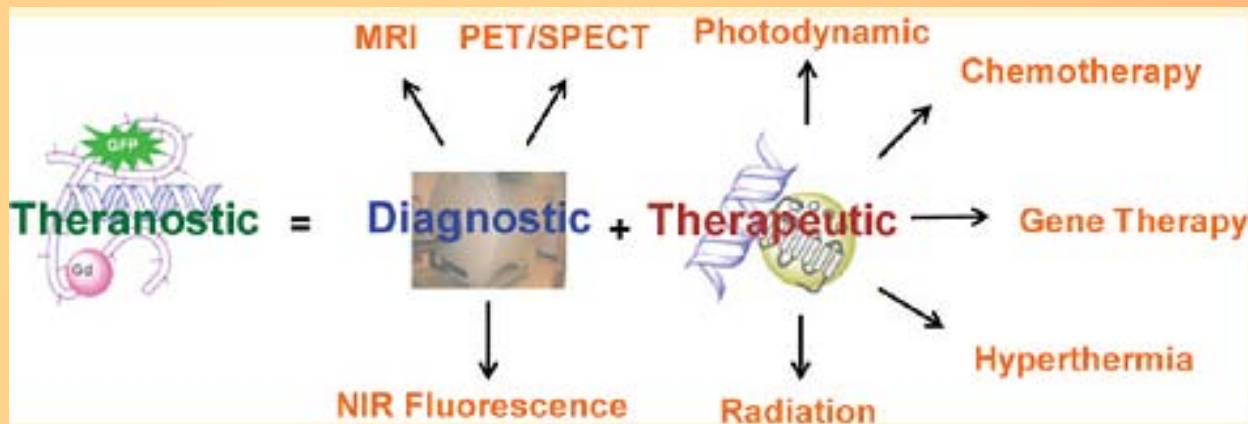
Thérapeutique

Ciblage
Sélectivité

Agent
thérapeutique

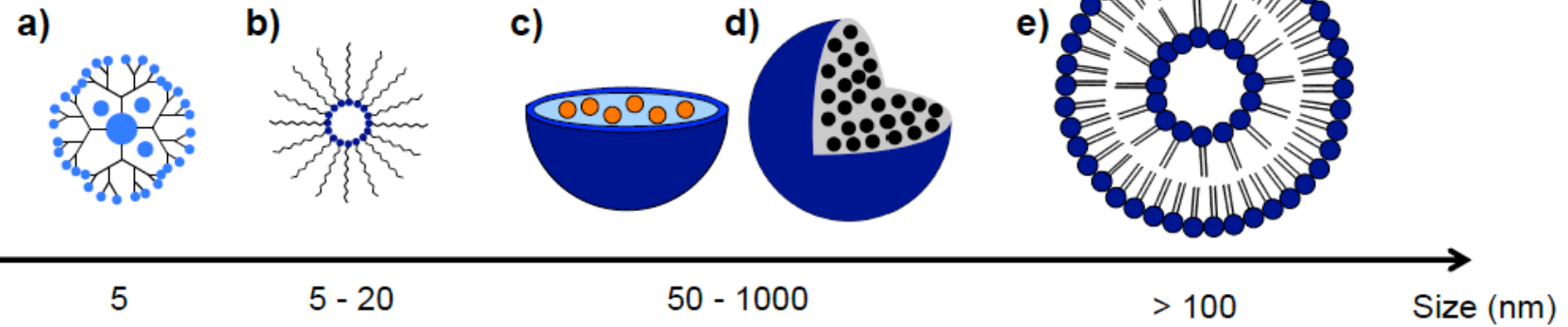
Transport de
médicaments

Diagnostic + thérapie = théranostique

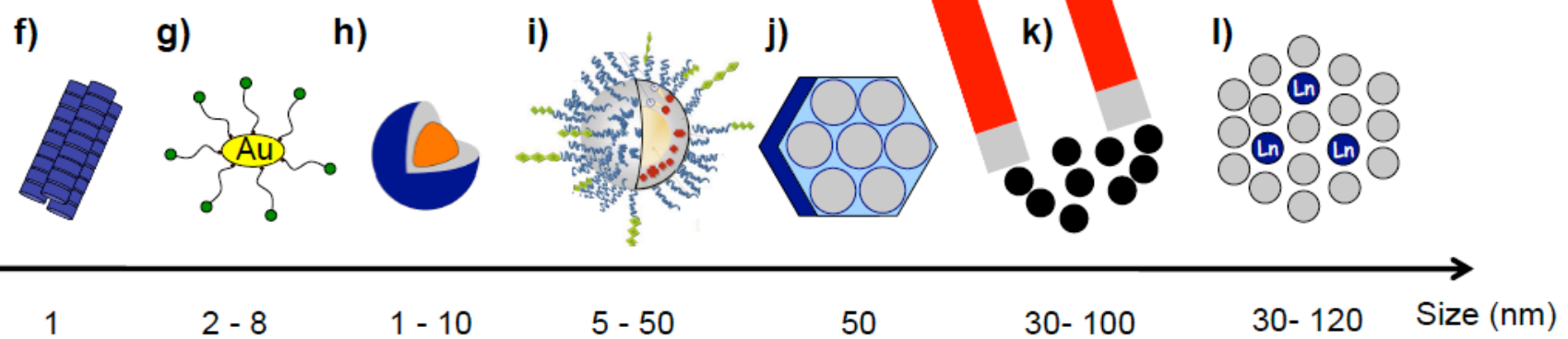


Différents types de nanoparticules

organiques

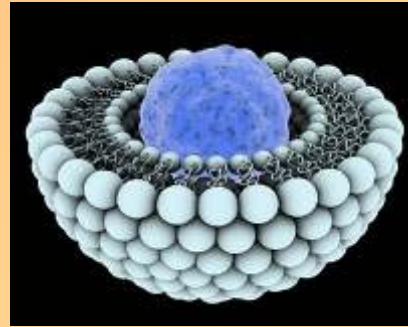


inorganiques



Particules pour la biologie : 2 concepts

- Nano-Capsules

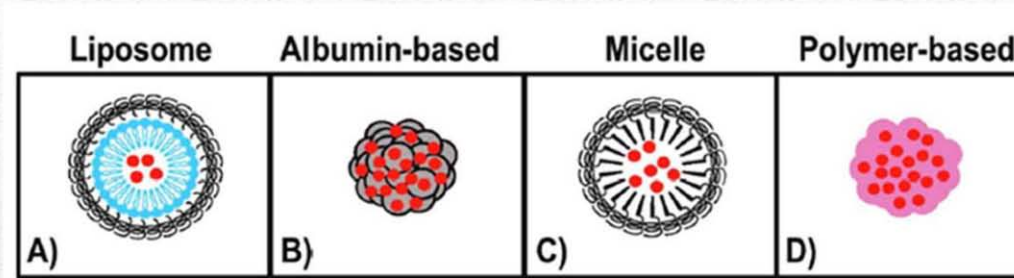


- Nanoparticules hybrides solides



Particules pour la biologie : 1^{ère} génération

1^{ère} génération



Inconvénient :

opsonisation

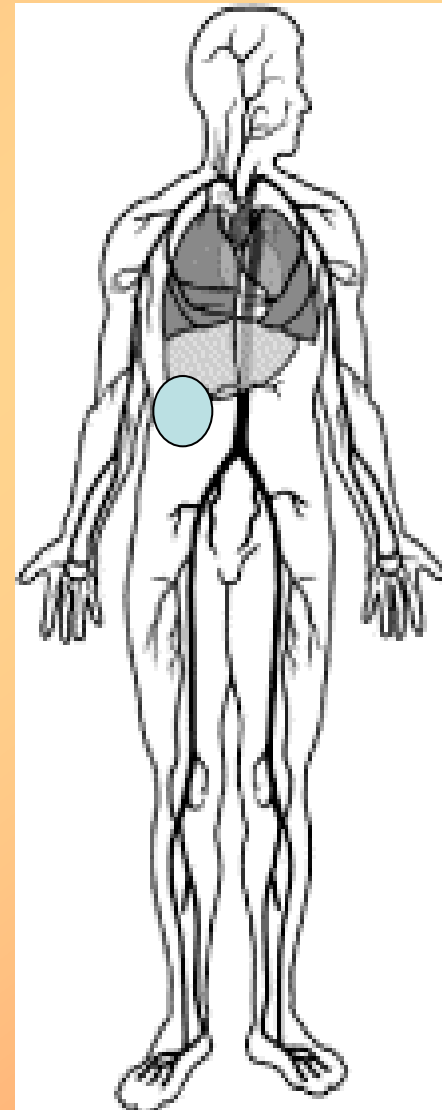
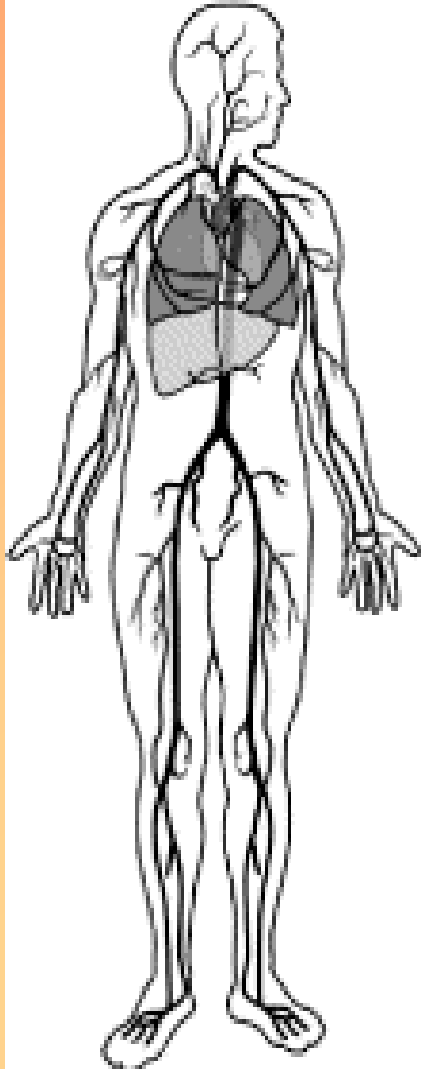


dégradation hépatique

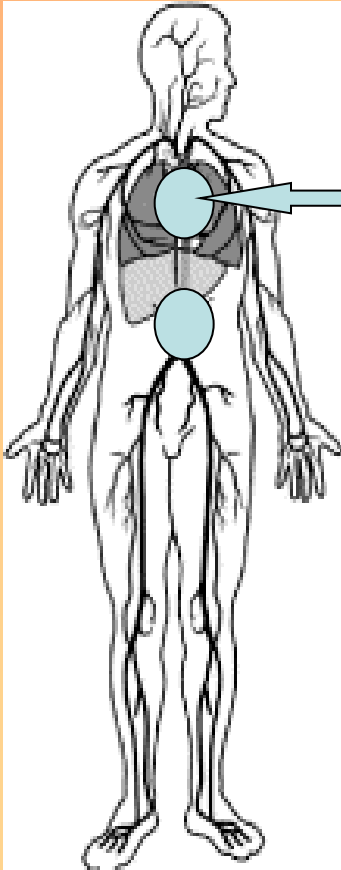
Avantage :

ciblage hépatique

Opsonisation?



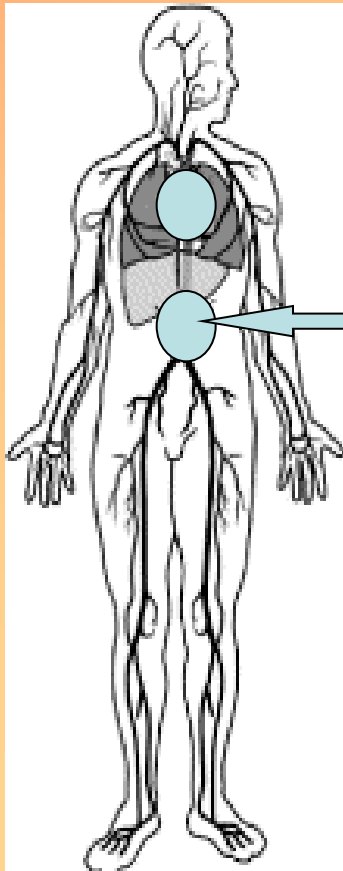
Opsonisation?



Poumon : «effet « filtre » »

Origine des embollies

Opsonisation?

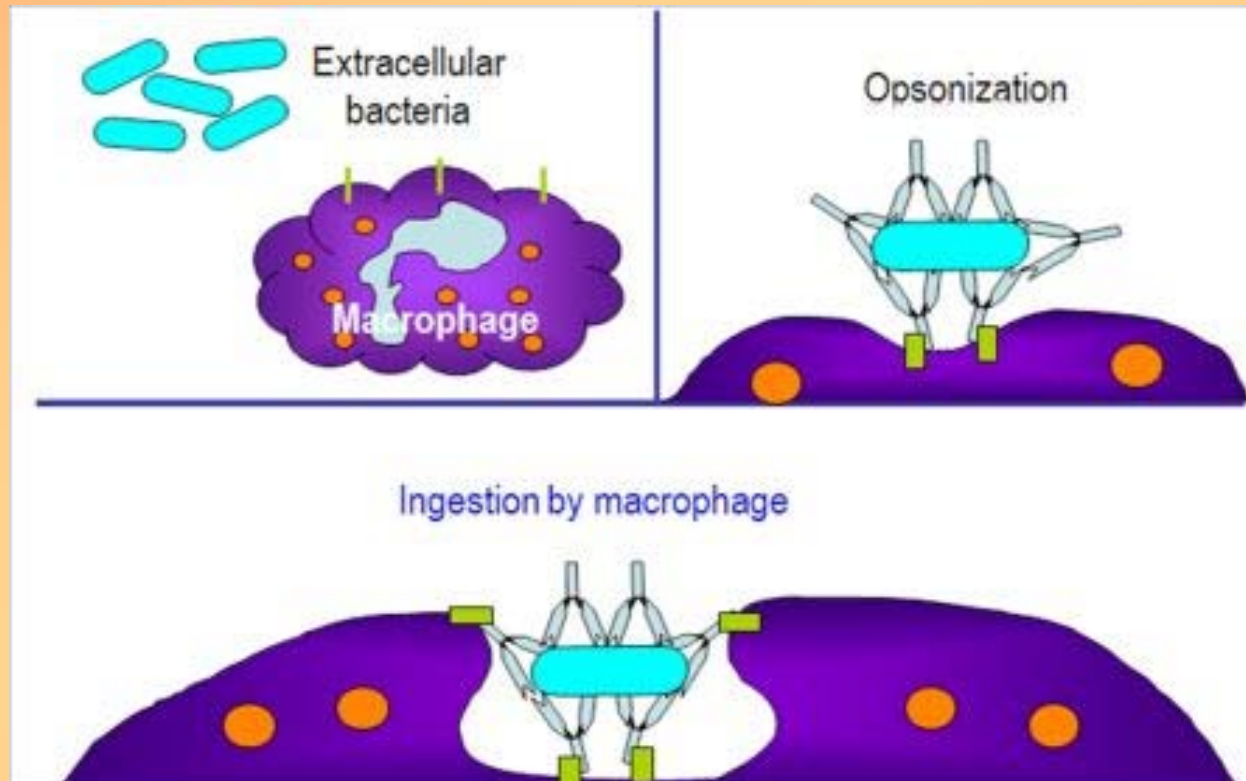


Foie : système réticulo-endothélial

Dispositif de purification

Opsonisation

Processus biochimique par lequel une molécule (dite opsonine) recouvre la membrane d'une cellule cible (une bactérie ou une cellule du corps infectée par un pathogène) pour **favoriser sa phagocytose** par une cellule dotée de récepteurs pour les opsonines



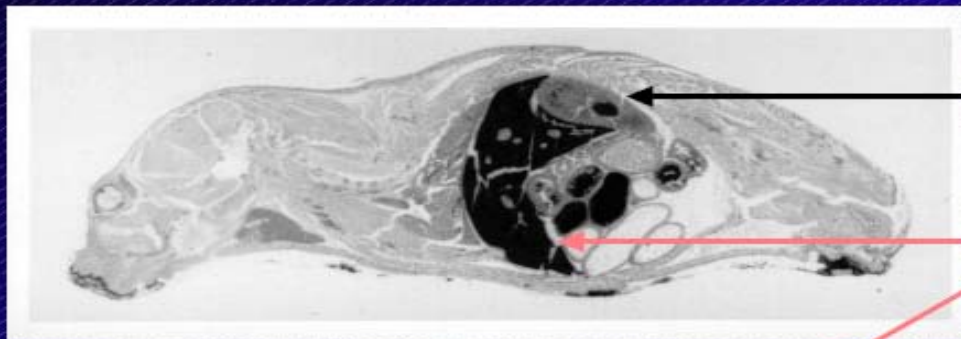


L'opsonisation : avantages

Produits commerciaux à base de nanoparticules d'oxyde de fer (Endorem, Sinerem)

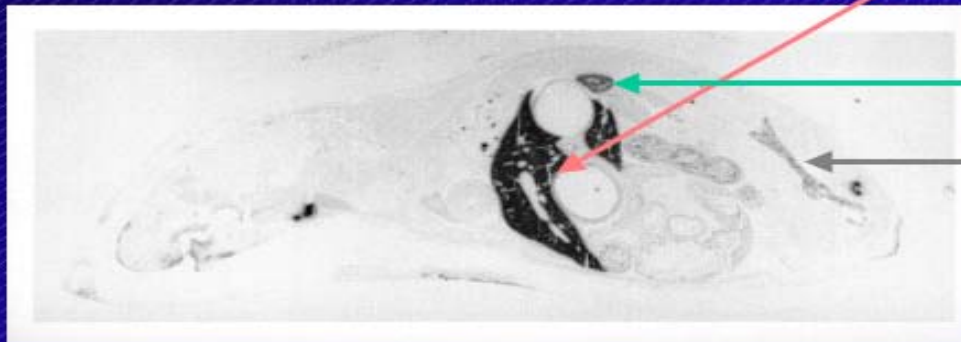
Voie intraveineuse *ciblage hépato-splénique*

L. Grislain et al, Int. J Pharm., 1983



Reins

Foie



Rate

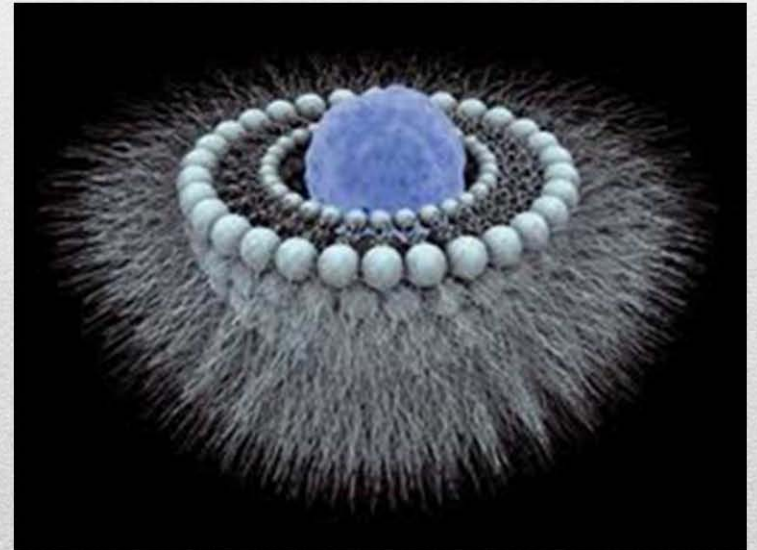
Moelle

Comment cibler d'autres organes que le foie?

Nanoparticules de 2^{ème} génération : furtives

Polyéthylène Glycol (PEG) :

- Evite fixation des opsonines
- Augmente $\frac{1}{2}$ vie



Décoration pour éviter la clearance par le système réticulo endothélial

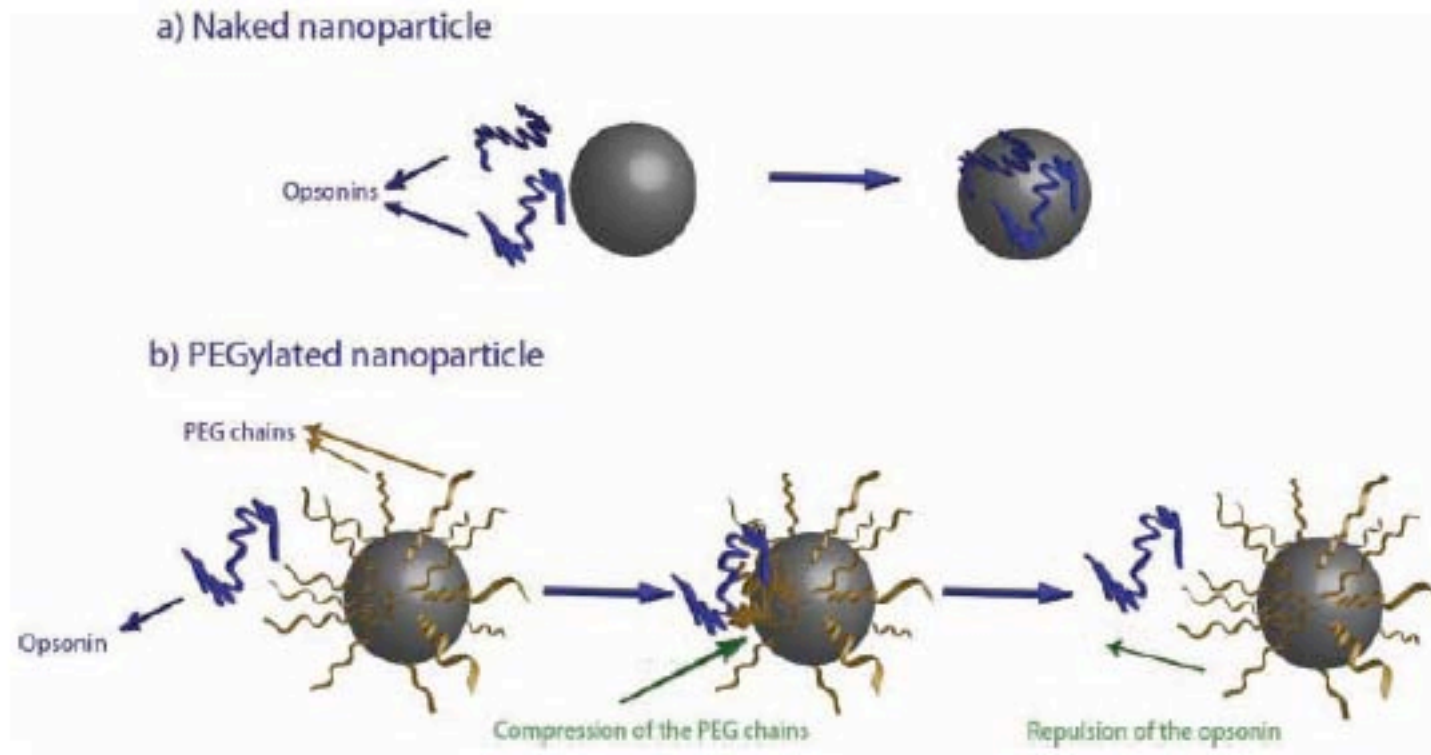
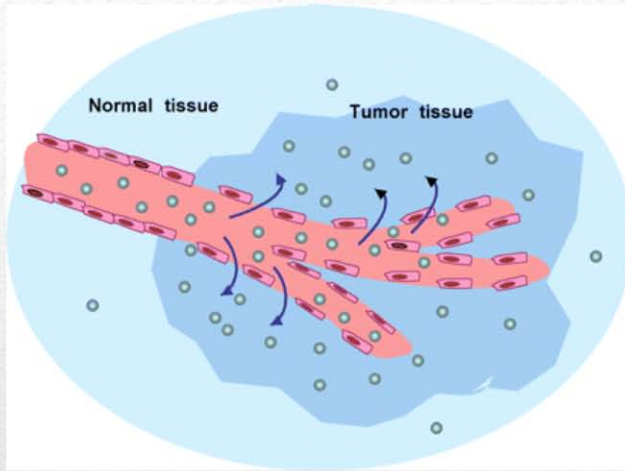


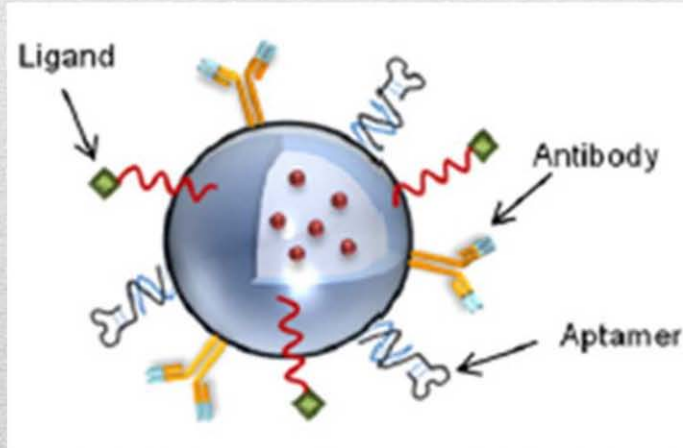
Figure 5. Representation of how PEGylation avoids clearance of NPs by the RES.

Nanoparticules pour la biologie : 3^{ème} génération

3^{ème} génération : Têtes chercheuses



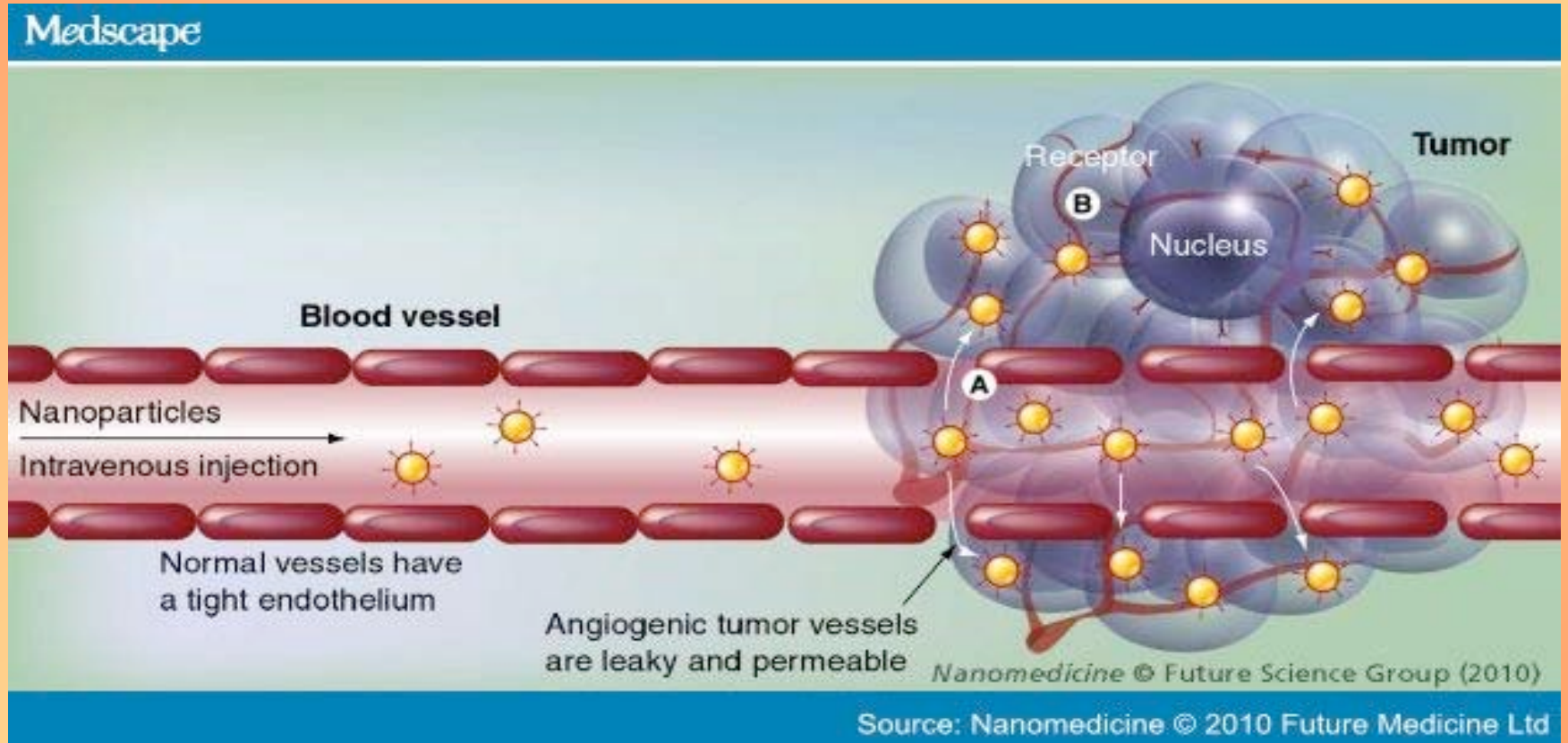
Ciblage passif : effet EPR
(enhanced permeability and retention)



Ciblage actif : par recherche
spécifique de la cible !

Comment cibler une zone?

Ciblage passif : effet EPR
EPR = Enhanced Permeation Retention

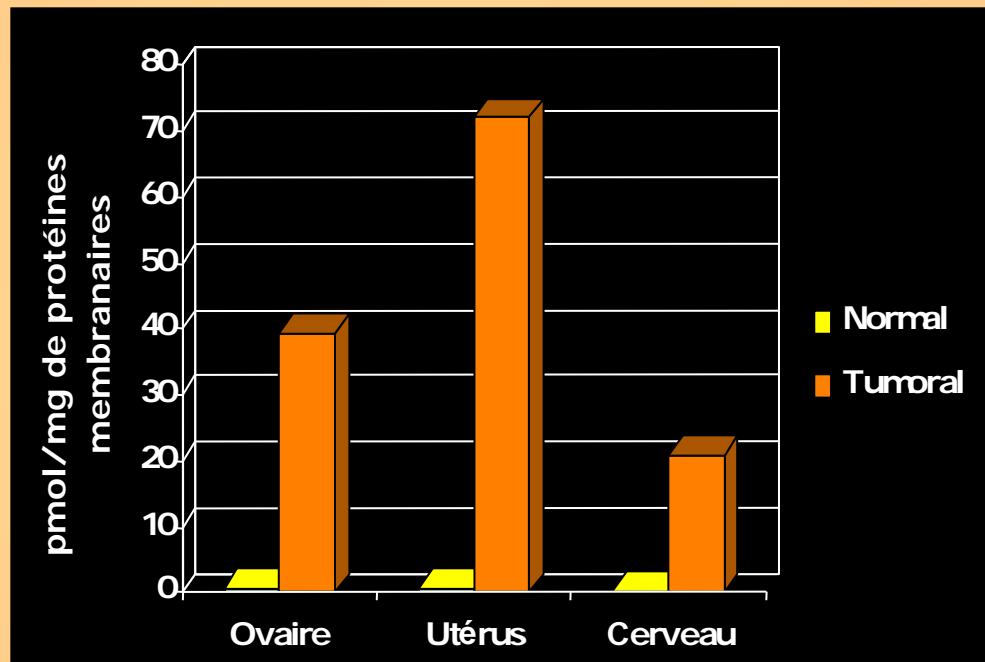


Comment cibler une zone?

Ciblage actif : l'adressage

Table 1. Common targets in tumors for active targeting with NPs.^[69-72]

Angiogenesis-associated targets	Cell proliferation markers
Vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors ^[69,71]	Human epidermal growth receptors (HER): ^[69,72] TGF- α , EGF-R
$\alpha_v\beta_3$ -Integrin cell adhesion receptors ^[69-70,71]	Transferrin receptors ^[69,72]
Vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) ^[69,71]	Folate receptors ^[69,72]
Matrix metalloproteinases ^[69]	Lectin receptors ^[72]



De la malette du petit chimiste...



Aux applications biologiques

Nanoparticule idéale?

Choix de la cible

design

- composition
- taille
- décoration
- loading
- ciblage

Choix de l'action :
Traiter? Voir? Traiter
et voir?

- stabilité
- toxicité
- devenir



Dendrimères

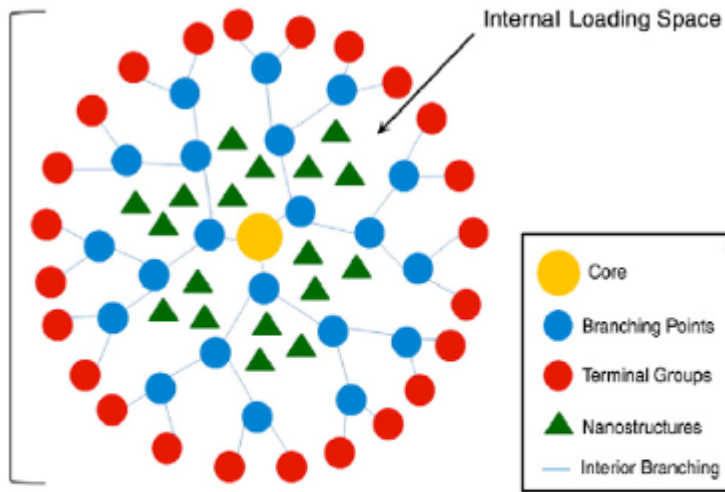


Fig. 6. This is a schematic of a third-generation (three shells, G3) dendrimer. Dendrimers can range from 1 to 10 nm, depending on the number of generations and properties of the terminal groups. The core can be composed of polymers and other nanoparticles and dendrimers. There is space within the dendrimer to load molecular cargo or other nanostructures. The terminal groups provide the surface functionalities and can include dyes, markers, and target directing groups.

Kateb et al., *neuroImage*, 2011, 54, 106-124

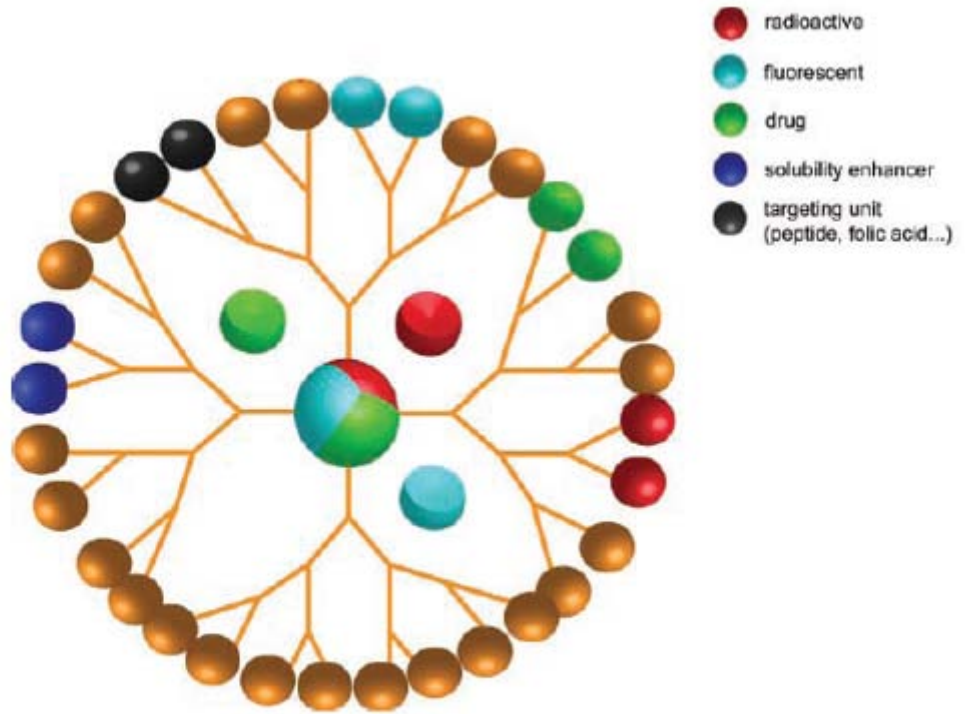


Figure 10. Multifunctional dendritic carrier capable of acting as both an imaging and therapeutic agent.

Barreto et al., *Adv. Mater*, 2011, 23, 18-40

Nanoparticules de type polymère

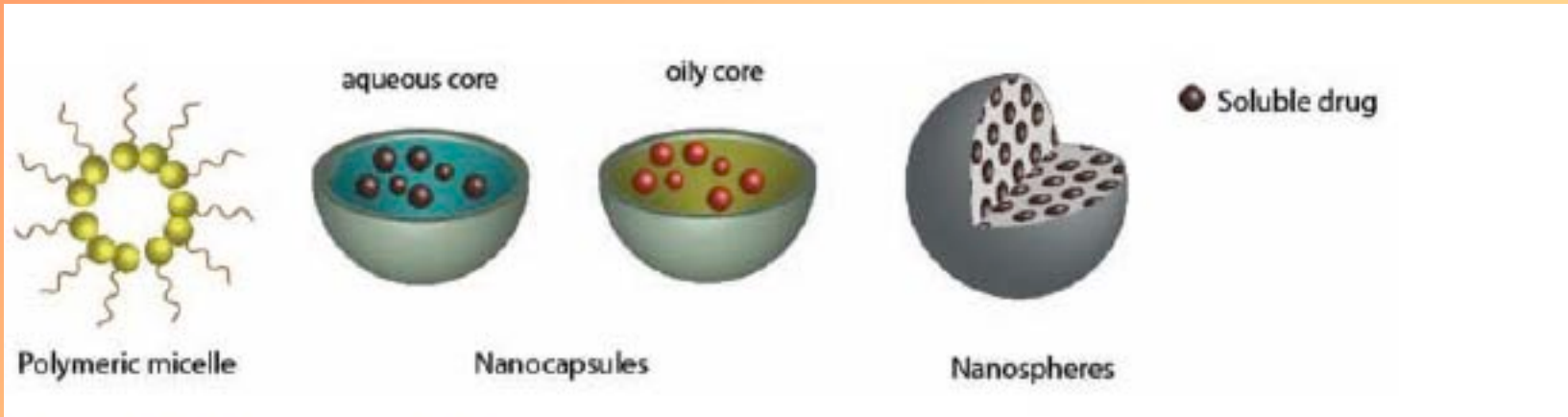
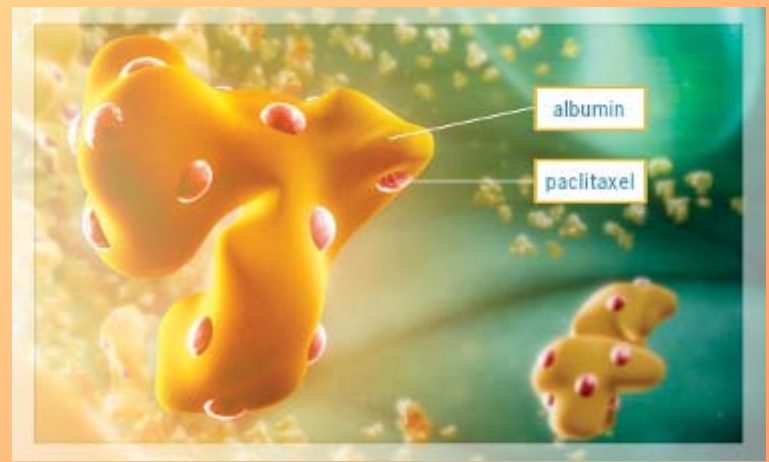


Figure 8. Main types of polymeric NPs.

Polymère naturel :
albumine

Abraxane[®]
for Injectable Suspension
(paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension)
(albumin-bound)

Please see full Prescribing Information, including Boxed WARNING, CONTRAINDICATIONS, WARNINGS AND PRECAUTIONS, and ADVERSE REACTIONS.



Liposomes

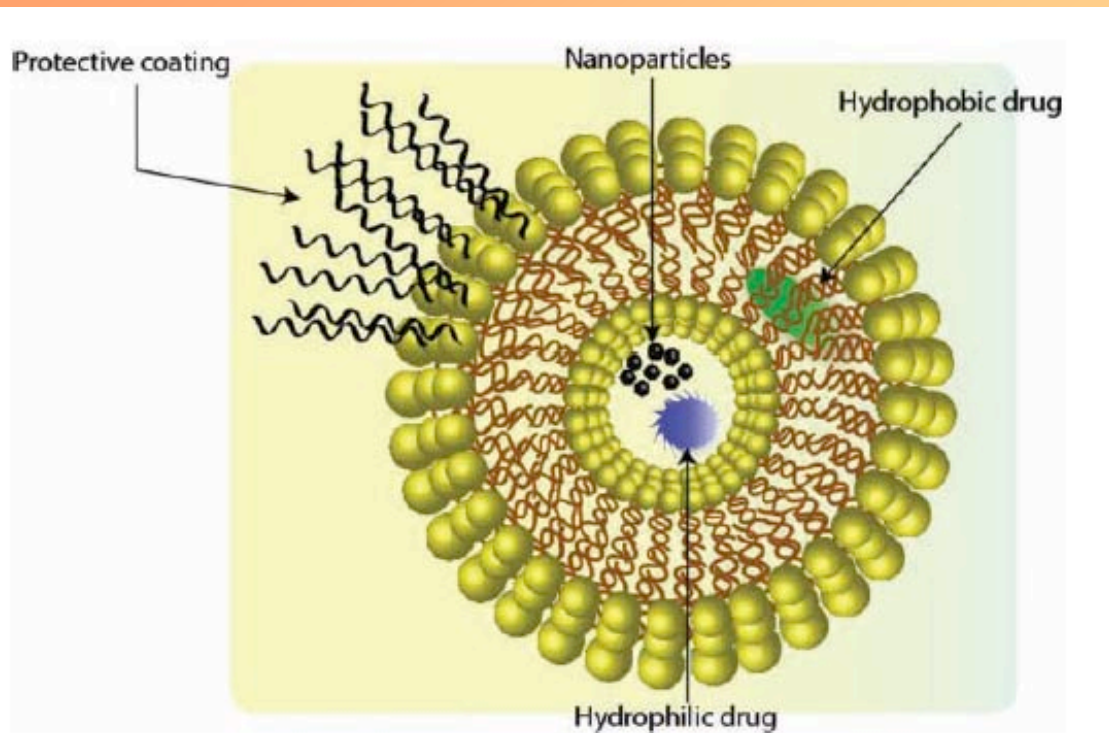
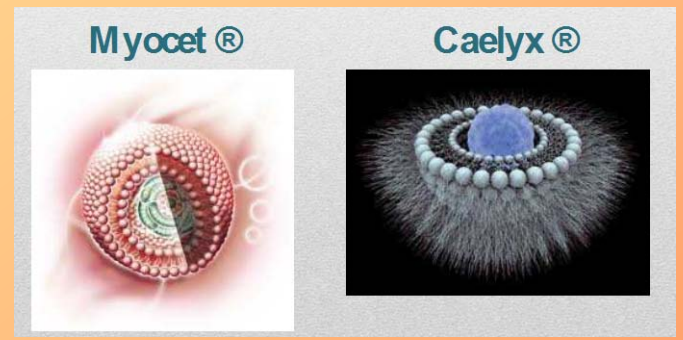
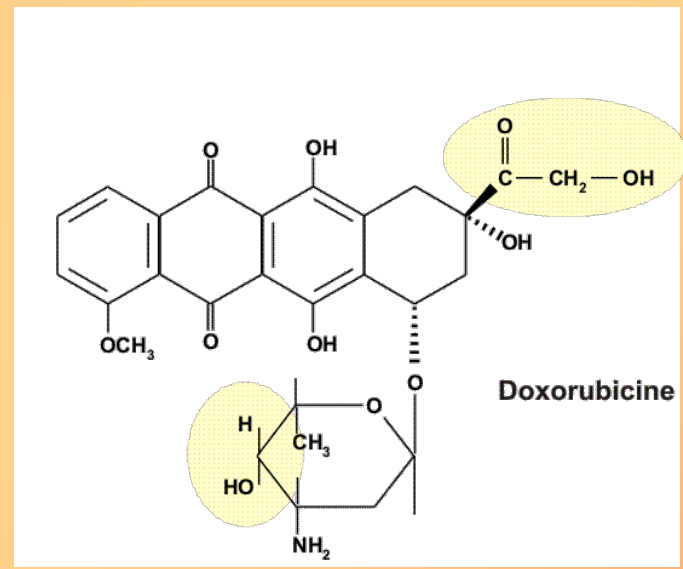
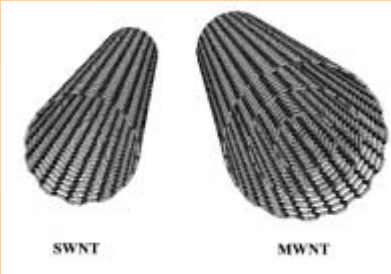


Figure 9. Structure of a carrier liposome. Hydrophilic drugs and NPs can be loaded in the liposome interior, while hydrophobic drugs can be loaded between the hydrocarbon tails of the phospholipids.

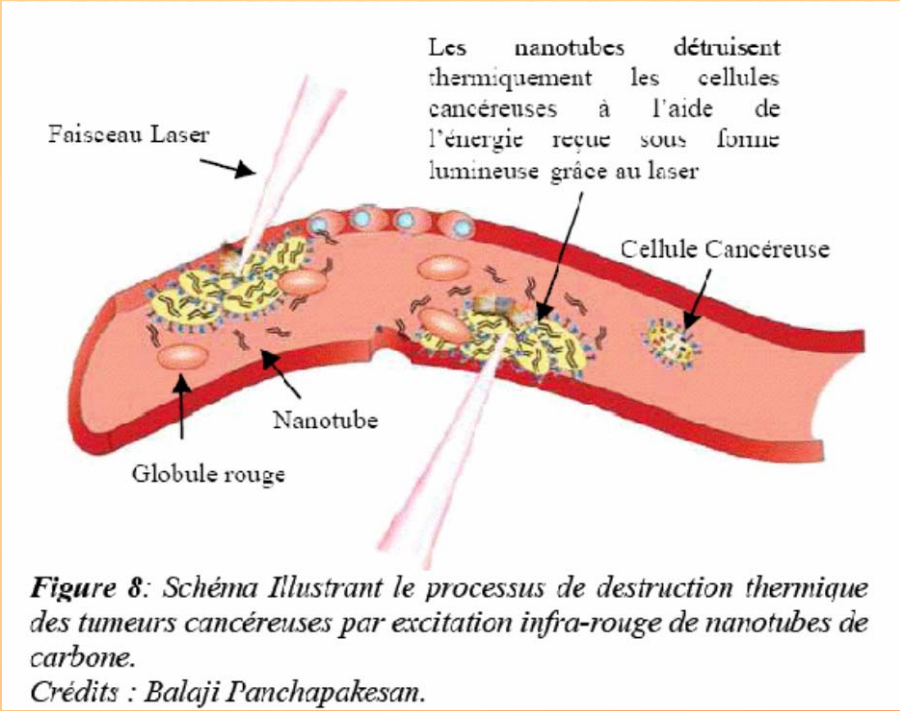
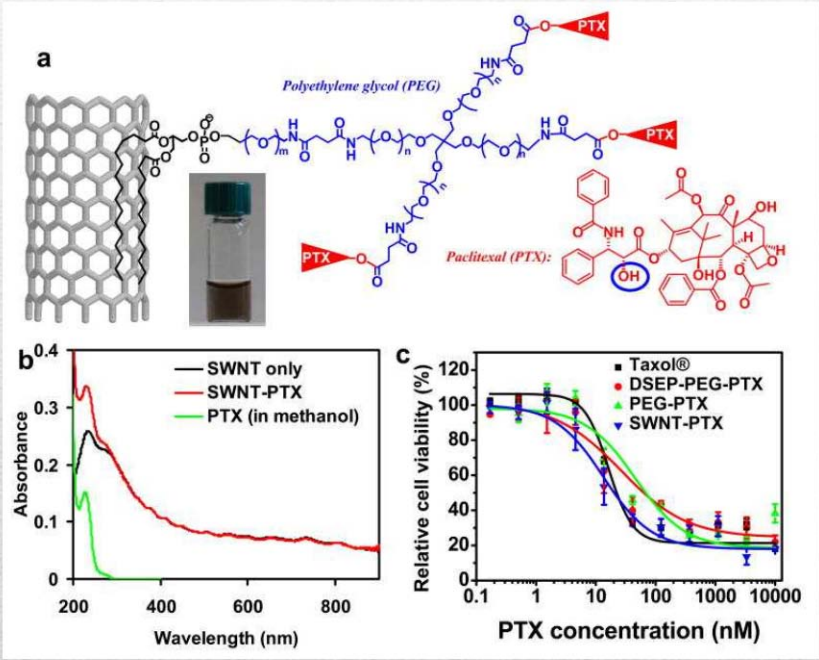


Nanotubes de carbone

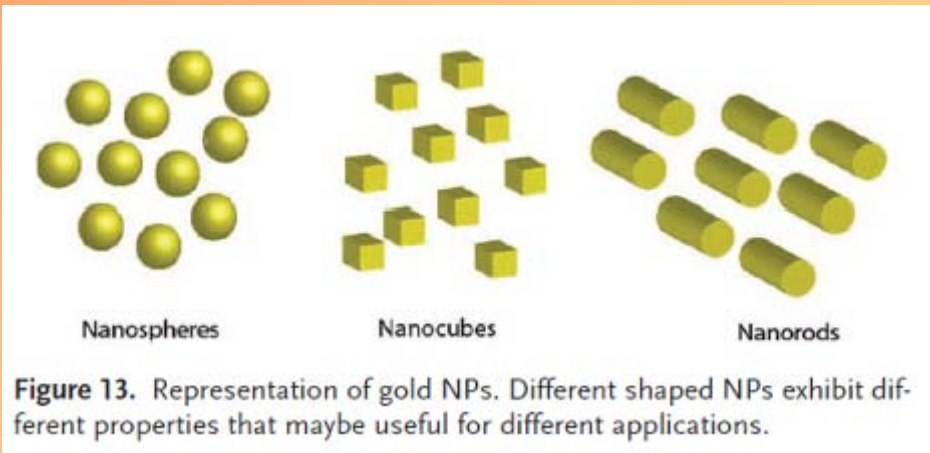
- monofeuillets (SWNT, single-walled nanotubes)
- multifeuillets (MWNT, multi-walled nanotubes)



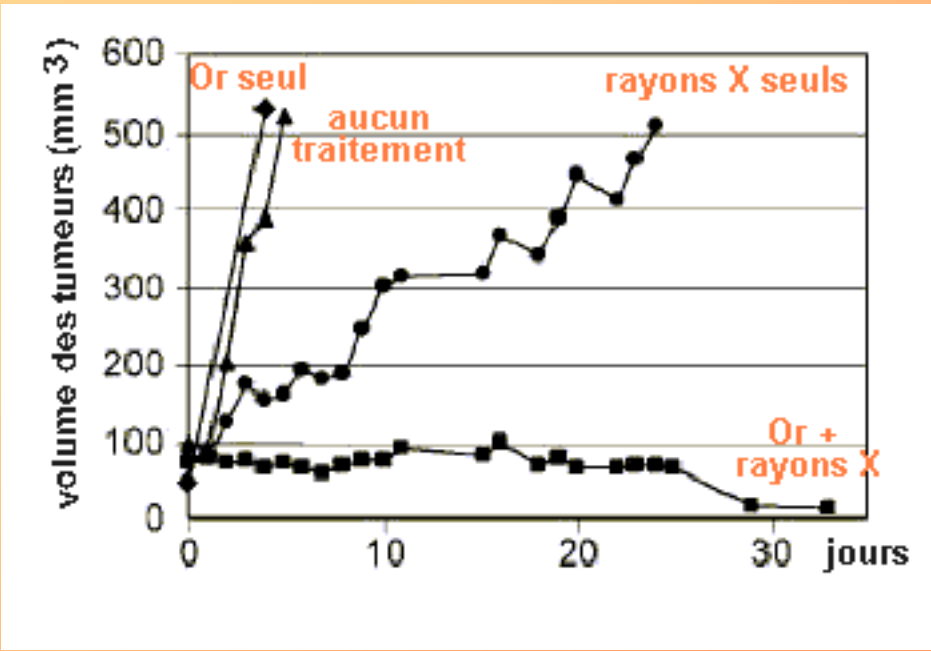
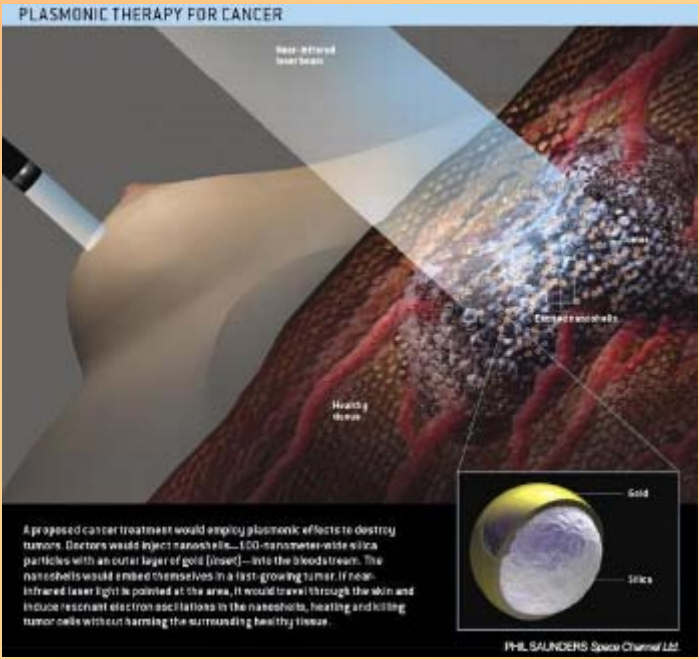
Transporteurs de chimiothérapie



Nanoparticules d'or



Barreto et al., Adv. Mater, 2011



Quantum dots

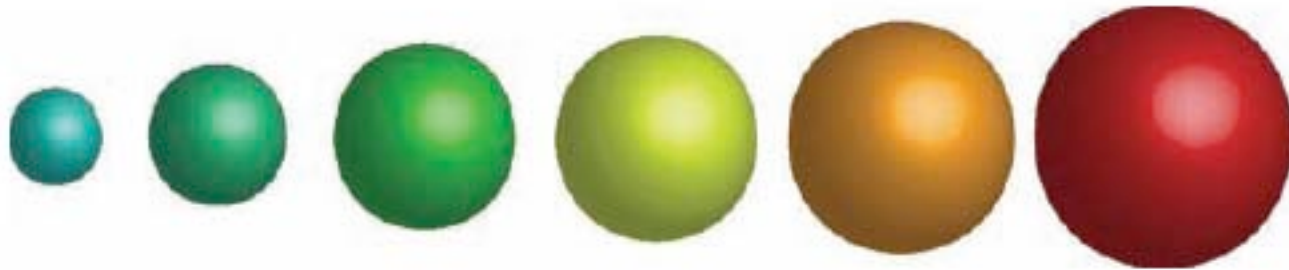
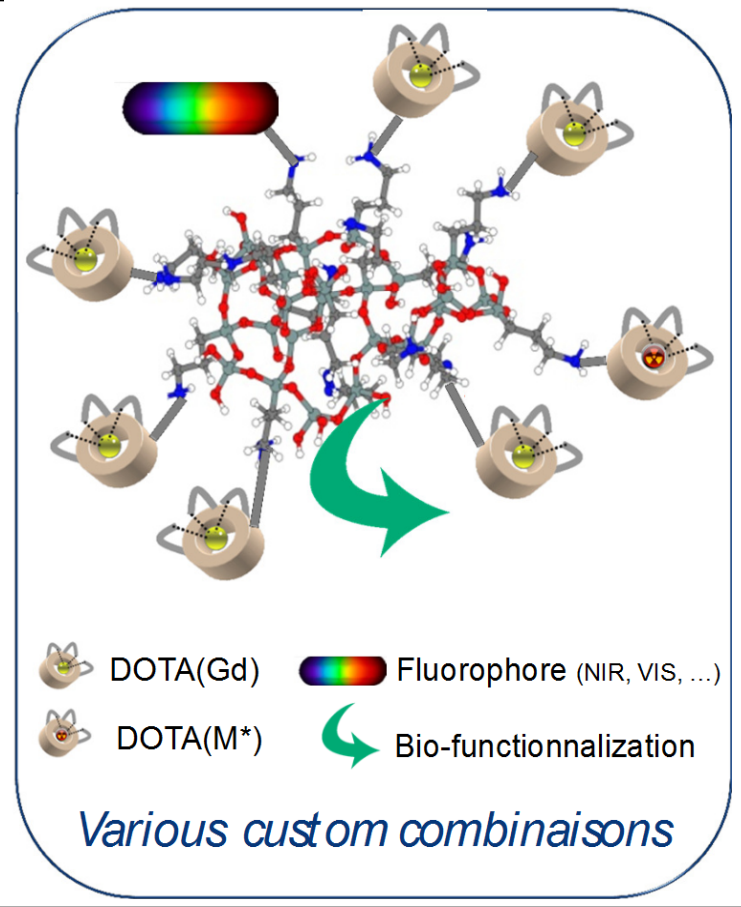


Figure 11. Quantum dots' fluorescence emission properties can be modulated by changing their size.



Nanoparticules de silice

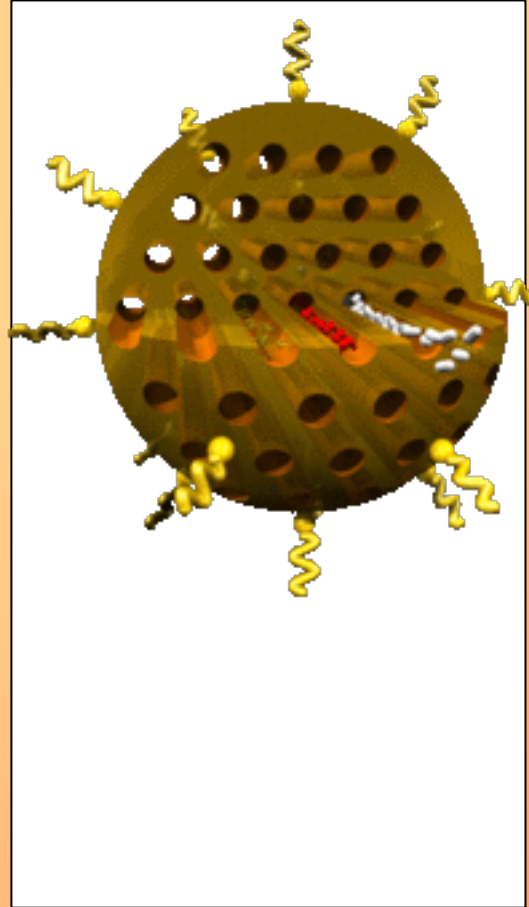


Ultrasmall size
4±1nm - renal excretion
MW 8.5±2 kDa

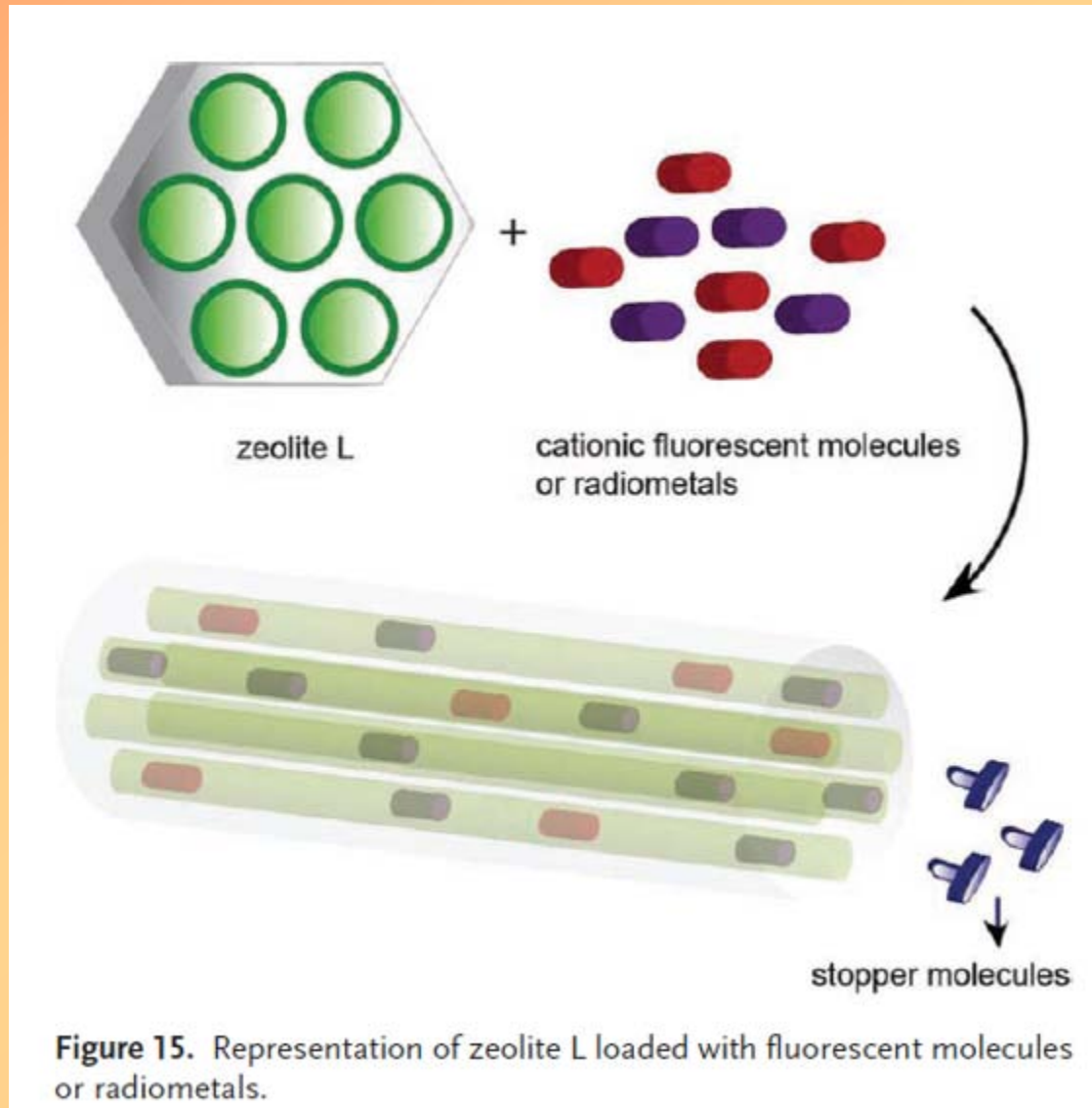
Polysiloxane composition
Easy further functionalization

DOTA (Gd) (MRI - Radiotherapy)
FDA approved
About 10 DOTAs/nanoparticle

Radiometals (M*) chelation
PET, SPECT, Therapy

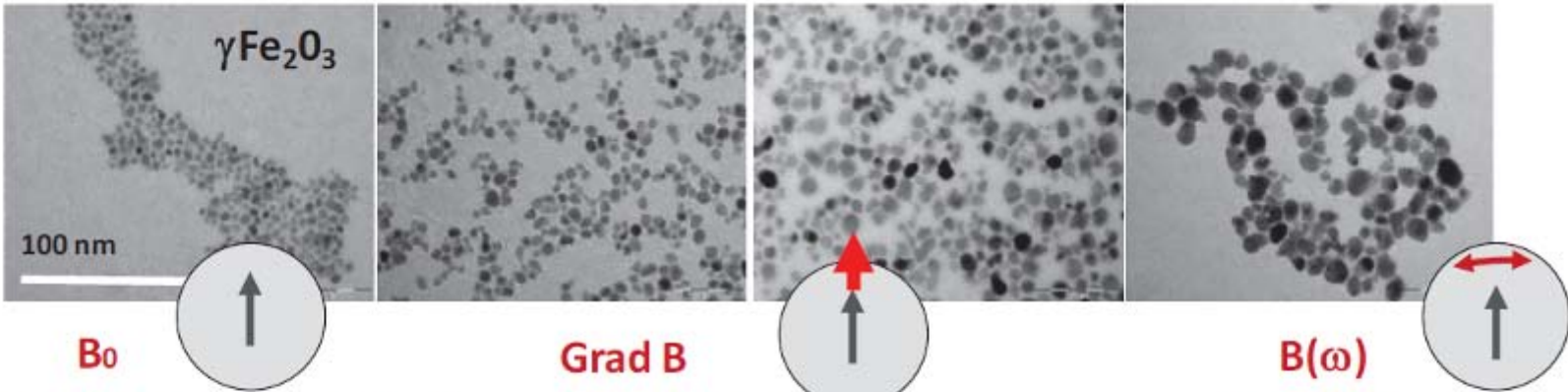


Zéolithe



Nanoparticules magnétiques

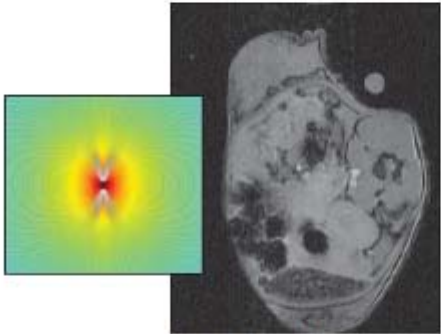
Nanoparticules magnétiques (5-20 nm)



Source de champ magnétique

Force à distance

Source de chaleur



**Détection,
Imagerie IRM**



**Manipulation,
Vectorisation**



**Thérapie thermiquement
activée**

Nanoparticules pour l'upconversion et le biphoton

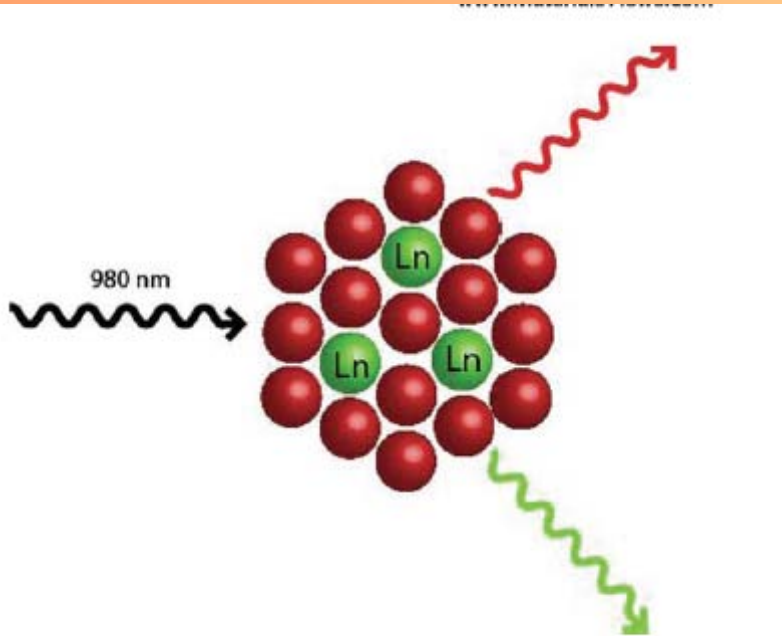
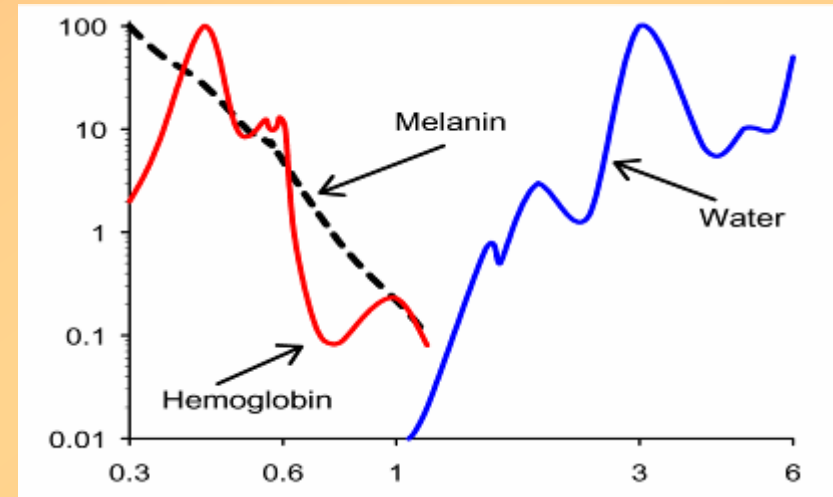


Figure 14. Schematic representation of energy upconversion by an UCNP.



Nanomédicaments contre le cancer : Que peut-on faire?

Hier...

Demain...



La PDTeam?



Il était une fois...

Qu'est ce que la PDT?



288 000 000

Pacific Daylight Time
Parti suisse du travail
PHP Development Tools
Please Don't Tell
Pommes de Terre

...

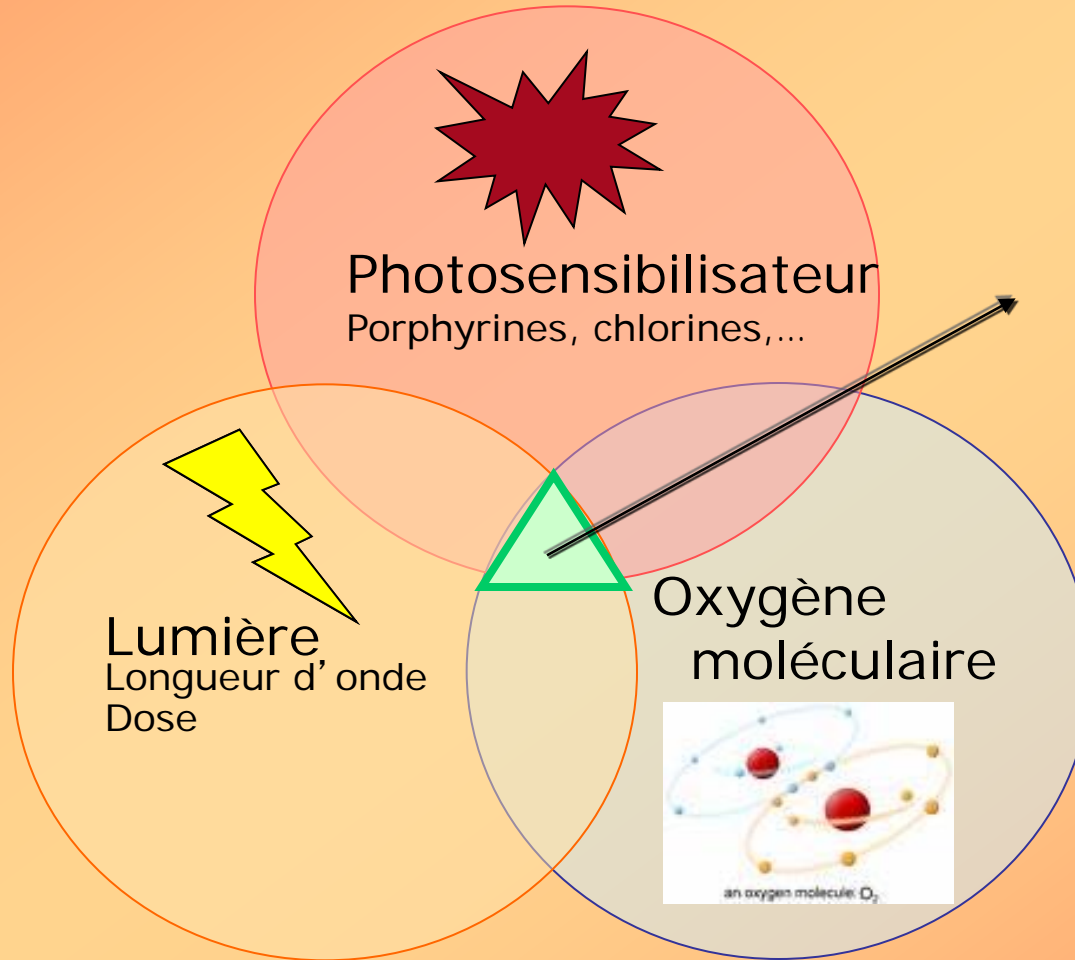
Qu'est ce que la PDT?

19: www.pdt-services.fr

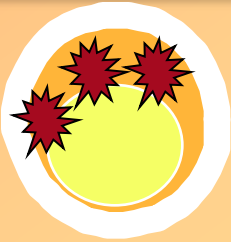
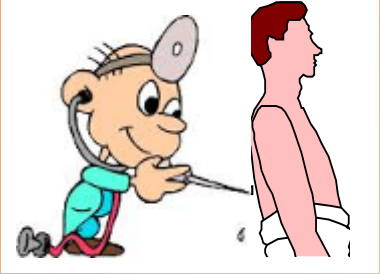


PDT = Thérapie Photodynamique

Qu'est ce qu'une réaction photodynamique ?

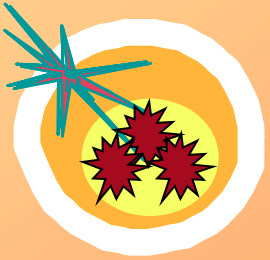


Comment ça marche?



Injection du photosensibilisateur 

Irradiation



Action photodynamique



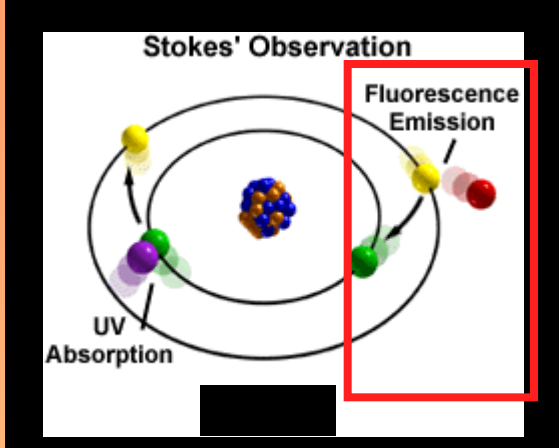
Destruction de la tumeur



La planète « lumière »

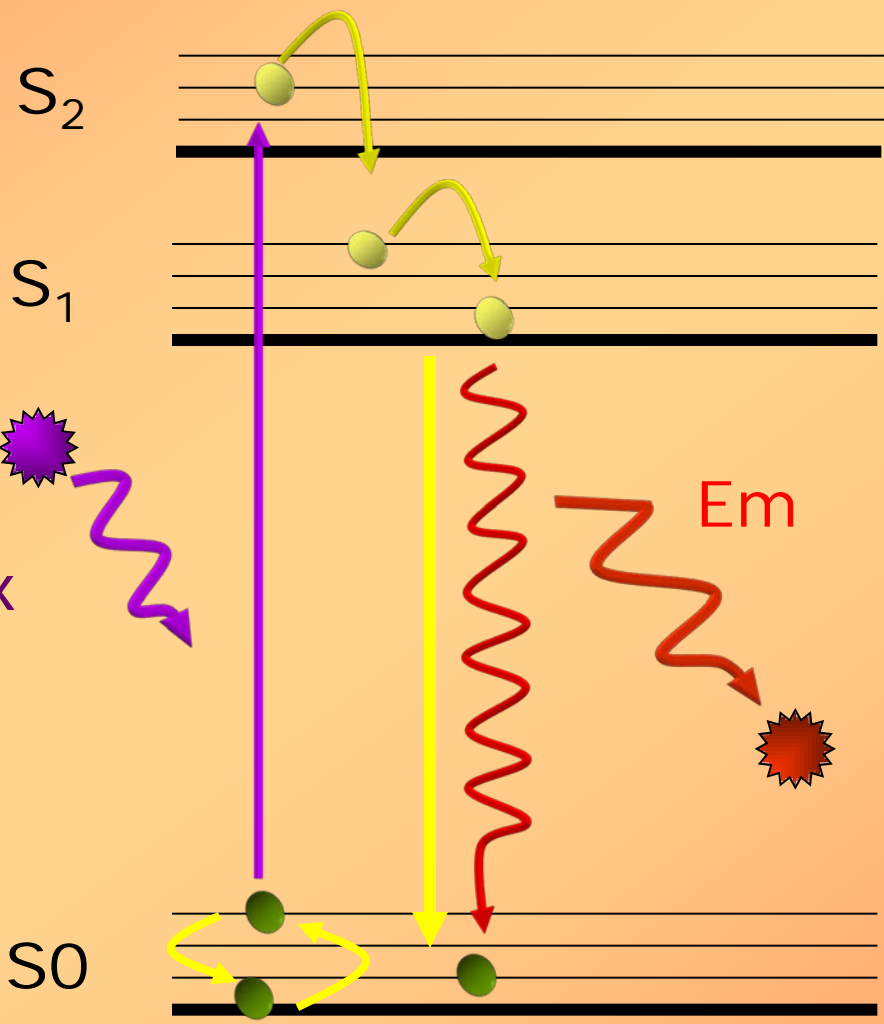


Diagramme de Jablonski



Excitation

Emission



Alexander Jablonski (1898-1980)

Diagramme de Jablonski

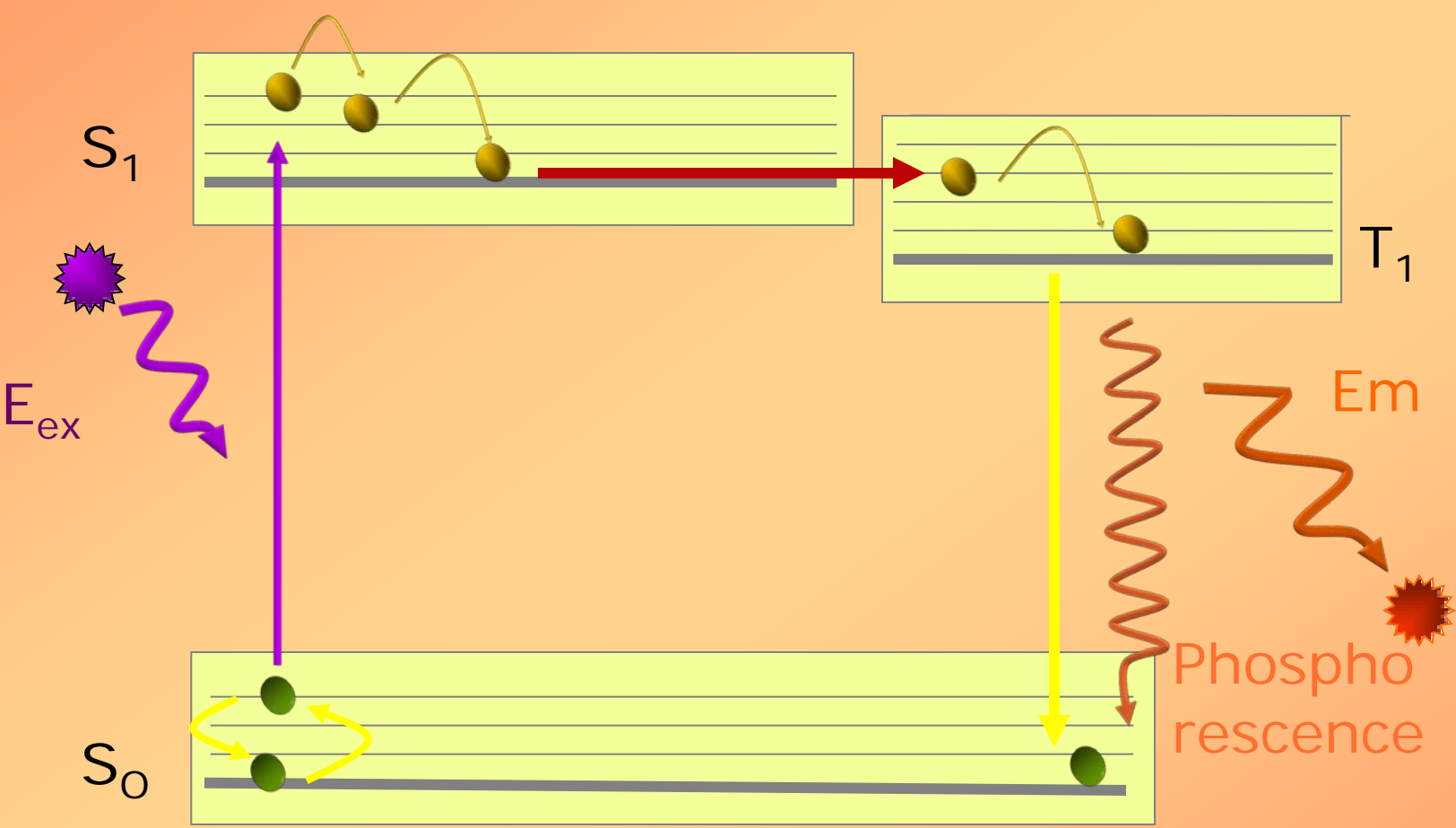
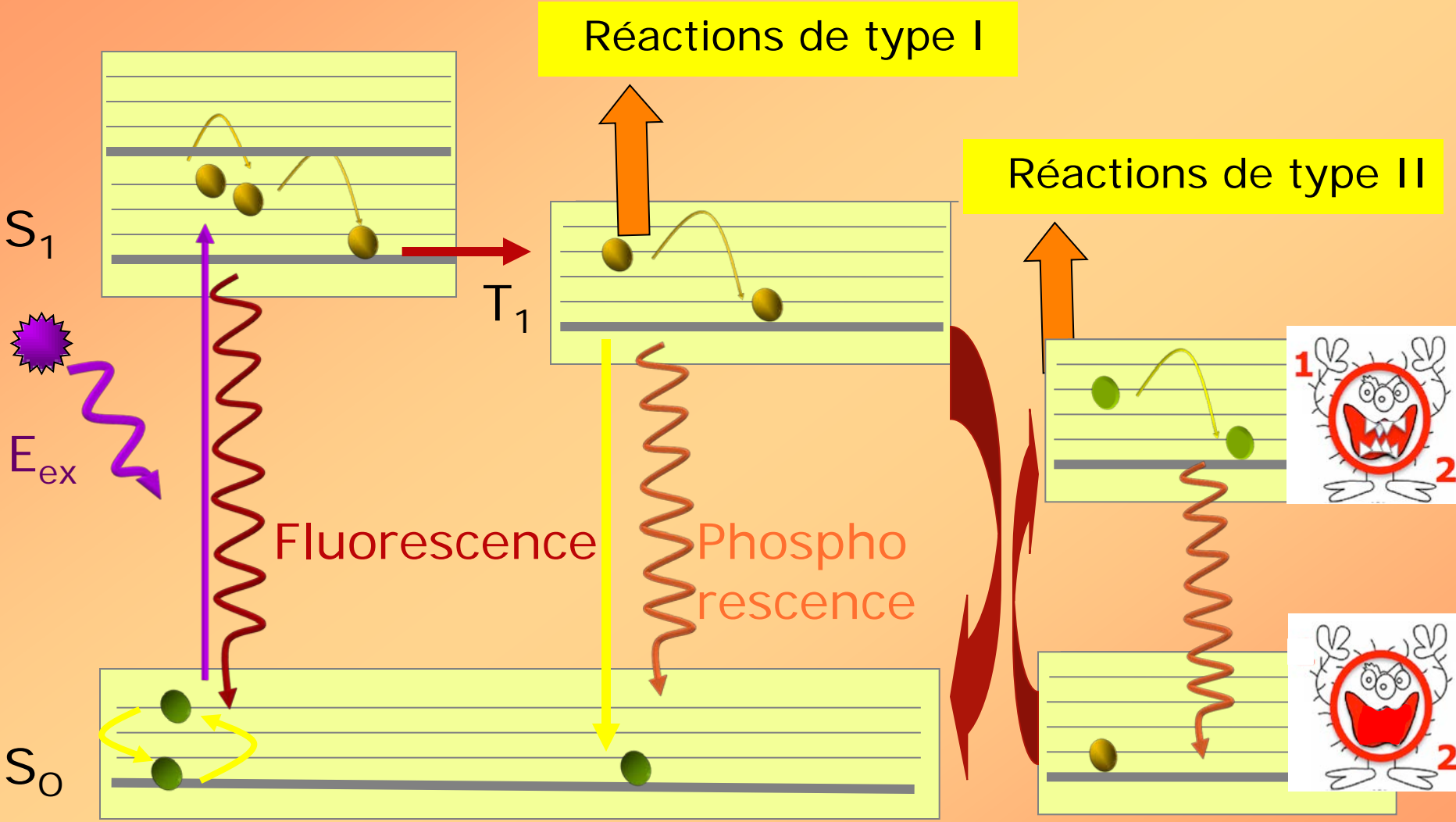
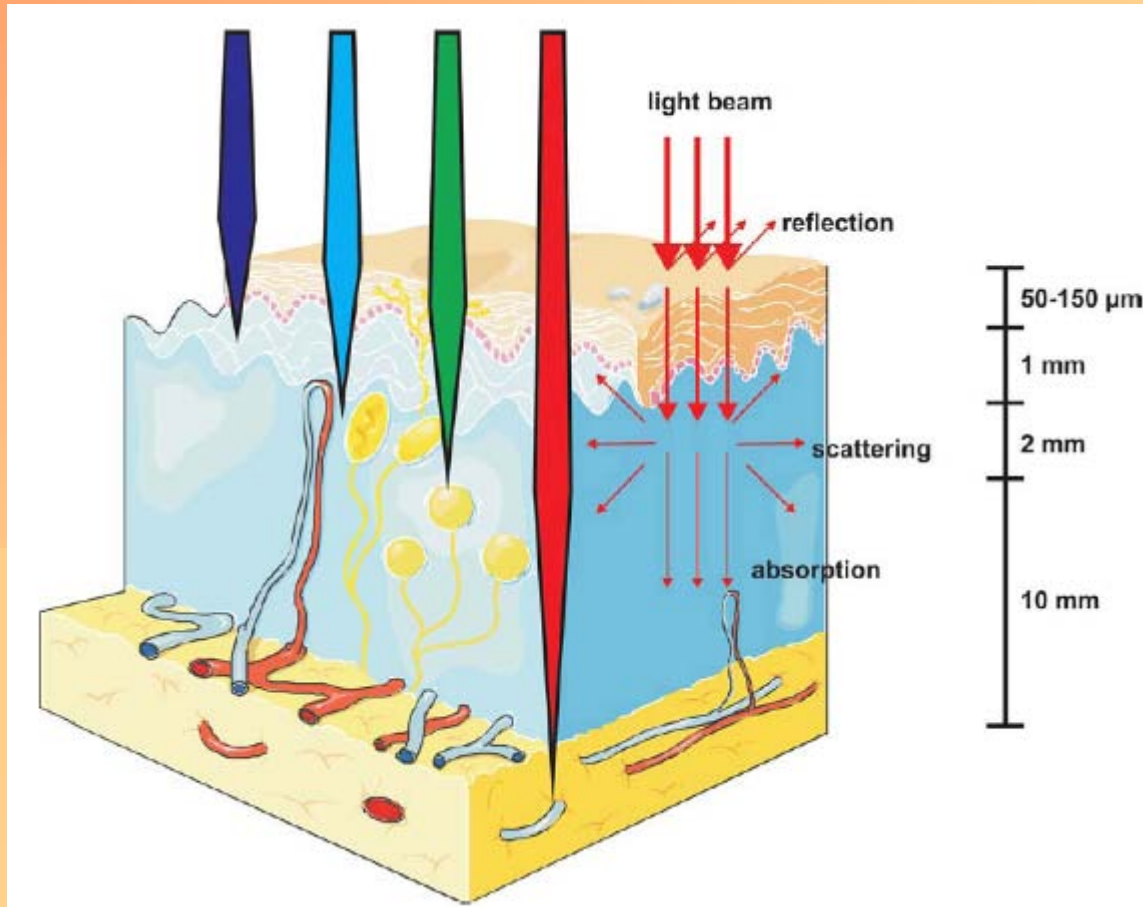


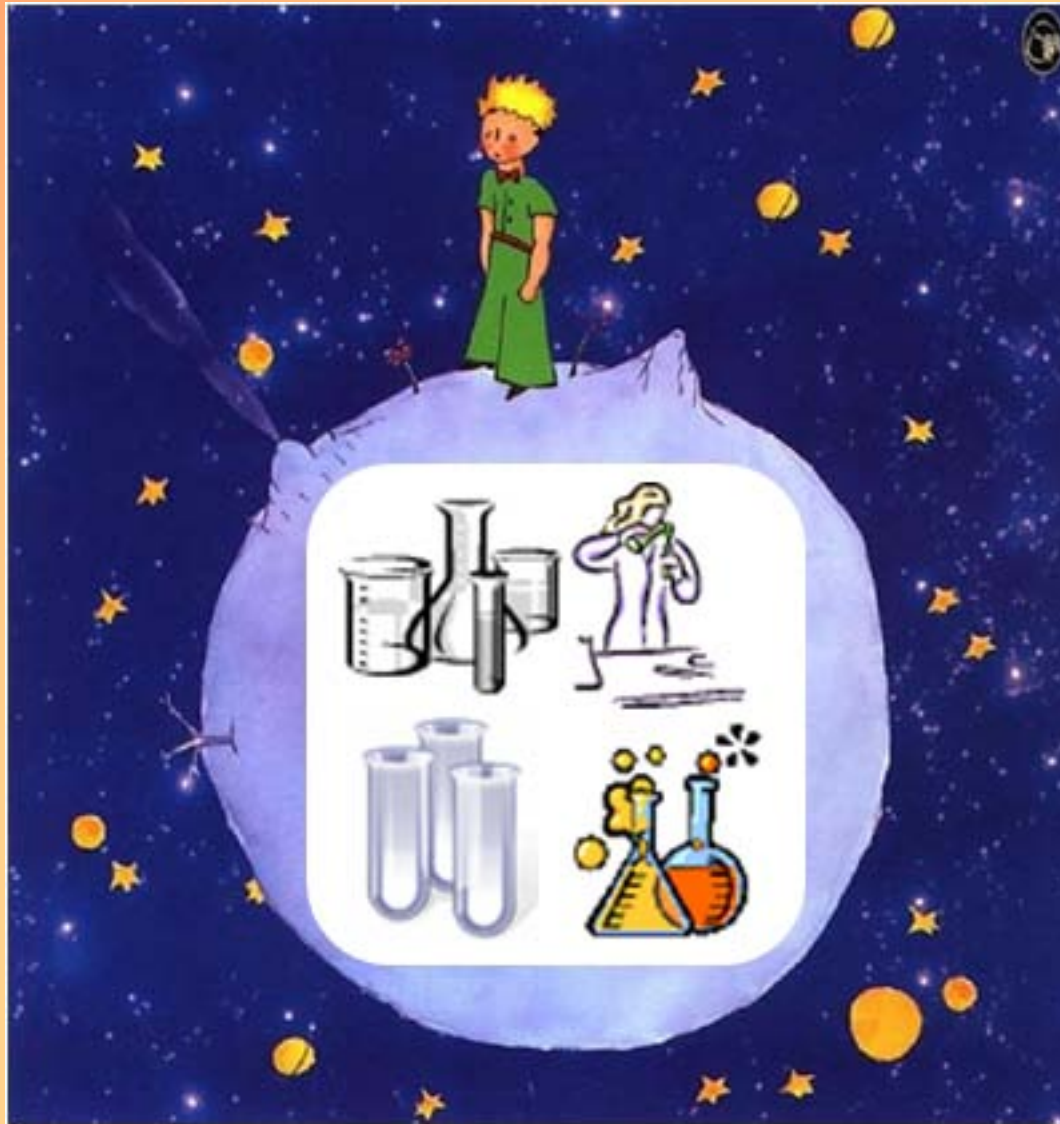
Diagramme de Jablonski



La fenêtre thérapeutique



La planète « chimie »



Une expérience osée

1912



3 jours après injection

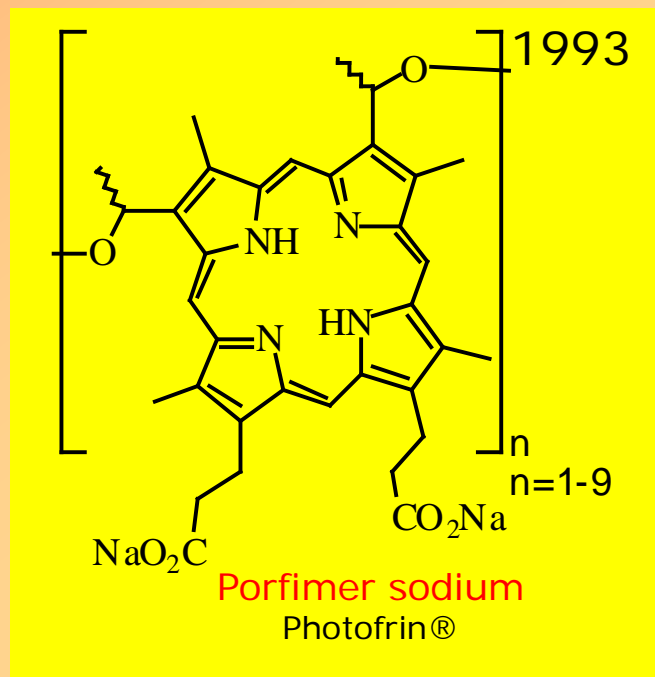
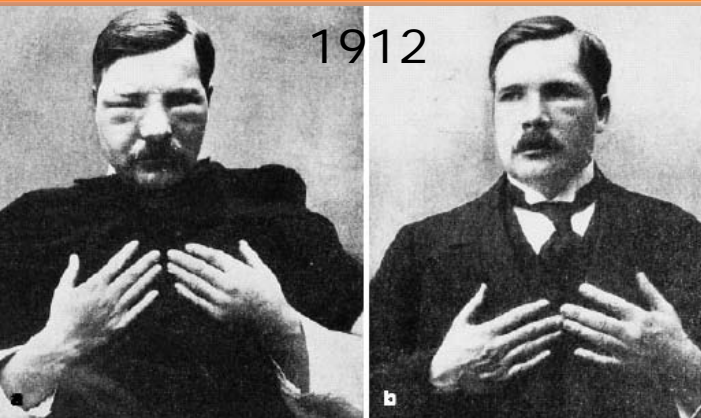


5 jours après injection

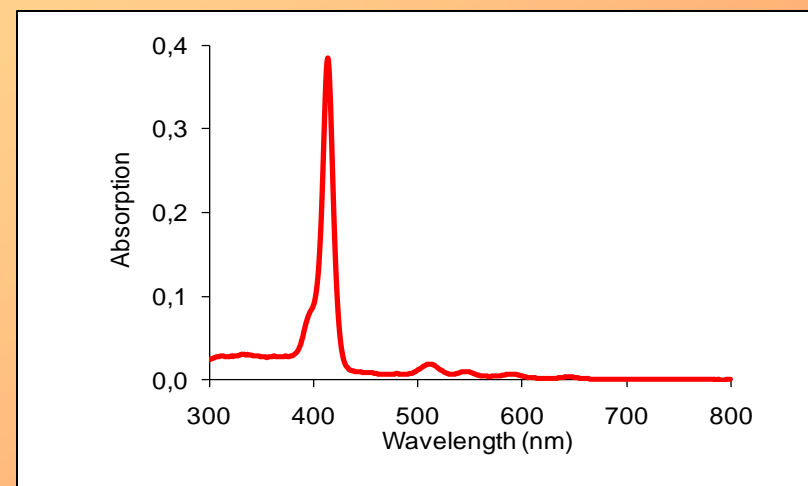
Dr F. Meyer Betz

200 mg hématorporphyrine in vivo

1^{ère} génération de photosensibilisateurs



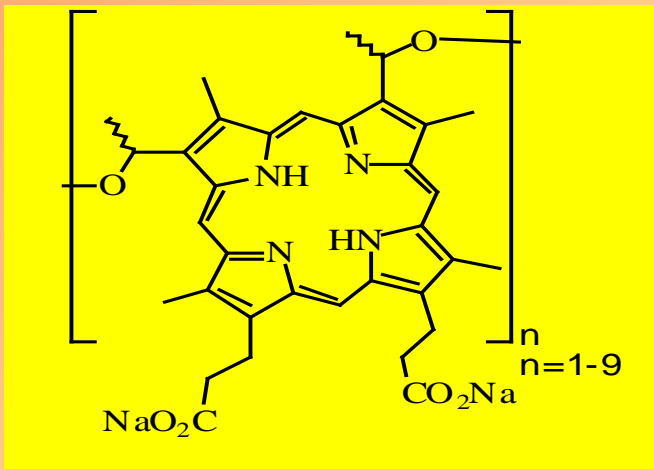
- $\lambda_{exc} = 630 \text{ nm}$
- faible Σ ($3000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)
- pas pure
- faible sélectivité
- Photosensibilité rémanente



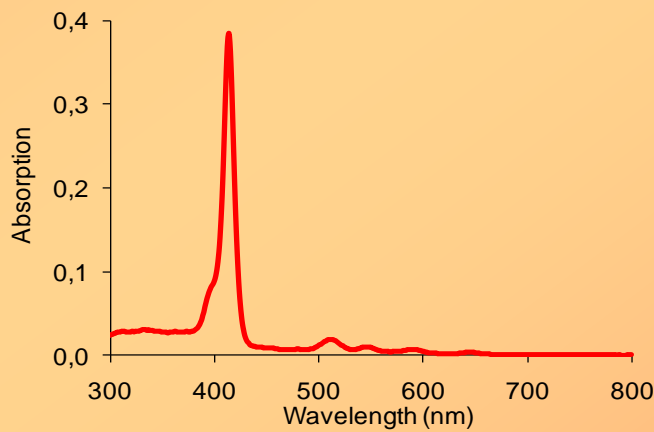
Des générations de photosensibilisateurs

Dérivé de l'hématoporphyrine

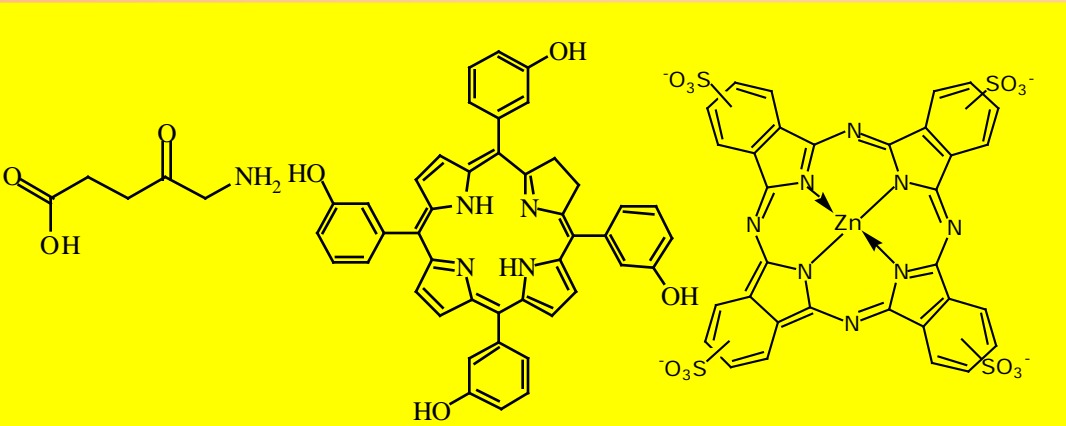
Photofrin®
(1993)



Première génération



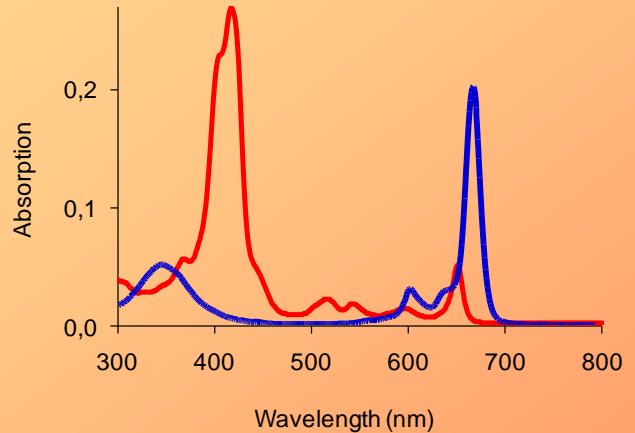
Chlorines - Phthalocyanines...



Levulan,
Metvix,
Hetvix

Foscan

Seconde génération

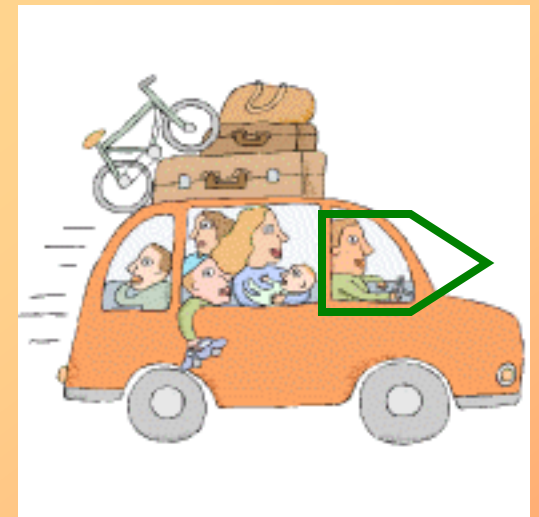
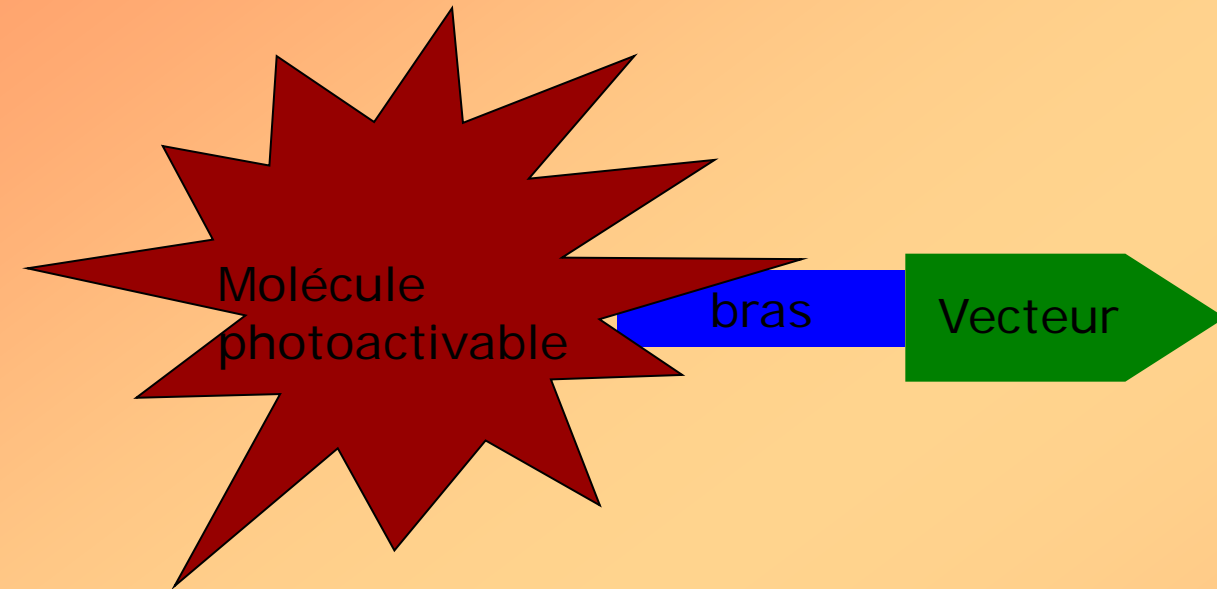


Troisième génération : photosensibilisateurs vectorisés

- **Passive (nanoparticules)**
- Active



Vectorisation active



La planète « biologie »



Deux stratégies de vectorisation active

Tumeur



Augmentation de la sélectivité pour les cellules tumorales



Effet direct



**Néovaisseaux
tumoraux**

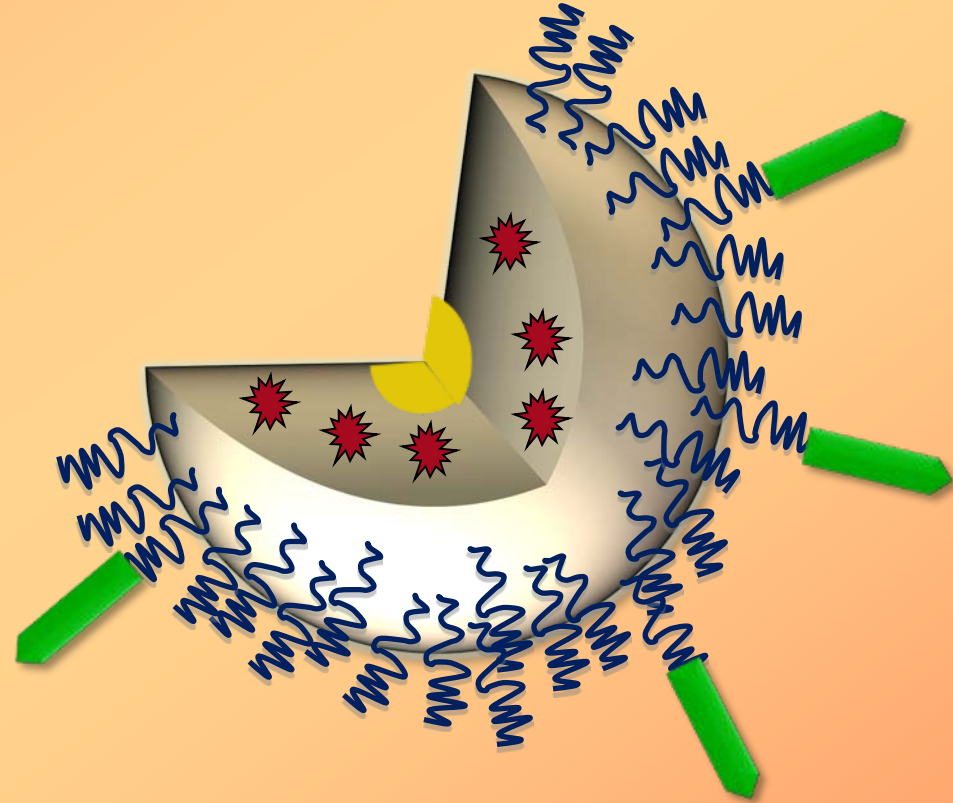
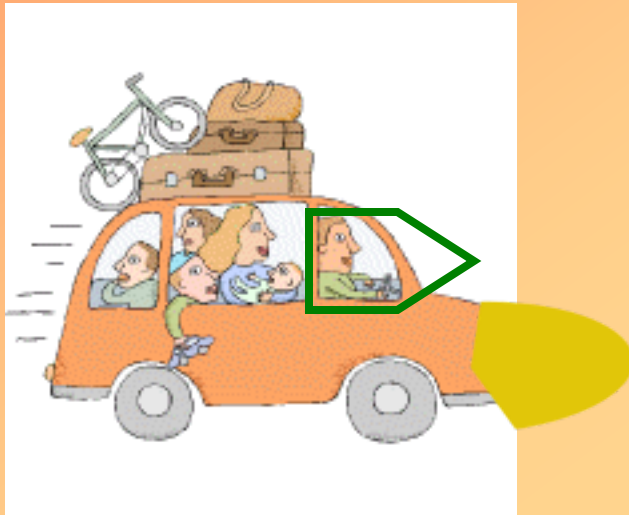


Augmentation de la sélectivité pour les cellules endothéliales



Effet indirect

4^{ème} génération de photosensibilisateurs



La planète « clinique »



Photosensibilisateurs en clinique

TABLE 2. Clinically Applied Photosensitizers

PHOTOSENSITIZER	STRUCTURE	WAVELENGTH, nm	APPROVED	TRIALS	CANCER TYPES
Porfimer sodium (Photofrin) (HPD)	Porphyrin	630	Worldwide		Lung, esophagus, bile duct, bladder, brain, ovarian
ALA	Porphyrin precursor	635	Worldwide		Skin, bladder, brain, esophagus
ALA esters	Porphyrin precursor	635	Europe		Skin, bladder
Temoporfin (Foscan) (mTHPC)	Chlorin	652	Europe	United States	Head and neck, lung, brain, skin, bile duct
Verteporfin	Chlorin	690	Worldwide (AMD)	United Kingdom	Ophthalmic, pancreatic, skin
HPPH	Chlorin	665		United States	Head and neck, esophagus, lung
SnEt2 (Purlytin)	Chlorin	660		United States	Skin, breast
Talaporfin (LS11, MACE, NPe6)	Chlorin	660		United States	Liver, colon, brain
Ce6-PVP (Fotolon), Ce6 derivatives (Radachlorin, Photodithazine)	Chlorin	660		Belarus, Russia	Nasopharyngeal, sarcoma, brain
Silicon phthalocyanine (Pc4)	Phthalocyanine	675		United States	Cutaneous T-cell lymphoma
Padoporfin (TOOKAD)	Bacteriochlorin	762		United States	Prostate
Motexafin lutetium (Lutex)	Texaphyrin	732		United States	Breast

Abbreviations: ALA, 5-aminolevulinic acid; AMD, age-related macular degeneration; Ce6-PVP, chlorin e6-polyvinylpyrrolidone; HPD, hematoporphyrin derivative; HPPH, 2-(1-hexyloxyethyl)-2-devinyl pyropheophorbide-a; MACE, mono-(L)-aspartylchlorin-e6; mTHPC, m-tetrahydroxyphenylchlorin; nm indicates nanometers; SnEt2, tin ethyl etiopurpurin.

Photosensibilisateurs en clinique

*Photodynamic Therapy and Photodiagnosis in Clinical Practice
and
4th International meeting of the European Platform for Photodynamic Medicine (EPPM)
Brixen/Bressanone (South Tyrol, Italy) October 16-20, 2012*

SESSION -8 *Molecular aspects of PDT in* **Neurosurgery** Chairman: *Herwig Kostron*

SESSION -9 *STEBA Lectures* (Coordinator: *Yoram Salomon*) **Prostate**

SESSION -11 Chairman: *Stephen G. Bown*

8.30 - 9.00 **Dr. Ute Müller (Berlin, Germany)**
Aminolevulinic acid-guided diagnosis and photodynamic therapeutic options in anogenital dysplasia and early cancer

9.00 - 9.30 **Dr. Harubumi Kato (Niiza, Japan)**
The effectiveness of PDT for lung cancer early stage

9.30 - 10.00 **Dr. Colin Hopper (London, UK)**
Optical diagnostics and PDT in head and neck cancer

10.00 COFFEE BREAK

GALDERMA Mini-Symposium

Dermatology - where PDT has become a routine application (Coordinator: *Alexis Sidoroff*)

10.30 - 11.00 **Prof. Sonja Radakovic (Wien, Austria)**
Oncological indications: from the idea of topical PDT to treating patients

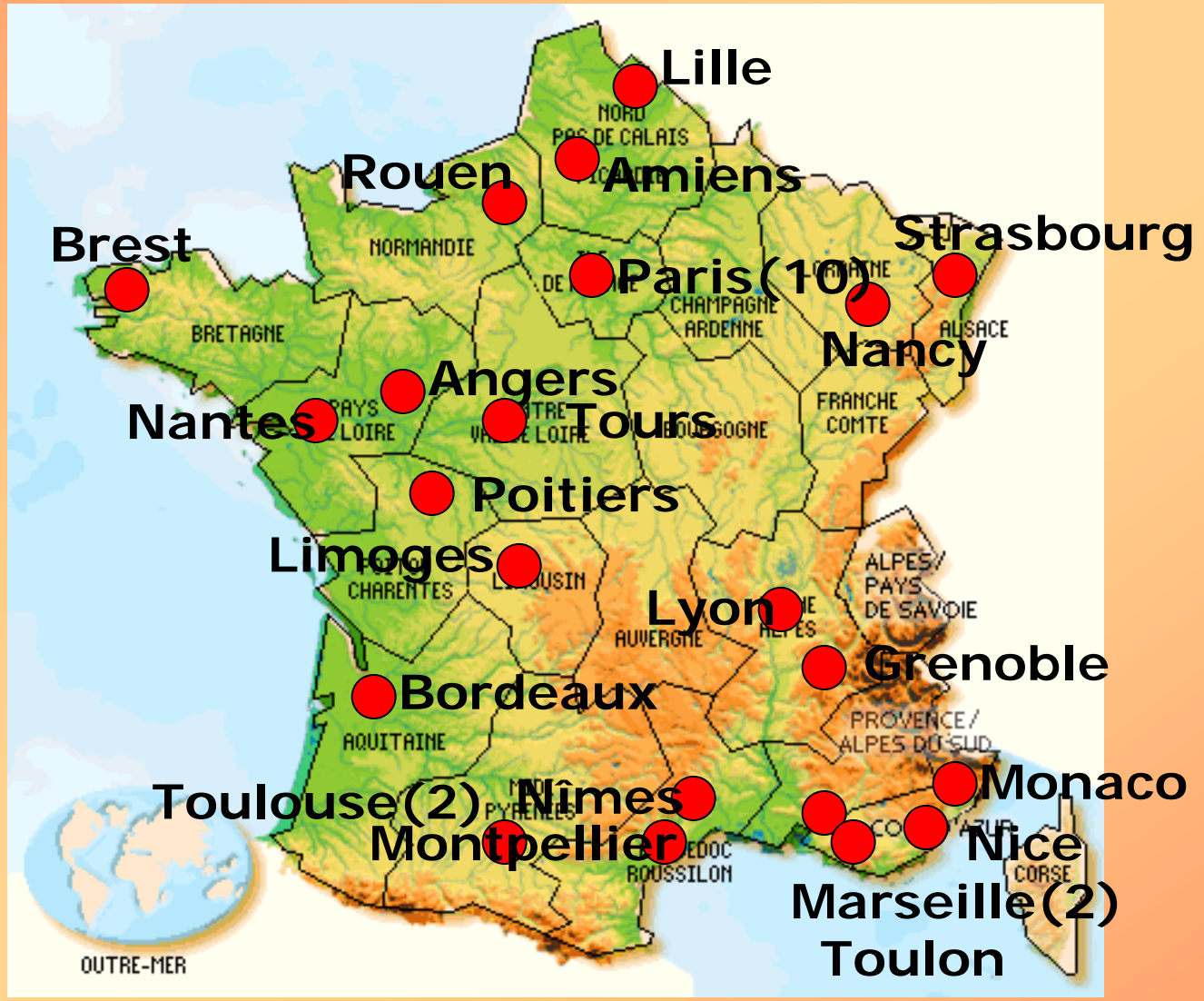
11.00 - 11.30 **Prof. Dr. Rolf-Markus Szeimies (Recklinghausen, Germany)**
Non-oncological indications: rationale and clinical observations

11.30 - 12.00 **Dr. Alexis Sidoroff (Innsbruck, Austria)**
PDT in dermatology: beyond the data of clinical trials

KEYNOTE LECTURE

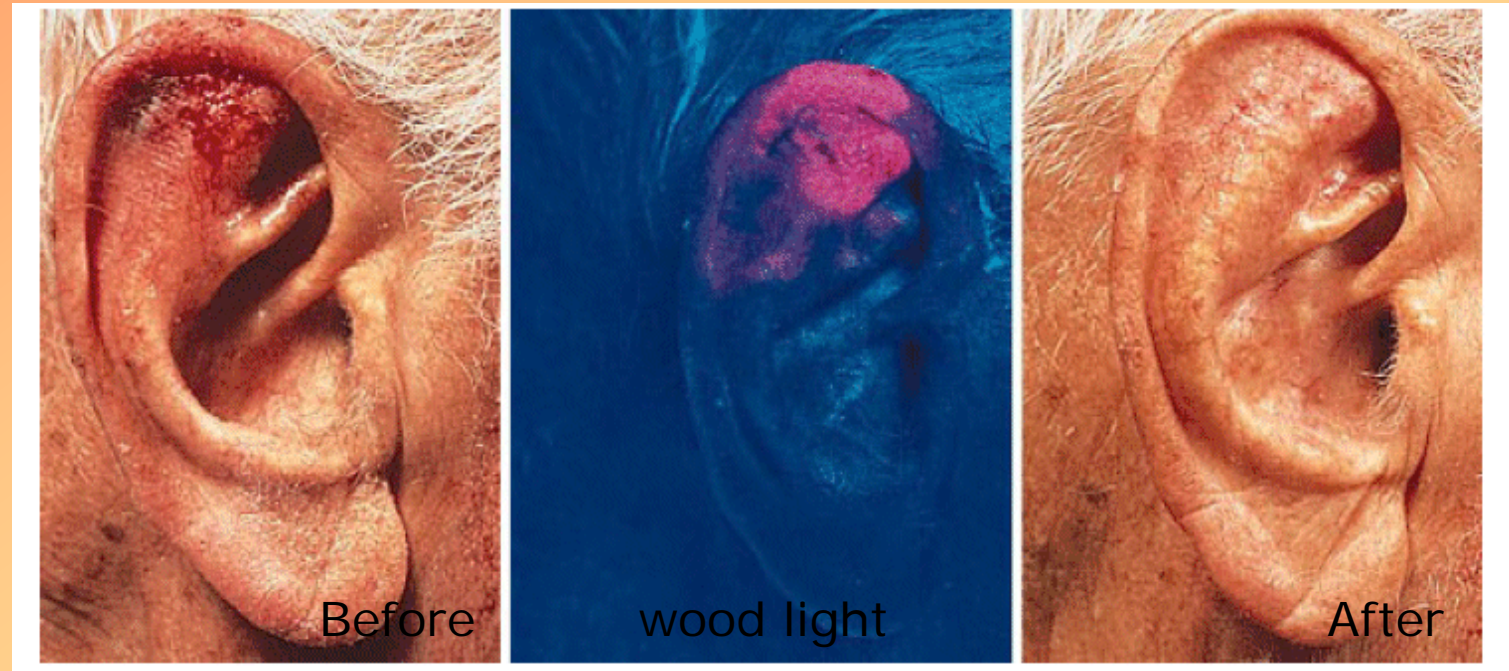
12.00 - 12.30 **Prof. Keyvan Moghissi (Goole, UK)**
A surgeon's view of the role of PDT for oesophageal cancer treatment

PDT en France



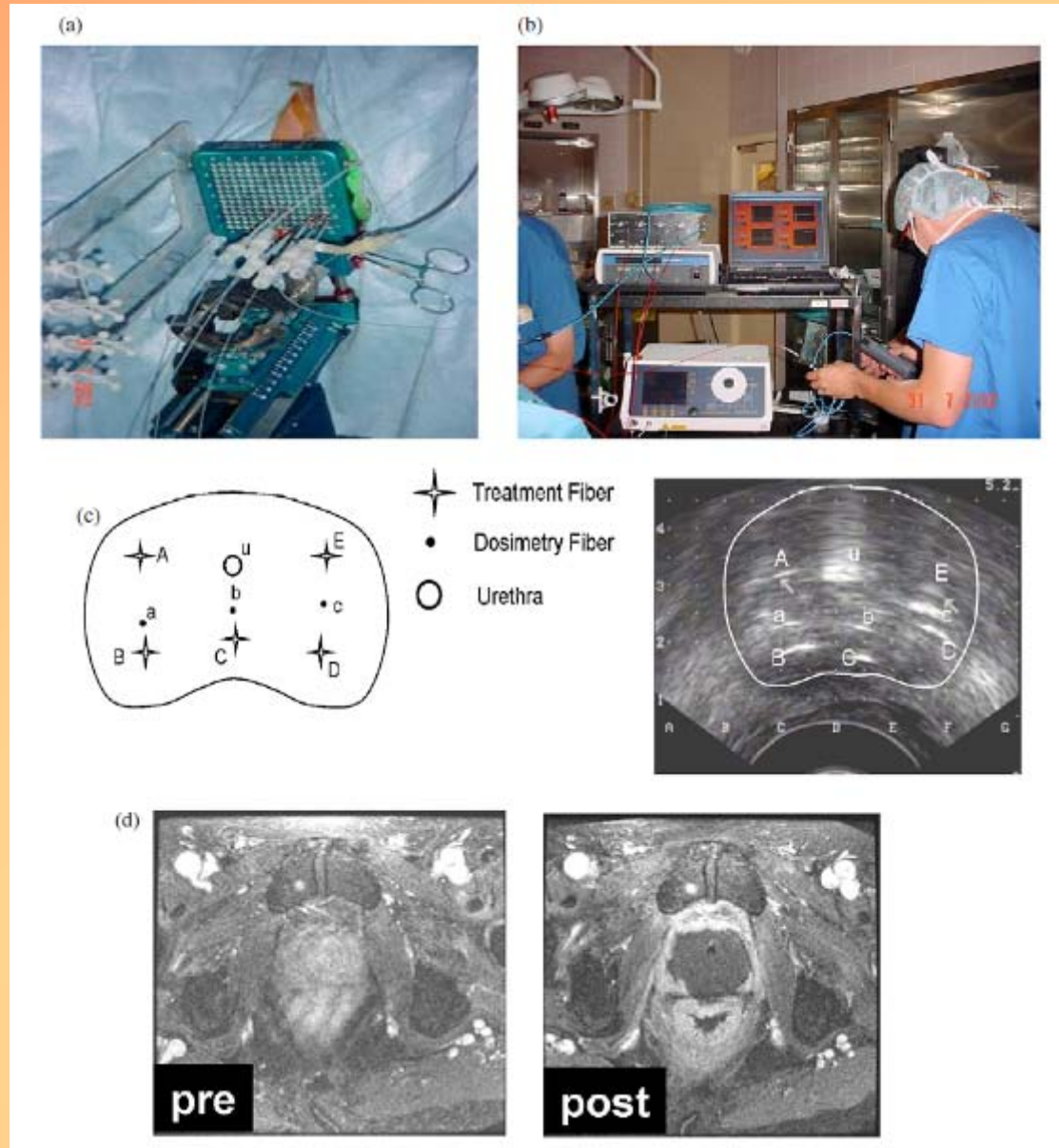
<http://www.info-pdt.org>

Dermatologie

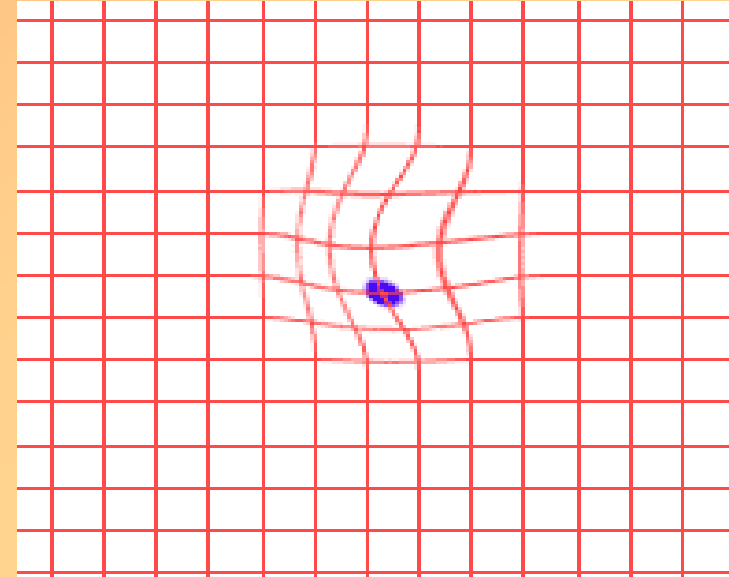


18 months, 3 treatments 180 J/cm^2 , 570-750 nm
Fritsch *et al.* Arch. Dermatol. 1998

Prostate : phase III



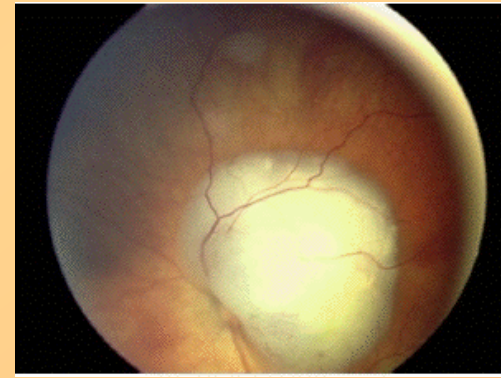
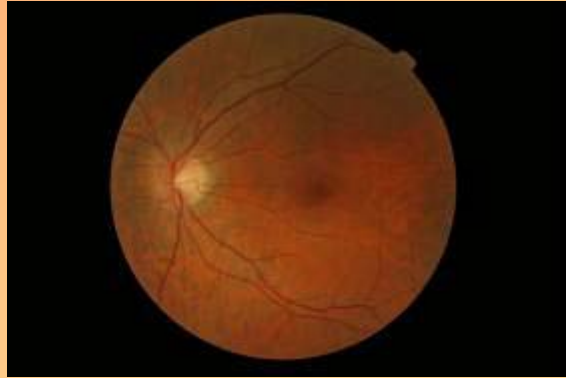
Ophthalmologie : DMLA



- Photocoagulation (1980)
- PDT (2000)
- Thermothérapie (2000)
- Anti-VEGF



Ophthalmologie : le rétinoblastome



International Journal of Pharmaceutics 432 (2012) 99–104



ELSEVIER

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

International Journal of Pharmaceutics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijpharm



Pharmaceutical Nanotechnology

Multifunctionalized mesoporous silica nanoparticles for the *in vitro* treatment of retinoblastoma: Drug delivery, one and two-photon photodynamic therapy

Magali Gary-Bobo^a, Youssef Mir^b, Cédric Rouxel^b, David Brevet^c, Ouahiba Hocine^c, Marie Maynadier^a, Audrey Gallud^a, Aftiz Da Silva^a, Olivier Mongin^b, Mireille Blanchard-Desce^{b,*}, Sébastien Richeter^c, Bernard Loock^{d,e}, Philippe Maillard^{d,e}, Alain Morère^a, Marcel Garcia^{a,*}, Laurence Raehm^c, Jean-Olivier Durand^{c,*}

10 DOSSIER SANTÉ

Ces lumières qui soignent, avec ou sans médicament.

Traiter certains cancers en rendant active une molécule grâce à un faisceau lumineux se fait déjà en dermatologie...

DE NATHALIE SZAPIRO-MANOUKIAN

PHOTOTHERAPIE Ceux qui se sont un jour exposés au soleil après avoir mis du parfum en ont peut-être fait l'expérience : ça brûle, le produit appliqué réagit à la présence des rayons ultraviolets. Dans ce cas, il s'agit d'un effet indésirable... mais d'un effet qui peut devenir très intéressant, s'il est provoqué à bon escient ! En effet, le problème de beaucoup de médicaments, c'est de diffuser un peu partout dans le corps et, donc, d'agir même là où il ne faut pas. D'où l'idée de donner des molécules qui puissent être activées juste là où elles sont utiles. C'est possible avec certains produits non actifs en l'état, mais qui le deviennent au contact d'un faisceau de lumière envoyée au niveau du tissu à traiter. La réaction photochimique entre le faisceau lumineux et le produit donne alors naissance à un principe actif.

Ainsi, lorsque des médecins appliquent un produit photosensibilisant sur une lésion, parce qu'il réagit en présence des ondes lumineuses allant du bleu au rouge - selon qu'il faut traiter superficiellement ou plus en profondeur -, l'objectif est clair : provoquer une cascade de réactions toxiques pour les cellules. « Comme le produit photosensibilisant s'accumule préférentiellement dans les tissus en croissance rapide - et donc dans les cellules cancéreuses - cette technique permet la destruction sélective du tissu cancéreux par un mécanisme d'oxydation irréversible », précise le Pr Christophe Bedane (service de dermatologie, CHRU Limoges).

Seules les cellules exposées au produit sensibilisant vont ainsi mourir, les cellules saines - sur lesquelles aucun produit n'a été appliqué - ne réagissant pas à la source lumineuse : elles sont donc épargnées. C'est le principe même de la phototherapie dynamique.

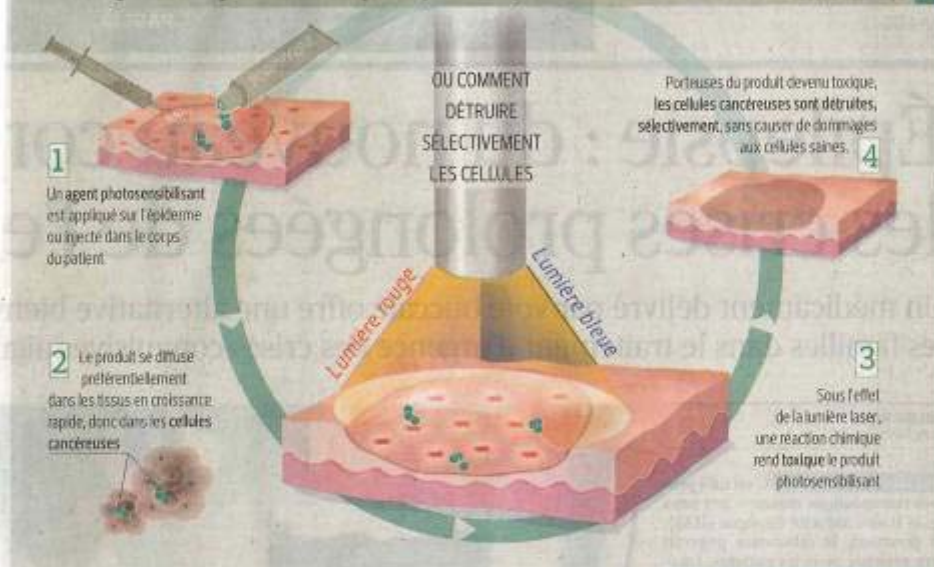
En dermatologie, les produits les plus appliqués sont des précurseurs des porphyrines : en dépit de leur nom un peu barbare, ils sont particulièrement simples à utiliser puisqu'ils se présentent sous la forme d'une crème ou d'un pansement (ou même d'un stick aux États-Unis).

Les indications actuelles de la phototherapie dynamique topique sont les kératoses actiniques du visage et du cuir chevelu - qui se présentent sous la forme de petites zones rouges et squameuses - ainsi que des tumeurs comme les carcinomes basocellulaires superficiels et les maladies de Bowen qui donnent des lésions de grande taille et/ou multiples. « Dans ces indications, on obtient des taux de réponse de l'ordre de 80 - 85 %, mais l'absurdité française est que si les produits appliqués sont bien pris en charge par la Sécurité sociale, l'acte lui-même (le recours à la lumière rouge ou bleue, selon les cas) ne bénéficie d'aucune cotation et donc d'aucun remboursement. L'hôpital en est donc à sa poche ! »

Une alternative pour le traitement de l'acné

Au vu des bons résultats, la recherche se poursuit pour identifier d'autres indications : dans l'acné, par exemple, une séance de lumière bleue après application d'une porphyrine est intéressante sur le versant inflammatoire de cette maladie. « Les personnes qui ne souhaitent pas ou ne peuvent pas recevoir de l'isotrétinoïne (traitement médical de référence) en raison de ses effets indésirables pourraient donc se voir proposer cette alternative. Il y a aussi de la recherche dans certaines infections cutanées longues à traiter, comme l'oryziochorée (atteinte de l'ongle par un champignon) ou la lésion cutanée infectieuse due à un parasite) ou encore les croûlomes (verras génitales) », précise le Pr Bedane. Ainsi que dans le psoriasis

Principe de la phototherapie dynamique



ou d'autres affections cutanées plus rares, avec là encore des résultats intéressants et des perspectives futures...

Enfin, la phototherapie dynamique est aussi étudiée dans le traitement de lésions superficielles tumorales des bronches et de l'oesophage. Elle garde enfin une place dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), mais dans ce cas l'administration du produit photosensibilisant se fait par administration intravéneuse.

« Le recours à la phototherapie dynamique a chuté en ophtalmologie, depuis l'arrivée d'un médicament (Lucentis) directement injecté dans l'œil et capable de détruire les néovaisseaux indésirables. Cependant, en cas de récidive ou de néovaisseaux inaccessibles à ce dernier traitement, la phototherapie dynamique peut être une alternative de choix », précise le Dr Laurent Benzacken, chef du service

d'ophtalmologie de l'hôpital Robert Ballanger (CHU Aulnay-sous-Bois).

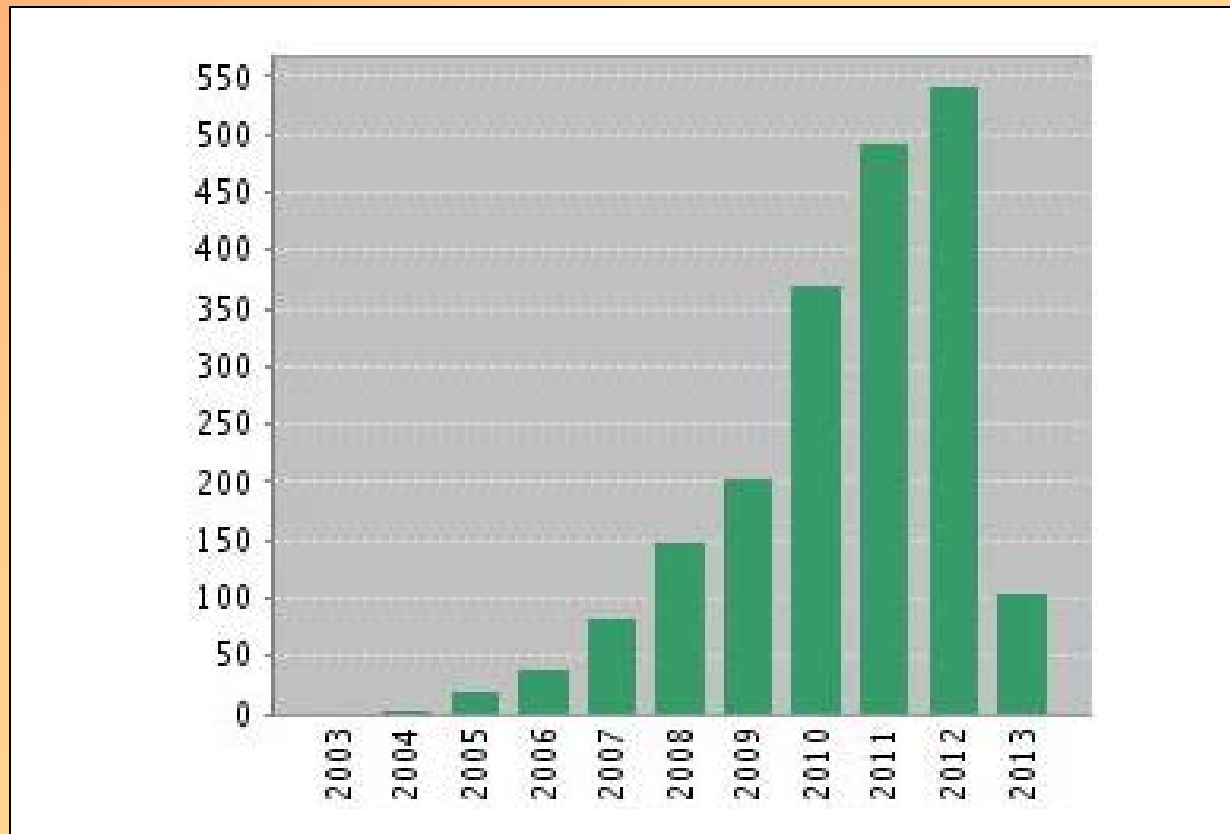
Quant aux bons vieux ultraviolets utilisés depuis des décennies en dermatologie, sans recours à un médicament associé, ils ne sont pas tombés en désuétude. « Avec les UVE à spectre étroit, surtout prescrits dans le psoriasis et le vitiligo, les risques de brûlures de la peau sont très limités, contrairement aux UVA. Seul bémol : on manque clairement d'appareillages pour les délivrer (certains départements comme la Creuse en sont totalement dépourvus) car, là aussi, l'acte est mal coté et donc l'investissement pour le public comme pour le privé, peu rentable. L'arrivée de nouveaux traitements du psoriasis, tout aussi efficaces, n'a rien arrangé de ce côté : en effet, bien que ces traitements reviennent vingt fois plus cher, eux sont remboursés ! », déplore le Pr Christophe Bedane.

80 %
des indications dermatologiques répondent favorablement à la phototherapie

La lumineotherapie potentialise l'action des antidépresseurs et augmente leurs résultats d'environ 30 % dans les dépressions classiques

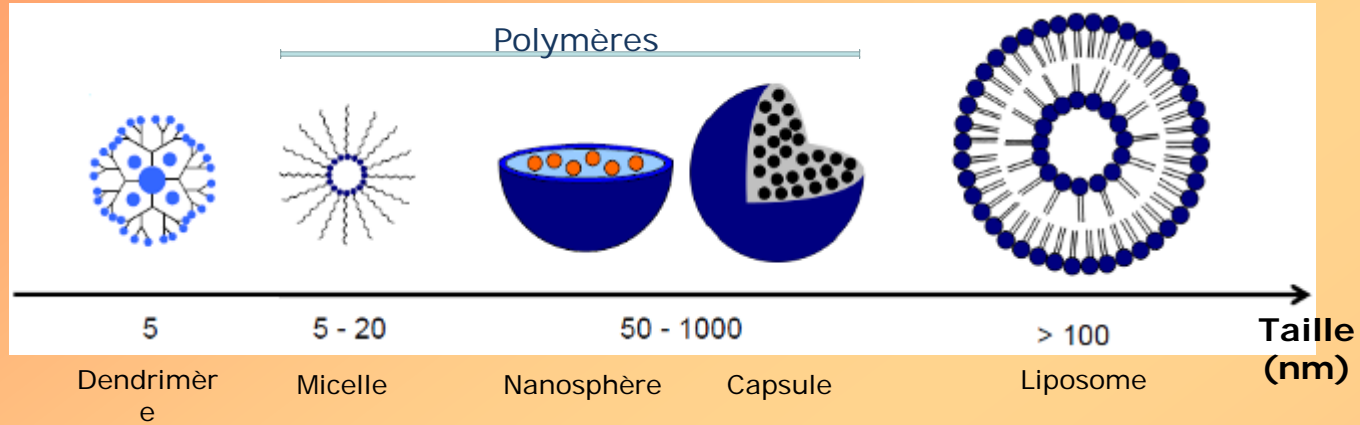
DR LAURENT CHNEIWEISS
PSYCHIATRE A PARIS

Nanoparticules et PDT : rêve ou réalité?

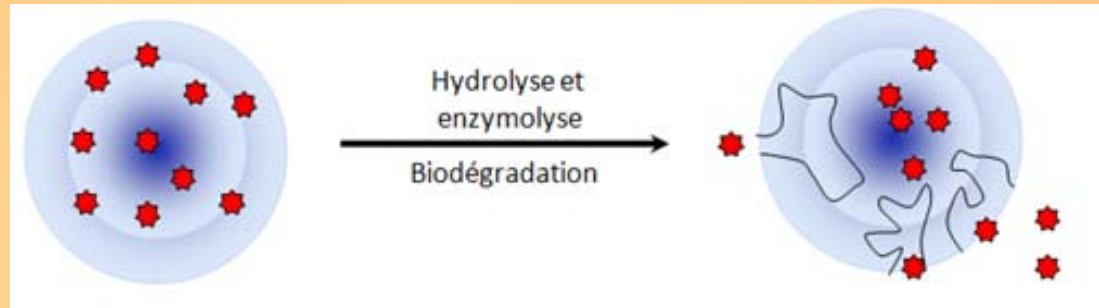


Nanoparticules et PDT

Organiques

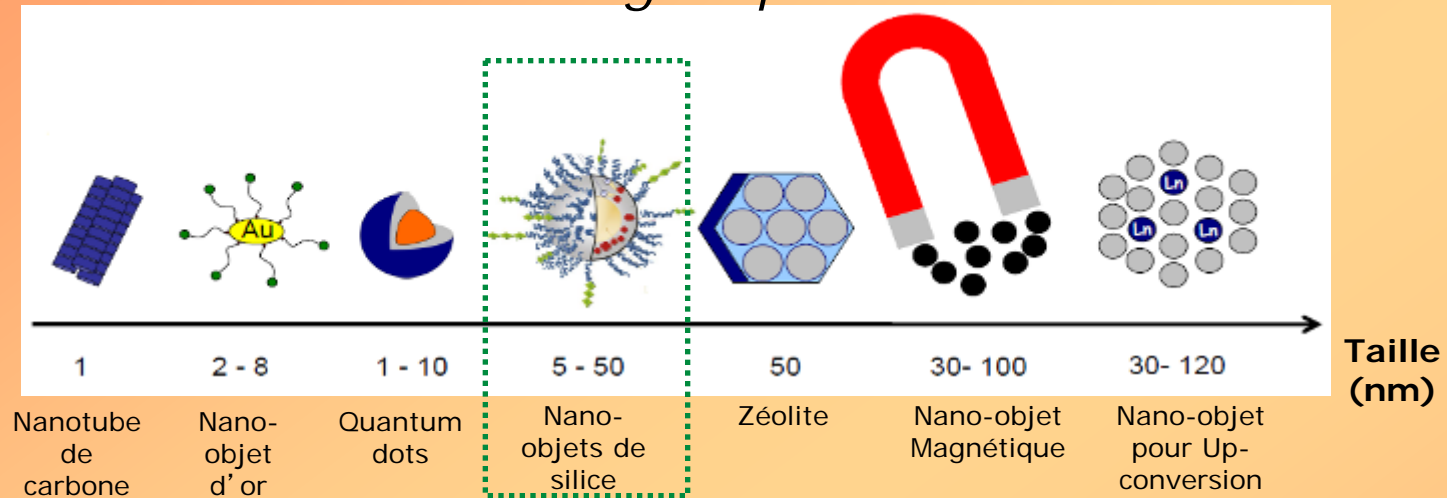


Principe d'action

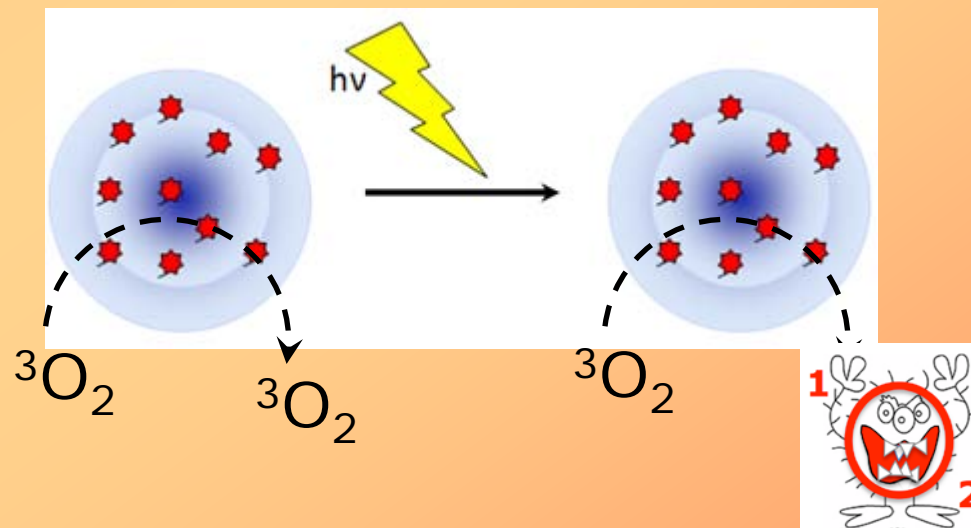


Nanoparticules et PDT

Inorganiques



Principe d'action



Traitement de tumeurs cérébrales par PDT

Photodiagnosis and Photodynamic Therapy (2010) 7, 76–85



ELSEVIER

available at www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/pdpdt



REVIEW

Photodynamic applications in brain tumors: A comprehensive review of the literature

Sam Eljamel MD, FRCS*

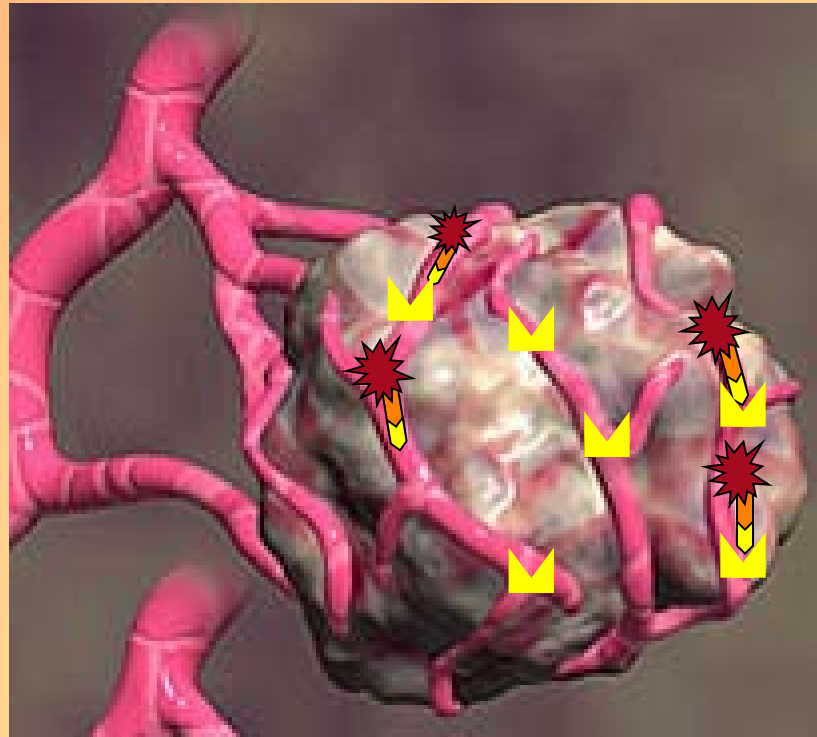
Winnipeg Hospital and Medical School, Dundas DD1 0C9, UK

Conclusions

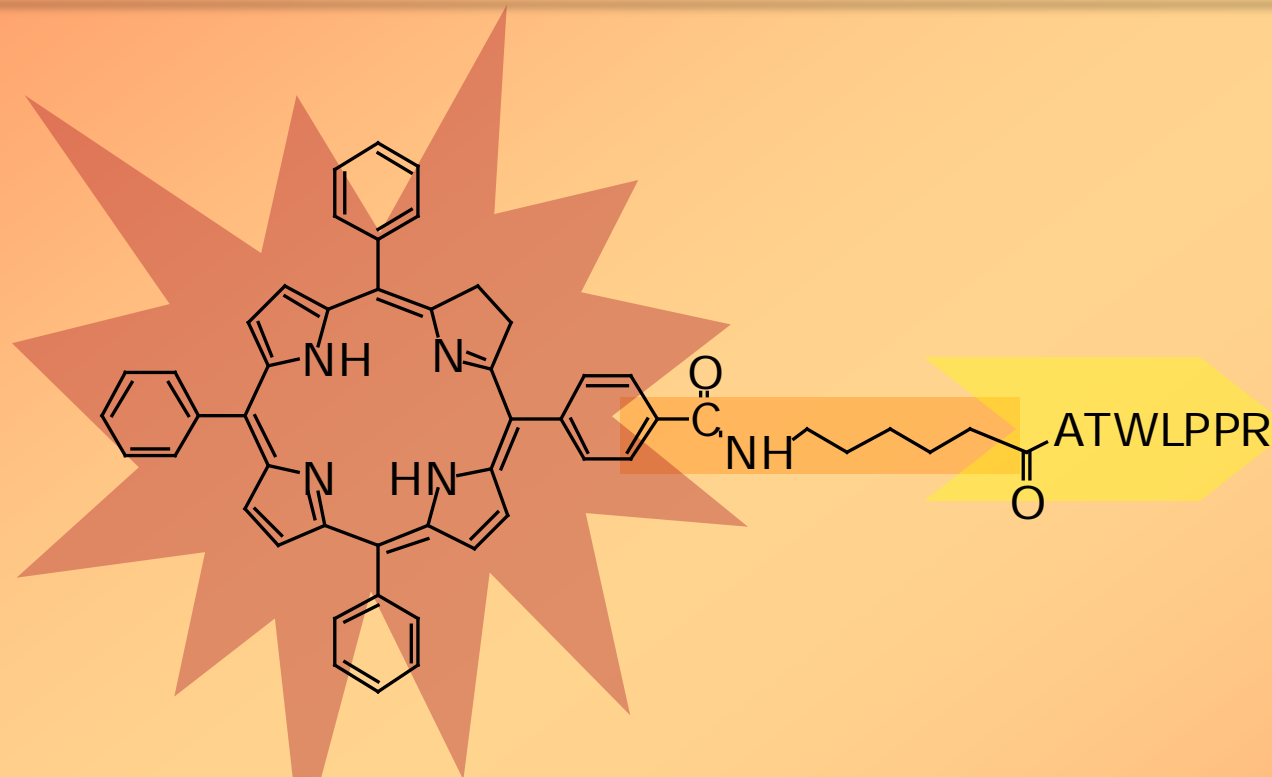
- (1) Photodynamic applications (PDA) in GBMs are very safe, selective and sensitive and did not increase the adverse events profile of surgical resection of these tumors.
- (2) Fluorescence image guided surgical resections (FIGS) is associated with significant improvement of tumor free survival and significant increase in complete excision of enhancing GBMs.
- (3) Photodynamic treatment of GBMs is associated with improved survival in both newly diagnosed and recurrent GBMs.
- (4) Photodynamic treatment after maximum safe surgical excision using FIGS technology significantly improved tumor free survival, median overall survival and quality of life in patients with newly diagnosed GBMs.

Traitement de tumeurs cérébrales par PDT

Apport de la PDTeam de Nancy



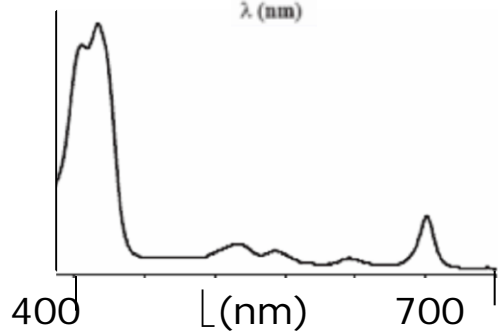
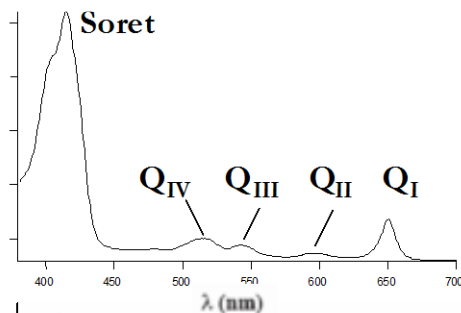
La molécule élaborée



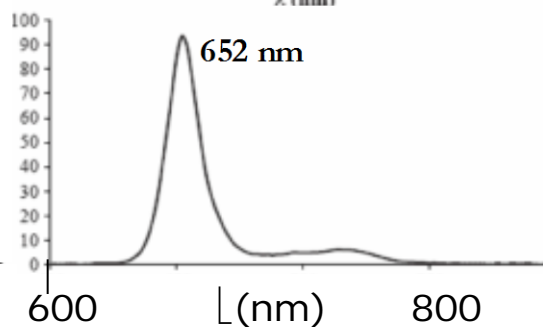
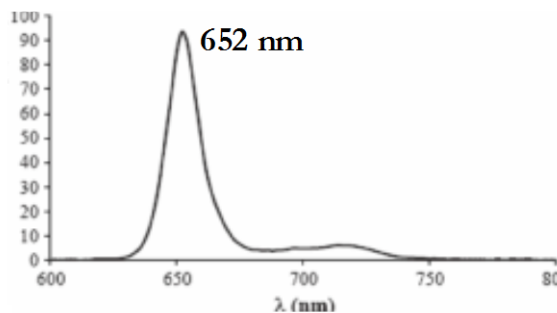
- ❑ Synthesis, Photophysical study (Tirand L. *et al.* J control Release 2006)
- ❑ Molecular and cellular affinity (Tirand L. *et al.* J control Release 2006, Tirand L. *et al.* Drug Metab Dispos 2007 - J Photochem Photobiol B 2009)
- ❑ Tissue validation (Thomas N. *et al.* Photochem Photobiol Sci 2008)
- ❑ Tumor efficiency (Thomas N. *et al.* Biochem Pharm 2010)
- ❑ Stability and biodistribution (Thomas N. *et al.* Photochem Photobiol Sci 2008)
- ❑ Vascular effect (Béchet D. *et al.* Pharm Res 2010)

Propriétés photophysiques

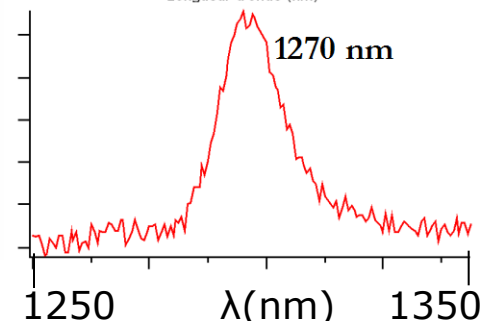
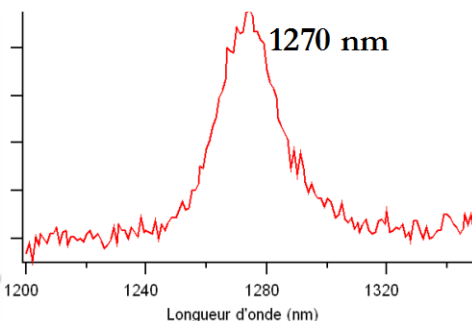
Absorption



Fluorescence



¹O₂ Luminescence

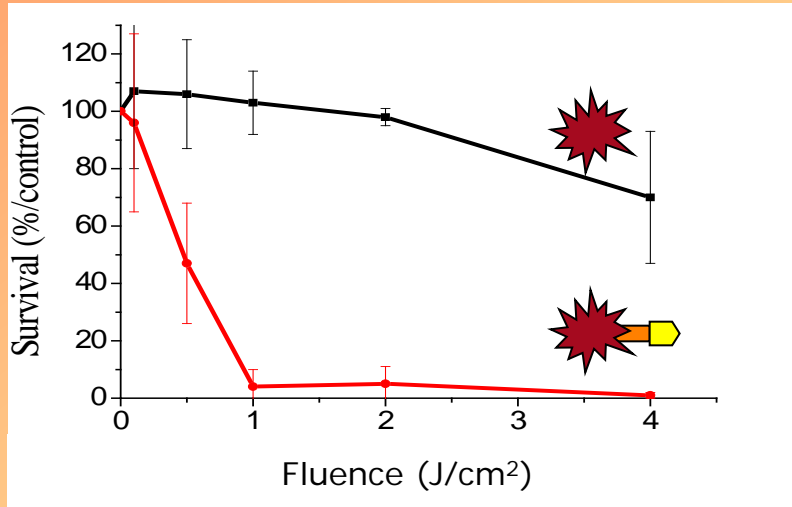


	Soret (415 nm)	Q _{IV} (516 nm)	Q _{III} (543 nm)	Q _{II} (598 nm)	Q _I (651 nm)	√ _{fluo}	√ _{Δ¹O₂}
	76	8	5	4	12	25	0.70
	74	6.8	4.9	2.6	15	0.24	0.70

Σ (10³ L.mol⁻¹.cm⁻¹)

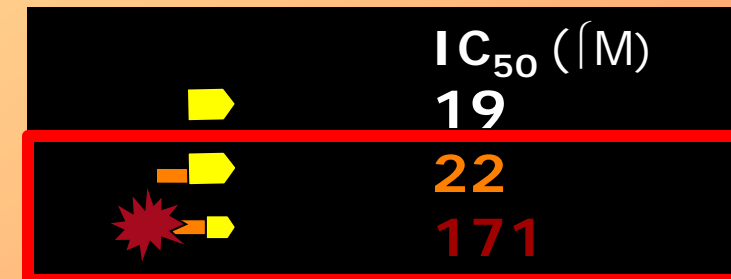
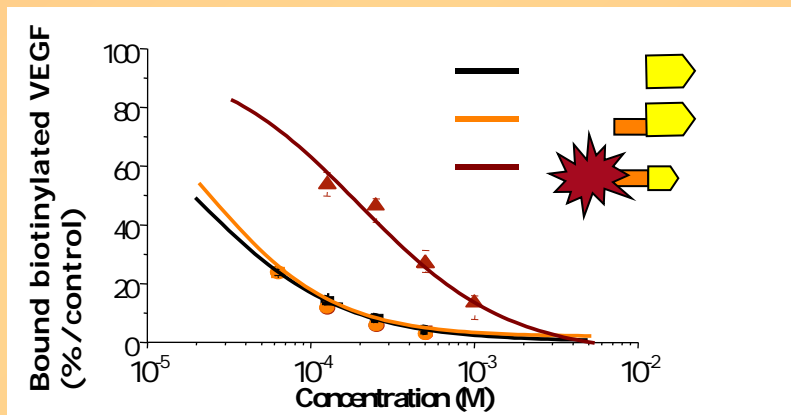
in vitro : validation de la stratégie

Photocytotoxicity

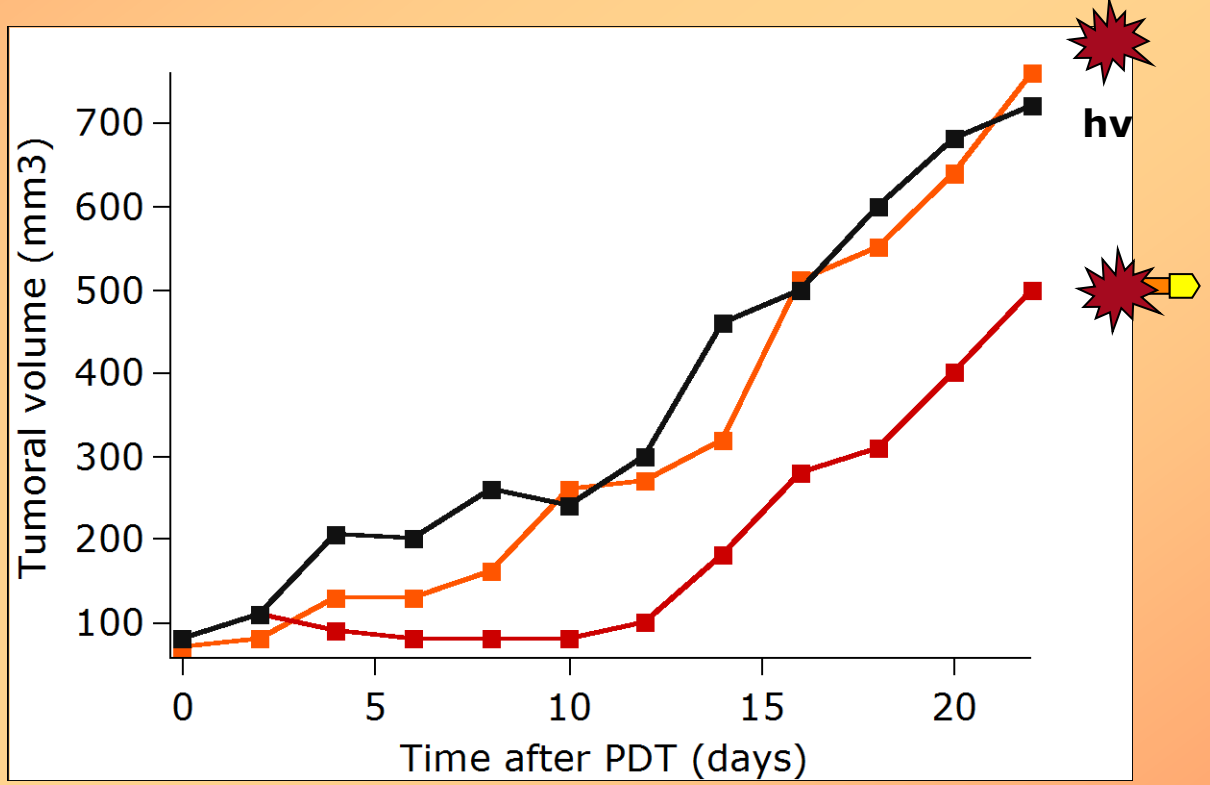


HUVEC
cells

NRP-1



In vivo : validation de la stratégie

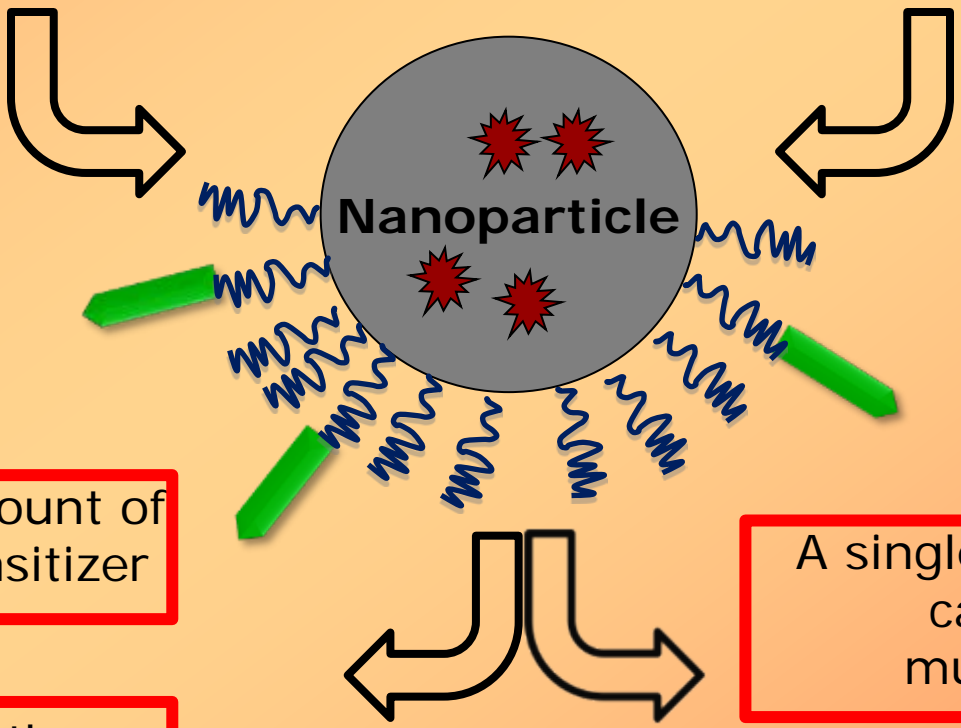


Tumor growth delay statistically significant

Comment améliorer la stratégie?

Decrease the incorporation in the reticulo-endothelial system
↕
Decrease the peptide degradation

Increase NRP-1 affinity

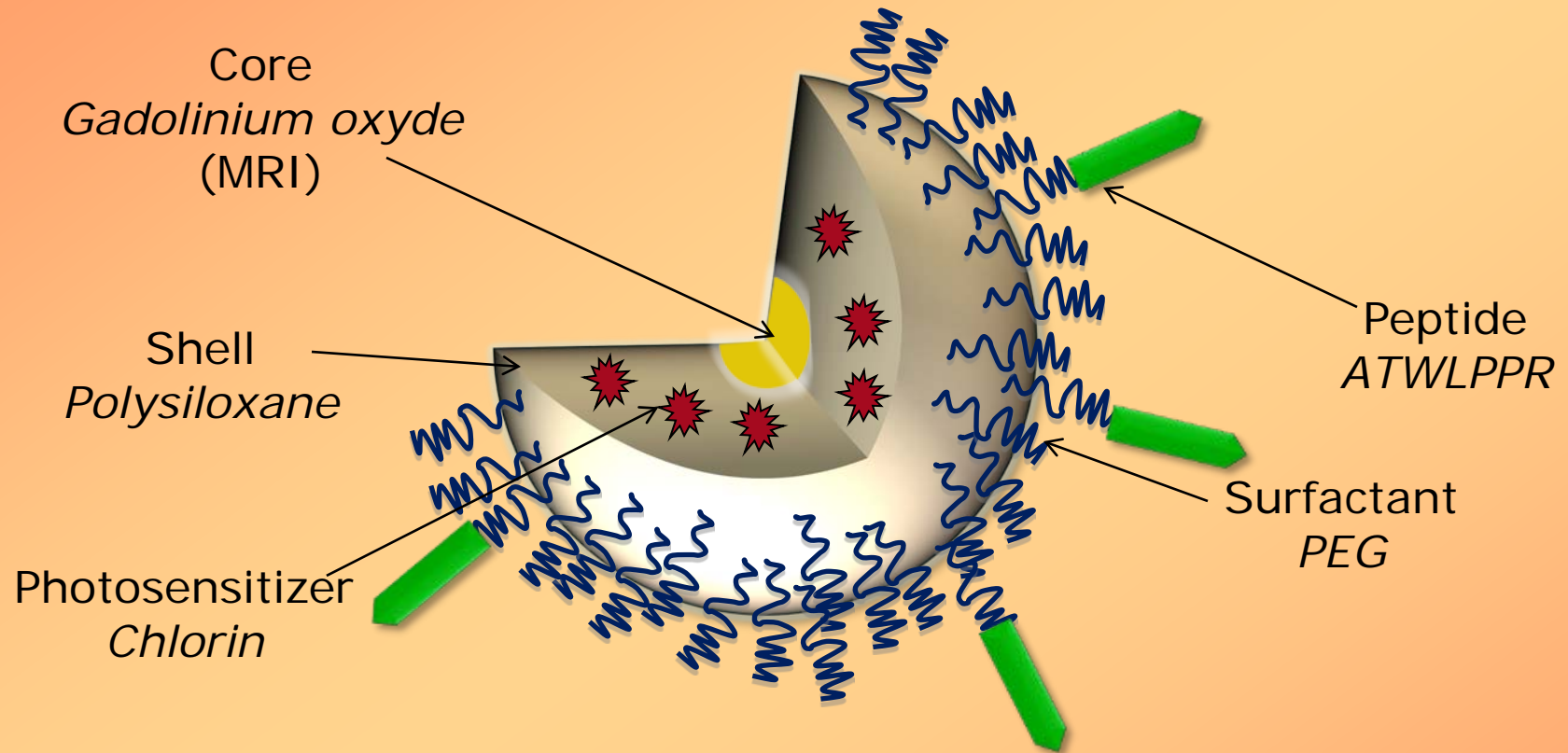







Increase the amount of the photosensitizer

Protection of the photosensitizer

A single nanoparticle can be made multifunctional

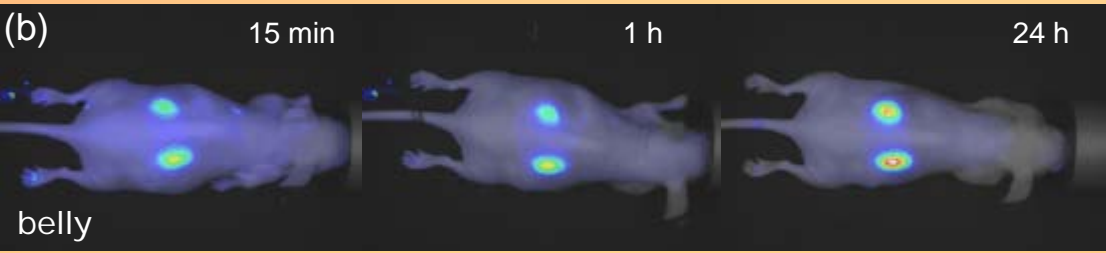
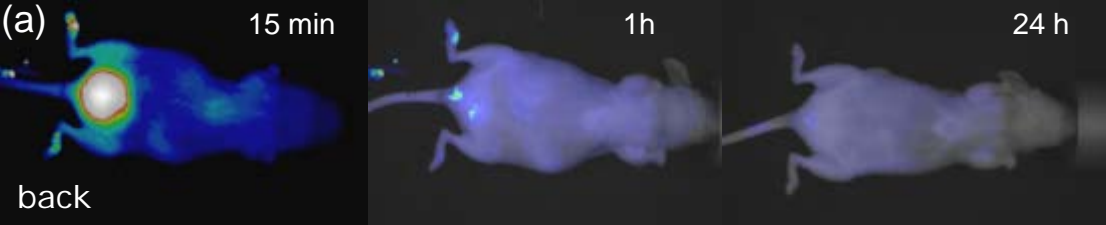
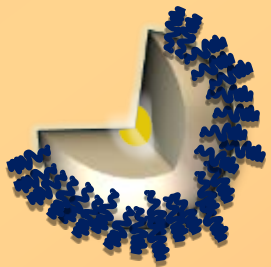
Nanoparticules multifonctionnelles : preuve de concept



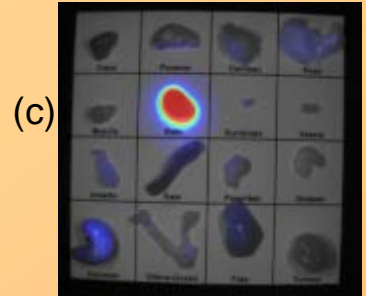
					
	PEG	4	0.1/Gd	47 Si/Gd	500 Gd

Biodistribution *in vivo*

Fluorescence images
ORCAII-BT-512G, HAMAMATSU



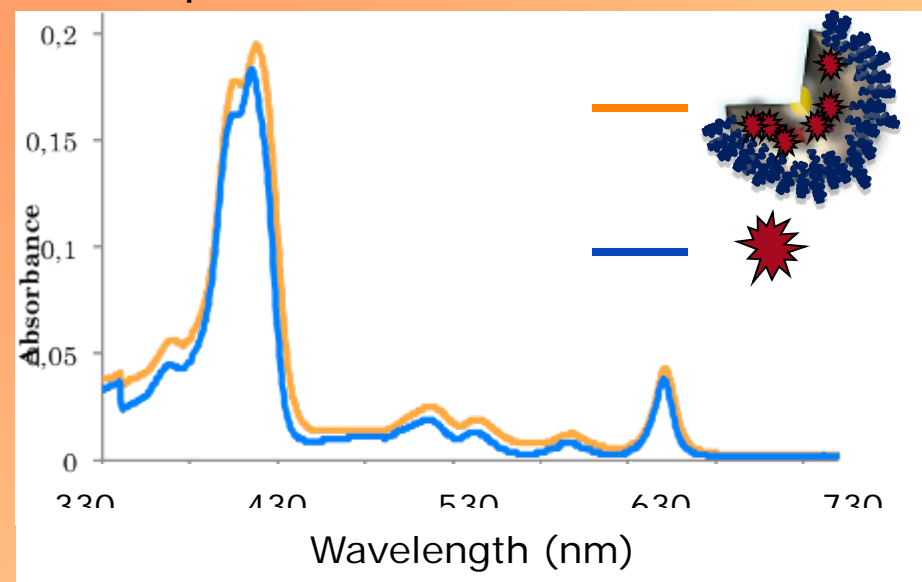
Only kidneys and the bladder are fluorescent



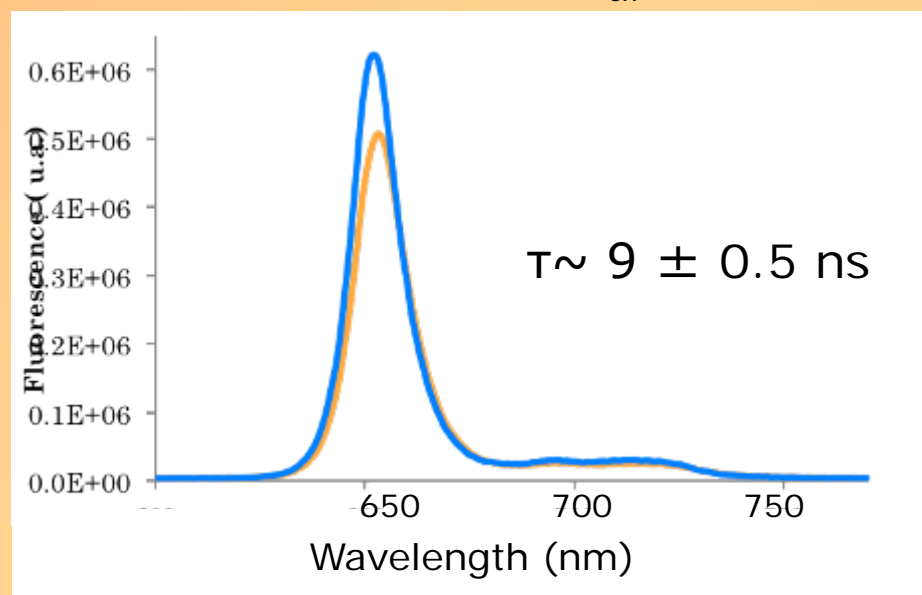
H	Lu	Br	Sk
M	K	AG	Bl
I	Sp	P	F
St	U	Li	T

Propriétés photophysiques

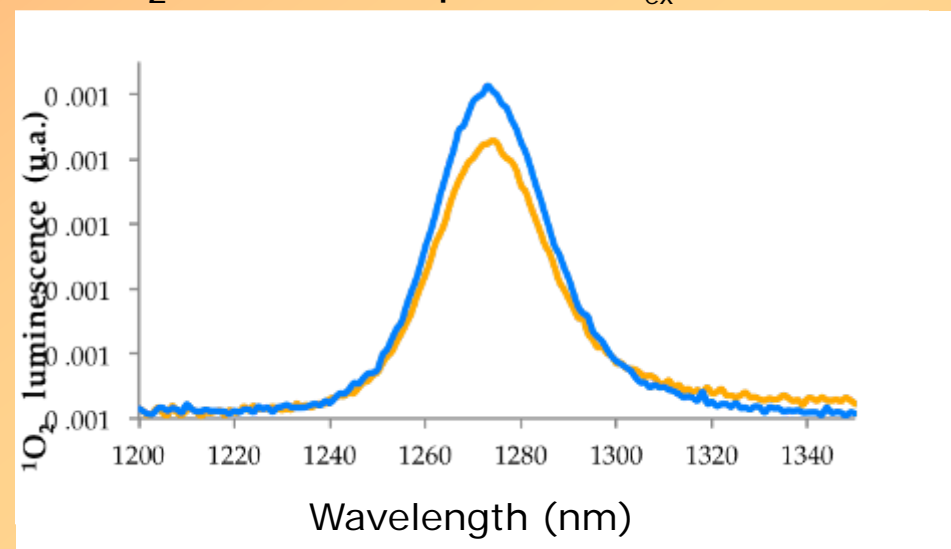
UV spectra



Fluorescence spectra ($\lambda_{\text{ex}} = 415 \text{ nm}$)



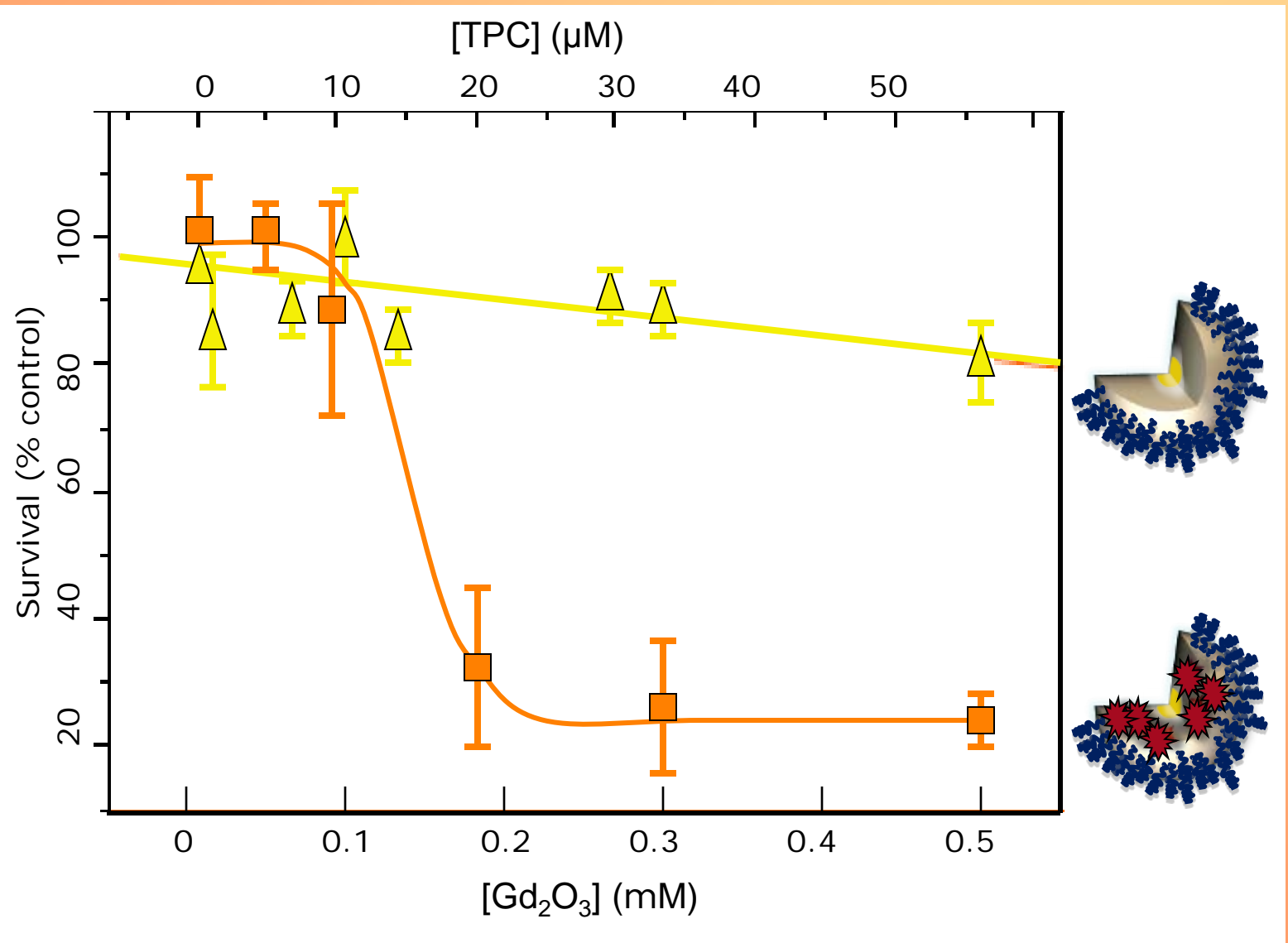
$^1\text{O}_2$ emission spectra ($\lambda_{\text{ex}} = 415 \text{ nm}$)



	Φ_f	Φ_Δ
	0.21	0.69
	0.18	0.65
	0.17	0.66

Etude biologique : cytotoxicité à l'obscurité

MDA-MB-231

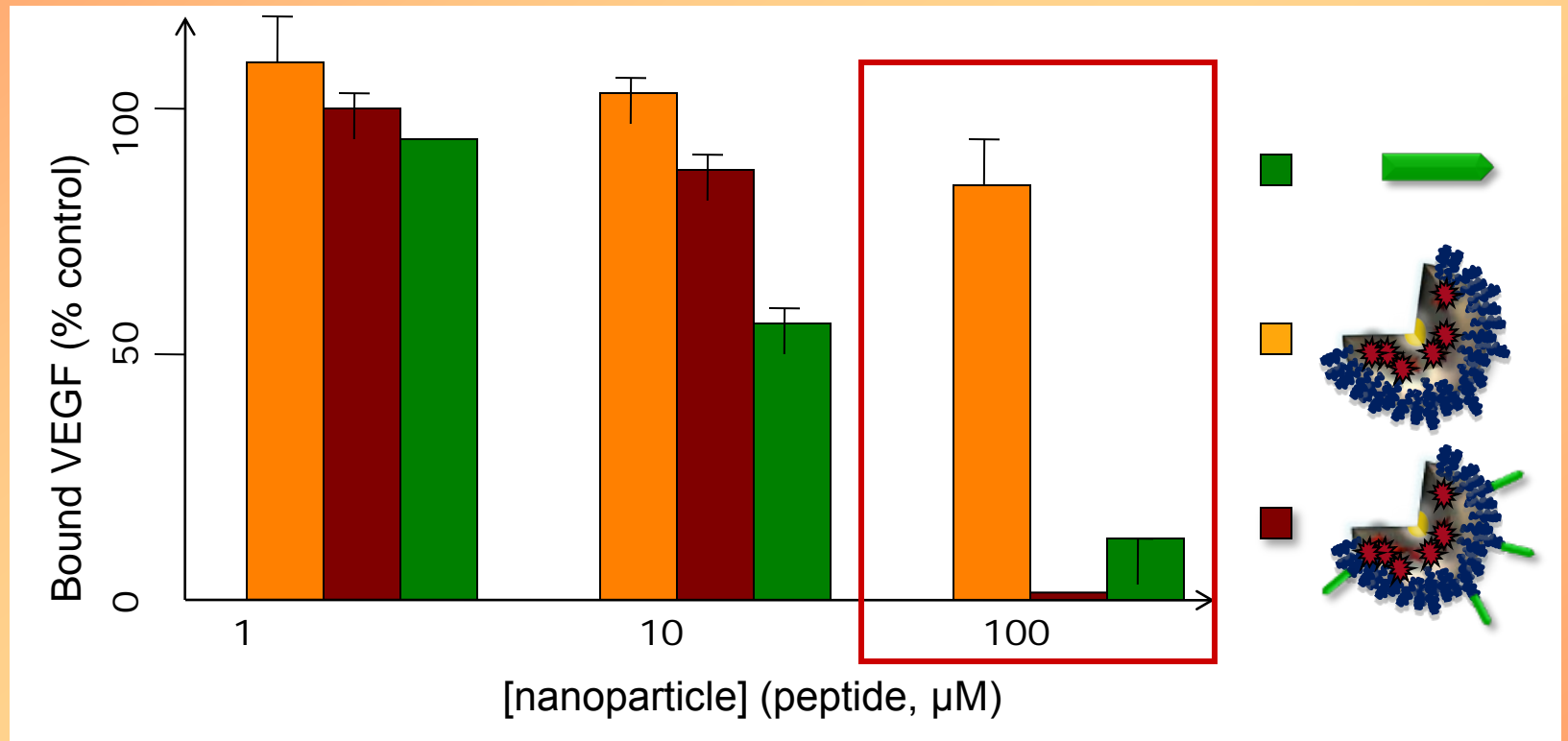


Etude biologique : affinité pour NRP-1

MDA-MB-231

$\lambda_{ex} = 652 \text{ nm}$

4 peptides/nano



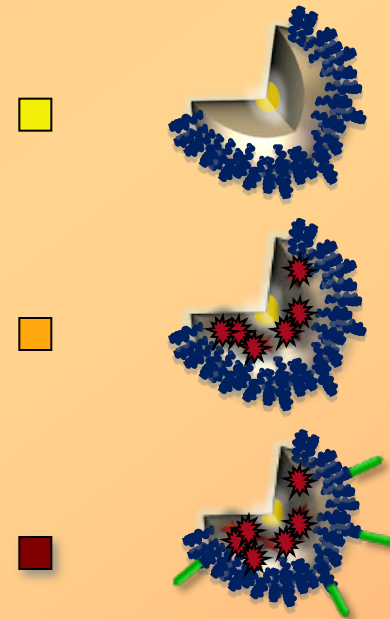
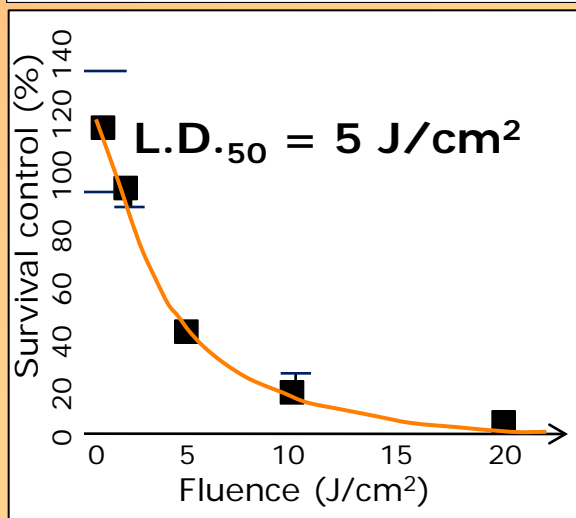
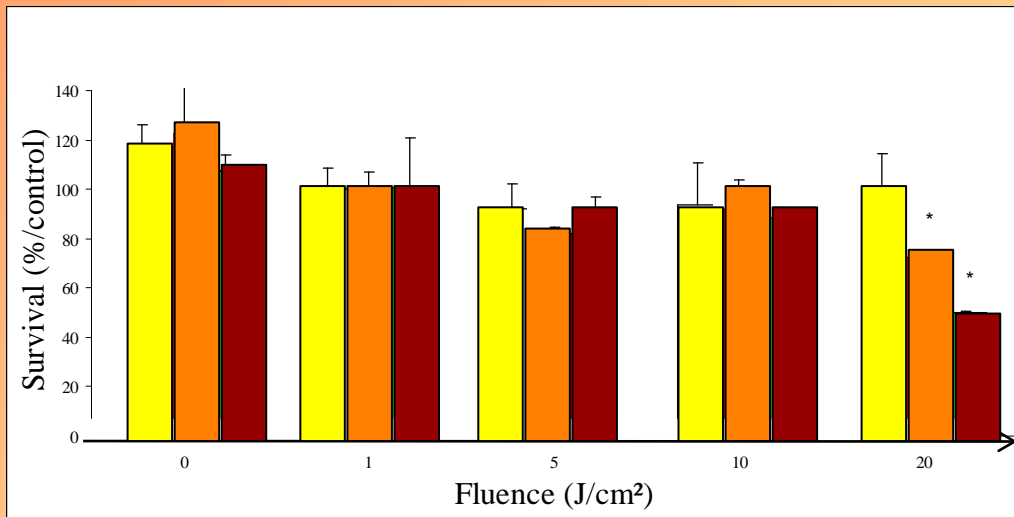
Etude biologique : Phototoxicité

MDA-MB-231

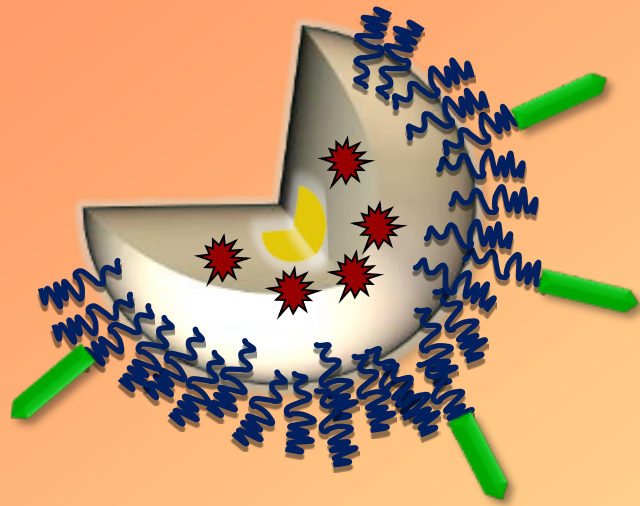
$\lambda_{\text{ex}} = 652 \text{ nm}$

Incubation time 24h

0.1 μM



Vers une nanoparticule idéale?



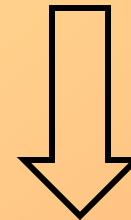
Selectivity



Efficiency








MRI signal



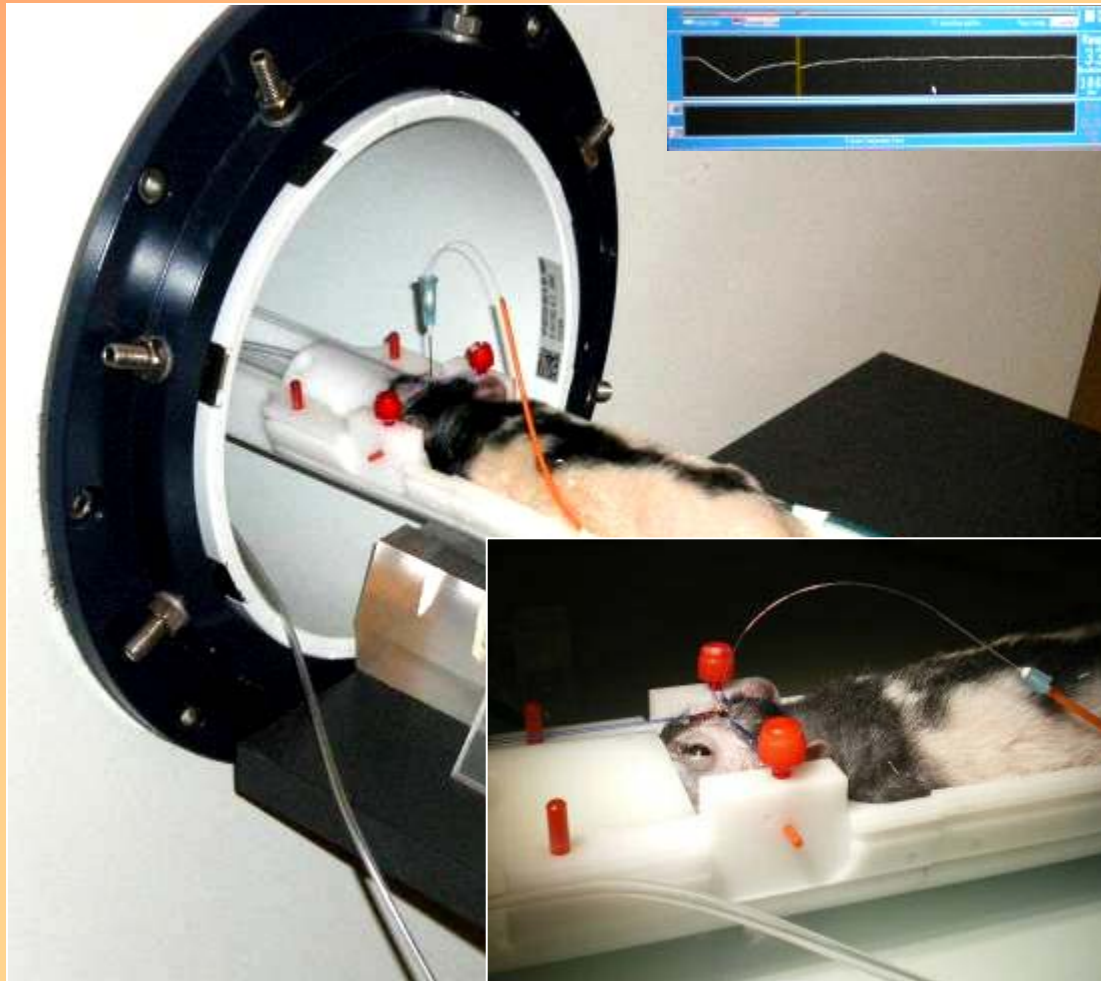
Experimental design

Etude d'un lot

Batch					
4	DTPA	L5	0.1	4	small
NPref	DTPA	0	0	4	small

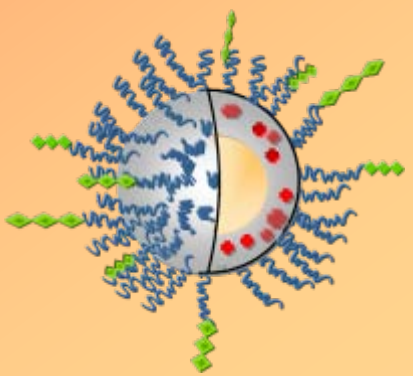
	4	NPref
Size	1.6±0.2	2.9±0.7
Zeta potential	33±3.6	43±2
Φ_f 0.18±0.02	0.19±0.02	
Φ_Δ	0.66±0.05	0.66±3.5

PDT interstitielle guidée par l'imagerie



IRM et nanoparticules

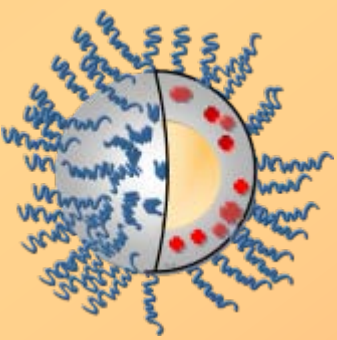
(coll. S. Mordon & F. Auger, U703, Lille)



NP-(TPC)₂-(ATWLPPR)₄



Orthotopic GBM of U87,
14 days after stereotactic
implantation in nude rats
84.2 μmol Gd/0.4 μmol TPC



NP-(TPC)₂

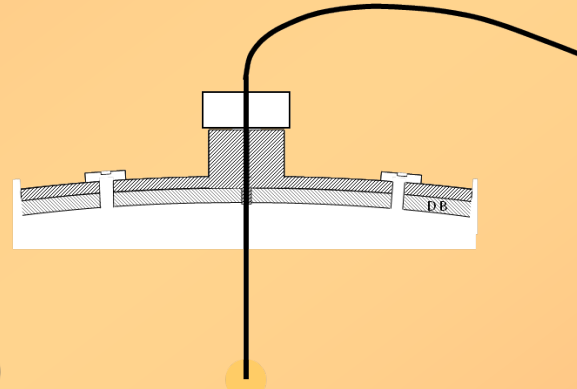


PDT interstitielle stéréotactique *in vivo* suivie par IRM

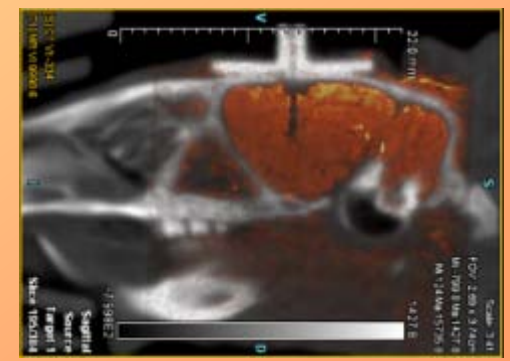
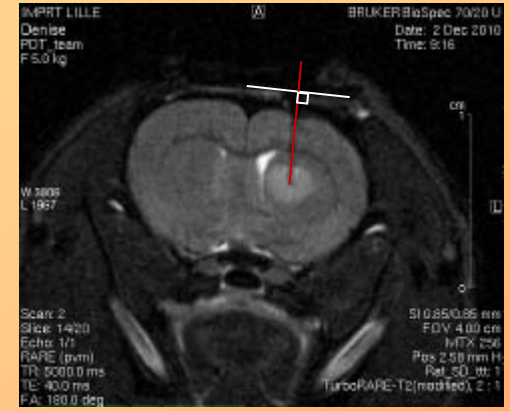
-T1-weighted imaging
after nanoparticles
injection: tumor tissue
visualization

-Confirmation of fibre
position by coronal T1-
weighted MRI combined
with PET-CT

-Illumination of brain
tissue 1h after injection
of nanoparticles

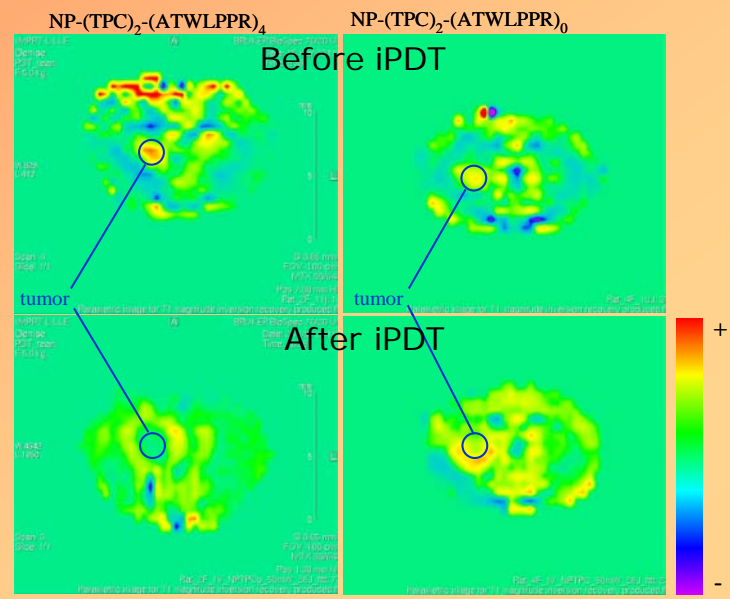


(B)



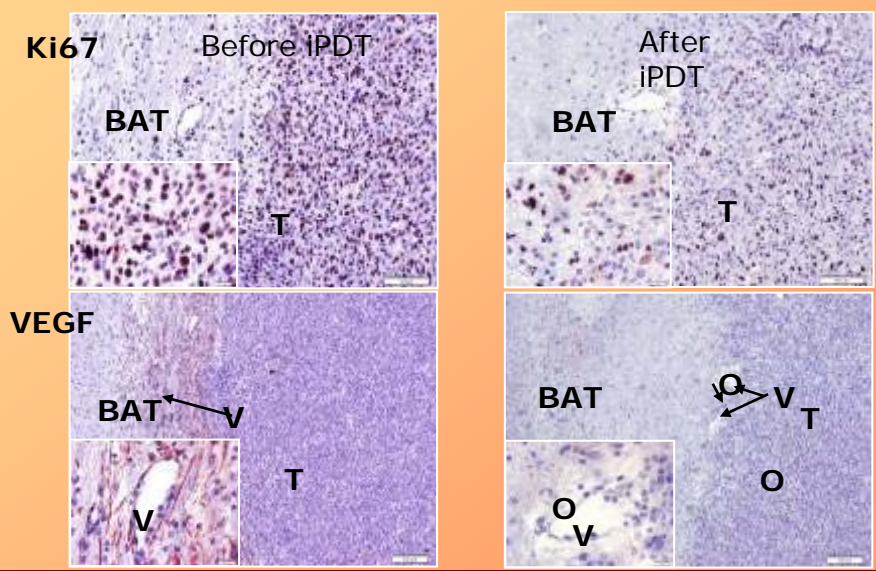
PDT interstitielle stéréotactique *in vivo* suivie par IRM

Cerebral perfusion MRI: blood perfusion declined for more than 80% mean of the initial values of tumors

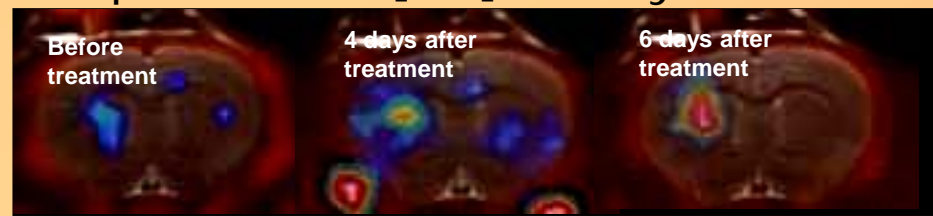


Magnetic resonance spectroscopy: quantification of intratumoral metabolites. CH_2 /creatinine and CH_3 /creatinine lipid ratios related to the tumor cells necrosis increased by a factor 3.3 and 3.0

Histological examination: vascular disruption and oedema into both tumor and BAT areas

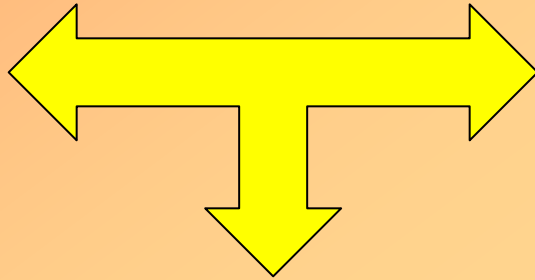


PET-CT imaging: intra tumor metabolism detection after incorporation of $[^{18}F]$ FDG by cells

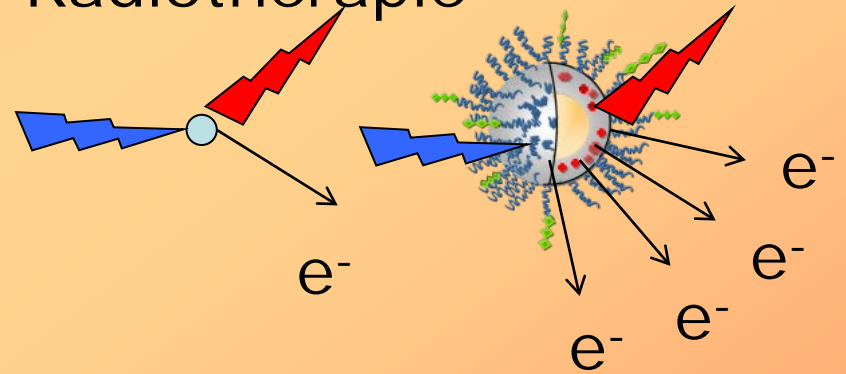


Nanoparticules, PDT et rayons X

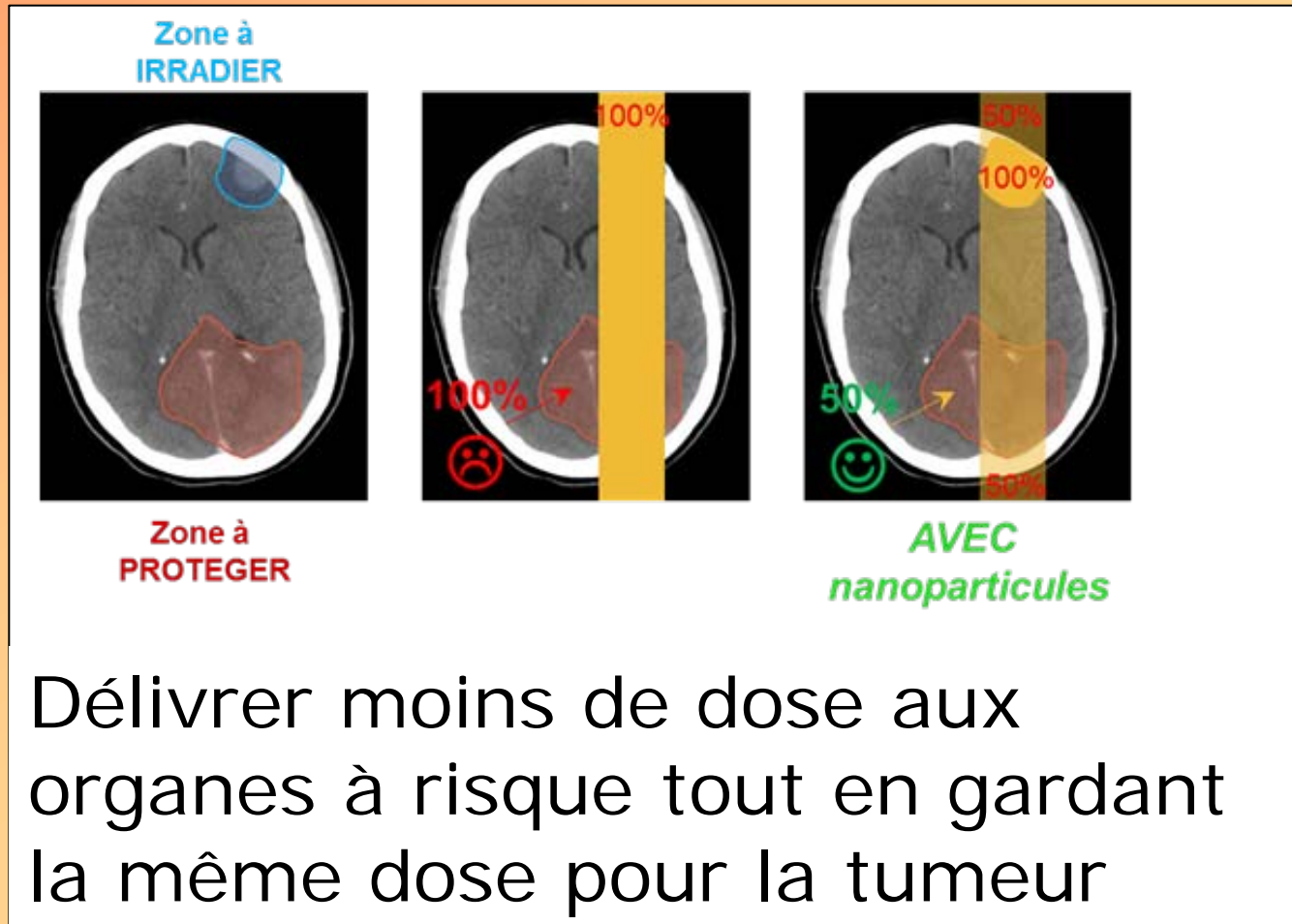
PDT



Radiothérapie



Nanoparticule et rayons X

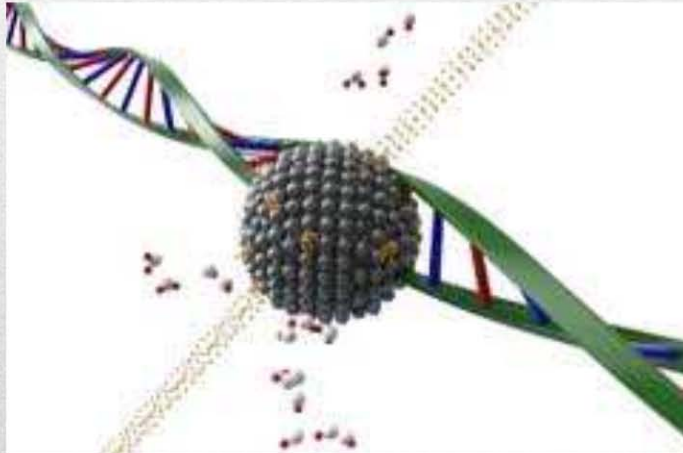
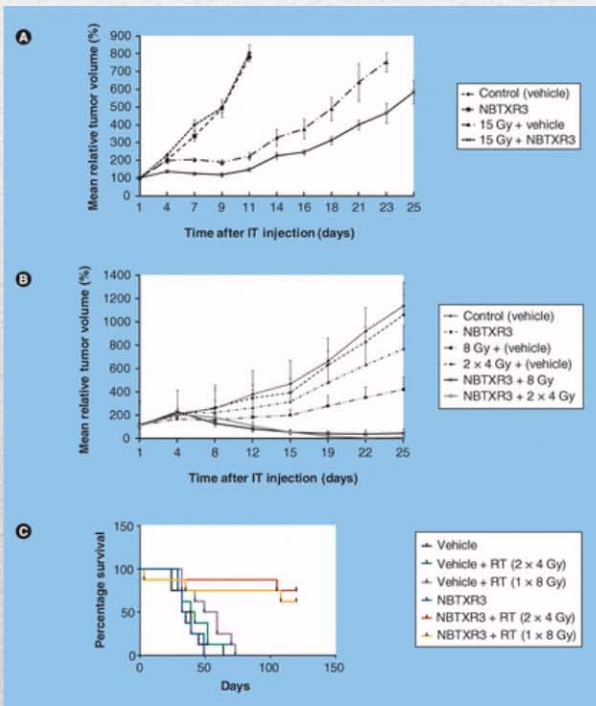


Nanoparticules et rayons X

Nano oxyde d'hafnium (HfO₂)

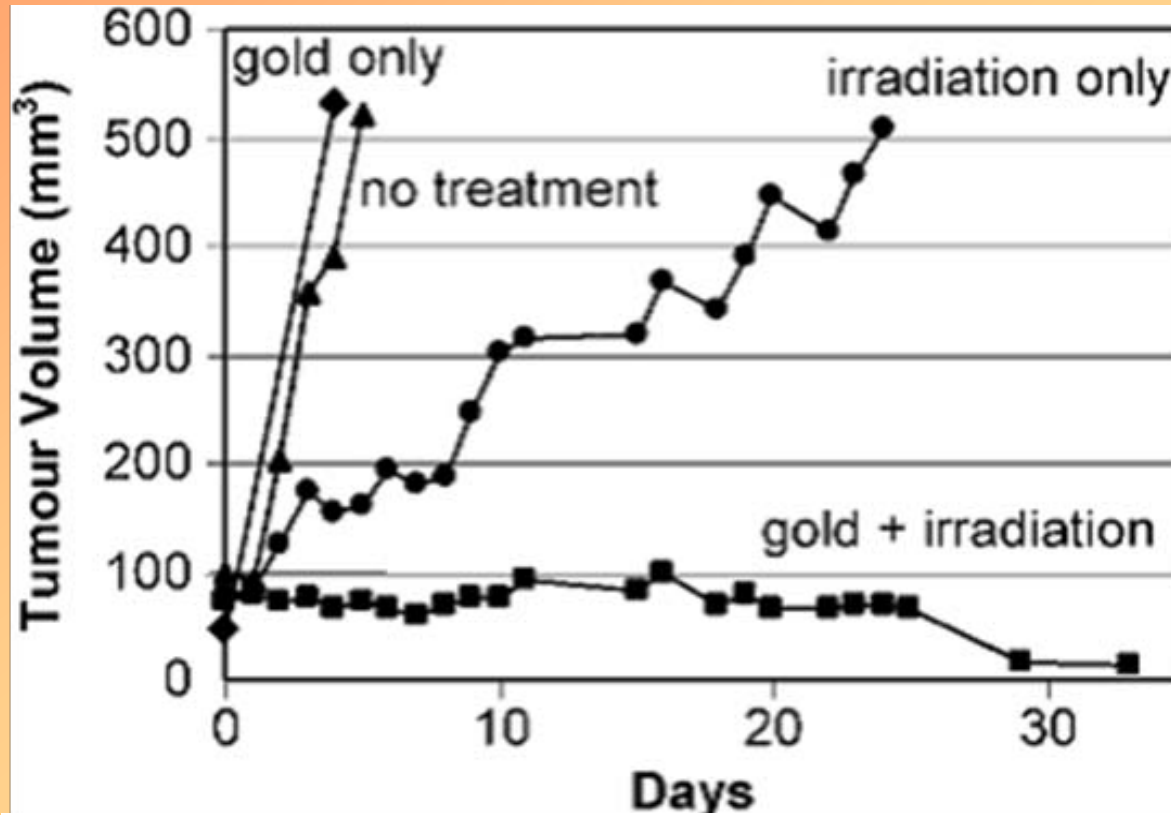
Radiopotentialisateur (Société Nanobiotix)

Objet cristallin très dense en électrons => augm^o quantité de photons absorbés par tumeur (Injection intra tumorale)



Phase I terminée, phase II en cours depuis juin 2013

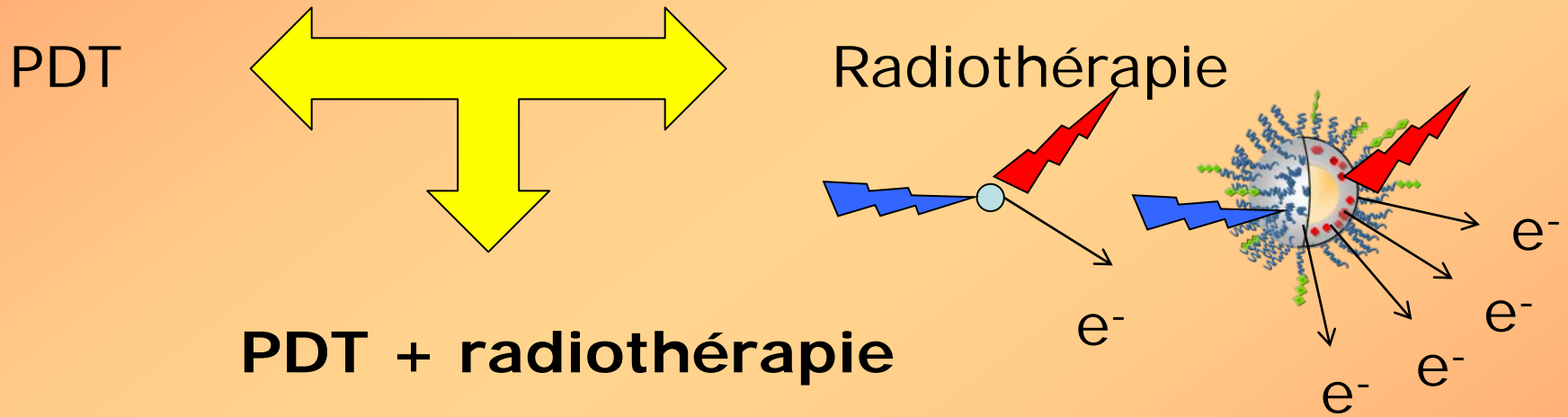
Nanoparticules et rayons X



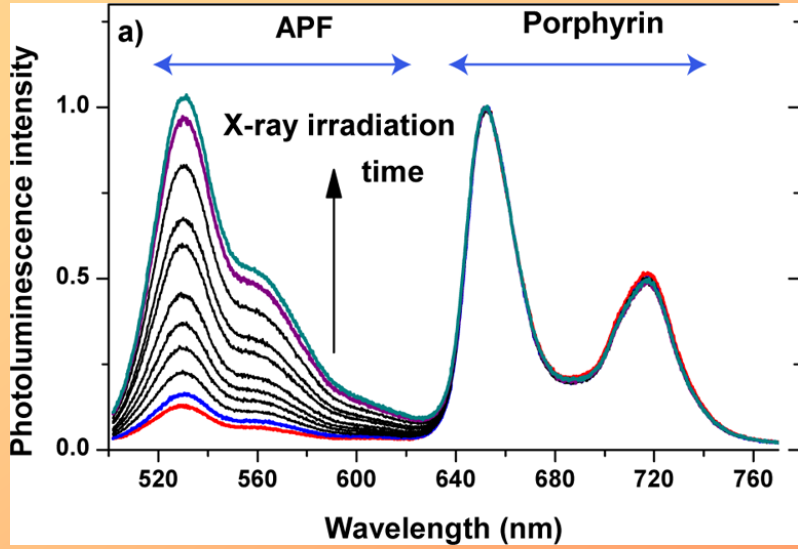
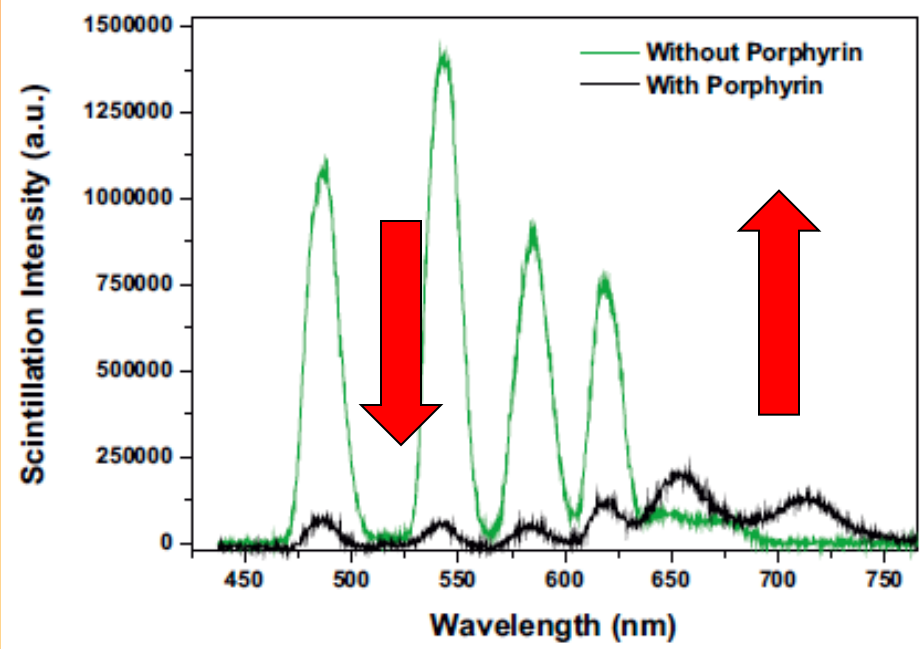
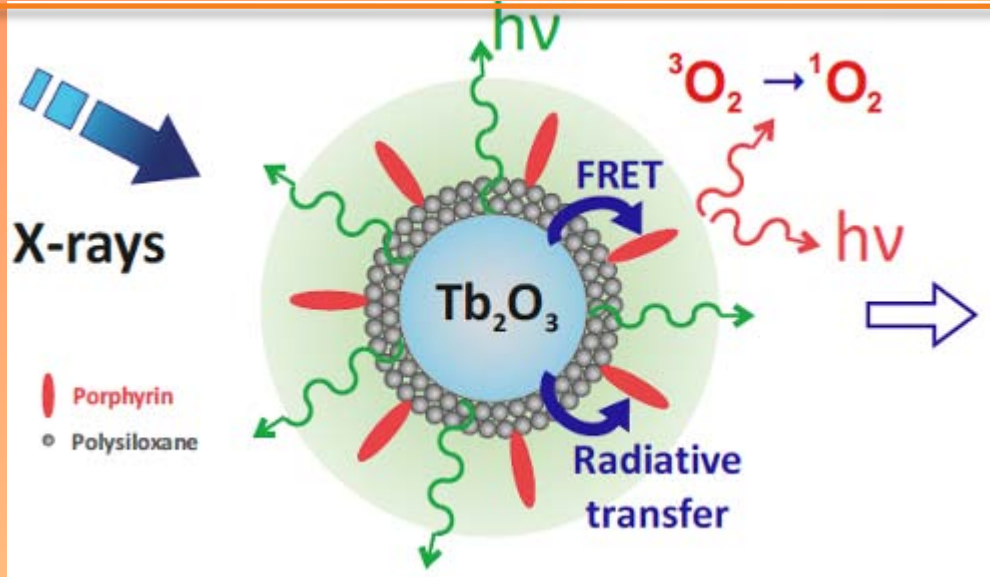
Réduction du volume d'une tumeur mammaire (souris) 30 Gy, 250 kVp, 1,35 g/kg de nanoparticules d'or (2nm)

Hainfiels et al., 2004

Nanoparticules, PDT et rayons X



Nanoparticules, PDT et rayons X



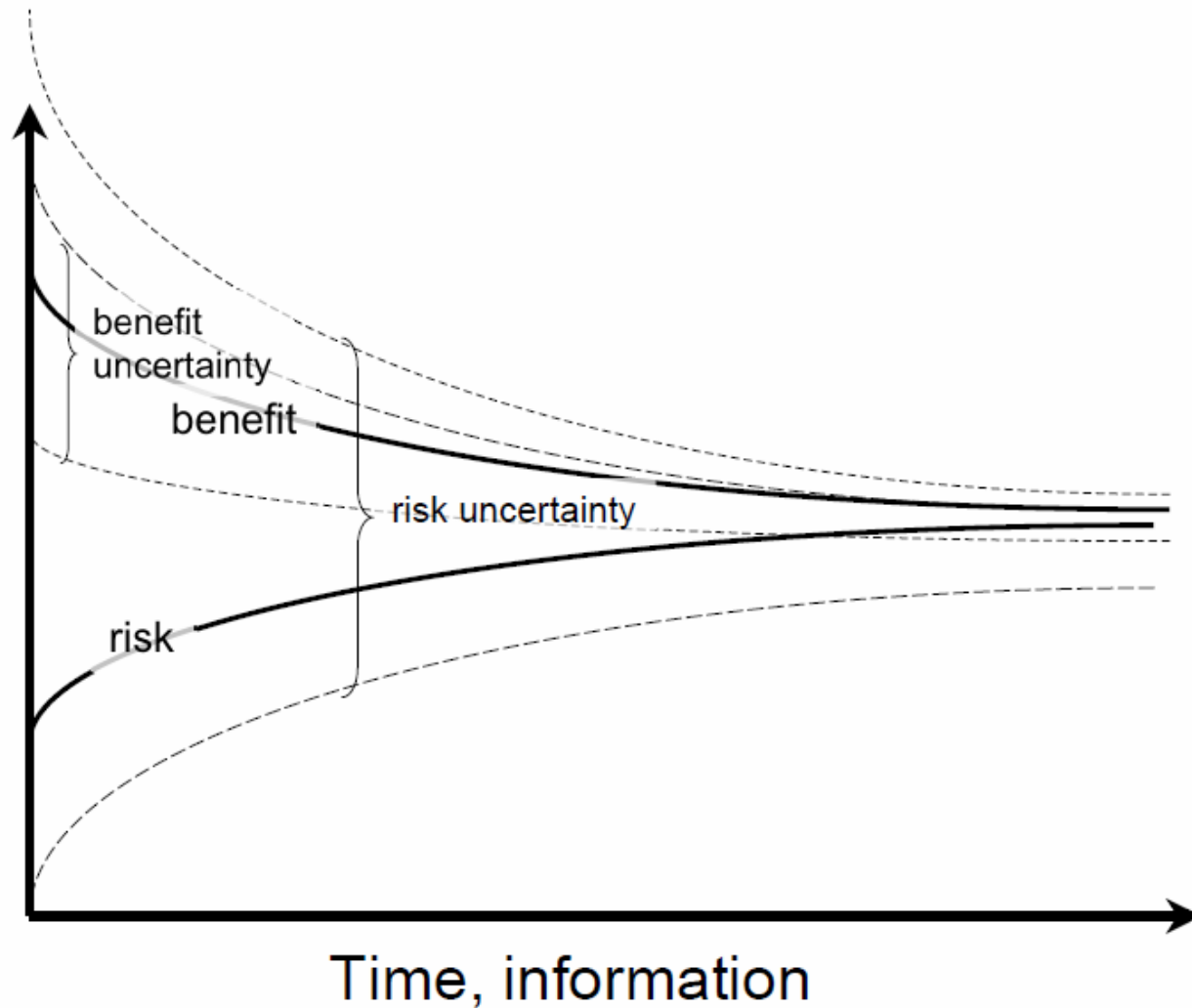
Les nanoparticules, un débat

Le principe de précaution
ou
le risque de ne rien faire?



Les nanoparticules, un débat

Risks,
benefits



Les nanoparticules, un débat



RSR

Recherche Socialement Responsable

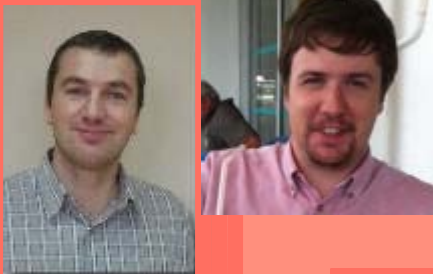


...Ils se marièrent et eurent beaucoup d'enfants

« ...The interdisciplinary uniqueness of PDT inspires specialists in physics, chemistry, biology and medicine and its further development and novel applications can only be limited by their enormous imagination »

Agostinis et al., Cancer J Clin, 2011

Une recherche interdisciplinaire



Two portraits of men, one in a checkered shirt and one in a pink shirt, are shown in the top-left puzzle piece.

**LPCML,
Lyon**



A portrait of a man in a plaid shirt is shown in the middle puzzle piece.



**INSERM
U703
Lille**

A portrait of a man in a white lab coat is shown in the top-right puzzle piece.

LRGP, Nancy



A portrait of a woman with glasses and long hair is shown in the bottom-left puzzle piece.



**CRAN,
Nancy**

Two portraits, one of a woman in a white shirt and one of a man with glasses in a dark shirt, are shown in the bottom-middle puzzle piece.



LCPM, Nancy

A portrait of a man with glasses in a white lab coat is shown in the bottom-right puzzle piece.

La *PDTeam* de Nancy



CRAN

Muriel Barberi-Heyob
Thierry Bastogne
Sophie Pinel
Magali Thomassin
Magali toussain

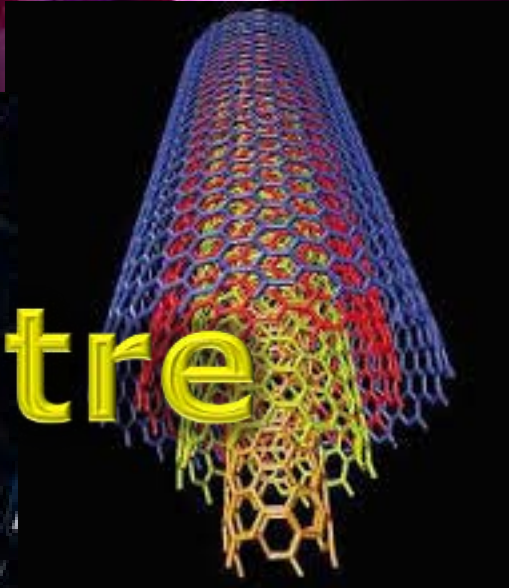
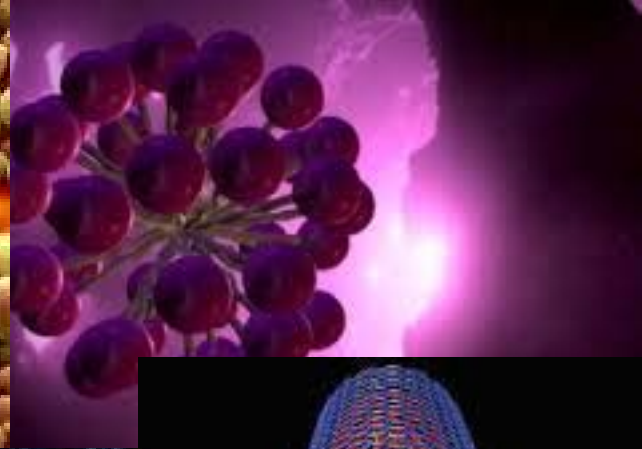
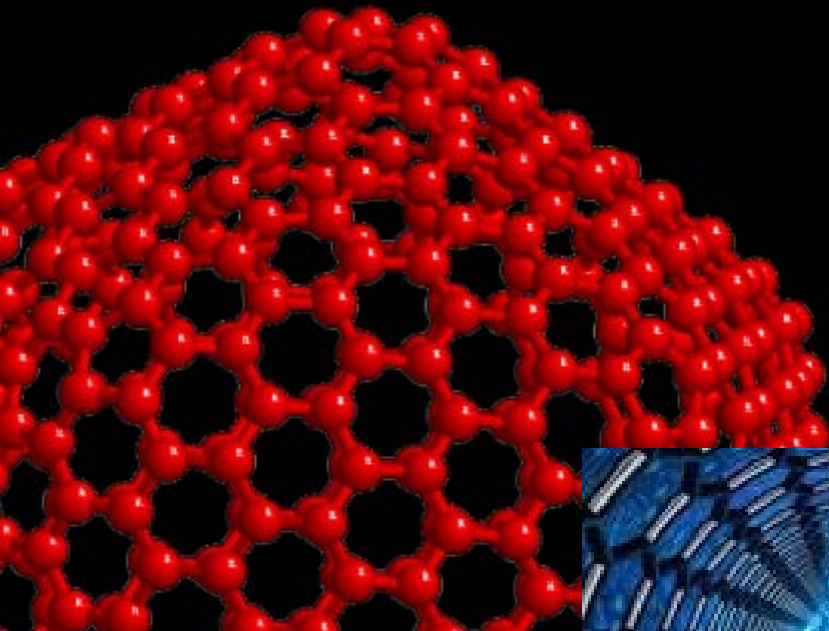
LRGP

Jean-Claude André
Philippe Arnoux
Céline Frochet
Aymeric Sève
Rima Chouikrat
Khalil Zaghdoudi
Aurélie Stallivieri
Francis Baros

LCPM

Mathilde Achard
Régis Vanderesse
Samir Acherar
Amirah Mohd Gazzali





Merci pour votre
attention

