

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 51

PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE ANTIMICROBIENNE :
PRINCIPE, APPLICATIONS ET PRESPECTIVES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le

PAR

Mlle. Sanae AMZIL
Née le 03 Septembre 1990 à Oujda

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Photothérapie dynamique – Antimicrobienne – Photosensibilisant –
Lumière – Oxygène.

JURY

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Mr. J. EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Mr. R. NEJJARI

Professeur de Pharmacognosie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOU
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAFFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique

Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 Pr. EL HASSANI My Rachid
 Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badredine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie



Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUECHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale

Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdelouhab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid

Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie

Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila

Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie



Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhoussaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie biologique
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie



Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 O.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie biologique
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces

À MES TRÈS CHERS PARENTS,

Boujamaa AMZIL et Fatiha Bouazine

*Pour leur patience et de tous les sacrifices qu'ils ont consentis pendant mes
longues années d'étude.*

*Votre soutien et votre encouragement m'ont toujours donné de la force pour
persévérer et pour prospérer dans la vie.*

*Que cette thèse soit au niveau de vos attentes, présente pour vous l'estime
et le respect que je voue, et qu'elle soit le témoignage de la fierté et l'estime
que je ressens.*

*Puisse Dieu, le Très Haut, vous procurer santé, bonheur et longue vie afin
que je puisse vous combler à mon tour.*

Je vous aime Papa et Maman.

À MES TRÈS CHERS ET ADORABLE frères

Achraf AMZIL et Yassine AMZIL

*En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde
tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de
succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.*

À la mémoire de mes grands-parents paternel, et maternel

J'aurais tant aimé que vous soyez à mes côtés ce jour.

Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.

À toute ma famille AMZIL et BOUAZINE

Je vous dédie ce travail en témoignage du

Respect, des liens familiaux et

De l'amour qui nous rassemblent.

À mes chers cousins et cousines

*Je vous dédie cette thèse tout en vous souhaitant une longue vie pleine de
réussite, de santé et de bonheur*

À MA TRÈS CHER SOEUR ET COUSINE

Ikram AMZIL

Pour ton amour, et ton encouragement

Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité

À MES AMIES DE TOUJOURS :

Rabab Rahlaoui, Fatiha Bouhajib , Khadija Bouhajib , Ghizlane El moghrati , Ouafae Amrani , Fadma Gouaz , Soukaina Chadli , Hajar Tourabi , Sara bel madani , Fatimzhra aroud , Ouïam Berhili , Nadia Chekrouni, Meriam Hizam , Kaoutar frich,.

*En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables
que nous avons passés ensemble*

*Vous avez rayonné merveilleusement dans ma vie et vous le resterez
toujours.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond
et mon affection la plus sincère.*

À mes grands ami(e)s et collègues :

*Imane Drouich , Soukaina Mamou, Zineb el kaf , Safae Bassil , Youssra El ajjour
, Dounia mabrouk, Aziza Elfa, Imane Hanibal , Asmae zakari, Nezha ,
Hassan Bourki , Aladin Lijassi , Achraf Azouagh , Abdrahman Meslohi , Houssam
, Mohamed Ait chikhi , Abderahim Abaoui , Rachad Talbi , Elmamoun Errzaklah
, Khalid Bouzouita, Ouadiaa Najim , Mohamed Touili, Mohamed Imimi, Yahya
Rokni,*

*Je vous dédie ce modeste travail en témoignage des profonds sentiments
amicaux que nous avons partagé.*

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection

*Et mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de
bonheur et de bonne santé.*

À mon cher ami

Amine Seghir

Merci pour ton aide précieuse tout au long de cette thèse.

Merci pour tes encouragements, ton soutien, ta gentillesse

Merci pour tout

A toi je dédie ce travail.

Mes deux meilleures amies,

Jihad Amzzian

Sara Ramdani et Sa Princesse Arij

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer

mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et des

amies sur qui je peux compter.

Même si nous sommes loin l'une de l'autre, cela n'a aucune importance.

Nous sommes toujours les meilleures amies du monde et Peu importe la

distance je vous garde au fond de mon cœur,

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous,

Je vous dédie cette thèse tout en vous souhaitant une longue vie pleine de

réussite, de santé et de bonheur.

À ma plus folle amie

Nidal El Yamni

*En témoignage des souvenirs de tous les moments qu'on a passés ensemble,
Je te dédie ce travail et je te souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

À ma sœur et chère amie

Nafissa Arragragui

Tu es pour moi une sœur plus qu'une amie,

Tu es une personne formidable et unique.

Sois toujours comme je t'ai connu

J'espère qu'on restera toujours amies Et je suis fière de toi.

A toi je dédie ce travail

À ma sœur et chère amie

Farah Zouirchi

*Une dédicace spéciale pour toi, Avec qui j'ai partagé les moments les plus
durs et les plus beaux, Je ne sais pas ce que j'aurais fait sans toi*

*Rappelle-toi que je serai toujours là pour toi, comme tu es toujours là pour
moi*

Au nom de notre amitié. Je te dédie ce travail

*À l'ensemble des étudiants du monde qui tendent vers l'excellence
et qui représentent la génération de demain.*

À tous les professeurs auprès de qui j'ai eu l'honneur d'apprendre.

*À tous ceux qui ont participé de loin ou de près à la réalisation de ce
travail.*

*À tous ceux que j'ai omis de citer : sachez que même si votre nom ne
figure pas ici, il est gravé dans ma mémoire et mon cœur.*



Remerciements

À notre Maître et Présidente de thèse

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

*Je suis très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant la
présidence de notre jury de thèse.*

*J'ai été très touchée par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de
juger ce travail*

*Veillez trouver, chère maître, dans ce modeste travail, l'expression de ma
très haute considération et ma profonde gratitude.*

A notre Maitre et Rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur Yassine SEKHSOKH
Professeur de Microbiologie

*Cher professeur, c'est un grand honneur pour moi de travailler sous votre
encadrement.*

*Votre gentillesse extrême, vos qualités humaines et professionnelles ainsi
que votre entière disponibilité*

Ce fut un honneur et un privilège de travailler avec vous.

*Aucun remerciement ne saurait être suffisant pour vous témoigner ma
reconnaissance la plus profonde.*

A notre Maitre et Juge de thèse
Monsieur le professeur Rachid NEJJARI
Professeur de Pharmacognosie

Je suis particulièrement touchée par la spontanéité et la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.

Je Vous remercie pour ce grand honneur que vous me faites.

Veillez accepter, cher maître, ce travail avec toute mon estime et haute vénération.

A notre Maitre et Juge de thèse

Monsieur le professeur Jaouad El Harti

Professeur de chimie Thérapeutique

Cher maître, Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

*Votre compétence, votre gentillesse ainsi que votre modestie sont connus de
tous.*

*Veillez accepter, cher maître, ce travail avec toute mon estime et haute
vénération.*



Liste des abréviations

Abréviations

ALA	: Acide δ -aminolévulinique.
AMM	: Autorisation de mise sur le marché.
CBC	: Carcinomes basocellulaires.
DP-mme	: Deutéroporphyrine mono-méthylester.
EDTA	: Acide éthylène diamine tétra acétique.
EVA	: Echelle d'auto-évaluation de la <i>douleur</i> .
HDL	: High Density Lipoproteins .
Hp	: Hématoporphyrine.
HpD	: Hematoporphyrin Derivative.
HPLC	: Chromatographie liquide haute performance.
IDL	: Intervalle drogue-lumière.
KA	: kératoses actiniques.
LCSN	: Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles.
LDL	: Low Density Lipoproteins.
LED	: Light emitting diode, Laser à diode.
LPS	: Lipopolysaccharide.
MAL	: Aminolévulinate de méthyle.
MRSA	: <i>Staphylococcus aureus</i> résistante à la méticilline.
m-THPC	: Méso-tétra hydroxyphénylchlorine .
OMS	: Organisation mondiale de la santé.
PCT	: PhotoChemo Therapy.
PDT	: Photothérapie dynamique.
PDTa	: Photothérapie dynamique antimicrobienne.

PMNP	: Nonapeptide cationique issu de la polymyxine.
PpIX	: Protoporphyrine IX.
PS	: Agent photosensibilisant ou photosensibilisateur.
PTP	: polythiophène.
ROS	: Reactive oxygen species.
SARM	: Staphylococcus aureus résistant à la méticilline.
SCID	: Immuno déficience sévère combinée.
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine.
VPH	: Virus du papillome humain.



Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1 : Acridine	5
Figure 2 : Paramécie	5
Figure 3 : (A) Friedrich Meyer Betz l'auto injection d'hématoporphyrine et avant l'exposition a la lumière solaire, et (B) après l'auto injection d'hématoporphyrine, et l'exposition à la lumière solaire	6
Figure 4: Principe de la PTD	8
Figure 5 : Diagramme schématique du niveau d'énergie (diagramme de Jablonski)	10
Figure 6 : Mécanisme photochimique de la PDT (réaction type 1, réaction type 2)	11
Figure 7 : Réactions photochimiques de type I.	12
Figure 8 : Profondeur de pénétration de la lumière dans les tissus en fonction de la longueur d'onde	13
Figure 9 : Système de diode laser 630 nm utilisé en thérapie photodynamique (PDT)	17
Figure 10 : Lampes	18
Figure 11 : Structure chimique du noyau de base porphyrinique	21
Figure 12 : Exemple de photosensibilisateurs de première génération	22
Figure 13: Structure de la mTHPC	24
Figure 14 : Structure de phthalocyanine	24
Figure 15 : Structure de la texaphyrine de lutétium ou Lutex	25
Figure 16 : Représentation moléculaire de l'acide 5-aminolévulinique (ALA) et de la Protoporphyrine IX.....	25
Figure 17: Schéma simplifié de la conversion des précurseurs en PpIX au sein des cellules cibles. ALA : Acide aminolévulinique ; MAL : Méthyle-aminolévulinate.....	26
Figure 18: Stratégies de ciblage des PS vis-à-vis des cellules cancéreuses	28

Figure 19. Structures de la protohème et dérivés	30
Figure 20 : Schéma des différences structurales entre le tissu sain et le tissu tumoral, pouvant illustrer le ciblage passif des tumeurs par les photosensibilisateurs	33
Figure 21 : Schéma simplifié des mécanismes de destruction tumorale après PDT	39
Figure 22 : Erythème, œdème et pustules multiples 4 jours après PDT pour les kératoses actiniques. L'acide 5-aminolévulinique topique (ALA) à 20% a été suivi d'une irradiation avec de la lumière rouge provenant d'une LED (diode électroluminescente)	41
Figure 23 : Exposition accidentelle au soleil 2 semaines après photothérapie dynamique a provoqué des brûlures de la peau du dos de la main associée à des ulcérations et à la desquamation de la peau	42
Figure 24 : Principe de la PDTa	49
Figure 25 : Oxydation de la 2-deoxyguanosine par les deux catégories de ROS	50
Figure 26 : Structures de parois cellulaires de A: Bactéries à Gram positif. B: Gram bactéries négatif. C: Cellules fongiques.....	53
Figure 27 : Schéma des étapes essentielles impliquées dans le processus de liaison du PS à la cellule bactérienne et la photoinactivation bactérienne. La voie I est opérationnelle dans les bactéries gram positif. La voie II dans les bactéries gram négatif	54
Figure 28: Mécanisme proposé pour la photoinactivation des bactéries.....	55
Figure 29 : Structure chimique de hypericine.....	63
Figure 30 : <i>L'Ammi majus Linneaus</i> et structure chimique des psoralènes.	63
Figure 31 : Structures chimiques des dérivés du psoralène	64
Figure 32 : Structure chimique de la curcumine	65
Figure 33 : Structure chimique de la riboflavine.....	65
Figure 34 : Structure chimique du bleu de méthylène.....	66
Figure 35 : Structure chimique de bleu de Toluidine	66

Figure 36 : Rose de Bengale et structure chimique du rose de Bengale.....	67
Figure 37 : Structure chimique de l'érythrosine	68
Figure 38 : Structure du vert d'indocyanine (ICG)	68
Figure 39 : Comparaison de la localisation des PS entre cellules cancéreuses et cellules bactériennes	70
Figure 40 : Stratégies d'optimisation de la PDTa.....	71
Figure 41 : Schéma expérimental de Dahl et coll	73
Figure 42 : Concept des surfaces photobactéricides.....	73
Figure 43 : Porphyrine 5,10,15,20-tetrakisE4-(6-N,N,N-triméthylammomiumhexyloxy) phenyl]porphyrine (TPPN) fixée sur du polythiophène.	74
Figure 44 : Porphyrines neutres, anioniques et cationiques immobilisées sur du coton [107] 75	
Figure 45 : la 5-(4-aminophenyl)-10,15,20-tri(4-N-méthylpyridyl) porphyrine greffée sur du papier	76
Figure 46 : Greffage du photosensibilisateur sur films plastiques : (a) . chloroacétate de cellulose pyridylporphyrinique cationique. (b.) laurate de cellulose protoporphyrinique	77
Figure 47 : Greffage de la [5,10,15-tri(4-N-méthylpyridyl)-20-(4-alkylphenyl)porphyrinato]zinc(II).....	78
Figure 48 : Etapes d'application de la PDTa pour la désinfection du système canalaire.....	82
Figure 49 : Application Clinique de la photothérapie dynamique dans le traitement de la parodontite	84
Figure 50 : Traitement d'une acné inflammatoire	86

Liste des tableaux

Tableau I : Types des différents diffuseurs utilisés en PDT.....	15
Tableau II : Renseignement généraux des PS (médicaments) ayant une AMM en France ...	44
Tableau III : Résumé des principales études in vitro sur la photothérapie dynamique dans les infections virale	57
Tableau IV : Résumé des principales études in vitro sur la photothérapie dynamique pour l'inactivation des champignons et levures	60



Sommaire

Introduction	1
Première partie : Photothérapie dynamique	3
I. Définition de la photothérapie dynamique	4
II. Historique	5
III. Principe	8
IV. Mécanisme de la photothérapie dynamique	9
1- Réactions photochimiques	11
1.1. Réaction photochimiques de type I	11
1.2. Réaction photochimiques de type II	12
V. Source lumineuse	13
1- Lasers	16
2- Lampes à filament métallique halogène	16
3- Lampe des diodes électroluminescentes	17
VI. Photosensibilisateurs	18
1- Propriétés chimiques, physiques, et biologiques de photosensibilisant idéal	19
2- Photosensibilisateurs les plus utilisés dans la photothérapie dynamique	20
2.1. Photosensibilisateur de 1 ^{ère} génération	21
2.2. Photosensibilisateur de 2 ^{ème} génération	22
2.3. Photosensibilisateur de 3 ^{ème} génération	27
3- Nouveaux photosensibilisant synthétisés au sein du LCSN	29
VII. Localisation des photosensibilisateurs	30
VIII. Ciblage passif du tissu pathogène par les photosensibilisateurs	31

1- Ciblage via le transport par les lipoprotéines et protéines plasmatiques	31
2- Ciblage grâce aux caractéristiques physico-chimiques des cellules tumorales	32
IX. Voie d'administration de Photosensibilisateur	33
X. Oxygène singulet	34
XI. Mécanismes de photodestruction des cellules par la photothérapie dynamique	35
1- Mécanismes directs	35
1.1. Nécrose	35
1.2. Apoptose	36
1.3. Autophagie	36
2- Mécanismes indirects	37
2.1. Effet anti-vasculaire	37
2.2. Effet immunitaire et inflammatoire	37
XII. Avantages de la photothérapie dynamique	40
XIII. Effets indésirables de la photothérapie dynamique	40
1- Douleurs	40
2- Réaction phototoxique	41
3- Photosensibilité	42
4- Allergies aux photosensibilisateurs	43
5- Dyschromie	43
XIV. Contre indications	43
XV. Médicaments des différents photosensibilisateurs ayant une AMM en France	44
XVI. photothérapie dynamique au Maroc	44
XVII. Applications cliniques de la photothérapie dynamique.....	45

1- Applications en cancérologie	45
1.1. Pneumologie	45
1.2. Gastroentérologie	46
1.3. Urologie	46
1.4. Dermatologie	46
2- Applications non cancérologiques	46
2.1. Dermatologie	46
2.2. Ophtalmologie	47
Deuxieme partie : la phototherapiedynamique antimicrobienne.....	48
I. Définition de la photothérapie dynamique antimicrobienne	49
II. Principe	49
III. Mécanisme d'inactivation microbienne photodynamique	50
1- Inactivation photodynamique bactérienne	51
1.1. Sensibilité bactérienne	51
1.2. Mécanisme photodynamique d'inactivation bactérienne	54
2- Inactivation photodynamique virale	56
3- Inactivation photodynamique fongique	60
4- Inactivation photodynamique des parasites	61
IV. Photosensibilisateurs en photothérapie dynamique antimicrobienne	62
1- Propriétés d'un photosensibilisateur idéal	62
2- Types de photosensibilisant en photothérapie dynamique antimicrobienne.....	62
2.1. Photosensibilisateurs non-tétrapyrroliques	62
2.1.1 Molécules d'origine naturelle	62

2.1.1.1 Hypéricine	62
2.1.1.2 Psoralènes	63
2.1.1.3 Curcumine	64
2.1.1.4 Riboflavine	65
2.1.2 Les molécules d'origine synthétiques	65
2.1.2.1 Bleu de méthylène et bleu de toluidine : Dérivés de phénothiazines	65
2.1.2.2 Rose Bengale	67
2.1.2.3 Erythrosine	67
2.1.2.4 Vert d'indocyanine	68
2.2. Photosensibilisateurs tétrapyrroliques	69
V. Localisation de photosensibilisant	69
VI. Optimisation de la photothérapie dynamique antimicrobienne	70
1- Rôle de polymyxine B dans la photothérapie dynamique antimicrobienne	71
2- Surfaces photobactéricides	72
2.1. Surfaces antimicrobiennes à base de porphyrines	74
2.1.1 Greffage du photosensibilisateur sur des fibres de nylon 6,6 modifiées.....	74
2.1.2 Formation de complexe PTP/TPPN	74
2.1.3 Greffage du photosensibilisateur sur du coton	75
2.1.4 Greffage du photosensibilisateur sur papier	76
2.1.5 Greffage du photosensibilisateur sur films plastiques.....	76
2.1.6 Greffage du photosensibilisateur sur surface de nanocristaux de cellulose	77
2.2. Procédés utilisés pour la préparation des films plastique porphyriniques photobactéricide	78
1- Antibactérien	81

1.1. Infections dentaires	81
1.1.1 Désinfection de système canalaire	81
1.1.2 Traitement de la carie dentaire	82
1.1.3 En parodontie	83
1.2. Acné	84
1.3. Mycobactéριοse	86
1.4. Plaies chroniques surinfectées.....	86
2- Antiparasitaire	87
2.1. Candidose orale	87
2.2. Leishmaniose	88
3- Antifongique	88
4- Antiviral	88
5- Autres applications	89
X. Perspectives	89
1- Nouvelles futures stratégiques en photothérapie dynamique	90
1.1. Photothérapie dynamique à 2 photons (PDT à 2 photons)	90
1.2. Nanotechnologie en photothérapie dynamique	90
Conclusion	91

Résumés

Bibliographie et webographie



Introduction

La photothérapie dynamique (PDT) est préconisée dans le traitement de certaines maladies dermatologiques, ophtalmologiques et en oncologie. Celle-ci associe l'action conjuguée d'une molécule photoactivable (agent photosensibilisant ou photosensibilisateur, de la lumière et de l'oxygène. L'association de ces trois éléments induit la création d'espèces cytotoxiques, qui peuvent oxyder les biomolécules, détruire les cellules cancéreuses, et inactiver les microorganismes dans ce cas on parle de la photothérapie dynamique antimicrobienne (PDTa).

Ces dernières années la résistance aux antibiotiques constitue l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale. La diminution ou l'élimination de cette résistance aux antibiotiques chez les espèces microbiennes est un besoin urgent de nos jours. Alors, malgré le peu d'études cliniques réalisées sur la PDTa, les résultats obtenus suggèrent que cette dernière pourrait devenir un traitement alternatif aux traitements antibiotiques, antifongiques et antiparasitaires pour éviter les résistances, notamment pour le traitement des infections localisées de la peau et de la cavité buccale.

L'objectif de ce travail est de faire le point sur l'état de la recherche clinique sur les possibilités actuelles et les applications potentielles de la photothérapie dynamique antimicrobienne, d'identifier les limites et les obstacles persistants à l'utilisation de ce procédé qui a fait ses preuves dans le domaine d'oncologie.

Tout d'abord, nous allons commencer par définir la photothérapie dynamique, détailler son mécanisme, ses trois composants (PS, lumière, oxygène), ses avantages, effets indésirables et ses applications.

La deuxième partie sera consacrée à détailler et à expliquer les mécanismes d'inactivation des microorganismes par la photothérapie dynamique antimicrobienne, les stratégies d'optimisation de la PDTa puis explique les applications et les perspectives.

*Première partie :
Photothérapie
dynamique*

I. Définition de la photothérapie dynamique :

Photothérapie signifie « thérapie par la lumière », c'est un procédé thérapeutique consistant à exposer le corps du patient à des rayonnements de longueurs d'onde spécifiques en vue de traiter des pathologies. Ces sources lumineuses peuvent être le rayonnement solaire, des rayonnements fluorescents, ou des rayons laser.

On distingue la photothérapie simple, utilisée en ophtalmologie ou en pédiatrie (pour traiter l'ictère), la luminothérapie utilisée en psychiatrie pour traiter les troubles dépressifs dus à un manque de soleil et de lumière, ou traiter les troubles du sommeil ,puis la photochimiothérapie dite aussi thérapie photodynamique (PDT) .

L'appellation photothérapie dynamique a été de nombreuses fois critiquée pour son risque de confusion avec d'autres techniques , ainsi que pour le terme obscure de «dynamique» présent dans son nom [1] .

Il y a eu quelques tentatives pour la renommer par exemple en PCT pour PhotoChemo Therapy qui a l'avantage de mieux rendre compte de son mécanisme. Mais toutes ces tentatives n'ont pas réussi à remplacer l'appellation historique, et actuellement le terme de PhotoThérapie Dynamique ou PDT est le nom communément admis dans toute la communauté scientifique [1].

En photobiologie et en photomédecine, la terminologie « action photodynamique » est réservée aux réactions de photosensibilisation consommant de l'oxygène [2].

Alors la PDT est une modalité thérapeutique qui associe l'action conjuguée d'une molécule photoactivable le PS, de la lumière et de l'oxygène. Cette technique préconisée dans le traitement de certaines maladies dermatologiques, ophtalmologiques et en oncologie. Elle est aussi présentée comme une thérapie antimicrobienne (La photothérapie dynamique antimicrobienne (PDTa)) qui permet d'éliminer les micro-organismes des infections bactériennes, fongiques, parasitaires et virales.

II. Historique :

Les effets thérapeutiques de la lumière sont connus depuis l'Antiquité. Les égyptiens, les indiens et les chinois utilisaient déjà la lumière solaire combinée à des substances naturelles tels que le Psoralène pour traiter certaines maladies de peau de type vitiligo, psoriasis et cancer [3].

En 1898, Le concept de photosensibilisation apparaît quand Oscar Raab décrit pour la première fois le phénomène phototoxique par l'association d'un colorant (l'acridine) et de lumière (les deux éléments pris séparément n'ayant pas d'action) entraîne la mort d'organismes vivants : les *paramécies*. (Figure 2) [4].

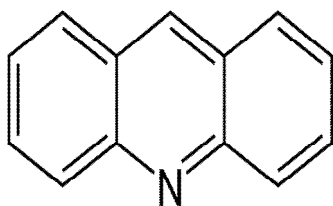


Figure 1 : Acridine [3]

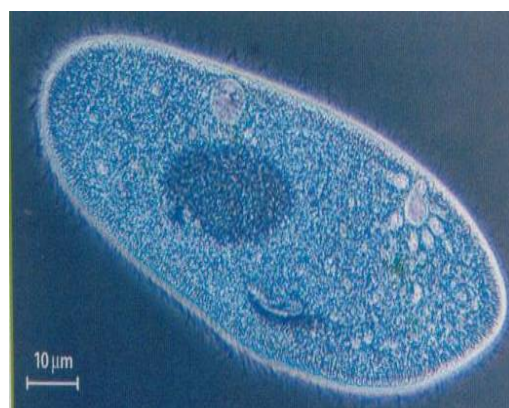


Figure 2 : Paramécie [5]

En 1903, Jesionek et von Tappeiner, deux médecins allemands, traitent un cancer cutané par application topique d'éosine suivie d'une exposition à la lumière blanche. La même année, Dreyer Copenhague a utilisé une autre drogue, l'érythrosine, en vue de provoquer une nécrose tissulaire par sensibilisation à la lumière [6] .

En 1904, Tappeiner directeur de thèse d'Oscar Raab, suppose que l'oxygène est essentiel pour le processus et introduit le terme « d'action photodynamique ». Il démontre en particulier l'implication de l'oxygène pour la destruction des bactéries telle que *Proteus vulgaris* [7].

En 1909 Hasselbach qui rédigera le premier rapport sur le caractère phototoxique de l'hématoporphyrine Hp (l'un des constituants du sang) en travaillant sur des souris confirmera cette supposition. Afin de prouver que les résultats de phototoxicité mis en évidence chez la souris peuvent s'appliquer à l'homme [8].

En 1912 Le médecin allemand Friedrich Meyer-Betz se livre à une expérience sur lui-même en s'injectant 200 mg d'hématoporphyrine. Tant qu'il est resté non exposé au soleil, rien de spectaculaire ne se produisit, mais lors de l'exposition à la lumière solaire, une réaction eut lieu, entraînant une hyperpigmentation de la peau et un œdème généralisé, symptômes d'une hypersensibilité à la lumière dont il souffrira pendant plusieurs semaines [8]. (Figure 3)



Figure 3 : (A) Friedrich Meyer Betz l'auto injection d'hématoporphyrine et avant l'exposition a la lumière solaire, et (B) après l'auto injection d'hématoporphyrine, et l'exposition à la lumière solaire [8] .

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

En 1942, Auler et Banzer, s'appuyant sur les travaux de Policar découvrent les propriétés sensibilisatrices de l'hématoporphyrine.

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

En 1955, une série d'expériences réalisées par Schwartz prouve que l'hématoporphyrine commerciale n'est pas un produit pur et tente de la purifier. Il constate que le produit pur est moins sélectif au niveau tumoral que le produit commercial.

En 1961, Lipson propose de purifier l'hématoporphyrine par un lavage avec un mélange d'acide acétique et d'acide sulfurique. Le produit obtenu, appelé HpD pour « Hematoporphyrin Derivative » sera utilisé pour traiter des patients atteints de tumeurs cancéreuses du poumon.

Dans les années 70, Dougherty utilise avec succès l'HpD couplée à une lampe à arc à xénon pour soigner des tumeurs mammaires implantées chez la souris. Puis en 1976 il réalise les premiers essais chez l'homme qui donnent des résultats encourageants. Toujours pionnier dans ce domaine, il remplacera par la suite la lampe à arc par le laser qui permet d'irradier sélectivement la zone à traiter. Entre 1983 et 1985, il identifie les fractions actives de l'HpD conférant les propriétés photosensibilisantes au mélange initial (l'éther et l'ester de dihématoporphyrine).

En 1985 une fraction enrichie en composés les plus actifs de l'HpD est commercialisée sous l'appellation **Photofrin II®**.

Le **Photofrin II®** est utilisée cliniquement pour soigner différents types de cancers tels que le cancer de la peau, du poumon, de l'œsophage, de la vessie, de l'estomac, ou encore du col de l'utérus. La PDT connaît de ce fait un engouement croissant de la part de nombreuses équipes scientifiques [7].

III. Principe :

La PDT repose avant tout sur l'utilisation d'une substance photosensibilisante, ou d'un de ses précurseurs, et de la lumière.

Le photosensibilisant est introduit dans l'organisme soit par voie systémique, soit par voie topique, puis il est activé par la lumière. Ces agents photosensibilisants sont des composés chimiques qui absorbent l'énergie lumineuse à une longueur d'onde spécifique, et qui ont alors capables en présence d'oxygène d'utiliser cette énergie pour induire des cascades de réactions photochimiques classiques, conduisant à la production de dérivés oxygénés réactifs (ROS *Reactive oxygen species*), qui sont les acteurs majeurs du processus photodynamique [9], et qui vont conduire à l'altération et à la mort des cellules (Figure 4).

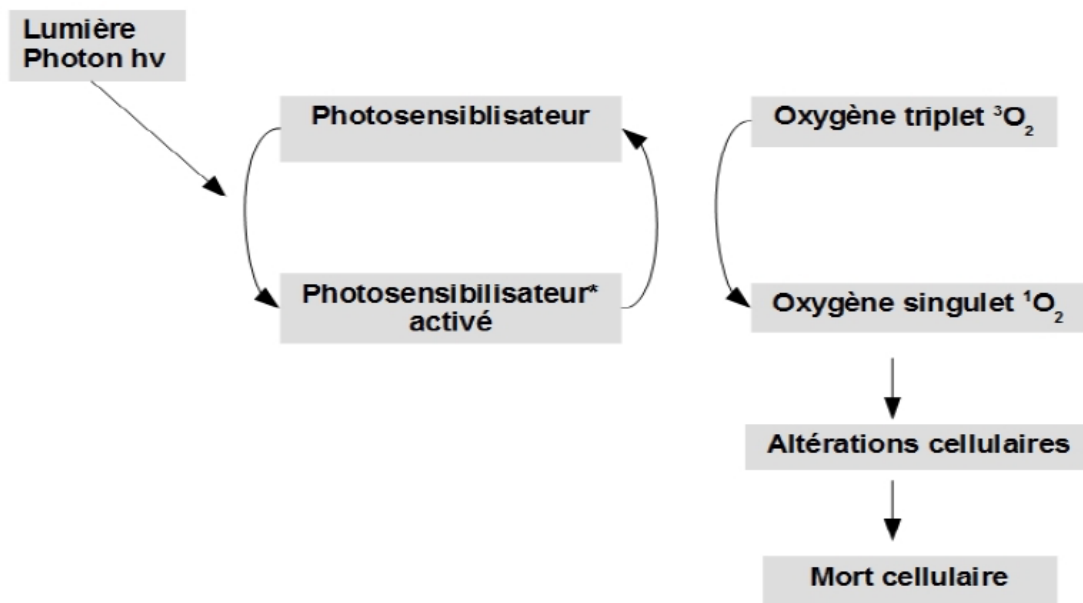


Figure 4: Principe de la PTD [9].

La réponse des cellules tumorales à la PDT dépend donc de multiples facteurs parmi lesquels [10] :

- La spécificité du PS pour la cellule-cible.
- La région intracellulaire où se localiser le PS (cytoplasme / organelles).
- La présence d'oxygène dans le milieu.
- les paramètres d'illumination.
- Le temps entre l'administration du PS et l'exposition lumineuse :

Un intervalle de temps court entre l'injection du PS et l'irradiation, aura plutôt un effet sur la vascularisation tumorale, alors qu'un temps long entre l'injection du PS et l'irradiation, permettant l'accumulation du PS au niveau du tissu tumoral, aura plutôt un effet direct sur la tumeur.

IV. Mécanisme de la photothérapie dynamique :

Toute molécule peut se présenter sous différents états énergétiques. Une absorption lumineuse va la porter à des niveaux énergétiques différents soit état singulet ou état triplet, ses états peuvent être représentés par le diagramme de Jablonski (Figure 5).

L'état singulet (S) : dans lesquels les électrons sont appariés, c'est-à-dire groupes par paires de spins opposés. Il en résulte que le spin global de la molécule est nul.

L'état triplet (T) : dans lesquels il existe deux électrons non appariés avec des spins de même sens.

Une molécule excitée par la lumière dispose d'une énergie qu'elle va perdre pour retrouver un état de plus basse énergie et plus stable. Cette perte d'énergie peut se faire sous trois formes : soit perte de chaleur, soit émission de fluorescence (utilisée pour le photodiagnostic), soit passage à un état intermédiaire dit état triplet [11].

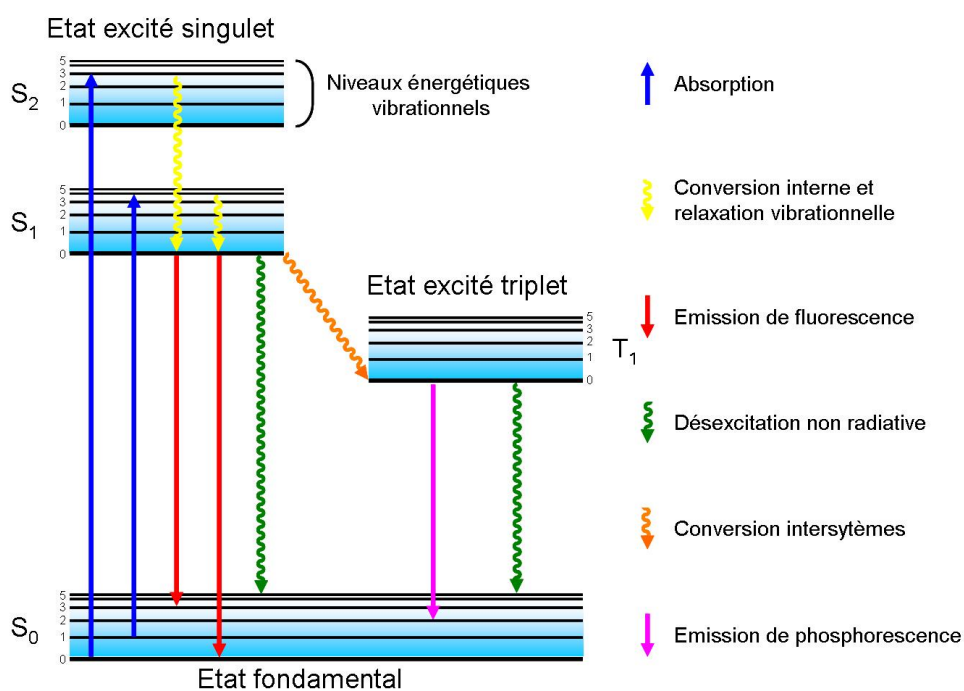


Figure 5 : Diagramme schématisique du niveau d'énergie (diagramme de Jablonski) [11].

C'est sous la forme d'un état triplet que la molécule photosensibilisante aurait le temps d'agir avec d'autres molécules du milieu tissulaire.

Dans la photothérapie dynamique à partir de l'état triplet peut survenir deux mécanismes d'oxydation : le mécanisme de type 1 avec production de radicaux libres et le mécanisme de type 2 avec production d'oxygène singulet [12]. (Figure 6)

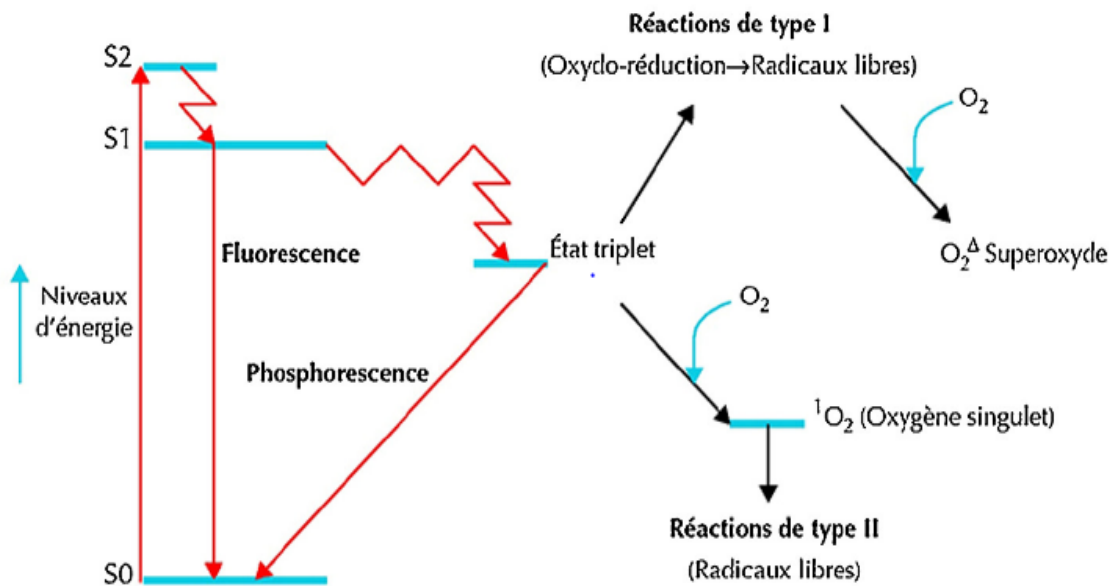


Figure 6 : Mécanisme photochimique de la PDT (réaction type 1, réaction type 2) [13]

1-Réactions photochimiques :

1.1. Réaction photochimiques de type I :

C'est une réaction directe qui implique un transfert d'électron ou d'hydrogène entre le photosensibilisant à l'état triplet excité ($^3P^*$) et une molécule voisine (S), par exemple un lipide membranaire. Le radical résultant peut réagir avec l'oxygène pour générer un ion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$), peroxyde (H_2O_2) ou un radical hydroxyle (OH), à l'origine des réactions radicalaires en chaîne. En PDT, ces réactions sont minoritaires par rapport aux réactions de type II [14].

Les équations de la réaction de type I :

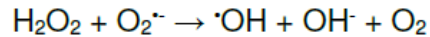
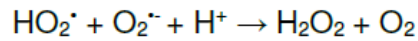
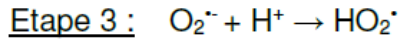
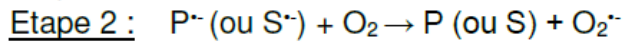
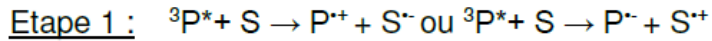
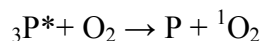


Figure 7 : Réactions photochimiques de type I.

1.2. Réaction photochimiques de type II :

Implique un transfert d'énergie du photosensibilisant triplet vers l'oxygène moléculaire dans son état fondamental pour générer de l'oxygène singulet ($^1O_2$), une forme non radicalaire mais hautement réactives de l'oxygène.



L'interaction de l'oxygène singulet avec les cibles intracellulaires conduit a des dommages irréversibles aboutissant à la destruction des tissus.

Les réactions de type 1 et de type 2 peuvent se produire simultanément, et le rapport entre ces processus dépend du type de PS utilisé, des concentrations de substrat et d'oxygène [15] . Dans les deux types, la présence d'oxygène est essentielle au processus photodynamique.

La cytotoxicité induite par la PDT est donc principalement le résultat de phénomènes d'oxydation entraînant la dégradation des acides aminés (histidine, tryptophane, méthionine), et des lipides composant les membranes cellulaires et les mitochondries (cholestérol, phospholipides).

Il faut noter que l'activité photo-cytotoxique dépendra de plusieurs facteurs [1] :

- Rendements quantiques de formation de l'état singulet S1.
- Rendements de conversion de l'état singulet S1 vers l'état triplet T1.

- Efficacité du transfert d'énergie de T1 vers l'oxygène.
- Localisation et concentration subcellulaire du photosensibilisateur.

V. Source lumineuse :

La PDT nécessite une source de lumière qui va activer le photosensibilisant grâce à une exposition à une lumière suffisamment pénétrante, et avec une longueur d'onde spécifique adaptée au spectre d'absorption de produit.

La lumière véhicule une énergie qui est en relation inverse avec sa longueur d'onde. La lumière bleue (400 à 450 nm) est plus énergétique que la lumière rouge (600 à 700 nm), et sa pénétration dans les tissus augmente avec la longueur d'onde [16].

La lumière bleue pénètre moins efficacement à travers les tissus, alors que les radiations rouges et infrarouges pénètrent plus profondément (Figure 8).

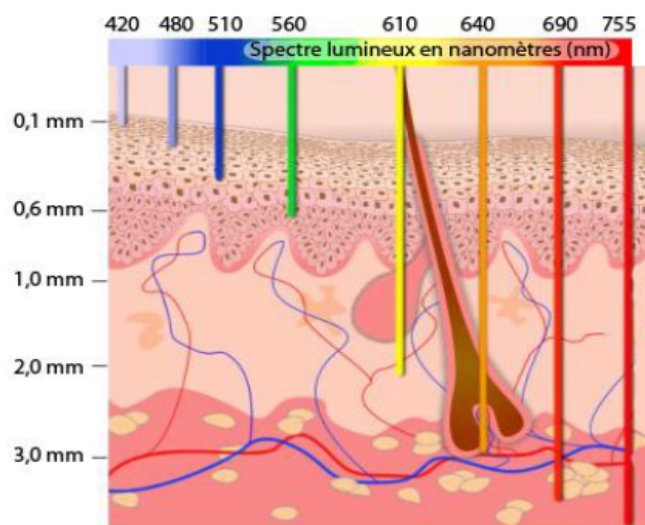


Figure 8 : Profondeur de pénétration de la lumière dans les tissus en fonction de la longueur d'onde [17] .

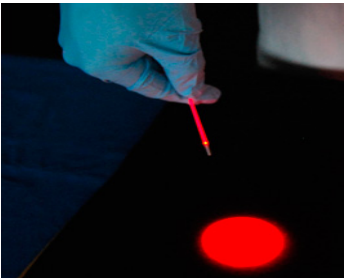
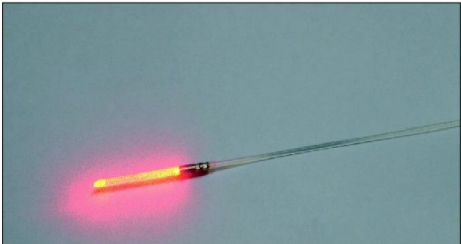
La plupart des photosensibilisants sont activés par une lumière rouge comprise entre 630 et 700 nm de longueur d'onde, permettant une pénétration de la lumière de 0,5 cm (à 630 nm) à 1.5 cm (à 700 nm). Cela permet de limiter la profondeur de nécrose et/ou d'apoptose et définit l'effet thérapeutique [18] .

Les sources lumineuses utilisées en thérapie photodynamique varient, elles dépendent de la localisation et de la morphologie de la lésion. Ces sources peuvent être soit des sources cohérentes comme les lasers. Soit des sources incohérentes comme l'arc de xénon filtré, lampes halogènes, lampe fluorescentes, et les lampes des diodes électroluminescentes (LED).

L'utilisation du laser est justifiée par la nécessité d'utiliser une fibre optique pour les traitements endoscopiques. Seuls les lasers permettent d'obtenir une puissance suffisante en sortie de fibre optique. La lumière générée par un laser est distribuée de façon homogène grâce à une fibre optique munie d'un diffuseur de lumière à son extrémité.

De sorte que, le type de diffuseur, cylindrique, sphérique, frontale ou à ballonnets, est choisi en fonction de la zone à traiter. (Tableau I)

Tableau I : Types des différents diffuseurs utilisés en PDT.

Type de diffuseur	Site d'application	Photos descriptives
Frontale	Pour la sphère ORL	
Cylindrique	Pour les bronches	
Sphérique	Pour la vessie	
A ballonnets Il est à usage unique	Pour l'œsophage Pour l'utérus	  

1-Lasers :

Le terme laser est l'acronyme pour Light Amplification of Stimulated Emission by Radiation, c'est-à-dire L'amplification de la lumière par rayonnement stimulé.

Les lasers ont l'avantage d'être monochromatiques et très énergétiques. La taille du champ d'illumination est, en revanche, étroite mais le temps d'exposition extrêmement court [19].

Une étude a démontré une augmentation de l'efficacité de la photothérapie dynamique topique si le traitement se déroulait par fractionnement des doses au lieu de réaliser le traitement en une seule dose unique [20] .

Les lasers sont classés en fonction de leur longueur d'onde qui varie de 500 nm à 10.000 nm [21] . Il existe différents types de laser : le laser Argon de longueur d'onde (514 nm), le laser à vapeur d'or (628nm) et le laser à colorants pulsés (585nm) [22] [23] .

Un laser est caractérisé par trois paramètres [24]:

- La longueur d'onde
- L'énergie est définie par le coefficient d'absorption et la profondeur de pénétration de l'onde dans l'environnement.
- L'affinité pour une cible spécifique que sont les tissus mous ou durs. En odontologie ces tissus sont caractérisés par une coloration que l'on nomme le chromophore. Les chromophores de la cavité buccale sont : la mélanine, l'hémoglobine, l'oxyhémoglobine, l'hydroxyapatite et l'eau.

L'utilisation des lasers dans la PDT nécessite des mesures de sécurité.

2-Lampes à filament métallique halogène :

Forme un arc électrique (d'une dizaine de millimètres) dans une ampoule contenant des halogénures métalliques ainsi que des vapeurs de mercure à haute pression. Les éléments halogènes concentrent les métaux vaporisés dans la zone chaude de l'arc.

Ces lampes émettent une lumière blanche vive avec un très bon rendu de couleurs .Leur durée de vie moyenne est de 6 à 8000 h. Elles émettent surtout dans le vert et peu dans le bleu. Les ampoules de ces lampes sont en quartz et donc laissent passer les rayonnements ultraviolets qui doivent donc être filtrés [25].

3-Lampe des diodes électroluminescentes :

Laser à diode ou light emitting diode LED, est une source lumineuse plus récente et la plus utilisée en photothérapie dynamique, de haute énergie, économique, avec une durée de vie illimitée et sans dégagement de chaleur.

LED est moins encombrant et tout à fait adapté à la pratique médicale, et n'est pas ajustable au niveau de la longueur d'onde, et ne conviennent qu'à la molécule pour laquelle ils ont été conçus [26] .

Les lasers diode les plus proposés pour la photothérapie dynamique émettant à 630, 635,652 ou 730 nm. (Figure 9, Figure 10)



Figure 9 : Système de diode laser 630 nm utilisé en thérapie photodynamique (PDT) [27]



Figure 10 : Lampes [28]

VI. Photosensibilisateurs

Comme nous l'avons déjà précisé, la PDT repose sur l'action conjuguée des trois agents : la lumière, la disponibilité en molécules d'oxygène et les photosensibilisants (PS) avec ses propriétés. Dans ce paragraphe nous allons décrire les différentes classes de PS ainsi que ses caractéristiques chimiques, physiques, et biologiques.

Un PS est une molécule non toxique pour l'organisme dénuée d'activité thérapeutique propre, non cytotoxiques à l'obscurité, capable d'absorber la lumière et s'accumule dans les tissus anormaux. Le PS est introduit dans l'organisme soit par voie systémique soit par voie topique (PS de contact), sa posologie dépend du poids du malade et non des indications [16] , [29].

Le choix du photosensibilisateur est d'une importance capitale pour permettre une photosensibilisation efficace. Ainsi une connaissance de la pharmacocinétique de la molécule est indispensable, car c'est d'elle que dépend en grande partie le protocole d'illumination [26].

Il existe des centaines de molécules naturelles ou synthétiques, des extraits de plantes aux macrocycles synthétiques pouvant être utilisés en PDT comme molécule photosensibilisante [30]. Les photosensibilisants les plus employés sont les photosensibilisants dits de première génération.

Ces dernières années de nombreux travaux ont été réalisés afin d'obtenir un photosensibilisateur «idéal ».

1-Propriétés chimiques, physiques, et biologiques de photosensibilisant idéal :

- Le PS doit être chimiquement pure, avec une composition constante et facilité de synthèse ;
- Toxicité à l'obscurité faible, voire nulle ;
- Etre de composition parfaitement définie avec une synthèse propre et peu Onéreuse ;
- Stabilité suffisante vis-à-vis de la lumière d'irradiation ;
- Avoir une composition chimique qui favorise une biodistribution compatible avec le traitement (caractère amphiphile, affinité pour les zones tumorales) ;
- Solubilité dans l'eau, afin de faciliter l'administration systémique ;
- Caractéristiques photophysiques appropriées : [30]
 - Coefficient d'extinction molaire élevé, à des longueurs d'onde situées dans la « fenêtre thérapeutique » encore appelée « fenêtre optique du vivant », c'est-à-dire situé dans la région rouge/ proche infrarouge (600-850 nm) du spectre de la lumière visible afin de permettre une pénétration tissulaire et une absorption de lumière par le PS optimales. Ainsi, plus ce coefficient sera élevé et plus la dose efficace sera faible.

- Rendement quantique en oxygène singulet élevé .Pour ce faire, le rendement quantique en état triplet du PS doit être élevé ainsi que la durée de vie de l'état triplet $^3\text{PS}_1^*$, et son énergie suffisante pour permettre le transfert d'énergie à l'oxygène de façon la plus efficace possible ;
- Avoir une grande sélectivité vis à vis des cellules cancéreuses afin de ne pas endommager les tissus sains voisins ;

Pour approcher au mieux ce « PS idéal », plusieurs générations de PS ont vu le jour.

2-Photosensibilisateurs les plus utilisés dans la photothérapie dynamique :

Les PS sont généralement classés en 2 catégories : les dérivés non porphyriniques et les dérivés porphyriniques. Bien que moins étudiés que les PS porphyriniques, certains PS non dérivés de porphyrines, et notamment, l'hypéricine, ont aussi montré leur efficacité en tant que traitements anticancéreux. Néanmoins, les dérivés de porphyrines sont les PS les plus étudiés. Ils sont classés en 3 catégories : les PS de première génération, les PS de deuxième génération qui par modification chimique deviennent les PS de troisième génération.

Les **porphyrines (Figure 11)** dont le nom provient du grec *porphura* qui signifie "pourpre ".Les porphyrines et les molécules de type porphyrine sont retrouvées dans tous les organismes vivants. Qu'il s'agisse d'animaux ou de plantes, elles sont localisées principalement dans les cellules et les organes responsables de la production d'énergie, du métabolisme et des transports.

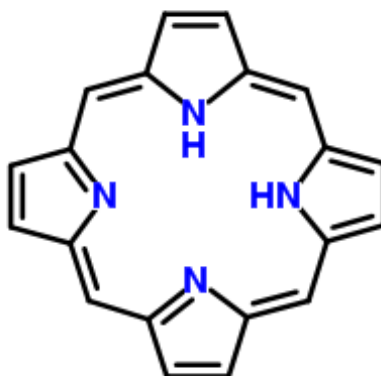


Figure 11 : Structure chimique du noyau de base porphyrinique [31].

Les porphyrines sont des macrocycles fortement conjugués, constituées de quatre unités pyrroliques liées entre elles par des ponts méthényle =CH-. Le squelette de base des porphyrines possède un caractère fortement conjugué du à la présence de 18 électrons π aromatiques ce qui lui confère une très grande stabilité. Leur comportement de diacide ou de dibase en fonction du pH leur permet d'être facilement métallées par de nombreux métaux.

2.1. Photosensibilisateur de 1^{ère} génération :

Les photosensibilisateurs de première génération les plus connus sont l'hématoporphyrine (Hp) et ses dérivés (HpD) (Figure 12). L'hématoporphyrine (Hp) a été isolée par traitement acide de l'hémoglobine mais reste difficile à obtenir pure, ce composé est un mélange d'oligomères et de dimères.

Le dérivé d'hématoporphyrine (HpD) est obtenu par traitement acide (acide acétique et acide sulfurique) de l'hématoporphyrine puis saponification des produits acétylés. Une étude par chromatographie liquide haute performance (HPLC) montre que ce mélange contient de l'hématoporphyrine (20%), de l'hydroxyéthylvinyldeuteroporphyrine (20-30%), de la protoporphyrine (3-5%) ainsi que des oligomères de porphyrines (2 à 6 unités) reliées entre elles par des ponts éther, esters et/ou carbone-carbone.[31]

Après accumulation des expériences utilisant l'HpD pour traiter des tumeurs cancéreuses, plusieurs inconvénients majeurs sont apparus, incitant :

- Une photosensibilité prolongée de la peau nécessitant de protéger le malade de la lumière du soleil pendant plusieurs semaines, due à une élimination très lente du PS des tissus sains dont la peau [32],
- Une sélectivité pour la tumeur sous-optimale [33],
- La faible profondeur de pénétration de lumière dans les tissus en raison de la relativement courte longueur d'onde utilisée (630 nm) [34],
- La structure mal connue de l'HpD (mélange complexe de structure incertaine) [35].

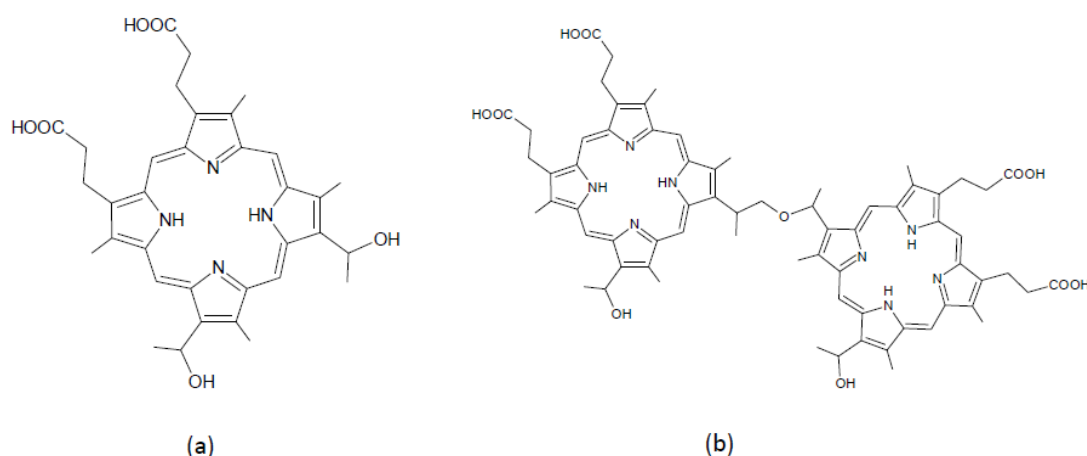


Figure 12 : Exemple de photosensibilisateurs de première génération (a) hématorporphyrine (b) Ether de dihématorporphyrine [31].

2.2. Photosensibilisateur de 2^{ème} génération :

Un certain nombre de PS de 2^{ème} génération a été développé dans le but de palier le problème de 1^{ère} génération. Ils sont chimiquement purs, absorbent la lumière à une plus longueur d'onde vers le rouge et sont éliminés plus rapidement dans les tissus sains provoquant moins de photosensibilisation de la peau.

Il s'agit de dérivés de chlorines et de bactériochlorines, de porphyrines, de phthalocyanine, de naphthalo-cyanines, de purpurines, de texaphyrines et de porphycènes [36].

Les chlorines et bactériochlorines, sont des porphyrines réduites et elles possèdent typiquement une bande de forte absorption dans le rouge entre 640 et 700 nm [34]. Ils font partie des photosensibilisants les plus actifs.

Les plus connues sont la méso-tétra hydroxyphénylchlorine (m-THPC) commercialisée en Europe sous le nom de **Foscan**[®], et la chlorine e6 et ses dérivés.

La m-THPC (Figure 13) ,est un composé pur à plus de 99 %, faiblement toxique à l'obscurité, présentant une bonne absorption dans le rouge (facilitant la pénétration de la lumière dans le tissu), possédant une bonne sélectivité intra-tumorale et ayant un fort rendement quantique en oxygène singulet permettant ainsi de diminuer les doses de PS à administrer [37, 38] Son efficacité antitumorale a d'ailleurs été rapportée dans un grand nombre d'études *in vivo* sur des animaux greffés avec différentes lignées tumorales [38].

Toutes ces propriétés ont permis au **Foscan**[®], de recevoir son autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe, en 2001 pour le traitement palliatif de nombreux types de cancers de la tête et du cou ayant préalablement résistés aux autres thérapies et ne relevant ni de la chirurgie, ni de la radiothérapie, ni de la chimiothérapie. Le **Foscan**[®] est considéré à l'heure actuelle comme un des PS les plus actifs sur le marché. A titre d'exemple, le Foscan[®] est 100 à 200 fois plus actives que le **Photofrin**[®], son ancêtre de première génération. Son effet cytotoxique élevé permet l'utilisation de dose de PS plus faible comprise entre 0.1 et 0.3 mg/kg et des fluences moins importantes (10-20 J/cm²) que le Photofrin[®] (100-200 J/cm²) ou l'ALA/PpIX (100 J/cm²). De plus, la photosensibilité cutanée est généralement moins longue (2-3 semaines) par rapport au **Photofrin**[®] (4-12 semaines) [39]. Cependant, un des problèmes limitant son utilisation reste sa faible solubilité en milieux aqueux liée à sa nature hydrophobe.

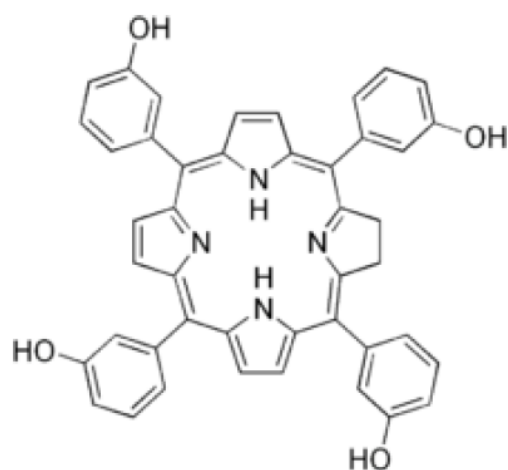


Figure 13: Structure de la mTHPC [38].

Les phthalocyanines (Figure 14), sont des porphyrines synthétiques avec une absorption maximale entre 675 et 700 nm. Ils peuvent être chélatés par un grand nombre de métaux, principalement l'aluminium et le zinc [40].

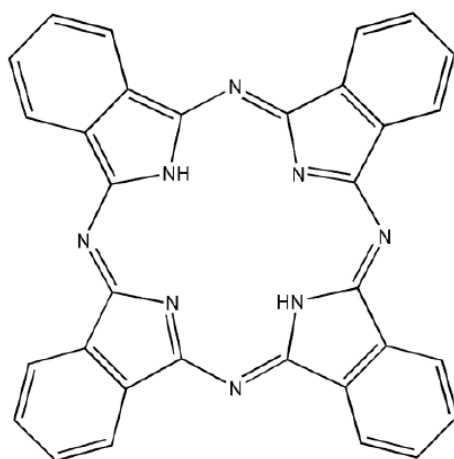


Figure 14 : Structure de phthalocyanine[41] .

Les texaphyrines (Figure 15), la plus connue et la plus utilisée des dérivés des texaphyrines est la lutétium texaphyrine (**Lu-Text**) a une absorption dans le proche infrarouge.[42], c'est un photosensibilisant pur, soluble dans l'eau, avec une large bande d'absorption centrée sur 732 nm [43] .

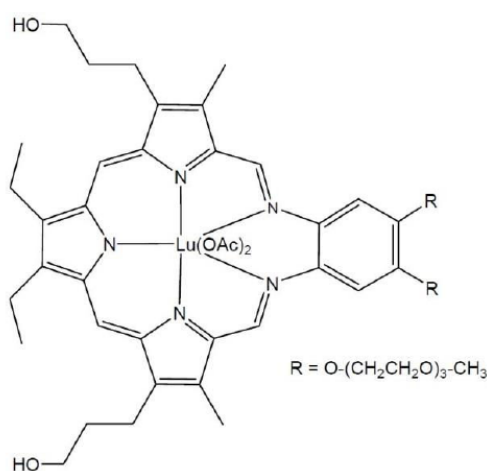


Figure 15 : Structure de la texaphyrine de lutétium ou Lutex [41].

Il faut également citer l'utilisation de l'acide δ -aminolévulinique (ALA), est un précurseur porphyrinique impliqué dans la biosynthèse de l'hème. Il peut être métabolisé en protoporphyrine IX (PpIX) photoactivable au niveau de la mitochondrie. (Figure 16)

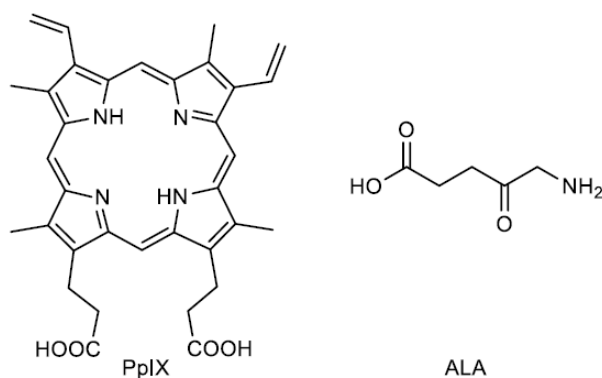


Figure 16 : Représentation moléculaire de l'acide 5-aminolévulinique (ALA) et de la Protoporphyrine IX [44].

Dans la cellule, la biosynthèse de l'hème est finement régulée, de sorte que les concentrations en PpIX requises pour la photosensibilisation ne soient jamais atteintes physiologiquement.

Néanmoins, l'administration exogène de 5-ALA induit une accumulation de PpIX due à une conversion d'ALA en PpIX plus importante que la conversion de PpIX en hème, du fait de l'incapacité de la ferrochélatase à convertir aussi rapidement la PpIX en hème, induisant ainsi des concentrations transitoires élevées de PpIX (Figure 17) [44] .

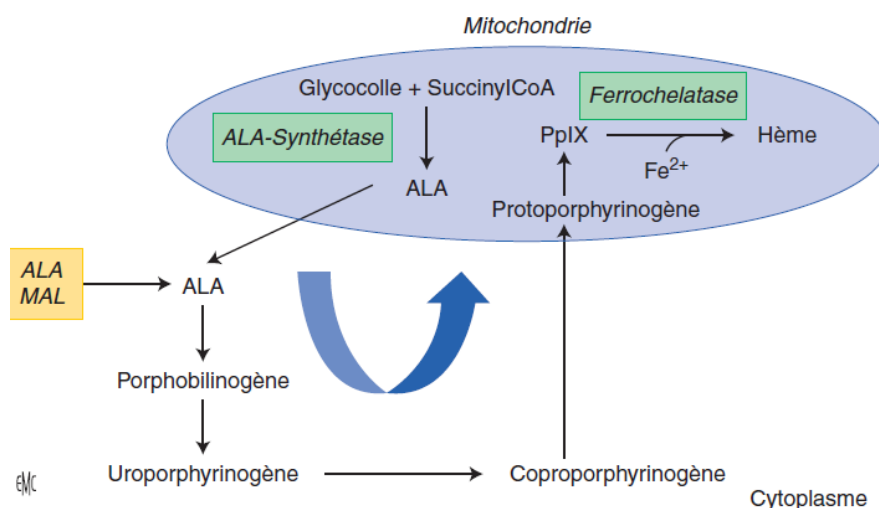


Figure 17: Schéma simplifié de la conversion des précurseurs en PpIX au sein des cellules cibles.
ALA : Acide aminolévulinique ; MAL : Méthyle-aminolévulinate[45] .

L'ALA a été d'abord utilisée dans le traitement de cancer de la peau non mélanome en utilisation dermique ,puis pour des pathologies non topique comme des cancers oraux [46] ou dans le cas du traitement d'œsophage de Barrett [47].

L'ALA ou ses dérivés existent sous forme de crème applicable par voie dermique sous le nom de **Metvix®** (en France et en Europe), il s'agit de chlorhydrate d'aminolévulinate de méthyle (MAL), préconisé pour le traitement des kératoses actiniques et des carcinomes basocellulaire superficiel primitif. De plus existe d'autres spécialités pour application par voie dermique [48].

Le principal avantage de l'utilisation du 5-ALA est la possibilité de l'administrer par voie topique chez les patients porteurs de lésions superficielles. En effet, il a été montré que suite à une application topique du **Levulan®**, la PpIX est sélective à la fois vis-à-vis des tissus malins mais également des lésions néoplasiques en comparaison aux tissus sains.

Plusieurs facteurs contribuent à cette sélectivité : la variation du niveau d'expression des enzymes impliquées dans la synthèse de l'hème, des faibles concentrations en fer au sein des cellules de carcinome réduisant le taux de conversion de PpIX en hème, des dommages au niveau de la couche cornée dans les tissus anormaux et la perméabilité vasculaire des tissus tumoraux [44].

La plupart des photosensibilisateurs de deuxième génération sont utilisés au cours du traitement photodynamique de nombreux types de cancers comme les tumeurs du cou, de la tête, du sein et des systèmes respiratoire et gastrique.

2.3. Photosensibilisateur de 3^{ème} génération :

Cette nouvelle génération de PS utilise ceux de la seconde génération, couplés à des molécules telles que le cholestérol, les anticorps, les liposomes, les nanoparticules polymères les sucres et les acides aminés, pour une accumulation et un ciblage spécifique vers les tumeurs [49].

D'une manière générale, l'utilisation de peptides dans la PDT ciblée permet d'augmenter la perméabilité des tissus, la rapidité de l'internalisation des PS, l'efficacité de la liaison avec les récepteurs, la rapidité de l'élimination tout en étant faiblement antigénique [50].

De même, l'association de PS à des transporteurs de glucose devrait permettre un transport de ces PS de nouvelle génération vers les tissus cancéreux. L'affinité des tumeurs pour le glucose serait ainsi utilisée pour favoriser l'accumulation du PS. Par exemple, le pyropheophorbide 2-deoxyglucosamide est un PS jouant le rôle d'analogue du glucose qui est rapidement et préférentiellement internalisé par les cellules infectées grâce aux transporteurs de glucose [51].

Dans le même ordre d'idées, le greffage de folate comme molécule cible sur un pyropheophorbide (PS) avec un peptide comme espaceur peut être utilisé pour cibler les tumeurs surexprimant les récepteurs à l'acide folique.

Tous les PS décrits avant (1^{ère} et 2^{ème} générations) ne sont basés que sur un ciblage dit passif des milieux tumoraux grâce à l'effet de perméabilité renforcée et rétention. Par contre, les PS de 3^{ème} génération sont basés sur un ciblage tumoral actif. (Figure 18)

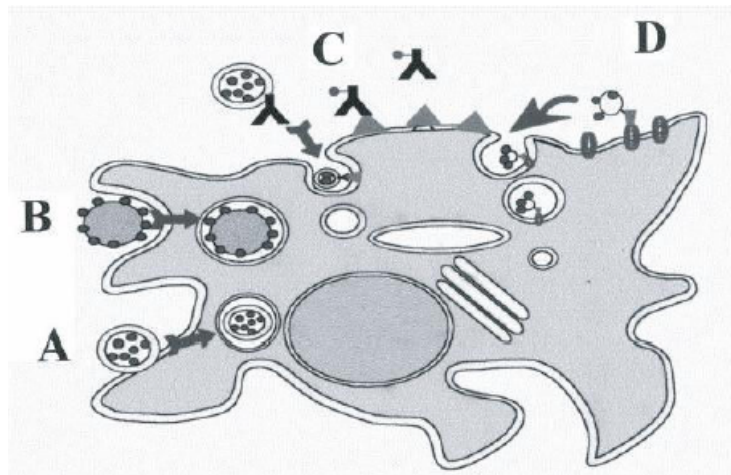


Figure 18: Stratégies de ciblage des PS vis-à-vis des cellules cancéreuses [52].

Ciblage passif : véhiculés par des liposomes (A), ou transportés par des nanoparticules (B).

Ciblage actif : PS conjugués à une molécule de ciblage (anticorps, peptide, ligand spécifique, nanoparticule adressée) (C),(D)

Le ciblage actif se découpe en deux grandes catégories qui correspondent à deux stratégies aboutissant à la destruction de la tumeur. On distingue les adressages direct et indirect [48]:

- L'adressage direct consiste à cibler les récepteurs spécifiques des cellules cancéreuses.
- L'adressage indirect consiste à cibler le réseau de néovaisseaux tumoral.

Parmi les molécules de troisième génération, on peut citer : [53]

- Le complexe estradiol-porphyrine,
- Le complexe 4-carboxyphénylporphyrine-acide folique,
- Les porphyrines peptidiques comme porphyrine triglucosylée portant un résidu alanine).

3-Nouveaux photosensibilisant synthétisés au sein du LCSN :

Le Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles (LCSN) de Limoges tend à développer de nouveaux PS d'origine naturelle capable de cibler spécifiquement les cellules tumorales. Le LCSN développe des PS à partir de macrocycles tétrapyrroliques naturels d'origine animale ou végétale : les porphyrines sont synthétisées à partir de l'hémoglobine présente chez les animaux alors que les chlorines sont produites à partir de chlorophylles présentes chez les végétaux. Ce paragraphe s'intéresse davantage à la synthèse de porphyrines.

Le groupe prosthétique de l'hémoglobine est la protoporphyrine de fer (II) ou hème, il constitue le dérivé porphyrinique le plus abondant chez les animaux supérieurs. La chloroporphyrine de fer (III) résulte de l'oxydation du fer (II) lors de son extraction.

La protohème est obtenue à partir du sang selon l'une des deux méthodes suivantes :

- La méthode de Fischer : proposée par Fischer en 1955, cette méthode est devenue classique pour l'obtention de la protohème. Elle consiste à chauffer du sang défibriné en milieu acide, puis à isoler la protohème (par filtration ou centrifugation) lors du refroidissement du mélange. La purification est réalisée par recristallisation, ce qui permet d'obtenir 2,8 à 3,6 g de protohème pure par litre de sang [54].

- La méthode de Labbe et Nishida basée sur l'usage de chlorure de strontium, afin d'éliminer la majorité des protéines par filtration à chaud. La protohème cristallise dans le filtrat en cours de refroidissement, puis elle est purifiée également par recristallisation. Les

rendements obtenus par cette méthode sont sensiblement identiques que ceux obtenues par la méthode de Fischer [54].

La protoporphyrine IX est obtenue par simple démetalation de la protohème IX. La *mesoporphyrine IX* et l'*hématoporphyrine IX* sont obtenues par modification des bras vinyliques (Figure 19).

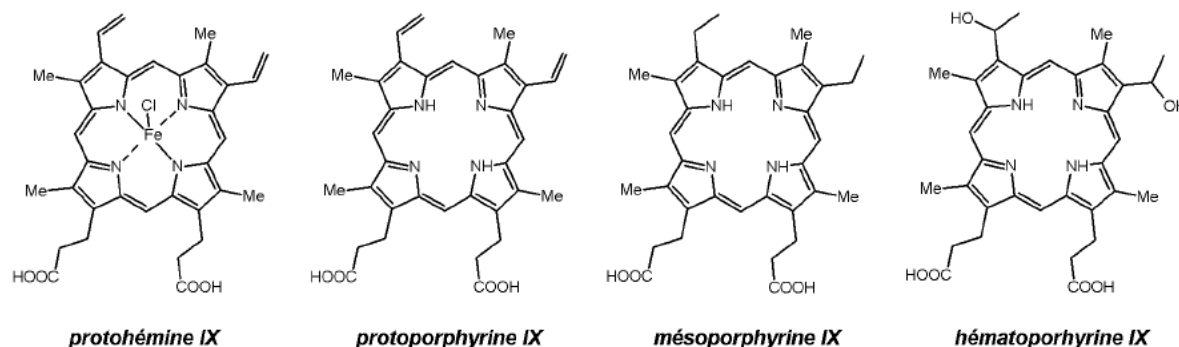


Figure 19. Structures de la protohème et dérivés [54].

VII. Localisation des photosensibilisateurs :

La localisation cellulaire des photosensibilisants dépend essentiellement de leur nature et de la lignée cellulaire étudiée. Les photosensibilisateurs peuvent se localiser dans de nombreux organites cellulaires tels que les mitochondries, les lysosomes, réticulum endoplasmique, appareil de Golgi et membranes plasmiques. En 1993, les lysosomes ont été proposés comme cible intracellulaire critique pour la localisation de la PS [55].

Généralement les PS cationiques ont une localisation nucléaire et mitochondriale, les PS lipophiles ont une affinité pour les structures membranaires, les PS solubles dans l'eau sont souvent localisée au niveau des lysosomes [56]. Ainsi, si le PS est localisé dans les mitochondries, il devrait être plus efficace que s'il est localisé dans les lysosomes [57] .

VIII.Ciblage passif du tissu pathogène par les photosensibilisateurs :

Cibler un tissu ou un organe par un médicament consiste à transporter ce dernier dans l'organisme jusqu'à sa cible et, le plus souvent à le faire pénétrer dans les cellules. Le ciblage des tissus pathogènes accorde une grande importance dans le cadre de la PDT.

1-Ciblage via le transport par les lipoprotéines et protéines plasmatiques :

Une fois administré *in vivo*, le photosensibilisateur interagit avec les lipoprotéines et protéines plasmatiques. Cette association est le résultat de la forte lipophilie de la plupart des photosensibilisateurs existants, une lipophilie suffisamment forte pour que l'existence du photosensibilisateur sous forme libre soit même discutée [58].

De façon générale, les PS de nature hydrophile se lient aux albumines, les PS amphiphiles ont plutôt tendance à s'associer aux lipoprotéines plasmatiques de type albumines et HDL (High Density Lipoproteins) et les PS hydrophobes aux LDL (Low Density Lipoproteins). Le transfert du PS aux différentes protéines du sérum influence sa pharmacocinétique et sa biodistribution [59] .

Le rôle des protéines plasmatiques et notamment des lipoprotéines LDL, dans la distribution des photosensibilisateurs a été évoqué, pour la première fois, par Jori au début des années 1990 [60]. Il avait observé une corrélation entre transport par les LDL dans le plasma et la sélectivité tumorale. Cette corrélation peut s'expliquer par la surexpression de récepteurs aux LDL à la fois au niveau de la membrane des cellules tumorales, mais aussi au niveau de l'endothélium des vaisseaux alimentant la tumeur.

2-Ciblage grâce aux caractéristiques physico-chimiques des cellules tumorales :

Plusieurs phénomènes caractérisent l'affinité ou le tropisme des photosensibilisateurs pour le tissu tumoral (Figure 20). Cette affinité peut s'expliquer par des facteurs physiologiques propres aux tumeurs.

Les propriétés de prolifération du tissu tumoral représentent un élément important pour l'accumulation du PS, cette accumulation est favorisée par un nombre élevé des récepteurs aux LDL et/ou par le faible pH interstitiel du tissu cible [39].

Le métabolisme particulier des cellules tumorales a été évoqué comme facteur à la sélectivité. Leur taux élevé de glycolyse même en présence d'oxygène, abouti à une acidification du milieu extracellulaire [58]. Le pH de l'environnement extracellulaire de tumeurs serait de 6,8 contre 7,3 pour le tissu sain, tandis que le pH intracellulaire serait dans les deux cas de 7,2 [58]. Ces gradients de pH entre les milieux intra- et extracellulaire et entre les tissus tumoraux et les tissus sains pourraient faciliter l'accumulation du photosensibilisateur dans la tumeur, et la rétention du photosensibilisant ionisé [58].

Les macrophages présents en grand nombre dans la zone tumorale phagocytent les photosensibilisateurs, les piégeant à proximité de la tumeur [61] [62].

Une augmentation de la synthèse de collagène et de lipides qui lient respectivement les porphyrines et les photosensibilisateurs lipophiles [62].

La vascularisation tumorale fenestrée et le drainage lymphatique défectueux permettent une accumulation accrue des photosensibilisateurs dans le tissu tumoral et une clairance tumorale moindre [62]. Plus l'augmentation de la synthèse de collagène et de lipides qui lient respectivement les porphyrines et les photosensibilisateurs lipophiles [62].

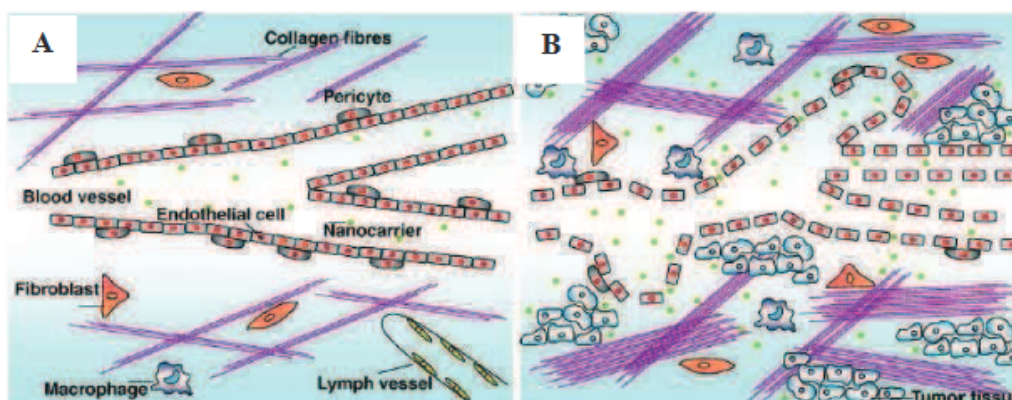


Figure 20 : Schéma des différences structurales entre le tissu sain et le tissu tumoral, pouvant illustrer le ciblage passif des tumeurs par les photosensibilisateurs [62] .

A, tissu sain : vascularisation étanche, peu de macrophage et de fibre de collagène, vascularisation lymphatique.

B, tissu tumoral : Vascularisation fenestrée et anarchique, augmentation du nombre de macrophages et de molécules de collagène, absence de vaisseau lymphatique.

IX. Voie d'administration de Photosensibilisateur :

Selon le mode d'administration du PS, deux types de PDT existent : la PDT topique utilisant un PS en application locale (crème, émulsion, solution, injection sous-cutanée) et la PDT systémique pour laquelle le PS est administré par voie intraveineuse ou par voie orale. Dans les deux cas, après administration, le PS est concentré sélectivement au sein du tissu cancéreux.

Modalités thérapeutiques :

Il s'agit d'une technique simple peu opérateur dépendante, pouvant tout à fait être réalisée au cabinet médical, mais l'efficacité de la PDT peut être diminuée par une maîtrise insuffisante des techniques.

Pour la PDT topique par le photosensibilisant MAL, la séance de PDT se déroule en trois étapes :

- Préparation de la lésion : détersion douce à la curette pour enlever les squames et les croûtes ;
- Application du MAL sous forme d'une crème recouvrant la lésion avec une marge de 1 cm en périphérie ;
- Recouvrir avec un pansement occlusif puis un pansement totalement opaque à la lumière, notamment sur les zones exposées ;
- Laisser en place la crème et le pansement pendant 3 heures ;
- Enlever les pansements, nettoyer la crème restante avec une compresse et du sérum physiologique et procéder à l'illumination.

Les paramètres des lampes LED sont généralement préréglés. La durée est habituellement comprise, suivant les lampes, entre 8 et 10 minutes. Les soins post-traitement sont simples : la zone traitée doit être protégée au moins 24 heures de la lumière ; ensuite, un pansement sec et des applications d'émollients peuvent être réalisés quotidiennement.

Dans le cas de la PTD systémique, le porfimère sodique par exemple, est injecté par voie intraveineuse, et environ 40 à 50 heures après l'administration de ce médicament, la lumière de laser doit être appliquée sur la tumeur à l'aide d'une fibre optique terminée par un diffuseur cylindrique dans le cas d'une tumeur de l'œsophage, ou par le passage d'une fibre optique terminée par une microlentille pour les tumeurs endobronchiques.

X. Oxygène singulet :

L'oxygène singulet tient une place importante dans la PTD et la PDTa, de par les réactions chimiques qu'il engendre auprès des tissus biologiques, de l'ADN ou des protéines. L'oxygène singulet a une réactivité très forte et un temps de vie assez court pour ne réagir que dans la cellule hôte. Il a fait et fait encore l'objet de nombreuses recherches, concernant ses mécanismes de formation, son temps de vie dans différents milieux, ses modes d'action en milieu biologique et la mesure de sa production [48].

L'oxygène singulet peut être formé par voie chimique ou par voie photonique via la photosensibilisation. La photosensibilisation est une cascade de réactions et de transferts d'énergie électronique aux interfaces entre une onde (la lumière) et une molécule. La présence d'oxygène au voisinage du photosensibilisateur vient agir sur le déroulement des réactions, il agissant comme un accepteur d'énergie à l'état triplet. Un transfert d'énergie triplet-triplet peut avoir lieu entre le PS et l'oxygène, ce dernier passant alors à un état singulet réactif.

La formation de l'oxygène singulet, qui se fait grâce à une transition interdite (passage du PS de l'état triplet à singulet), n'est possible que parce qu'il se forme un complexe entre le PS et l'oxygène moléculaire. La théorie de la formation d'un complexe PS-O₂ a été étudiée par Evans durant les années 50 [63], puis prouvé par Tsubomura et Mulliken en 1960 [64]. Ils montrèrent que de nouveaux état sont créés lors de la formation du complexe PS-O₂ et appelés « état de transfert de charge ».

XI. Mécanismes de photodestruction des cellules par la photothérapie dynamique :

La photodestruction des cellules tumorales se fait par deux mécanismes :

- Directement par nécrose, apoptose ou autophagie.
- Indirectement par la vascularisation tumorale qui se manifeste par une altération de l'oxygénation des tumeurs (hypoxie), et l'induction d'une réponse immunitaire et inflammatoire.

1-Mécanismes directs :

1.1. Nécrose :

La nécrose est une forme rapide et violente de dégénération. C'est une mort non programmée et accidentelle causée par des dommages physiques ou chimiques sévères. Elle se manifeste par le gonflement du cytoplasme, une destruction des organites et une peroxydation lipidique provoquant la désorganisation de la membrane plasmique.

Les enzymes cytoplasmiques et lysosomales ainsi libérées sont à l'origine de réactions inflammatoires [65].

1.2. Apoptose :

L'apoptose ou mort cellulaire programmée, est le processus par lequel des cellules déclenchent leur autodestruction en réponse à des signaux intracellulaire et extracellulaires. C'est une mort cellulaire physiologique, génétiquement programmée, nécessaire à la survie des organismes pluricellulaires [66]. La mitochondrie est considérée comme l'organite central de ce mécanisme. Elle va subir plusieurs modifications majeures : relargage du cytochrome c dans le cytoplasme, diminution du potentiel membranaire etc.

Contrairement à la nécrose, l'apoptose ne provoque pas d'inflammation : les membranes plasmiques ne sont pas détruites, et la cellule émet des signaux qui permettront sa phagocytose par des globules blancs, notamment des macrophages [66] .

1.3. Autophagie :

L'autophagie du grec autos (soi-même) et phagein (manger). Suite à la PTD cette autodigestion se fait par l'entremise des lysosomes, qui contiennent un grand nombre d'enzymes qui dégradent la plupart des macromolécules biologiques [67].

La mort cellulaire peut se produire, suivant la dose reçue et la sensibilité de la cellule : Quand les cellules sont soumises à de faibles doses de lumière et/ou de faibles concentrations en photosensibilisateur, l'autophagie se met en place pour éliminer les cellules endommagées via la digestion par les enzymes lysosomales [68] [69] . Quand les cellules ont reçu une dose plus conséquente, l'apoptose se met en place. Quand la dose est trop forte ou que la cellule est trop sensible, l'intégrité de la membrane plasmique est compromise, la cellule éclate : c'est la nécrose [49].

La localisation subcellulaire du PS influence également le mode de mort cellulaire .Un PS localisé dans les mitochondries induit l'apoptose alors qu'une localisation dans les lysosomes ou la membrane plasmique aura tendance à conduire à une mort cellulaire par nécrose [70].

2-Mécanismes indirects :

2.1. Effet anti-vasculaire :

L'effet anti-vasculaire semble être le mode d'action principal de certains PS, comme la **Visudyne®** (molécule active : Vertéporfine ou BPD-MA) ou le **Tookad®** [71]

Le degré de réponse vasculaire semble être fortement dépendant des conditions de PDT utilisées, en termes de quantité de PS administrée, d'intervalle drogue-lumière (IDL) et la dose de lumière [72] [73].

L'effet anti-vasculaire de la PTD consiste en des dommages vasculaires survenant après PTD et contribuant à long terme à l'éradication tumorale [66] Le collapsus vasculaire peut être rapidement observé après PDT et peut provoquer une hypoxie tumorale post- PTD persistante et sévère [74].

La PTD peut aussi provoquer une vasoconstriction, une fuite des macromolécules depuis les vaisseaux, l'adhésion de leucocytes et la formation de thrombus, ces événements étant tous liés à l'activation plaquettaire et à la libération de thromboxane. Ces effets sont dus aux dommages directs des cellules endothéliales. Elle peut également provoquer une vasoconstriction par inhibition ou relargage d'oxyde nitrique (NO) par l'endothélium. Ces deux événements initiateurs potentiels de l'effet anti-vasculaire (dommages aux cellules endothéliales et vasoconstriction) conduisent à une destruction tumorale par collapsus vasculaire, hémorragie [75] ou arrêt du flux sanguin qui est le moyen d'apporter aux tissus et aux tumeurs l'oxygène et les nutriments indispensables à leur survie [2].

2.2. Effet immunitaire et inflammatoire :

Des études dans les années 1980 et le début des années 1990 ont rapporté l'infiltration des lymphocytes, des leucocytes et les macrophages dans les tissus traités par PTD, indiquant l'activation de la réponse immunitaire. Des différences dans la nature et l'intensité de la réaction inflammatoire entre les tissus normaux et cancéreux pourraient contribuer à la sélectivité des lésions tissulaires induites par la PTD [18].

Le processus inflammatoire est médié par des facteurs tels que les substances vasoactives, des composants du complément et des cascades de la coagulation, des protéines de phase aiguë, des protéinases, des peroxydases, des espèces réactives de l'oxygène, des leucocytes chimio-attractants, des cytokines, des facteurs de croissance et d'autres immunoregulators.

Il a été démontré que les cytokines inflammatoires interleukine (IL) -6 et l'IL-1, mais pas les facteurs de nécrose tumorale α -(TNF- α), étaient régulés à la hausse en réponse à la PTD. L'activité antitumorale de la PTD induit, soit par l'inflammation des cellules, soit par une réponse immunitaire antitumorale à long terme. Ces effets peuvent être provoqués par des dommages cytotoxiques qui ne sont pas nécessairement létaux pour toutes les cellules tumorales et qui peuvent être à l'origine d'un stimulus inflammatoire.

La PTD provoque des modifications de la membrane plasmique et des membranes des organites cellulaires en activant les phospholipases membranaires. Ainsi, les phospholipides sont rapidement dégradés et les médiateurs de l'inflammation sont déversés massivement dans le milieu extracellulaire. Alors que les effets directs de la photothérapie dynamique peuvent détruire la majeure partie de la tumeur, la réponse immunitaire est nécessaire pour éliminer les cellules survivantes.

L'ensemble des effets directs et indirects induits par la PDT est représenté sur la figure 21.

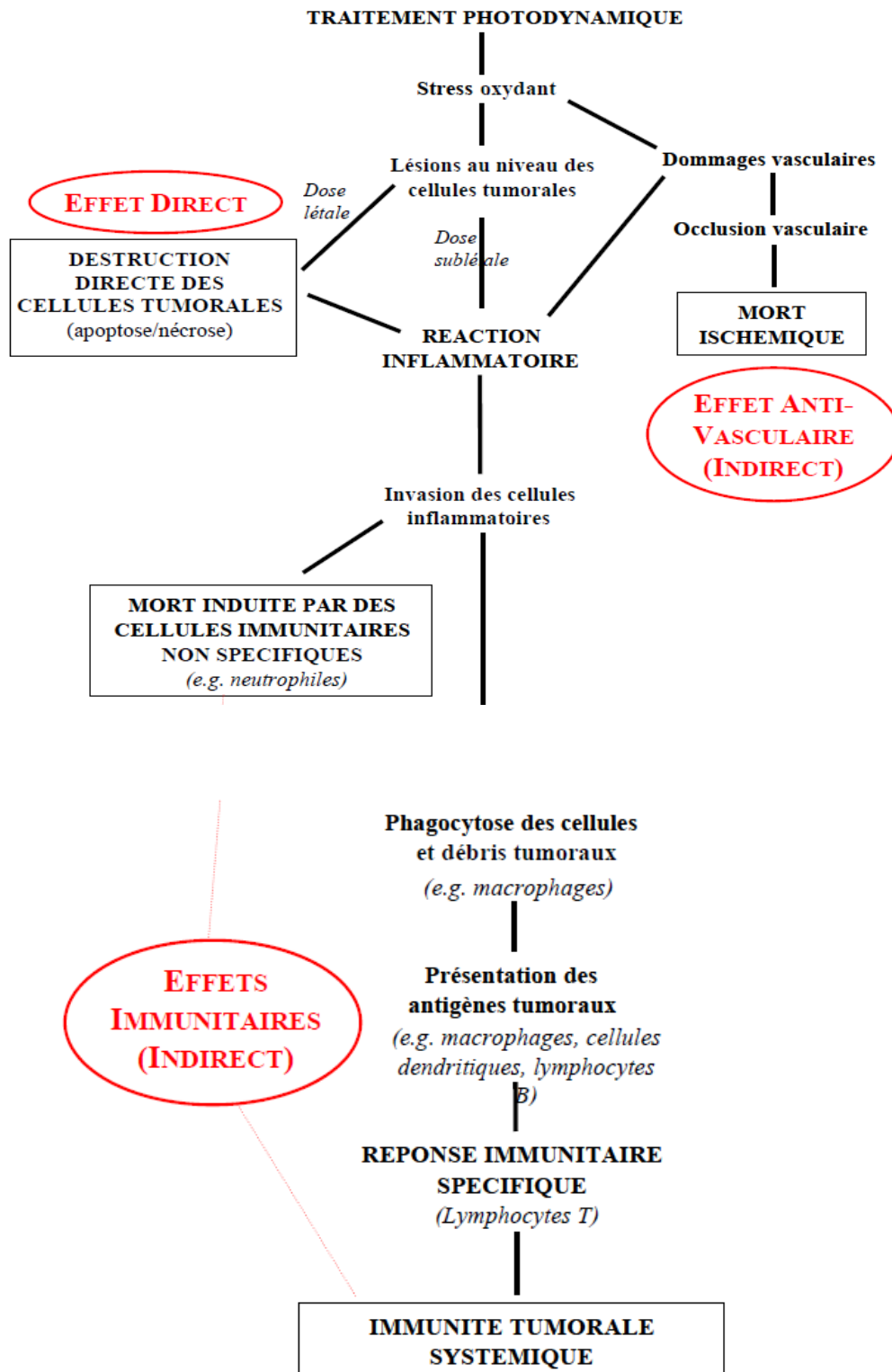


Figure 21 : Schéma simplifié des mécanismes de destruction tumorale après PDT [76]

XII. Avantages de la photothérapie dynamique :

La PDT soit en oncologie ou en dermatologie a un énorme avantage :

- La sélectivité qui est un avantage majeur, donc préserver les tissus sains avoisinant la tumeur ;
- Elle n'entraîne pas de cicatrice [45] ;
- Elle faut appel à des molécules possédant une très faible toxicité systémique et locale [26] ;
- Elle a moins d'effet secondaire par rapport à la chirurgie [26] et aux autres thérapies anticancéreuses que sont la chimiothérapie ou la radiothérapie ;
- Elle n'est pas opérateur dépendant ;
- Elle peut traiter de multiples lésions pendant la même séance ;
- elle nécessite peu de séances ;
- En cas d'échec total ou partiel de la PDT, une chirurgie est toujours possible [77] ;
- Elle ne nécessite pas d'anesthésie locale ou générale, Au cours de la procédure le patient est conscient ;
- Les traitements peuvent être répétés sans être gênés par des problèmes d'accumulation ;
- Ses procédures sont rapides et confortables.

XIII.Effets indésirables de la photothérapie dynamique :

Les effets indésirables ont été principalement locaux (douleur cutanée, érythème, œdème) et liés à la phototoxicité de la photothérapie dynamique.

1-Douleurs :

C'est le principal effet indésirable à la PDT, est décrit par les patients comme une sensation de brûlures, chaleur et des picotements. La douleur commence rapidement après le

début de l'illumination et atteint son paroxysme en quelques minutes et peut persister plusieurs heures après son interruption. Il est généralement intense et leur survenue plus fréquente dans le traitement des larges régions et dans les zones richement innervées (scalp, visage, main).

Elles peuvent être diminuées par l'application immédiate de glace, de packs réfrigérés ou des pulvérisations d'eau froide. Ainsi, des antalgiques du type paracétamol peuvent être administrés après le traitement [45]. Il y a aussi d'autres stratégies de prise en charge comme des blocs nerveux et l'hypnose [78].

Pour certains patients, la douleur peut-être si intense qu'ils ne voudront pas subir plus d'une séance de traitement [45].

2-Réaction phototoxique :

Après 24 heures à 48 heures de traitement la réaction phototoxique se manifeste par l'œdème, l'érythème, urticaire, purpura, pustules et cloques aussi la formation de croûte (Figure22) .L'érythème et l'œdème post-acte sont observés dans 90 % des cas [79].



Figure 22 : Erythème, œdème et pustules multiples 4 jours après PDT pour les kératoses actiniques. L'acide 5-aminolévulinique topique (ALA) à 20% a été suivi d'une irradiation avec de la lumière rouge provenant d'une LED (diode électroluminescente) [80].

Le patient doit être prévenu de ces effets attendus. La cicatrisation est complète et sans séquelle mais peut être accélérée par la prescription des crèmes cicatrisantes [45].

3-Photosensibilité :

L'administration systémique du PS entraîne une période de photosensibilité cutanée résiduelle, due à l'accumulation du photosensibilisant dans la peau. Ce produit peut être activé par la lumière du jour, entraînant des brûlures du premier ou du second degré (Figure 23) [18].



Figure 23 : Exposition accidentelle au soleil 2 semaines après photothérapie dynamique a provoqué des brulures de la peau du dos de la main associée à des ulcérations et à la desquamation de la peau [18].

Les patients doivent être informés qu'il est essentiel d'éviter la lumière du soleil directe ou réfléchie, pendant les 24 heures qui suivent la PTD. Il est préférable de rester à l'intérieur pendant cette période. Si cela n'est pas possible, l'exposition à l'extérieur doit rester très limitée et un écran solaire de haute protection (SPF 30) doit être appliqué avant chaque sortie et un maquillage minéral est recommandé [81].

4-Allergies aux photosensibilisateurs :

La sensibilisation au MAL se manifeste par un eczéma de contact sévère sur les zones de traitement. Le risque de sensibilisation au MAL est faible, mais augmente avec le nombre de traitements réalisés. Un tableau clinique compatible doit mener à la réalisation de patch-tests précoces et à une contre-indication du traitement si l'allergie est confirmée [82].

5-Dyschromie :

Une hyperpigmentation transitoire peut être observée, notamment chez les sujets de phototype foncé, avec une résolution spontanée en quelques mois [45] .

D'autres effets indésirables de la photothérapie dynamique tels que la toux, des douleurs abdominales, une respiration douloureuse, le changement des paramètres hépatiques etc. Sont liés à la région qui est traitée, et sont spécifique a chaque photosensibilisant et chaque patient [45].

Certaines précautions doivent être prises lors d'une photothérapie dynamique afin de limiter les réactions de photosensibilisation. Le malade doit éviter toute exposition de la peau et des yeux au soleil ou aux lumières fortes. Le port de lunettes noires et de vêtement couvrants est recommandé pendant une durée variable adaptée au PS utilisé.

XIV. Contre indications :

La PDT est contre indiquée en cas de porphyrie qui est une affection caractérisée par la présence dans l'organisme, de quantités massives de porphyrines. Aussi dans le cas d'hypersensibilité connue au produit ou à l'un des excipients et en cas d'insuffisance hépatique grave.

La PDT n'est généralement pas recommandée chez la femme enceinte, pendant l'allaitement, ou chez les enfants (contre-indication relative, à mesurer individuellement dans chaque situation) [83].

XV. Médicaments des différents photosensibilisateurs ayant une AMM en France :

En France, cinq photosensibilisateurs possèdent l'AMM : Tableau II

Tableau II : Renseignement généraux des PS (médicaments) ayant une AMM en France [84].

	DCI	Forme galénique	Indication	Effet secondaire	Contre-indication
Photofrin Photobarr	Porfimère sodique	Poudre pour solution injectable. (Dose : 15 à 75 mg)	Cancer de : l'œsophage, estomac, vessie, col de l'utérus	Photosensibilité, Erythème léger voire modéré	Hypersensibilité, Porphyrurie, IH et IR
Metvixia	Aminolévulin ate de méthyle	Crème (Dose : 168 mg)	Kératoses actiniques, carcinome basocellulaire	Brûlures, rougeurs	Porphyrie, Carcinome basocellulaire sclérodermie forme, nodulaire, intra-épithéliaux muqueux
Visudyne	Vertéporfine	Poudre pour solution pour perfusion, (Dose : 15 mg)	DMLA	Douleur, Œdèmes, Inflammation	Porphyrie, IH grave
Effala	Acide 5-aminolévulinique	Emplâtre médicamenteux (Dose : 8 mg)	Dispositifs à usage unique pour le traitement des kératoses actiniques (KA) légères du visage et du cuir chevelu	Phototoxicité	Hypersensibilité, Porphyrurie, Photodermatoses
Foscan	Témoporfine	Solution injectable (Dose : 4 mg)	Cancer de la tête et du cou	Photosensibilité, Gonflement, Saignement, Saignement, Ulcération, Cicatrisation	Hypersensibilité, Porphyrurie

XVI. Photothérapie dynamique au Maroc :

La PDT est une méthode qui a déjà fait ses preuves aux États-Unis, en France et en Suisse .Il est utilisée depuis quelques années au Maroc.

Une étude prospective a déjà été utilisée sur une période de 6 ans allant de mai 2010 à mai 2016 dans le service de dermatologie du CHU Hassan II de Fès.

Sur cette période, 79 patients ont été traités par PDT (51 hommes et 28 femmes), soit un sexe ratio 2H/1F. L'âge moyen des patients était de 57 ans (12–86 ans) ; 45 % des malades avaient un phototype II et 67 % avaient un niveau socioéconomique élevé. Les indications de la PDT dans cette série étaient principalement des kératoses actiniques multiples chez 70 patients, des carcinomes basocellulaires chez 17 patients (seul ou associé aux KA), une maladie de Bowen chez 6 patients et une verrue géante et récalcitrante chez un patient. Le principal effet secondaire immédiat était la douleur avec degré à 8 (douleur intense) dans 80 % des cas et diminuée à 30 % en utilisant le *cryosair*. Les résultats thérapeutiques et esthétiques chez les patients, étaient satisfaisants avec notion de récurrence chez 15 patients avec KA, 7 patients avec CBC et une patiente avec la maladie de Bowen. [85]

XVII. Applications cliniques de la photothérapie dynamique:

Un des intérêts de la photothérapie dynamique est la possibilité d'effectuer des traitements par endoscopie ou d'utiliser la voie percutanée pour insérer les fibres délivrant la lumière, cela rendant l'intervention moins invasive et les suites plus simples [26] .

Les applications cliniques de la PDT concernent des pathologies cancéreuses et non cancéreuses.

1-Applications en cancérologie :

Les applications de la PDT concernent tous les tissus accessibles à la lumière directement ou par endoscopie ; que ce soient les tumeurs de la peau, des voies aérodigestives supérieures et pulmonaires, de la vessie, les tumeurs gynécologiques, digestives et cérébrales.

1.1. Pneumologie :

En pneumologie, le traitement du cancer du poumon a été l'une des premières applications en routine de la photothérapie dynamique avec **Photofrin**. C'est une molécule bien adaptée pour les lésions de faible diamètre [26 , 86] .

1.2. Gastroentérologie :

En gastroentérologie, il existe au moins trois indications, une des premières applications a été le cancer de l'œsophage et les dysplasies œsophagiennes de Barrett .L'avantage, comme dans le cas du cancer du poumon, est une facilité d'accès par endoscopie [26, 87].

1.3. Urologie :

En urologie, la PDT est utilisée dans le traitement des cancers vésicaux ou dans les cancers de prostate en recherche clinique et expérimentale [88, 89].

1.4. Dermatologie :

La photothérapie dynamique est autorisée en dermatologie en France depuis 2006 pour le traitement de lésions cutanées précancéreuses ou cancéreuses [45]. Le méthyl-aminolévulinate (**Metvixia**) est utilisé dans les lésions cutanées précancéreuses (kératose actinique), les cancers de la peau autres que le mélanome et la maladie de Bowen. Et beaucoup de travaux ont été réalisés pour évaluer la place de la PDT dans la prise en charge des carcinomes basocellulaire nodulaires [81].

La PDT en dermatologie présente un résultat cosmétique très supérieurs à ceux obtenus par la chirurgie, la cicatrisation est rapide après traitement par PDT.

Il existe de nombreuses autres spécialités utilisant la photothérapie dynamique, les principales seront citées : gynécologie, neurochirurgie, ORL.

2-Applications non cancérologiques :

Les indications de la PDT autre que celles de la cancérologie concernent principalement la dermatologie, l'ophtalmologie, l'infectiologie.

2.1. Dermatologie :

Les indications potentielles sont les psoriasis, photorajeunissement, l'alopécie, l'hirsutisme, Lichen scléro-atrophique et les dyskératoses.

2.2. Ophtalmologie :

En ophtalmologie, le médicament Vertéporfine (**Visudyne**) est indiqué dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Cette maladie, cause principale de cécité chez les personnes de plus de 50 ans dans les pays industrialisés développés.

*Deuxieme partie : la
phototherapie dynamique
antimicrobienne*

I. Définition de la photothérapie dynamique antimicrobienne :

La photosensibilisation des micro-organismes a été décrite pour la première fois en 1898 lorsqu'Oscar Raab a observé la phototoxicité de l'hydrochlorure d'acridine contre les *paramécies*. Depuis ce jour, les propriétés antimicrobiennes de PDT ont été appelées inactivation photodynamique, photosensibilisation létale, désinfection photoactivée et la photochimiothérapie dynamique antimicrobienne (PDTa) [90] .

PDTa est une méthode non invasive, sans effets secondaires ni lésions tissulaires, elle est efficace et facile à mettre en pratique. Il s'avère efficace pour tuer et inactiver les bactéries, les champignons, les virus et les parasites. Son mode d'action n'est pas inducteur de résistance même en cas de séance répétées et son traitement a peu de contre indication contrairement à la plupart des anti-infectieux.

II. Principe :

Comme la PDT le principe de la PDTa est basé sur l'utilisation combinée d'un PS non toxique et d'une lumière visible de longueur d'onde appropriée. Le PS se lie sélectivement aux cellules microbiennes cibles puis sera excité par la lumière, après cette activation, il y aura la production de l'oxygène singulet et les radicaux libres, qui sont cytotoxiques pour les micro-organismes par le même mécanisme d'action de la PDT décrit précédemment. (Figure24)

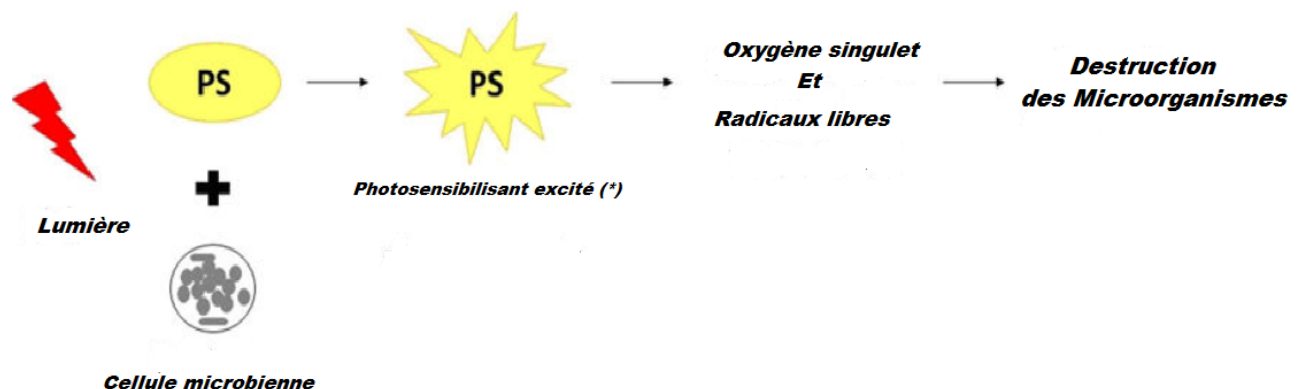


Figure 24 : Principe de la PDTa [91].

III. Mécanisme d'inactivation microbienne photodynamique

De la même façon, qu'en PDT antitumorale, le mécanisme de la photoinactivation ou photodestruction des micro-organismes implique la génération de ROS qui induit à des dommages cytotoxiques. Trois mécanismes ont été proposés :

- Dommages au niveau de l'ADN, le PS après pénétration dans la cellule peut se lier à l'ADN et conduire à des cassures à ce niveau.
- Dommages oxydatifs au niveau de la membrane plasmique de la cellule conduisant à la fuite des constituants cellulaires ou à l'inactivation des transporteurs membranaires [92].
- La modification du matériel génétique (oxydation des bases) est aussi une source de la mort cellulaire car elle empêche la traduction (Figure 25).

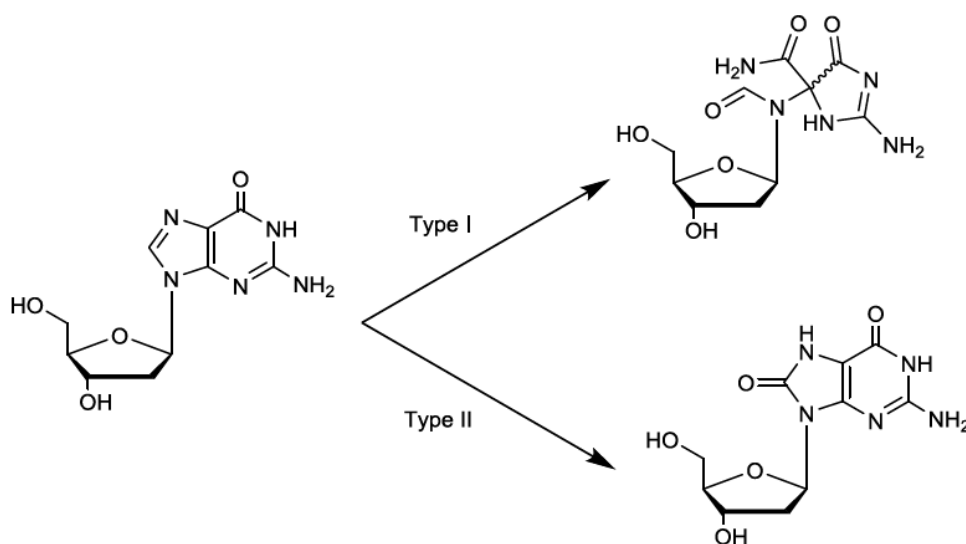


Figure 25 : Oxydation de la 2-deoxyguanosine par les deux catégories de ROS [93].

Les sites d'actions varient en fonction de la nature du PS et du type de microorganisme. La structure et l'organisation cellulaire des différents microorganismes montrent d'importantes divergences. Ces variations influencent l'interaction du PS avec les constituants cellulaires et ainsi affectent l'efficacité d'action de la PDTa [92] .

1-Inactivation photodynamique bactérienne :

Le potentiel thérapeutique de la PDT contre les infections bactériennes n'a été exploité que tardivement principalement pour deux raisons : la découverte des antibiotiques, et les premiers résultats décourageants sur certaines souches de bactéries à Gram négatif qui ne répondaient que faiblement au traitement par PDTa utilisant les photosensibilisateurs traditionnels [94].

Les cellules bactériennes peuvent être divisées en deux groupes, bactéries à Gram positif et bactéries Gram négatif, montrent de profondes différences structurelles et organisationnelles ; lesquelles vont moduler les interactions entre le PS et la cellule, influençant l'efficacité et le mécanisme de photoinactivation [95].

1.1. Sensibilité bactérienne :

En fonction de la structure chimique de PS (neutres, anioniques ou cationiques), l'efficacité antimicrobienne est variable selon la nature de la bactérie. Plus le large spectre d'utilisation des PS cationiques, ces molécules ont la particularité d'être beaucoup plus sélectives vis-à-vis des microorganismes que des cellules eucaryotes [96].

G. Jori et coll, ont clairement montré que les bactéries à Gram positif étaient très sensibles à l'ensemble des PS, quelles que soient leurs structures chimiques, alors que les bactéries à Gram négatif n'étaient détruites que par l'action des PS chargés positivement [97].

Les bactéries à Gram positif, comme les *streptocoques* et les *staphylocoques*, ont une paroi fine avec une enveloppe cellulaire « poreuse » composée essentiellement de peptidoglycane et d'acide lipotéichoïque. (Figure 26) Cela facilite la liaison avec les PS administrés, qu'ils soient neutres, anioniques ou cationiques.

À l'inverse, les bactéries à Gram négatif, comme *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*, ont une membrane cytoplasmique et d'une membrane externe séparée par une fine couche de peptidoglycane contenu dans l'espace périplasmique. (Figure 26). Seuls certains PS cationiques peuvent se lier aux bactéries gram négatif et permettre la destruction de la cellule par effet photodynamique [98].

Concernant les espèces fongiques, leur membrane cellulaire constituée d'une couche épaisse de bêta-glucane et de chitine, offre une perméabilité intermédiaire entre les bactéries gram positif et bactéries gram négatif. (Figure 26)

La membrane externe chargée négativement des bactéries gram négatif forme une barrière protectrice entre les cellules et l'environnement, en raison de leur négativité. Pour pallier aux problèmes de sensibilité des bactéries gram négatif à la PDTa, trois approches ont été proposées :

La première approche est le prétraitement des cellules avec l'acide éthylène diamine tétra acétique (EDTA). Le traitement des bactéries gram négatif avec l'EDTA permet aux cellules de perdre 50% de leur lipopolysaccharide (LPS), cela est dû à l'augmentation de la répulsion électrostatique entre les LPS, causée par l'élimination des cations divalents lors du traitement par EDTA [99]. Alors Les cellules deviennent très sensibles aux agents hydrophobes car le vide laissé par l'expulsion du LPS est comblé par les phospholipides, et la bicouche phospholipidique [100].

La seconde approche est l'utilisation d'un complexe formé de plusieurs cations (polycation) pour la désorganisation de la membrane, la troisième approche consiste l'association de PMNP (nonapeptide cationique issu de la polymyxine) et la porphyrine (porphyrine-PMNP). Les trois approches altèrent la perméabilité de la membrane externe [101].

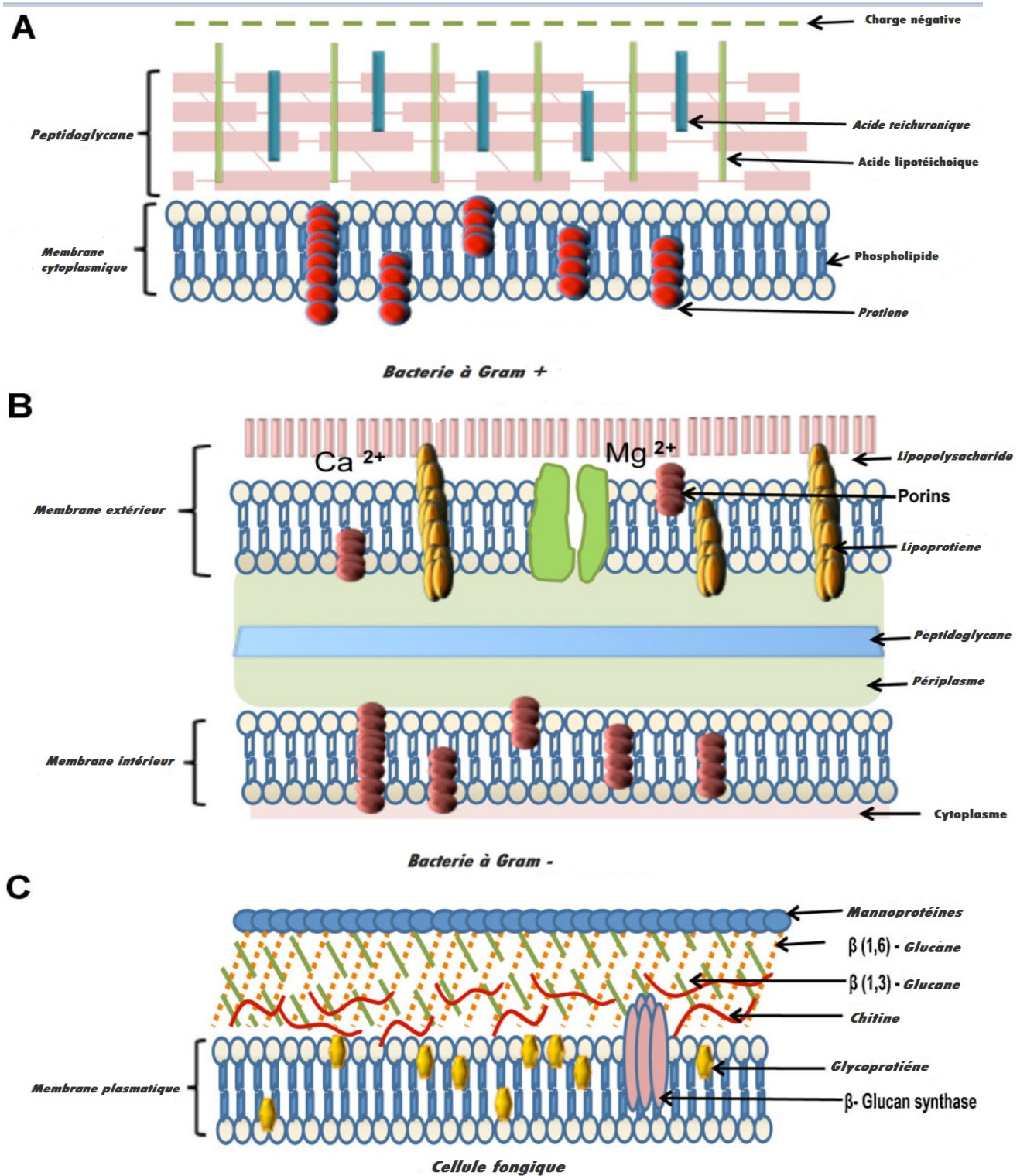


Figure 26 : Structures de parois cellulaires de A: Bactéries à Gram positif. B: Gram bactéries négatif. C: Cellules fongiques[101].

1.2. Mécanisme photodynamique d'inactivation bactérienne :

En ce qui concerne le mécanisme d'inactivation photodynamique, Jori et coll. ont proposé deux voies alternatives pour les PS cationiques pour les bactéries à gram positif et bactéries à gram négatif (Figure 27).

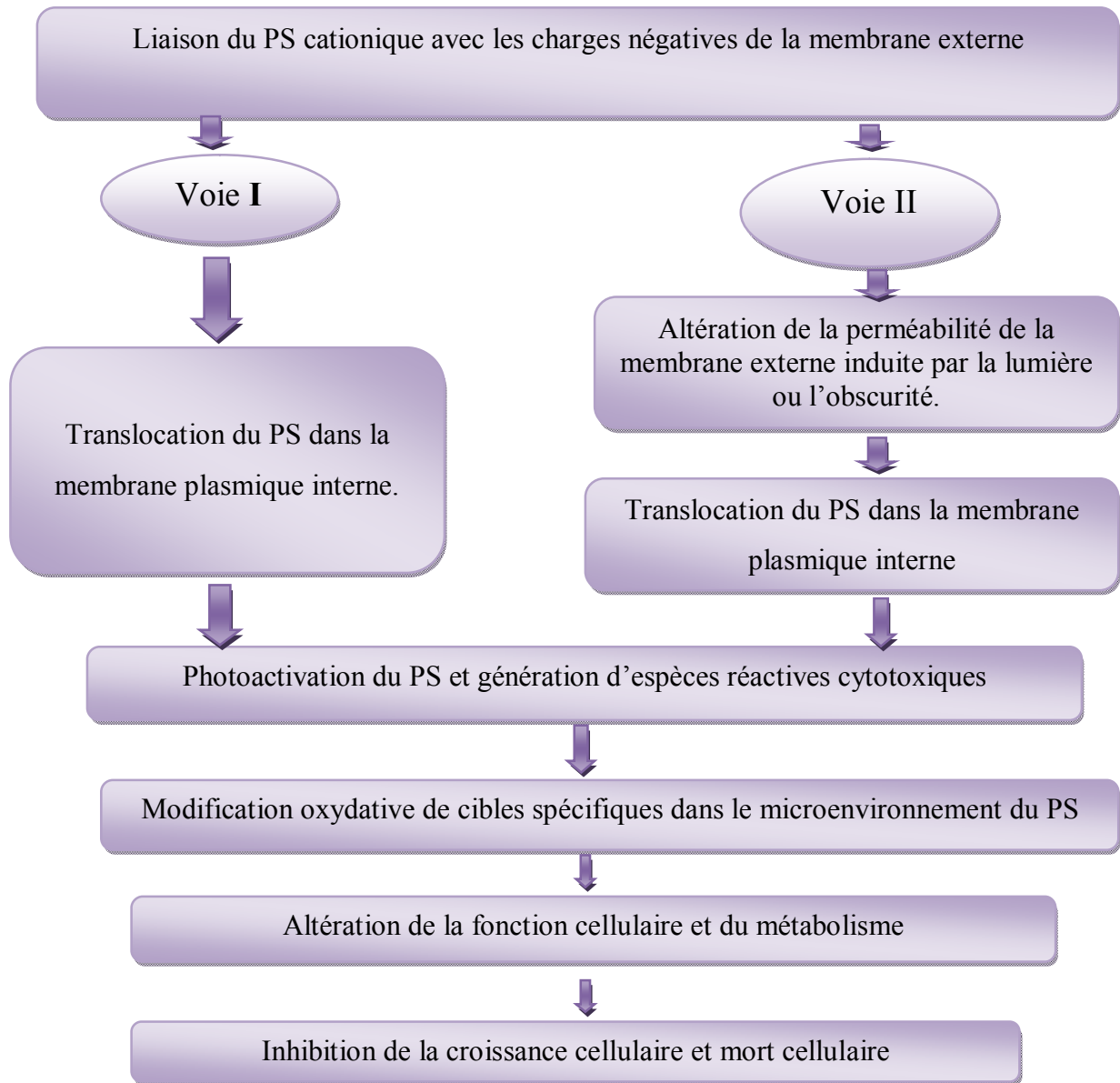


Figure 27 : Schéma des étapes essentielles impliquées dans le processus de liaison du PS à la cellule bactérienne et la photoinactivation bactérienne. La voie I est opérationnelle dans les bactéries gram positif. La voie II dans les bactéries gram négatif [97].

Selon le schéma de Jori et coll, la voie I montre une translocation directe du PS a la membrane plasmique chez les bactéries gram positif, par contre chez bactéries gram négatif (voie II) une augmentation initiale de la perméabilité de la paroi externe est nécessaire.

Dans le deux cas, la force motrice pour la liaison du PS cationique aux groupes fonctionnels chargés négativement sur la surface cellulaire est de nature électrostatique, donc le processus de liaison est achevé dans une période très courte: plusieurs rapports indépendants indiquent que l'incubation pré-irradiation de 5 minutes à 1-2 heures n'a aucun effet sur la quantité de photosensibilisateur lié aux cellules microbiennes [102] [103] .

Par ailleurs Nitzan et Malik ont proposé un mécanisme en 1990 comportant quatre étapes décrivant la photoinactivation des cellules bactériennes [104] (Figure28) :

- Absorption de la porphyrine au niveau de la paroi bactérienne.
- Fixation de la porphyrine à la membrane interne cellulaire. Cette fixation peut être réalisée à l'obscurité et n'est pas toxique pour les bactéries.
- La porphyrine subit par la suite une translocation dans le cytoplasme.
- La photoinactivation des bactéries est réalisée ensuite par les porphyrines liées à la membrane interne ou par celles présentes dans le cytoplasme.

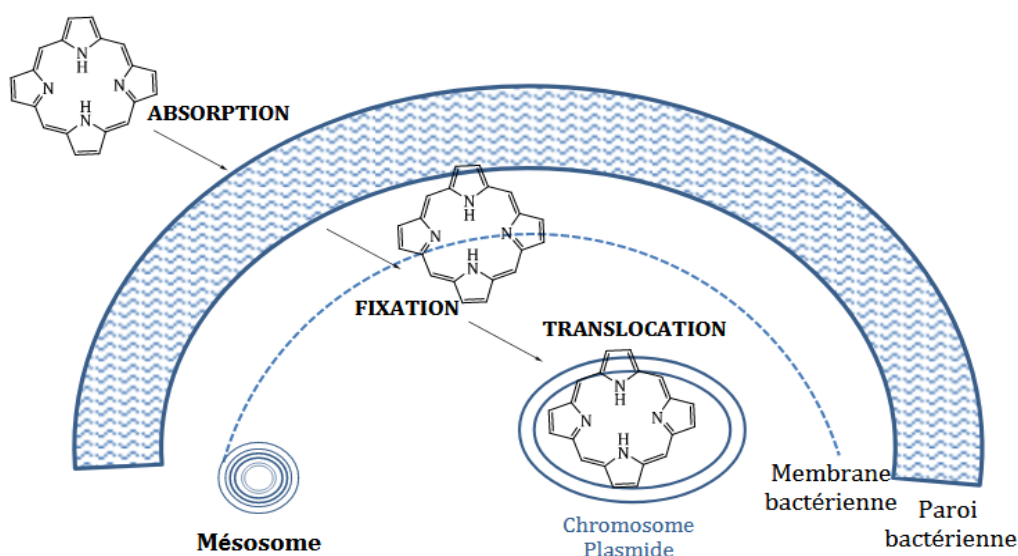


Figure 28: Mécanisme proposé pour la photoinactivation des bactéries[105].

Le premier effet noté dans les cultures bactériennes traitées par les porphyrines et illuminées est une baisse de la croissance des cellules bactériennes, suivie d'une rapide mort cellulaire et d'une baisse notable de la formation de colonies [106]. Cette inhibition des bactéries s'accompagne également d'une baisse rapide de la consommation de glucose marquée au carbone 14 [106].

Des études menées par microscopie électronique à transmission ont révélé que la plupart des cellules traitées sont incapables d'accomplir la synthèse de leur glycocalyx (élément ubiquitaire proposant une protection à la membrane externe de la cellule), ainsi que leur division cellulaire. De plus, durant le processus de mort cellulaire, la synthèse d'ADN est immédiatement stoppée au début de l'interaction des porphyrines avec les bactéries. Cette inhibition affecte également la synthèse d'ARN et donc des protéines [107].

Un autre site touché par le traitement photodynamique est la membrane. En effet, il a été démontré que les réactions oxydo-dépendantes accrues par la photosensibilisation due aux porphyrines, induisent des désordres dans la synthèse de la membrane et dans la synthèse du glycocalyx ainsi que la peroxydation des lipides insaturés membranaires.

Par ailleurs, la PDTa semble réduire la virulence des facteurs bactériens tels que les lipopolysaccharides (LPS), diminuant ainsi la réponse inflammatoire et la libération de cytokines pro-inflammatoires telles que IL1, TNF et IL6 par les cellules de l'hôte [108], aussi les facteurs de virulences extracellulaires (toxines, lipases, protéases, sidérophores) [39].

2-Inactivation photodynamique virale :

De nombreuses études ont été réalisées, ces dernières années sur l'utilisation de PS et de lumière pour tuer des microorganismes pathogènes autres que les bactéries.

Beaucoup de travaux *in vitro* ont été orientés sur les virus et rapportent surtout l'application de la PDTa antivirale pour la stérilisation des matériels biologiques [109, 110]. Par ailleurs, des études récentes révèlent également l'efficacité potentielle de la PDTa pour le traitement de diverses infections virales humaines (Tableau III).

Tableau III : Résumé des principales études in vitro sur la photothérapie dynamique dans les infections virale [111].

Espèces	Photosensibilisant	Auteur	Année
SVF, VSV	Fullerène de Buckminster C60	Kasermann et Kempf	1997
VSV	AIPCS4	Moore <i>et al.</i>	1997
<i>Vaccinia virus</i>	Sulfonates de phtalocyanines	Allen <i>et al.</i>	1995
<i>VIH1</i>	Bleu de méthylène	Bachman <i>et al.</i>	1995
<i>VIH1</i>	Hypocrelline	Hudson <i>et al.</i>	1994
<i>VIH1</i> , VSV, Virus d'influenza	Hypéricine, Rose Bengale	Lenard <i>et al.</i>	1993
SVF, SV40 <i>Calicivirus</i>	Bleu de méthylène	Mohr <i>et al.</i>	1993
HSV-1, Cytomégalo virus <i>HTLV</i> , <i>VIH1</i> , FEV	Mérocyanine 540 (MC540)	Sieber <i>et al.</i>	1992
<i>EIAV</i>	Hypéricine	Carpenter et Kraus	1991
HSV	Sapphyrins	Judy <i>et al.</i>	1991
VSV, FLV	Dérivé de benzoporphyrine (BPD)	Neyndorff <i>et al.</i>	1990
SIV	Éther Dihématoporphyrine	Chanh <i>et al.</i>	1989
HSV-1	Dérivé de l'hématoporphyrine	Matthews <i>et al.</i>	1988

SVF : Virus de la forêt de Semliki ; **VSV** : Virus de la stomatite vésiculaire ; **VIH1** : *Virus* de l'immunodéficience humaine; **HSV-1** : Virus herpes simplex; **HTLV** : Virus T lymphotrope humain; **FEV** : Virus de *Friend erythroleukemia* ; **EIAV** : Virus de l'*Anémie Infectieuse Equine* ; **FLV** : *Virus* de la leucose féline ; **SIV** : Virus d'immunodéficience simienne.

Généralement, les virus sont classés en fonction de la présence ou non d'une enveloppe protéique. Par exemple, l'herpès et le VIH sont enveloppés, tandis que les papillomavirus (VPH) et les adénovirus sont non enveloppés. Plusieurs photosensibilisants ont montré leur efficacité pour inactiver tant virus enveloppés que non enveloppés [111].

L'inactivation des virus se fait par la liaison du colorant à l'acide nucléique, l'absorption de la lumière, la génération d'espèces réactives de l'oxygène et l'oxydation de guanine dans le génome viral.

Certaines études ont clairement démontré l'effet du bleu de méthylène contre les virus [18]. Le bleu de méthylène est également connu pour provoquer des photodommages dans l'enveloppe virale. De surcroît, des récentes recherches sur le HIV-1, ont démontré qu'il exerce également un effet photodynamique contre les protéines du noyau viral, contre l'ARN viral, et la reverse transcriptase.

Ainsi, même si l'enveloppe externe du virus reste intacte après traitement, sa capacité d'infection est détruite à cause de la perte d'activité de la reverse transcriptase.

Toutefois, le bleu de méthylène est bien moins actif contre les virus intracellulaires [102].

Perlin et coll, [112] ont montré que certains virus pouvaient être inhibés *in vivo* par un traitement photodynamique à l'aide de doses d'hématoporphyrine très peu toxiques pour les cellules saines. Les résultats les plus significatifs ont été observés avec le virus *influenza A* et le virus *herpès simplex* de type 1. Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) peut également être inhibé par certains dérivés d'amino- ou d'hydroxyphénylporphyrine. L'activité n'est dans ce cas pas photochimique mais semble être liée à l'inhibition de la rétro-transcriptase virale [113].

La PDT topique a été couramment testée pour traiter les lésions d'*herpès simplex*, La kératite herpétique a été guérie par une inactivation virale photodynamique par le traitement topique avec les proflavines [114]. L'application topique du bleu de méthylène et le rouge neutre peut éradiquer l'herpès génital, mais ne pouvait pas prévenir la récurrence [115]. Cependant, dans d'autres études, la photoinactivation du virus de l'herpès avec du rouge neutre s'est avéré être inefficace [116].

Dans l'étude de Marotti, quatre patients ont été traités efficacement grâce à la photothérapie dynamique pour des herpès labiaux. Tous les patients étaient au stade vésiculaire, il était donc possible d'effectuer un traitement de photothérapie dynamique sur les

lésions. Les vésicules ont été soigneusement perforées avec une aiguille stérilisée pour que le liquide puisse s'écouler. Une petite boule de coton imbibée d'une solution à 0,01 % (m / v) de bleu de méthylène a été placée sur la lésion, et après 5 minutes, l'excès de colorant a été enlevé. Tous les patients ont trouvé la technique indolore et confortable. La guérison a été accélérée et la récurrence des lésions a diminué de manière significative.

De plus la PDTa systémique et topique a été utilisée pour traiter la papillomatose causée par le virus VPH. C'est une maladie récurrente des voies respiratoires potentiellement mortelle touchant les enfants et les adultes. Le traitement systémique de 48 patients avec l'éther de dihématoporphyrine (4,25 mg / kg) suivi de 50 jours d'illumination laser à 630 nm a significativement diminué le taux de croissance du papillome par rapport aux patients du groupe contrôle. Ensuite, le suivi de trois ans de quelques patients a confirmé que l'amélioration était maintenue [117]. Par ailleurs la PDTa topique peut assurer un meilleur traitement des lésions induite par le VPH comme les lésions d'épidermodysplasie verruciforme [101].

Une étude a été faite par Karrer et al sur une femme âgée de 65 ans qui souffre d'épidermodysplasie verruciforme (lésions semblables à une verrue) pendant plus de 45 ans [118], Les lésions ont été irradiées avec une lumière à 580-740 nm (160 mW, 160 J / cm²) 6 heures après l'application d'une pommade d'ALA à 20%. En deux à trois semaines les cloques et les croûtes de lésions guérissent vite et complètement sans laisser de cicatrice en plus d'un bon résultat esthétique mais quelques lésions sont réapparues 12 mois après la PDTa [101].

Inactivation virale photodynamique des composants du sang :

L'inactivation photodynamique du plasma frais congelé est utilisée en routine, depuis 1992, dans plusieurs banques du sang en Allemagne et en Suisse, et depuis 1997, en Espagne et au Danemark. Des unités individuelles de plasma sont illuminées par de la lumière visible en présence de colorant phénothiazine, le bleu de méthylène. La durée d'illumination est de 60 minutes. Le traitement par le bleu de méthylène et la lumière inactive efficacement les virus enveloppés, tel que VIH-1, alors que la fonctionnalité des facteurs de coagulation et des autres protéines plasmatiques est préservée. L'inactivation photodynamique en présence de bleu de

méthylène n'est pas applicable pour l'inactivation virale des érythrocytes ou des plaquettes en raison de l'altération trop importante qu'elle provoque[119].

3-Inactivation photodynamique fongique :

D'une façon similaire aux virus, plusieurs études ont démontré l'utilisation de la PDTa pour tuer ou inactiver certaines levures ou champignons (tableau IV), notamment les espèces de *Candida*, qui sont proposées par plusieurs études in vitro et in vivo , comme étant les pathogènes fongiques les plus communs [120] .

Tableau IV : Résumé des principales études in vitro sur la photothérapie dynamique pour l'inactivation des champignons et levures [111].

Espèces	Photosensibilisant	Auteur	Année
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Green 2W	Friedberg <i>et al.</i>	2001
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	porphyrine glycosylée	Carre <i>et al.</i>	1999
Kluyveromyces fragilis	bleu de méthylène, <i>Rose Bengale</i> , <i>Bleu de toluidine</i>	Lazaroet tashiro	1995
Kluyveromyces marxianus	<i>Bleu de toluidine</i>	Paardekooper <i>et al.</i>	1995
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Hématoporphyrine</i>	Sharma et Jain	1994
<i>Candida albicans</i>	<i>Rose Bengale</i>	Lazaro	1993
<i>Candida albicans</i>	phtalocyanine de zinc	Bertoloni <i>et al.</i>	1992
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Eosine Y</i>	Cohn et Tseng	1977

Teichert et al montrent l'efficacité de la PDTa faite par le bleu de méthylène pour traiter des candidoses orales sur un modèle murin immunodéprimé [121]. Des souris atteintes d'immuno déficience sévère combinée (SCID) ont été inoculées trois fois par semaines sur quatre avec une suspension de *Candidas albicans* en badigeonnant la cavité buccale de la souris. Les souris ont ensuite reçu une administration orale de bleu de méthylène suivie, 10 minutes plus tard d'une irradiation de la cavité buccale. Les souris traitées par PDT ont montré une éradication complète de l'infection [121].

De plus, La PDTa a été suggérée comme une modalité thérapeutique potentielle pour tuer *Trichophyton rubrum*, avec utilisation de la lumière blanche à large spectre et des PS, y compris les deutéroporphyrine mono-méthylester (DP-mme) et 5,10,15-Tris(4-méthylpyridinium)-20-phenyl-E21H,23HE-porphine trichloride [95]. La PDTa a inactivé *Trichophyton rubrum* à la fois dans une culture en suspension et dans ses micro-conidies isolées [95] .

La liste des champignons inactivés par PDTa comprend *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum cookei*, *Microsporum gypseum*, *Microsporum canis*, *Epidermophyton floccosum*, *Metarhizium anisopliae*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus fumigatus* et *Fusarium oxysporum*, en utilisant une variété de PS, offrant une nouvelle voie pour les thérapies antifongiques [122].

4-Inactivation photodynamique des parasites

Les parasites pathogènes humains peuvent également être tués par la combinaison de PS et de lumière. *Plasmodium falciparum*, responsable de paludisme chez l'être humain a été tué par les Dérivés de phéophorbide *N*-(4-butanol) et par phtalocyanine de silicone [123] De même, *Trypanosoma cruzi* ou *Schizotrypanum cruz* a été tué par l'association de lumière et de PS, comme l'hématoporphyrine et la phtalocyanine d'aluminium sulfonée [124].

Dans les eaux usées les œufs d'helminthes ont été inactivés par une porphyrine cationique méso-substituée et la lumière [125].

Cependant, il est important de rappeler qu'il n'est pas toujours évident de savoir si L'éradication de l'infection microbienne locale est due à une photodestruction directe de l'agent pathogène ou à une destruction des pathogènes par les cellules hôtes ou bien à la cicatrisation des tissus causé par une réponse immunitaire déclenchée suite à la PDT, ou à la combinaison de ces facteurs [92] . L'exemple le plus commun est celui de l'acné vulgaris, ou le mécanisme d'action semble être une destruction directe des glandes sébacées par les ERO et des changements immunologiques plus qu'une photodestruction de la bactérie *Propionibacterium acnes*, elle-même [126]. De la même façon, l'efficacité de la PDTa dans le traitement des parodontopathies pourrait être due en partie à la guérison de la poche parodontale (espace qui se crée entre la dent et la gencive) plus qu'à la photodestruction des bactéries initialement responsables de la pathologie [92]

IV. Photosensibilisateurs en photothérapie dynamique antimicrobienne :

1-Propriétés d'un photosensibilisateur idéal

Outre, les propriétés de PS idéal citée précédemment en PDT, voici les propriétés propres de la PDTa : [97]

- Une affinité sélective pour les cellules microbiennes ;
- Un large spectre d'action afin d'agir efficacement sur les infections impliquant la flore hétérogène de pathogènes ;
- Elle possède un mécanisme d'inactivation cellulaire réduisant le risque d'induire une sélection des souches résistantes ou de promouvoir le développement des processus mutagènes ;
- Elle a la possibilité d'identifier une fenêtre thérapeutique qui va permettre : Une destruction importante des cellules pathogènes avec un minimum de dommages au tissu hôte dans la zone infectée ;
- La prévention d'une nouvelle croissance des pathogènes après le traitement ;
- Elle provoque une coloration minimale des surfaces muqueuses.

2-Types de photosensibilisant en photothérapie dynamique antimicrobienne

2.1. Photosensibilisateurs non-tétrapyrroliques :

2.1.1 Molécules d'origine naturelle :

2.1.1.1 Hypéricine :

L'hypéricine (Figure 29) est un photosensibilisateur présent chez la majorité des *Hypericum*, une famille de plante herbacée. Elle fut extraite pour la première fois en 1942[127]. Son intérêt pour la PDT a été découvert en 1992, puis ses propriétés antibactériennes ont été publiées en 2004 [128].

Malgré que ce PS soit surtout étudié pour son caractère anticarcinogéniques, il a montré un effet photobactéricide sur les souches Gram positif. Néanmoins, le caractère hydrophobe de ces molécules réduit fortement leur activité sur les bactéries Gram négatif [129] [93]

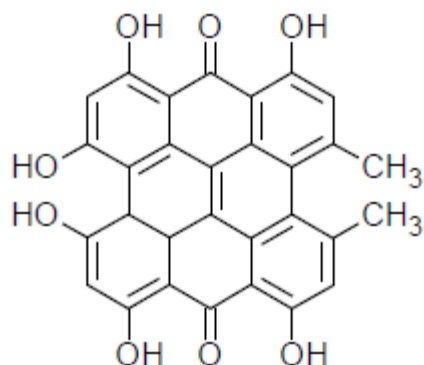


Figure 29 : Structure chimique de hypéricine[93].

2.1.1.2 Psoralènes :

Les psoralènes sont extraits de la plante de *L'Ammi majus Linneaus* (Figure 30).

En 1947 Fahmy et coll , en extraient des composés cristallins dérivés du psoralène : le 8-méthoxypsoralène (8-MOP) et le 5-méthoxypsoralène (5-MOP) [130] dont les structures chimiques sont représentées sur la (Figure 31) .

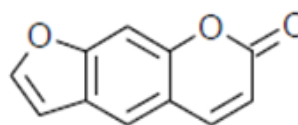


Figure 30 : *L'Ammi majus Linneaus* et structure chimique des psoralènes [48].

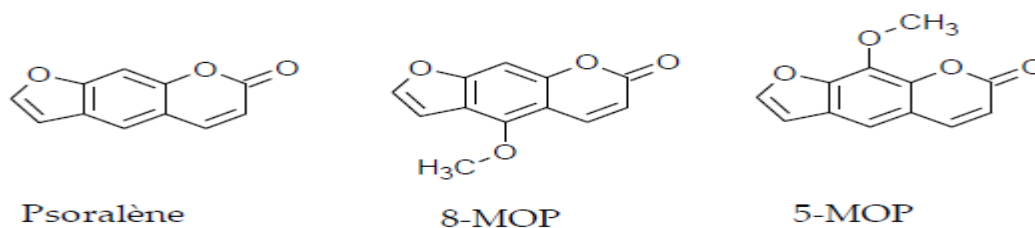


Figure 31 : Structures chimiques des dérivés du psoralène [48] .

Initialement le méthoxypsoralène, connue sous le nom de **Méladinine**, était utilisé dans le traitement de maladies de peau tel que le psoriasis et l'eczéma [131] [93]. Depuis, la combinaison de psoralène et de la lumière ultraviolette ont fourni des résultats prometteurs contre de nombreux microbes et virus, tel que le virus de la *dengue* et le *Chikungunya* [132].

Des essais précliniques se sont révélés très prometteurs et bien tolérés par les patients [133] [93].

2.1.1.3 Curcumine :

La curcumine (Figure 32), appelée aussi diferuloyl-méthane, est extraite à partir du curcuma (*Curcuma longa*), une plante appartenant à la famille des Zingibéracées.

Ce pigment naturel est très utilisé comme aliment et épice dans certaines cultures. Grâce aux quelques traitements ancestraux utilisant la curcumine, les chercheurs se sont intéressés à cette molécule et ont mis en évidence des propriétés anticarcinogéniques, anti-inflammatoires et antibactériennes [134]. Ce PS a été le sujet de nombreuses recherches antibactériennes, car il est naturellement intéressant par son caractère non toxique et comestible.

La curcumine, irradiée par une lumière bleue , a montré une très bonne efficacité contre *Streptococcus mutans* [135]. En 2014, Tovsen et son équipe ont travaillé sur un dérivé glycosylé de la curcumine qui a permis d'inactiver des souches Gram positif et Gram négatif [136]. Malgré les difficultés d'utilisation à cause son caractère hydrophobe, les nombreux résultats prometteurs de ce PS ont prouvé sa capacité à être utilisé lors d'essais cliniques.

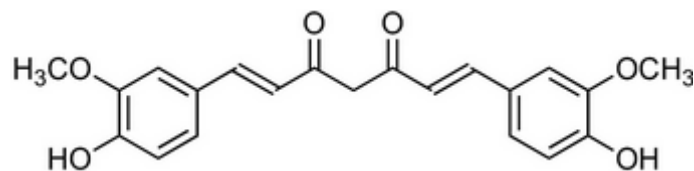


Figure 32 : Structure chimique de la curcumine [93].

2.1.1.4 Riboflavine :

La **riboflavine** (Figure 33), aussi connue sous le nom de vitamine B2, est une molécule vitale dans le métabolisme animal car elles sont nécessaires à la synthèse des flavoprotéines. Déjà utilisé en guise de complément alimentaire, ce PS a été utilisé pour l'PDTa.

Les travaux préliminaires ont montré l'inactivation de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Bacillus subtilis* après illumination sous une lumière bleue (~470 nm) [137].

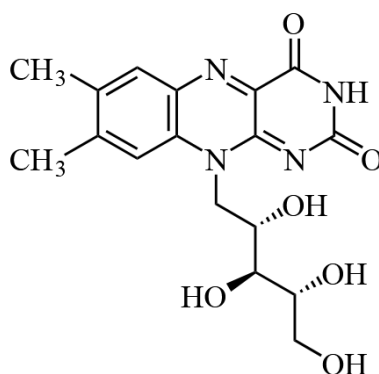


Figure 33 : Structure chimique de la riboflavine [93].

2.1.2 Les molécules d'origine synthétiques :

2.1.2.1 Bleu de méthylène et bleu de toluidine : Dérivés de phénothiazines

Le Bleu de méthylène (Figure 34) est un PS cationique facilement synthétisable et qui a une bonne solubilité en milieu aqueux [138].

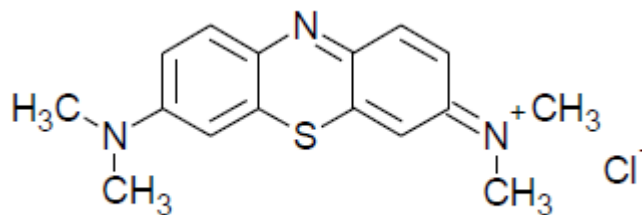


Figure 34 : Structure chimique du bleu de méthylène[138].

Cette molécule semblait présenter des propriétés intéressantes pour la PDT. Cependant, son manque de stabilité face à certaines enzymes la rend difficilement utilisable en PDT [139].

Mais très utile dans le cadre d'une application antibactérienne. Son efficacité sur *Staphylococcus aureus* fut initialement démontrée en 1928, puis confirmée pour le bleu de Toluidine (Figure 35) en 1930 qui est un composé apparenté au bleu de méthylène [139].

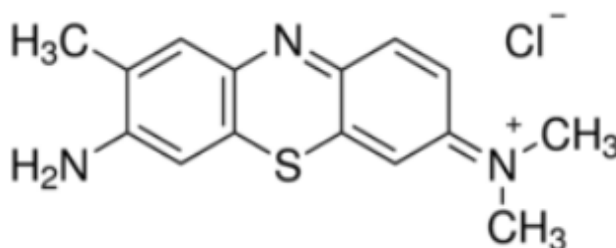


Figure 35 : Structure chimique de bleu de Toluidine [139].

Depuis, de nombreuses études mettent en avant l'efficacité de ces PS contre une majorité des souches bactériennes. Ainsi ces molécules sont déjà présentes dans le monde médical, notamment en odontologie. De plus, le bleu de méthylène est actuellement utilisé en Allemagne pour la décontamination de plasma récemment congelé [140].

2.1.2.2 Rose Bengale :

Le rose Bengale, ou 4, 5,6,7-tétrachloro-2',4',5',7'-tétraiodofluorescéine est extrait du rosier de Bengale rouge (Figure36). Ce colorant est aussi une molécule photosensibilisatrice [48].

Il fut l'un des premiers PS utilisés lors d'essais antibactériens, en 1969. Il a ensuite été étudié pour la création de surface photobactéricide [141, 142]. Ainsi, est utilisé pour ses propriétés de photosensibilisateur pour le traitement ou le stockage de l'eau [143]

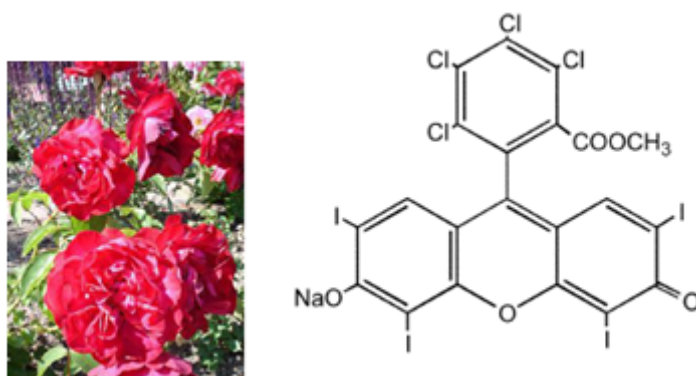


Figure 36 : Rose de Bengale et structure chimique du rose de Bengale[48] .

2.1.2.3 Erythrosine

L'érythrosine (Figure 37) est un colorant alimentaire (E127) très prometteur en PDTa. En effet, il fut longtemps utilisé comme révélateur de biofilms dentaires grâce à sa capacité à « s'accrocher » à ces derniers. Ainsi la découverte de son effet photobactéricide le rend efficace à une utilisation en odontologie. De plus, des travaux ont montré une meilleure efficacité comparée à l'utilisation de bleu de méthylène ou de **Photofrin®** [144] .

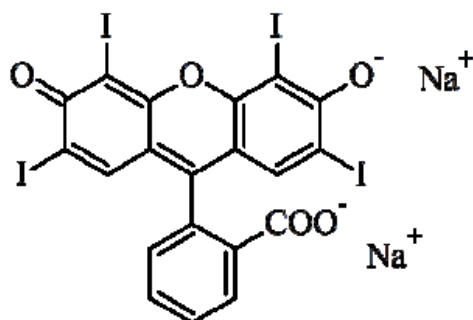


Figure 37 : Structure chimique de l'érythrosine [48].

2.1.2.4 Vert d'indocyanine

Le vert d'indocyanine (**ICG**) (Figure 38) est un colorant initialement utilisé pour le diagnostic médical grâce à son spectre d'absorbance et d'émission, situés dans les infrarouges. Ses propriétés photophysiques ont attiré l'attention de la recherche microbiologique. En plus de résultats satisfaisants contre certaines souches multi-résistante, le mécanisme d'action du vert d'indocyanine s'est révélé être différent d'autres PS cationiques [145] [146]. Lors d'essais cliniques, ce PS a permis le traitement d'acné [147].

Leite et son équipe ont suggéré que le vert d'indocyanine pourrait inactiver sélectivement les souches de *Streptococcus pneumoniae* responsables d'infections pulmonaires [148].

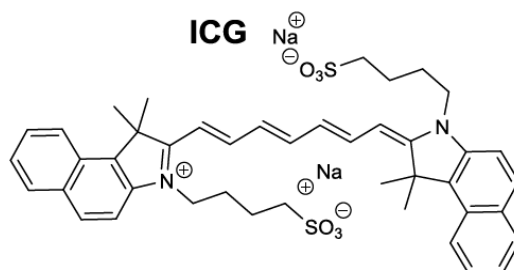


Figure 38 : Structure du vert d'indocyanine (ICG) [48].

L'ensemble de ces PS non-tétrapyrroliques ont un intérêt certain dans la recherche contre les infections bactériennes. Cependant, en comparaison avec les PS tétrapyrroliques, ils sont moins étudiés car ils n'offrent pas autant de possibilité de faire des modifications chimiques, afin d'améliorer leur propriétés de ciblage cellulaire et hydrophilicité.

2.2. Photosensibilisateurs tétrapyrroliques :

La grande majorité des PS tétrapyrroliques utilisés en PDTa sont principalement des porphyrines, chlorines ou phthalocyanines. Les porphyrines cationiques sont connues pour avoir un effet antimicrobien très important comparé à celui généré par les porphyrines anioniques et neutres.

Le Photofrin® a aussi montré des résultats intéressants contre les bactéries. Des expérimentations ont permis de décrire l'effet cytotoxique de ce PS sur les *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) [149]. Comme dans le cadre des applications anticancéreuses, ces résultats prometteurs entraînèrent le développement de nouveaux PS à des fins antibactériennes [93].

Récemment des études ont également démontré l'efficacité potentielle de la mTHPC en PDTa. Deux études récentes démontrèrent l'efficacité de la mTHPC liposomale en PDTa par l'inactivation d'une souche bactérienne de *Staphylococcus aureus* et d'*Enterococcus faecalis* [149, 150].

V. Localisation de photosensibilisant :

La localisation intracellulaire de PS est très différente entre la PDT anticancéreuse et antimicrobienne (Figure 39). Comme expliqué précédemment dans la première partie, dans les cellules cancéreuses le PS (en rouge) se localise dans divers organites intracellulaires (lysosomes, mitochondries ...), tout dépend de sa structure chimique et du temps d'incubation. Par contre chez les bactéries gram positif le PS peut pénétrer de la paroi cellulaire à la membrane plasmique et même se trouver dans le cytoplasme où il pourra alors se fixer à l'ADN, tandis que dans les bactéries gram négatif, la pénétration du PS à travers la paroi externe est plus difficile [92].

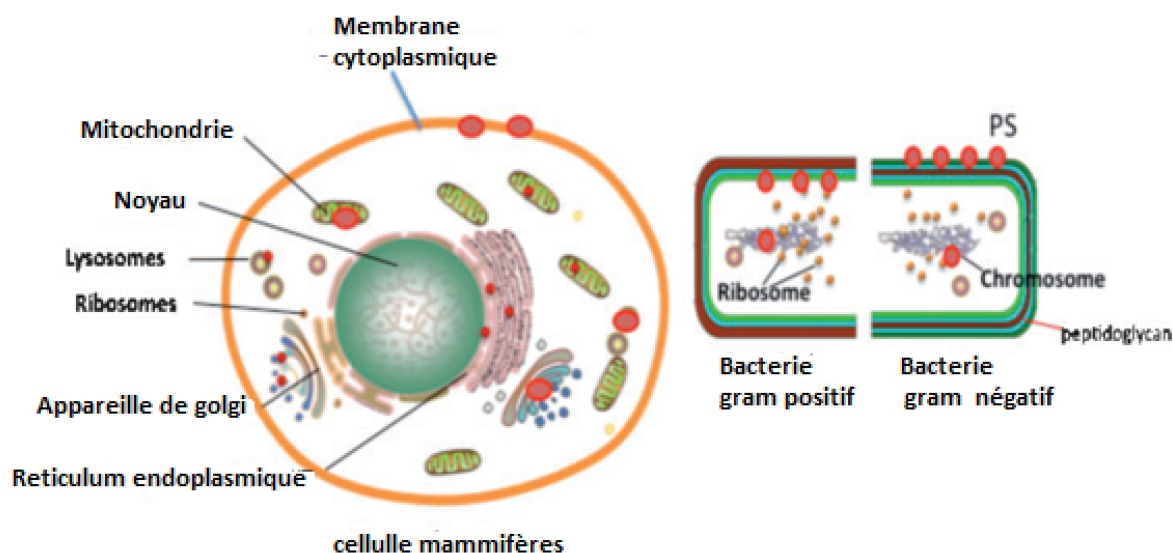


Figure 39 : Comparaison de la localisation des PS entre cellules cancéreuses et cellules bactériennes [92].

VI. Optimisation de la photothérapie dynamique antimicrobienne :

Pour augmenter l'efficacité de la PDTa, plusieurs stratégies ont émergé : (Figure 40)

- L'utilisation de photosensibilisateurs cationiques permet de favoriser une interaction entre le PS et la bactérie chargée négativement [151].
- La paroi bactérienne peut être affaiblie par un agent, ce qui permettra l'intégration du PS dans le cytoplasme. Les agents les plus connus sont (EDTA)[152] et un nonapeptide dérivé de la Polymyxin B [153].
- Un PS associé à un agent de ciblage, tel qu'un peptide ou polymère cationique, permet de guider la molécule active jusqu'à la bactérie. Il s'agit ici du principe de vectorisation[154].

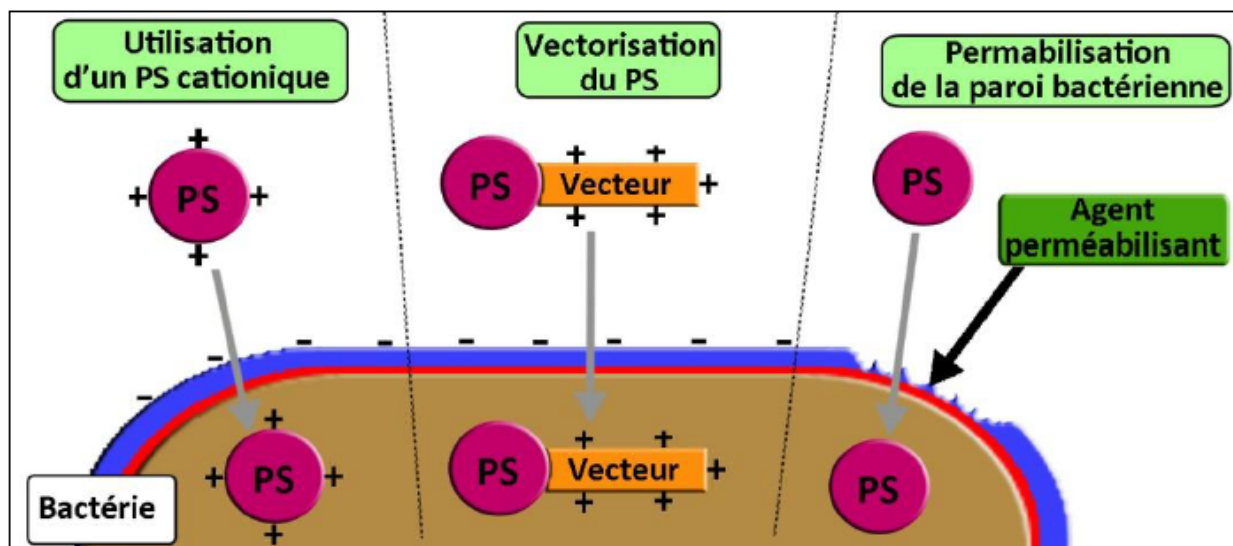


Figure 40 : Stratégies d'optimisation de la PDTa [93].

1-Rôle de polymyxine B dans la photothérapie dynamique antimicrobienne :

Les polymyxines sont des lipopeptides cationiques découverts entre 1940 et 1950, naturellement produits par la souche bactérienne *Peñibacillus polymyxa* [155]. Ces peptides antimicrobiens (AMP) ont un effet bactéricide très rapide sur les bactéries gram négatif mais très peu d'entre eux ont un effet sur les bactéries gram positif.

Le caractère polycationique de polymyxine B, et sa structure riche en acide diaminobutyriques, permet une forte fixation sur la membrane externe de la bactérie gram négatif, grâce à une interaction électrostatique entre ce peptide et les LPS. La présence et l'accumulation de polymyxine sur la membrane entraînent la perte des cations divalents (Ca^{2+} et Mg^{2+}) stabilisant les LPS, puis la perméabilisation de la membrane. Cette perméabilisation croissante entraîne la perte d'intégrité membranaire, mais sans affecter ses fonctions et plus précisément, il ne cause pas la libération des constituants cellulaires impliqués dans son métabolisme (fuite métabolique). Contrairement à l'EDTA, le PMBN n'entraîne pas la libération de LPS [100].

Alors la polymyxine B ou PMNP a un rôle important dans la PDTa car l'association chimique entre un PS et une PMNP est donc responsable de l'altération de la structure bactérienne suivie d'une lyse cellulaire conduisant à la mort de la bactérie, lors du processus de photoinactivation.

2-Surfaces photobactéricides :

Un autre concept de la photothérapie dynamique antimicrobienne, il s'agit donc de fixer de façon covalente des photosensibilisateurs en surface d'un tissu comme du coton ou de papier, via les fonctions de surface de la cellulose. Ces tissus, soumis à un rayonnement lumineux vont former des espèces réactives de l'oxygène, dont l'oxygène singulet, et provoquer la lyse des bactéries à son contact et la décontamination environnementale [156].

Ce concept a pour objet de conférer à la surface une capacité à combattre ou détruire les microorganismes sur un long terme.

En 1978, Bezman et coll, ont démontré que des suspensions de cultures bactériennes d'*E. coli* sont détruites en présence de billes de polystyrène imprégnés de rose Bengale, et par une illumination par la lumière visible [141]. Le phénomène responsable de cette photoinactivation bactérienne repose sur la diffusion de l'oxygène singulet dans l'air, mise en évidence par Kautsky en 1939 [157].

De même, Midden et coll ont démontré que l'oxygène singulet peut diffuser jusqu'à 200 nm dans l'eau et jusqu'à 1 mm dans l'air [158] . En s'appuyant sur le phénomène de diffusion de l'oxygène singulet, Dahl et coll, ont démontré que le contact physique entre les bactéries et le PS n'était pas une nécessité. Pour ce faire ils ont prouvé que des bactéries *Salmonella typhimurium* et *E. coli*, déposées sur une membrane filtrante à moins d'un millimètre de rose Bengale immobilisé sur des billes de verre pouvaient être détruites après irradiation lumineuse. (Figure 41) [159] .

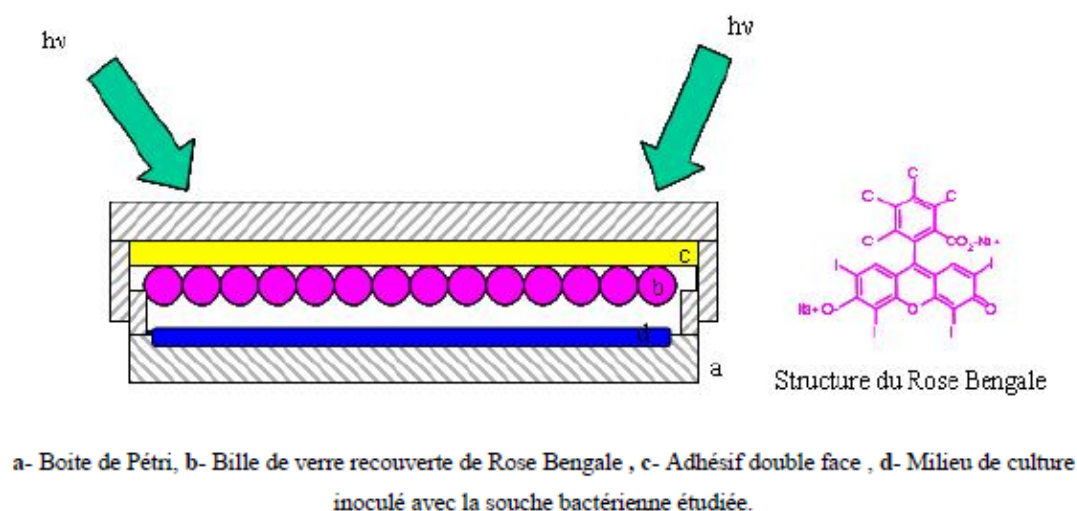


Figure 41 : Schéma expérimental de Dahl et coll [159].

La définition du concept de surface photobactéricide, formulé par Bonnett et coll. en 1994, dit que si un photosensibilisateur est incorporé dans une surface solide et mis en présence de lumière visible, de l'oxygène singlet devrait être généré à sa superficie [159].

L'oxygène singlet qui est une espèce réactive et toxique pour les cellules vivantes, réagit avec un grand nombre de biomolécules et dans ce cas, il endommage ou détruit les cellules et les microorganismes présents à la surface. Si l'oxygène singlet ne réagit pas avec une biomolécule environnante, il retourne à son état fondamental et ce de manière inoffensive. Ce concept permettrait de réduire la population des bactéries au contact de telle surface comme le montre le schéma ci-dessous (Figure 42) [7].

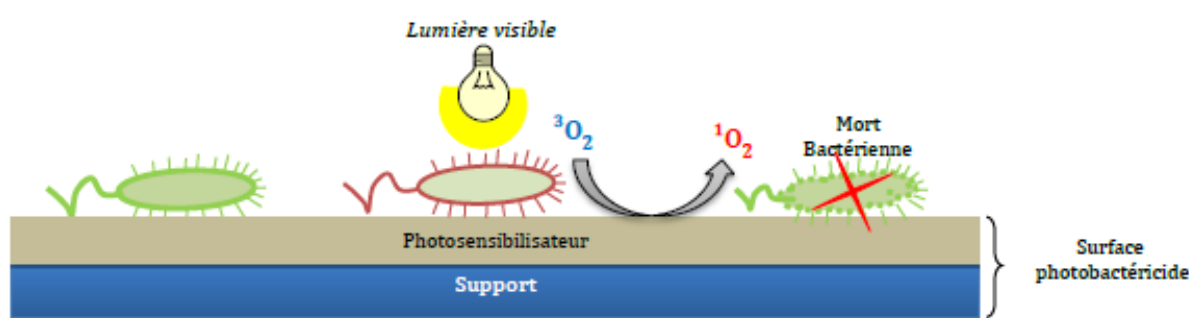


Figure 42 : Concept des surfaces photobactéricides.

2.1. Surfaces antimicrobiennes à base de porphyrines :

Plusieurs surfaces de ce type ont été développées en utilisant des porphyrines greffées de manière covalente au support :

2.1.1 Greffage du photosensibilisateur sur des fibres de nylon 6,6 modifiées

Bozja et coll, ont décrit en 2003 la synthèse de fibre synthétique photobactéricide ; un dérivé aminé de la protoporphyrine IX a été greffé sur des fibres de nylon 6,6 modifiées par l'acide polyacrylique (augmentant ainsi le taux de greffage en photosensibilisateur) par l'intermédiaire d'un lien amide. Après irradiation lumineuse, les fibres protoporphyriniques sont capables de détruire la souche *Staphylococcus aureus*[160].

2.1.2 Formation de complexe PTP/TPPN

Xing et coll, ont décrit le développement d'un complexe électrostatique entre une porphyrine cationique, la 5,10,15,20-tetrakis[4-(6-N,N,Ntriméthylammomiumhexyloxy) phenyl]porphyrine (TPPN) et un polymère conjugué et soluble dans l'eau dérivé du polythiophène (PTP) (Figure 43) [161].

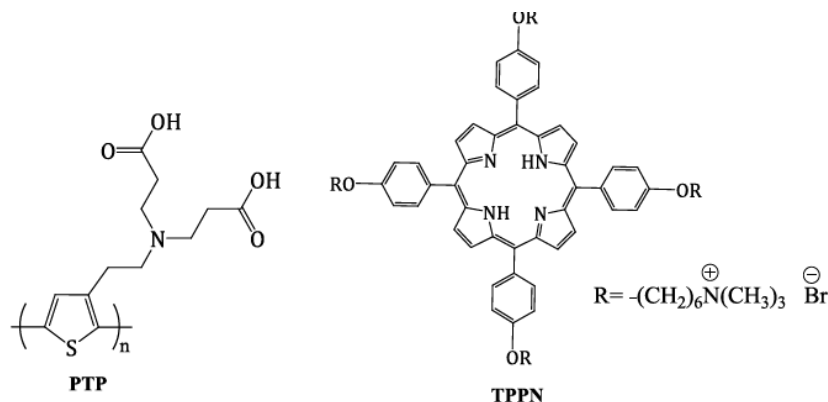


Figure 43 : Porphyrine 5,10,15,20-tetrakisE4-(6-N,N,Ntriméthylammomiumhexyloxy) phenyl]porphyrine (TPPN) fixée sur du polythiophène.

Les charges positives sur le complexe PTP/TPPN sont susceptibles de favoriser de fortes interactions électrostatiques avec les sites chargés négativement à la surface des bactéries Gram (+) ou Gram (-). Cela pourrait générer une activité antibactérienne efficace. Les tests réalisés sur *E. coli* et *Bacillus subtilis* ont montré une activité photosensibilisante du complexe PTP/TPPN avec près de 70 % de réduction de la viabilité bactérienne après seulement 5 min d'irradiation à une fluence de 27 J.cm² [161].

2.1.3 Greffage du photosensibilisateur sur du coton :

Ringot et coll. ont développé des surfaces photobactéricides en greffant de manière covalente des porphyrines anionique, neutre et cationique sur du coton sans modification préalable du support cellulosique en utilisant un lien 1,3,5-triazine (Figure 44) . Après 24 h d'exposition à une irradiation lumineuse, toutes les surfaces modifiées ont causé un effet photobactéricide envers *Staphylococcus aureus*. Le matériau Coton-porphyrines cationiques a donné un meilleur résultat, soit 100 % d'inhibition de la croissance bactérienne, suivi par les matériaux Coton-porphyrines neutres (93,7%) et Potonporphyrines anioniques (37 %) [156, 162].

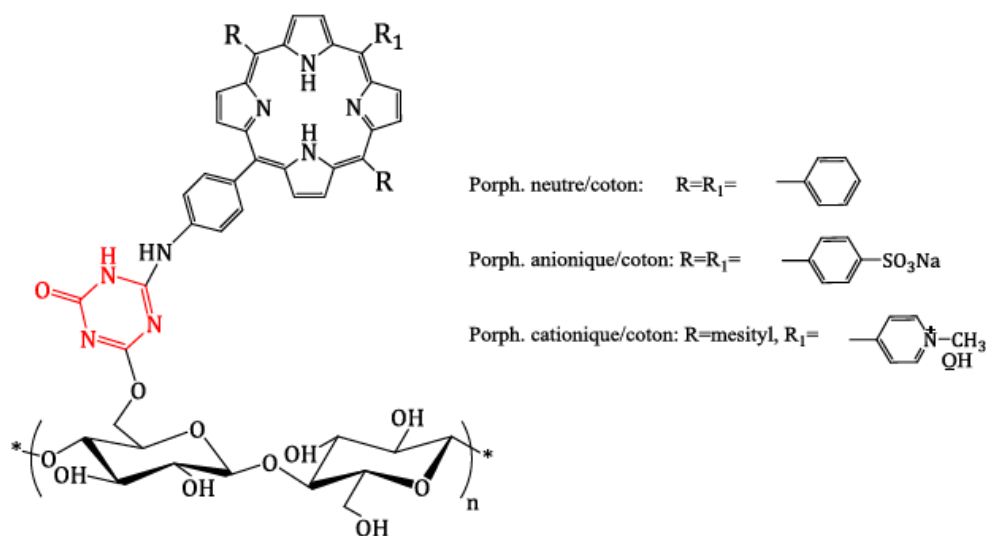


Figure 44 : Porphyrines neutres, anioniques et cationiques immobilisées sur du coton [107]

2.1.4 Greffage du photosensibilisateur sur papier :

Mbakidi et coll. ont récemment développé un nouveau papier antimicrobien en greffant une porphyrine tricationique : 5-(4-aminophenyl)-10,15,20-tri(4-N-methylpyridyl)porphyrine, sur des feuilles de papier filtre en utilisant le même lien triazine précédent (Figure 45). Les papiers obtenus ont été testés afin d'évaluer leurs propriétés antibactériennes sur deux souches, *E. coli* et *Staphylococcus aureus*. Le matériau ne présente aucune activité antibactérienne en absence d'irradiation lumineuse. En revanche, une fois éclairé, le matériau se révèle très efficace sur ces deux souches bactériennes en éliminant totalement les bactéries présentes à sa surface [163].

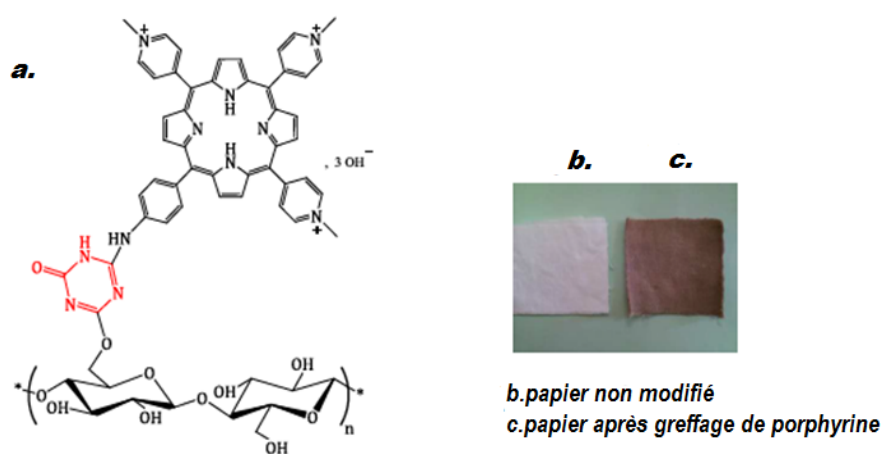


Figure 45: la 5-(4-aminophenyl)-10,15,20-tri(4-N-methylpyridyl) porphyrine greffée sur du papier [4, 107] .

2.1.5 Greffage du photosensibilisateur sur films plastiques

Des films plastiques photobactéricides ont été élaborés au sein de LCSN à partir de la cellulose [7]. La fixation de porphyrines fonctionnelles sur le polysaccharide modifié a permis l'obtention de films plastiques. Des laurates de cellulose méso-arylporphyriniques et protoporphyriniques ainsi que des chloroacétates de cellulose pyridylporphyriniques cationiques ont montré une activité photobactéricide vis-à-vis des souches *E. coli* et *Staphylococcus aureus* (Figure 46) [164].

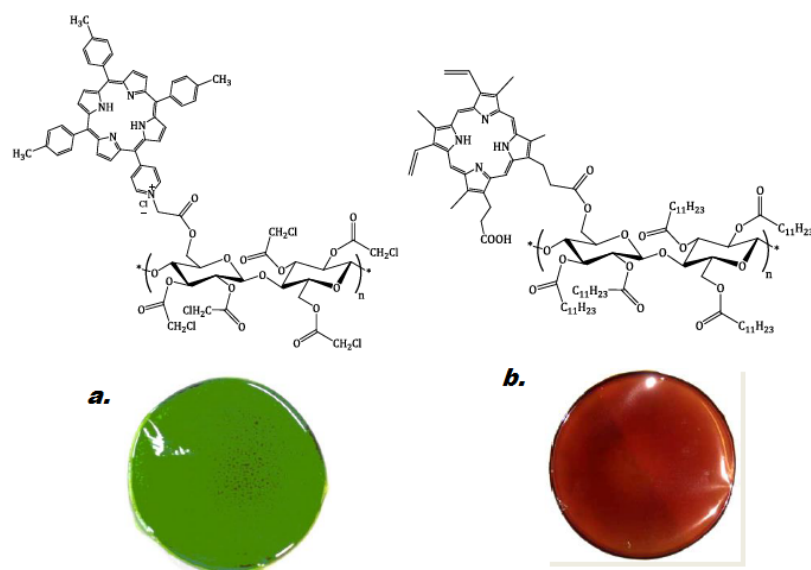


Figure 46 : Greffage du photosensibilisateur sur films plastiques : (a) . chloroacétate de cellulose pyridylporphyrinique cationique. (b.) laurate de cellulose protoporphyrinique[164]

Ce type de matériaux potentiellement photobactéricides trouverait des applications dans des domaines tels que l’emballage stérile, la photodécontamination de l’eau, ou encore le milieu hospitalier [7].

2.1.6 Greffage du photosensibilisateur sur surface de nanocristaux de cellulose :

Carpenter et Feese ont toutefois décrit l’utilisation des nanocristaux de cellulose (CNC) comme support pour la réalisation d’un matériau photobactéricide.

Celui-ci a été réalisé à partir de l’attachement covalent de la [5,10,15-tri(4-N-methylpyridyl)-20-(4-alkylphenyl)porphyrinato/zinc(II)] sur une surface de nanocristaux de cellulose azidée par réaction de « Click-chemistry » (Figure 47). L’activité photobactéricide des films de ce matériau a été testée contre plusieurs souches microbiennes telles que *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* résistante à la méticilline (SARM), *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, et *Mycobacterium smegmatis* [165, 166] .

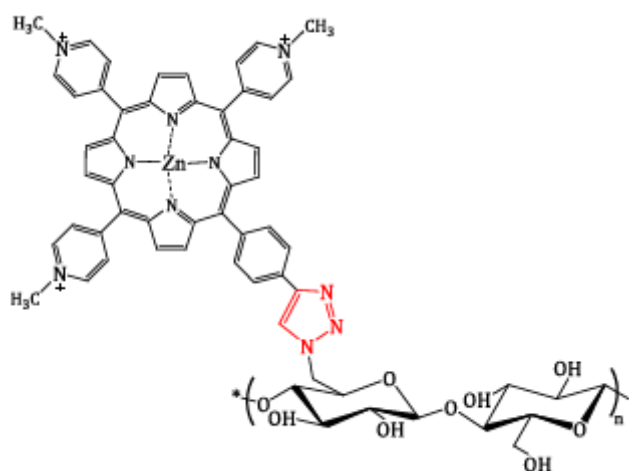


Figure 47 : Greffage de la /5,10,15-tri(4-N-methylpyridyl)-20-(4-alkylphenyl)porphyrinato|zinc(II)

L'illumination pendant 30 min, à la lumière blanche des souches bactériennes en présence du matériau CNC-Porphyrine, a montré une réduction notable de la croissance bactérienne du fait de la production d'une grande quantité d'espèces oxygénées réactives cytotoxiques, en particulier l'oxygène singulet.

2.2. Procédés utilisés pour la préparation des films plastique porphyriniques photobactéricide :

Comme nous l'avons précisé précédemment, Dahl et coll ont introduits la notion de surface photobactéricide en séparant physiquement le sensibilisateur des bactéries. Par la suite, ce concept a été modifié avec les travaux de Bonnett et coll .Leur approche a consisté à préparer des films porphyriniques selon deux procédés :

Le premier est la pigmentation, dans ce procédé le photosensibilisateur est immobilisé à la surface du matériau par adsorption. Par exemple, la 5,10,15,20-tétra (Nméthylpyridinium-4-yl)porphyrine tétrasulfonate (TMPyP) est adsorbé sur des films de cellophane (cellulose régénérée), en trempant ceux-ci dans des solutions méthanoliques de TMPyP à 50°C. Après un abondant rinçage pour éliminer la porphyrine non adsorbée, des films porphyriniques de

cellophane sont obtenus. Il faut noter que seules les porphyrines cationiques sont adsorbées de la sorte [4, 7].

Le second est la Co-dissolution. Cette technique facile à mettre en œuvre est bien maîtrisée pour la pigmentation des films. Par exemple, un photosensibilisateur et le diacétate de cellulose sont dissous dans l'acétone contenant des traces d'eau et de diéthylphtalate. Puis cette solution est évaporée dans un moule et un film coloré est ainsi obtenu [4, 7].

Ce concept permet donc d'obtenir une surface ou un matériau potentiellement photobactéricide par contact, présentant l'avantage de pouvoir récupérer et donc de recycler le PS. En revanche, il présente l'inconvénient de, le photosensibilisateur n'étant pas lié de façon covalente au polymère, certaines porphyrines peuvent diffuser dans les milieux de culture (agar des boîtes de Pétri) utilisés pour mettre en évidence la photobactéricide de ce système. De plus, une telle surface possède une activité photobactéricide à court terme puisqu'une fois le sensibilisateur libéré, la surface perd son activité. Pour remédier à ces inconvénients, le photosensibilisateur doit être lié de manière covalente à la surface du matériau. Ainsi, le greffage des photosensibilisateurs de type porphyrine sur un polymère, permet d'obtenir un nouveau matériau présentant une activité photobactéricide potentielle [4, 7].

VII. Résistance à la photothérapie dynamique antimicrobienne :

Le développement de la résistance au PDTa semble peu probable, puisque, dans les cellules microbiennes, l'oxygène singulet et les radicaux libres interagissent avec plusieurs structures cellulaires et par le biais de différentes voies métaboliques [167].

D'une part, il a été démontré que les microorganismes résistants sont aussi sensibles à la PDTa voire même plus sensibles. D'autre part, il n'a pas encore été possible d'induire artificiellement de résistance à la PDTa, probablement en raison de la courte durée de vie des espèces exposées à l'effet photodynamique et à la nature non spécifique des dommages photo-oxydatifs qui mènent à la mort cellulaire[168].

VIII. Avantages de la photothérapie dynamique antimicrobienne :

L'un des plus grands avantages de la PDTa par rapport aux autres thérapies antimicrobiennes est sa double sélectivité obtenue par une accumulation préférentielle du PS dans les cellules à croissance rapide et par une irradiation localisée au niveau du site de l'infection[94] . Cependant, bien d'autres avantages peuvent être cités [169] :

- La PDTa est une technique sans risque pour les tissus adjacents puisque le PS montre une bonne affinité pour les cellules microbiennes.
- Le résultat est instantané, l'élimination des bactéries se fait en quelques secondes ou quelques minutes alors qu'un traitement antibiotique met plusieurs jours pour agir.
- Un large champ d'applications (Large spectre d'action) puisque la PDTa montre des propriétés antibactériennes, antifongiques, antivirales, antiparasitaires.
- Elle peut être utilisée pour traiter des tissus morts (tissus non perfusés) tels que des brûlures.
- La PDTa montre également une très bonne efficacité antibactérienne sur les biofilms alors que le traitement par thérapies conventionnelles reste difficile.
- En raison de la forte réactivité des ROS, la PDTa peut également détruire les facteurs de virulences sécrétés par les bactéries.
- La possibilité que les bactéries développent une résistance à la PDTa est quasi nulle.
- La PDTa montre une efficacité antibactérienne égale, indépendamment d'une résistance bactérienne aux antibiotiques.
- L'équilibre de la flore buccale est conservé, dans les infections buccales.

IX. Applications de la photothérapie dynamique antimicrobienne:

1-Antibactérien :

1.1. Infections dentaires :

L'utilisation de la PDT dans les infections dentaires représente le plus large champ d'application de la PDTa antibactérienne.

1.1.1 Désinfection de système canalaire :

La PDTa a été utilisée ces dernières années pour viser les micro-organismes dans des canaux radiculaires in vitro et in vivo. Différentes études ont suggéré le potentiel de la thérapie photodynamique comme technique adjuvante dans l'élimination des bactéries résiduelles dans le canal radiculaire après débridement chimio-mécanique endodontique conventionnel. [170].

La procédure thérapeutique est comme suit : (Figure 48) [171]

- Ablation du tissu nerveux ;
- Elargissement des canaux radiculaires ;
- Application du colorant (photosensibilisateur) dans les canaux radiculaires (le PS se fixe sur la membrane bactérienne) ;
- Irradiation avec un laser thérapeutique de faible intensité (entraînant la formation d'oxygène singulet qui endommage la membrane bactérienne et détruit les bactéries)

Cette application de la lumière laser est effectuée à l'aide d'une fibre optique, permettant une illumination uniforme du système canalaire.

- Canaux radiculaires sont ensuite obturés.

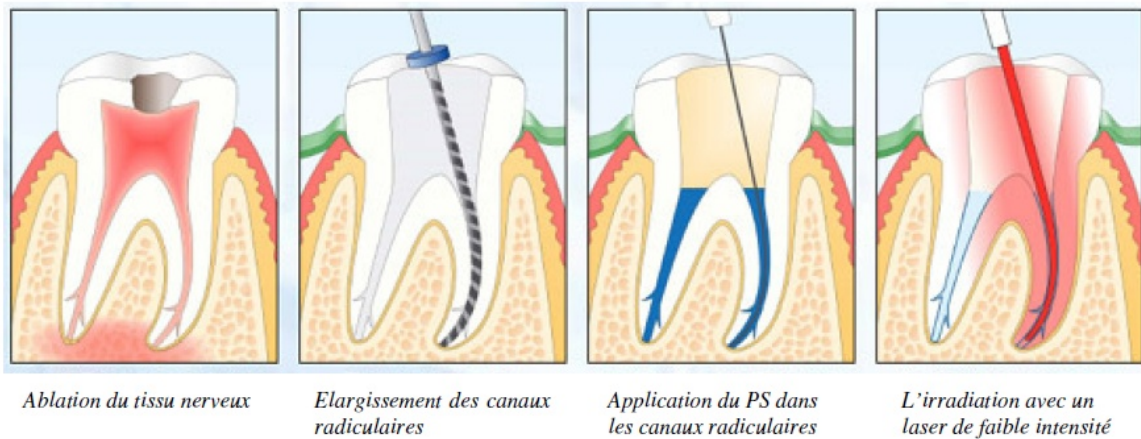


Figure 48: Etapes d'application de la PDTa pour la désinfection du système canalaire[171].

1.1.2 Traitement de la carie dentaire :

La carie dentaire est classée par les experts de l'OMS au 3^{ème} rang des fléaux mondiaux, immédiatement après les affections cancéreuses et les maladies cardio-vasculaires. Il s'agit d'une maladie microbienne, multifactorielle qui parvient à une destruction irréversible des tissus durs de la dent (email, dentine, cément de la racine). C'est la plus fréquente des maladies dentaires acquises [172] . Elle résulte d'un déséquilibre écologique dans l'équilibre physiologique entre les tissus dentaires minéraux et les biofilms oraux, principalement la plaque supra-gingivale. Les bactéries du biofilm, telles que *Streptococcus mutans* et *Lactobacillus acidophilus*, sécrètent des acides organiques comme les sous-produits du métabolisme des hydrates de carbone. Ce processus mène à la déminéralisation des tissus durs de la dent [170].

Dans le cadre du traitement des caries dentaires, la thérapie photodynamique pourrait être employée en tant que :

- mesure préventive de la carie dentaire en visant les microorganismes de la plaque dentaire.
- Technique non invasive de traitement visant à éliminer les bactéries dans les lésions carieuses déjà installées.

1.1.3 En parodontie :

Les parodontopathies sont des pathologies de nature inflammatoire induite principalement par une prolifération incontrôlée des bactéries au niveau de la gencive.

Ces bactéries forment des biofilms particulièrement résistants aux thérapies traditionnelles telles que les traitements antibiotiques ou les débridements chirurgicaux (retrait des tissus infectés) [39] .

La PDTa montre une très bonne efficacité pour le traitement de ces pathologies, elle réduit l'inflammation et inactive les bactéries responsables de l'infection [173] . En effet, Sarkar et Wilson (1993) ont montré que l'irradiation par le laser hélium-néon combinée avec le bleu de toluidine a tué les bactéries orales dans des échantillons de plaque sous gingivale obtenus à partir des patients présentant une parodontite chronique[174].

Plusieurs études ont prouvé que les bactéries orales dans les cultures planctoniques et dans les raclures de plaque sont susceptibles à la PDT [93] . Le biofilm est constitué d'une centaine de souches différentes et il est généralement retiré de façon mécanique. L'utilisation du bleu de méthylène comme photosensibilisateur, accompagné d'une lumière rouge (~670 nm), a permis d'améliorer la stérilisation de ces infections dont le nettoyage mécanique était insuffisant. En Europe, la combinaison du bleu de Toluidine (dérivé du bleu de méthylène) et d'une lumière rouge est autorisée pour le traitement des parodontites et la stérilisation des plaies dentaires [140, 175] . Cependant, En 2008 Fontana et coll ont réalisé une étude visant à évaluer la capacité de cette thérapie innovante, à réduire le nombre de bactéries dans les biofilms[176].

La Figure (49) montre les étapes de l'application de la PDTa dans le traitement de la parodontite.



Figure 49 : Application Clinique de la photothérapie dynamique dans le traitement de la parodontite[174] .

(A) Avant le traitement par la PDTa.

(B) Application du photosensibilisateur a l'aide d'une seringue (chlorure de phénothiazine) après le débridement mécanique supra et sous-gingival à l'aide des curettes et du détartreur ultrasonique. Le PS a été maintenu dans les poches parodontales pendant 3 min ;

(C) Irradiation par un laser de diode (LD : 670 nm ; PS : 75mW) pendant 1min.

(D) la situation clinique 6 mois après thérapie. Le nombre des points saignants a été réduit à 15%. Des améliorations cliniques significatives des poches parodontales ont été obtenues avec PDTa adjuvante au débridement mécanique.

1.2. Acné :

La prise en charge de l'acné reste un challenge pour les dermatologues. L'utilisation de la PDTa pour le traitement de l'acné repose sur deux particularités :

- D'une part le fait que la bactérie présente sur la peau acnéique, le *Propionibacterium acnes* produit des porphyrines, coproporphyrines III, qui le rendent photosensible (confirmation sur les coupes histologiques d'une fluorescence spontanée des lésions d'acné et follicules pilosébacés).

- D'autre part le fait que les glandes sébacées sont très actives dans l'acné, ce qui entraîne une concentration du produit photosensibilisant dans leurs cellules [177].

Plusieurs études ont été réalisées sur l'acné vulgaire. En 2000, Hongcharu et al ont réalisé, sur 22 patients, une irradiation par la lumière rouge (entre 550 et 700 nm) sur des zones préalablement enduites d'ALA à 20 % ; ils ont souligné un effondrement de la sécrétion de sébum et une amélioration de l'acné malgré une recrudescence pendant les trois premières séances [178] . Les limites de ce protocole étaient la douleur et l'inconfort survenant les 48 heures après l'irradiation, ainsi qu'une rémission clinique de courte durée.

De plus Papageorgiou et al, ont traité 107 patients pour évaluer l'efficacité selon trois protocoles avec la lumière rouge (660 nm), avec la lumière bleue (415 nm) et avec l'association des deux. L'association combinant une activité antibactérienne et anti-inflammatoire a entraîné une amélioration de 76 % des lésions [179] .

Depuis l'année 2000, l'ALA-PDT est reconnu comme un traitement spécifique et efficace contre l'acné, malgré sa douloureuse application [93].

La PDTa est une alternative efficace pour les personnes qui ne souhaitent pas ou ne peuvent pas recevoir de l'isotrétinoïne (traitement médical de référence) en raison de ses effets indésirables.

En pratique :

La séance de photothérapie chez le dermatologue commence par l'application d'une pommade photosensibilisante sur les lésions d'acné. Il applique ensuite un pansement pour protéger l'épiderme du patient de la lumière. Il faut alors compter plusieurs heures afin que la pommade pénètre correctement. C'est après cette étape essentielle que la séance de photothérapie peut vraiment commencer. Le dermatologue diffuse alors, sur chaque lésion, une lumière rouge/bleue durant quelques minutes [180].

Les effets secondaires de ce traitement peuvent être une poussée d'acné inflammatoire, avec plus de boutons blancs qui surviennent, des croûtes peuvent aussi apparaître. Elles disparaîtront plusieurs jours après la séance de photothérapie. Plus une sensation de chaleur, de brûlures plus ou moins fortes, peut être ressentie par le patient.

La Figure (50) montre le traitement d'une acné inflammatoire sévère chez un adolescent avec contre-indication à l'isotrétinoïne. Le protocole de traitement : lumière rouge, lampe Aktilite®, puissance 37 J/cm², émission à 635 nm, 10 minutes), douleur évaluée sur Echelle Visuelle Analogique (EVA) 5/10 [181], EVA est une échelle d'auto-évaluation de la douleur qui permet au patient d'auto-évaluer sa douleur ressentie au moyen d'un curseur.



Figure 50 : Traitement d'une acné inflammatoire [181] .

(A): avant la PDT. (B) : à 48 h après une séance « test » de PDT : érythème et croûtes.

(C) : aspect de l'acné 1 mois après 2 séances à 1 semaine d'intervalle

1.3. Mycobactériose

Il n'existe qu'un seul cas rapporté le traitement par PDTa, concernant un patient avec une lésion de la main due à *Mycobacterium marinum*. Cette bactérie gram positif contient des porphyrines endogènes [182] . Dans l'étude, de nombreuses séances étaient effectuées par une simple illumination par lumière bleue puis par lumière rouge et après 3 séances de MAL-PDT. La lésion disparaissait plusieurs semaines après le début du traitement par la lumière, délai pouvant correspondre finalement à sa résolution spontanée[183].

1.4. Plaies chroniques surinfectées

Les ulcères chroniques des membres inférieurs sont colonisés par des bactéries et, dans certains cas, une antibiothérapie peut être proposée afin de retrouver un état local favorable à la cicatrisation. Cependant, le développement des bactéries résistantes aux antibiotiques reste un obstacle qui a encouragé cette voie de recherche.

Il n'existe cependant que deux études randomisées contrôlées par placebo. Morley et al. ont montré une cicatrisation d'ulcères à 3 mois dans 4 cas sur 8 avec la PDTa (utilisation de PPA904 [3,7-bis(N,N-dibutylamino) phenothiazin-5-ium bromide], un sel de phénothiazine, et de lumière rouge), versus 1 cas sur 8 lorsque le PS était remplacé par un placebo . La charge bactérienne, notamment en SARM, au sein des plaies était également réduite immédiatement après PDTa, comparativement au groupe placebo, mais les différences n'étaient plus significatives 24 h et 1 semaine après la séance. Le traitement était bien toléré par les patients [184].

Manucci et al ont confirmé, sur une soixantaine de malades, que la PDT permettait une réduction de la charge bactérienne au sein de mal perforant plantaire immédiatement après la séance de PDT avec le PS cationique RLP068 (cationic zinc phthalocyanine derivative) et illumination par lumière rouge. Les effets disparaissaient ensuite à partir du troisième jour après la séance. Plus la concentration du gel de RL068 était importante et plus la charge bactérienne au sein des plaies diminuait [185].

Le mécanisme d'action sur la cicatrisation ne se résume pas à une toxicité sur les bactéries : des études in vitro ont en effet montré que la PDT pouvait stimuler la cicatrisation des plaies chroniques par libération de facteurs de croissance, même en l'absence de tout effet antimicrobien [186, 187]. La lumière rouge est capable d'induire la libération de cytokines par les macrophages, d'où un effet anti-inflammatoire [183] .

2-Antiparasitaire :

2.1. Candidose orale :

De nombreuses études in vitro ont prouvé que la photothérapie dynamique est efficace sur les *Candidas Albicans* en phase planctonique et en biofilm, utilisant le bleu de méthylène, le bleu de toluidine, le Photofrin, les porphyrines et la phthalocyanine.

Comme expliqué précédemment dans l'inactivation parasitaire de la PDTa, Teichert et Coll. ont étudié les effets induits par le bleu de méthylène sur la candidose buccale chez les souris immunodéprimés. Et plus récemment, Soares et Coll. ont prouvé que la thérapie

photodynamique induite par le bleu de toluidine a éliminé les *Candida Albicans* et a également inhibé leur adhérence aux cellules épithéliales buccales in vitro.

Mais d'autres études sur l'animal et par la suite sur l'homme, sont encore nécessaires pour optimiser la prise en charge des candidoses [170].

2.2. Leishmaniose :

La Leishmaniose, est une affection parasitaire à manifestation cutanée et/ou viscérale. Les études cliniques montrent une bonne efficacité de la PDTa pour les formes cutanées, avec un résultat cosmétique excellent et aucune récurrence après traitement [95] [39] .

3-Antifongique :

Infections à *Malassezia* :

La PDTa pourrait également constituer une alternative thérapeutique pour des infections fongiques résistantes telles que les folliculites à *Malassezia furfur* [81]. La levure *Malassezia* est responsable de pathologies cutanées récurrentes, atteignant l'extrémité céphalique et le tronc. La dermatite séborrhéique, impliquant la *Malassezia furfur*, provoque surtout des lésions du visage, dans les zones riches en glandes sébacées.

Une étude récente portant sur 22 cas d'atteinte faciale a montré une réduction de l'érythème, de la desquamation et de la sécrétion de sébum après 3 séances de PDTa espacées d'une semaine, avec application de l'acide indole-3-acétique (AIA) sur les lésions et illumination par lumière verte (520 nm) [188] . Le mécanisme d'action sur la production de sébum reste à déterminer, puisque l'AIA n'aurait pas d'action directe sur les glandes sébacées [189] [183].

4-Antiviral :

Traitement des verrues :

La PDTa topique avec ALA peut être indiquée dans le traitement des verrues multiples récurrentes après échec des traitements classiques et, en particulier, de la cryothérapie. L'efficacité de la PDTa dans cette indication est conditionnée par un véritable décapage

préalable de l'hyperkératose qui s'oppose à la pénétration de l'ALA. On recommande l'application d'une préparation salicylée pendant au moins 8 jours avant le premier traitement. Il est souvent indispensable de multiplier les séances de photothérapie dynamique sur les formes très étendues et 3 ou 4 cycles de traitement peuvent être nécessaires [81] .

Le principal travail publié par Stender et al a évalué l'efficacité de la photothérapie dynamique sur une série de 45 patients avec un total de 232 verrues .Ces auteurs ont montré que la PDTa peut être utilisé avec succès dans les formes profuses de *molluscum contagiosum* [190].

5-Autres applications :

Plusieurs autres études cliniques ont également démontré une bonne efficacité de la PDTa pour éradiquer les infections gastriques à *Helicobacter pylori*, traiter les infections nosocomiales, ainsi, les ulcère de peau et les infections des ongles et les plaies.

X. Perspectives :

La PDT ne sera acceptée en tant que modalité standard de traitements des cancers et des infections, que si elle démontre une efficacité équivalente ou supérieure avec une morbidité réduite en comparaison avec d'autres options thérapeutiques.

Si ses avantages viennent de la simplicité technique, ses inconvénients résident dans son manque de sélectivité tissulaire, dans la difficulté d'administration du PS et de la lumière et enfin d'une insuffisance de pénétration en profondeur des effets de la PDT.

Pour le futur, les améliorations de la PDT sont, entre autres, liées à la découverte de nouvelles molécules (avec souvent un meilleur ciblage des cellules). De nombreux PS de seconde ou troisième génération sont disponibles, mais très peu sont approuvés pour une utilisation clinique. Les développements les plus récents sont orientés vers la conception et l'étude de PS ciblés vers plusieurs cancers en fonction de leurs particularités biologiques et contre plusieurs micro-organismes. De plus, des stratégies d'encapsulation dans des nanoparticules ont été développées. Elles présentent l'avantage d'augmenter la pénétration tissulaire et cellulaire des PS et par suite l'efficacité de la PDT.

1-Nouvelles futures stratégies en photothérapie dynamique :

1.1. Photothérapie dynamique à 2 photons (PDT à 2 photons) :

L'avantage majeur de cette absorption bi-photonique réside dans l'utilisation de sources lasers excitatrices avec des longueurs d'ondes dans le domaine de l'infrarouge pour lesquelles l'absorption par le tissu biologique est très faible, assurant par conséquent une meilleure pénétration en profondeur [191].

Son application à la photothérapie dynamique demande le développement de nouveaux matériaux photosensibles et performants spécifiquement conçus pour l'absorption à deux photons[96].

1.2. Nanotechnologie en photothérapie dynamique :

La nanotechnologie dans des nanoparticules de PDT (NP) ont plusieurs rôles potentiels dans la PDT: pour la distribution du PS, en tant que PS, et en tant que transducteur d'énergie. Le choix de composition et de dimension des nanoparticules va être directement lié à l'usage souhaité [96].



Conclusion

La photothérapie dynamique, même si elle est utilisée dans plusieurs domaines médicaux en particulier l'oncologie, elle demeure un procédé encore largement méconnu dans les infections bactériennes, virales, parasitaires et fongiques.

À l'heure actuelle, la PDTa est une nouvelle alternative en dermatologie. C'est une procédure simple offrant des réels avantages au plan efficacité et au plan cicatriciel. Mais son efficacité est limitée par son principe d'action qui n'intéresse que les lésions assez superficielles.

En médecine bucco-dentaire, et suite aux résultats encourageants de plusieurs études, la PDTa est actuellement utilisée comme traitement local de l'infection orale (infection endodontique, carie, candidoses...) seule ou en combinaison des méthodes conventionnelles.

Malgré que les études in vitro, in vivo et clinique sont très prometteuses, les paramètres d'utilisation telle que l'illumination, choix de PS, sa concentration, et la dosimétrie sont souvent difficiles à ajuster et les résultats des études cliniques parfois décevants.

On peut conclure que, dans les années prochaines, la PDTa pourrait devenir largement appliquée dans la pratique clinique et constituer un choix fiable dans l'approche antimicrobienne pour le traitement des infections, et une approche pour limiter la résistance aux antibiotiques. En outre, il reste toujours à trouver des sources de lumière appropriée, et des moyens de distribution appropriée.



Résumé

Titre : Photothérapie dynamique antimicrobienne: Principe, applications et perspectives.

Auteur : AMZIL Sanae.

Mots clés : Photothérapie dynamique, Antimicrobienne, Photosensibilisant, lumière, oxygène.

La photothérapie dynamique antimicrobienne (PDTa) est une thérapie dérivée de la photothérapie dynamique (PDT) cette dernière est reconnue pour le traitement des cancers.

L'application de la photothérapie dynamique (PDT) comme moyen de tuer et inactiver les agents pathogènes microbiens, représente un domaine de recherche émergent et prometteur. En fait, L'utilisation de la thérapie photodynamique pour inactiver les microorganismes a été démontrée la première fois il y a plus de 100 ans, par Oscar Raab.

La PDTa est basée sur un effet photodynamique au cours duquel un photosensibilisateur, en contact avec un microorganisme, est activé en présence d'une irradiation lumineuse de longueur d'onde appropriée. Cette irradiation va exciter le photosensibilisant puis générer des espèces réactives dérivées de l'oxygène, toxiques pour les cellules microbiennes.

La lumière utilisée lors de la PDTa, est une lumière laser amenée par une fibre optique, et distribuée par un diffuseur qui permet une illumination homogène du site à traiter. A la différence des lasers à niveau élevé, cette technique thérapeutique fait appel à des lasers de faible intensité permettant l'élimination bactérienne, en visant sélectivement les bactéries, sans nuire aux tissus de l'hôte.

Cette technique se révèle être très efficace pour certains types des infections en particulier les infections localisés, notamment dans le traitement de l'acné, leishmaniose cutané, et les infections dentaires.

Summary

Title: Antimicrobial phototherapy Dynamic: Principle, applications and perspectives

Author: AMZIL Sanae.

Key words: Phototherapy Dynamic, Antimicrobial, Photosensitizer, light, oxygen.

Antimicrobial phototherapy Dynamic (PDTa) is a therapy derived from phototherapy dynamic (PDT), which is recognized for the treatment of cancers. The latter is recognized for the treatment of cancers.

The application of phototherapy dynamic (PDT) for killing and inactivating microbial pathogens is an emerging and promising area of research. In fact, the use of photodynamic therapy to inactivate microorganisms was first demonstrated over 100 years ago by Oscar Raab.

PDTa is based on a photodynamic effect in which a photosensitizer, in contact with a microorganism, is activated in the presence of a light irradiation of the appropriate wavelength. This irradiation will excite the photosensitizer and then generate reactive species derived from oxygen, toxic for microbial cells.

The light used during the PDTa, is a laser light fed by an optical fiber, and distributed by a diffuser that allows homogeneous illumination of the site to be treated. Unlike high-level lasers, this therapeutic technique uses low intensity lasers for bacterial removal, targeting bacteria selectively without harming host tissues.

This technique proves to be very effective for certain types of infections especially localized infections, especially in the treatment of acne, cutaneous leishmaniasis, and dental infections.

ملخص

العنوان: العلاج الضوئي الحركي المضاد للميكروبات: المبدأ, التطبيقات, والأفاق.

المؤلف: أمزيل سناء

الكلمات الأساسية: العلاج بالضوء الحركي ، مضادات الميكروبات، مواد حساسة للضوء ، ضوء ، أكسجين

إن استعمال العلاج الضوئي الحركي كوسيلة لقتل و إبطال العوامل الممرضة الميكروبية هو مجال بحث ناشئ و واعد.

في الأصل ، كان أول ظهور للعلاج الضوئي الحركي لإبطال الكائنات الدقيقة منذ أكثر من 100 عام على يد أوسكار راب.

العلاج الضوئي الحركي المضاد للميكروبات هو علاج مشتق من العلاج الضوئي الحركي المعروف لعلاج السرطان.

تعتمد هذه التقنية على تأثير ضوئي حركي يتم فيه تنشيط عوامل محسنة للضوء ، التي تتلامس مع الكائنات الحية الدقيقة ، في وجود إشعاع ضوئي ذي طول موجي معين . هذا الإشعاع ينشط العوامل المحسنة للضوء ثم يولد مواد تفاعلية مشتقة من الأكسجين , السامة للخلايا الميكروبية.

الضوء المستخدم خلال التقنية ، هو ضوء ليزر تغذية ألياف ضوئية ، ويوزعه ناشر يسمح بإضاءة متجانسة للموقع . على عكس الليزر عالي المستوى ، تستخدم هذه التقنية العلاجية أشعة الليزر منخفضة الكثافة لإزالة البكتيريا ، وتستهدف البكتيريا بشكل انتقائي دون الإضرار بالأنسجة المضيفة.

ثبت أن هذه التقنية فعالة للغاية بالنسبة لأنواع معينة من الإصابات وخاصة الإصابات الموضعية ، خاصة في علاج حب الشباب ، داء الليشمانية الجلدية، والتهاب الأسنان.

*Bibliographie
et webographie*

- [1] **Thibaut G.** La photothérapie dynamique : principe et application . 2016, université Toulouse III
- [2] **Sophie M.** Stratégies pro-apoptotiques appliquées au traitement photodynamique avec le Foscan® de modèles précliniques d'adénocarcinome humain. Faculté de Médecine 2008. Henri Poincaré, Nancy I. 150.
- [3] **Thomas B. Fitzpatrick. Pathak M.** Part IV: Basic Considerations of the Psoralens: Historical Aspects of Methoxsalen and Other Furocoumarins.. Journal of Investigative Dermatology.1959; 32(2): 229-31.
- [4] **Lamarch F et al.** Utilisation de la photothérapie dynamique pour la lutte antimicrobienne. Congrès TMED Limoges. 25 September 2009.
- [5] **Buytaert E et al.** Role of endoplasmic reticulum depletion and multidomain proapoptotic BAX and BAK proteins in shaping cell death after hypericin-mediated photodynamic therapy. The FASEB journal 2006 ; 20(6): 756-8.
- [6] **Stepp H.** Principes d'application clinique de la photothérapie dynamique. Endoscopica Nancy, France, 2003. 33(4): 493-509.
- [7] **Krausz M P.** Vers de nouveaux films photobactéricides élaborés à partir de cellulose et de porphyrines. Université de Limoges.2006,
- [8] **Ying-Ying Huang , Pawel M, Hamblin MR.** BASIC PHOTOMEDICINE. Site : <http://photobiology.info/Photomed.html>.
- [9] **Séguier S, Coulomb B, Tedesco A.** Apport de la thérapie photodynamique dans le traitement des parodontopathies chez l'homme. Odontologie 2008 : 1-5.
- [10] **Almeida R D et al.** Intracellular signaling mechanisms in photodynamic therapy. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer, 2004. 1704(2): 59-86.

- [11] **Blaise S.** Traitement des verrues chez le transplanté rénal par photothérapie dynamique topique: étude ouverte prospective multicentrique. 2003.
- [12] **Hervé F.** Traitement des carcinomes basocellulaires par photothérapie dynamique topique.2003.
- [13] **Azaïs H, Mordon S, Collinet P.** Traitement des métastases péritonéales des cancers épithéliaux de l’ovaire par thérapie photodynamique. Limites et perspectives. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie. 2017. 45(4): 249-56.
- [14] **Bastogne T et al.** Modélisation système de la thérapie photodynamique. Conférence Internationale Francophone d'Automatique, 30 mai-1 juin. 2006.
- [15] **Castano A P, Demidova TN, Hamblin M R.** Mechanisms in photodynamic therapy: part One photosensitizers, photochemistry and cellular localization. P55hotodiagnosis and photodynamic therapy. 2004. 1(4): 279-93.
- [16] **Mordon S et al.** La thérapie photodynamique en gastroentérologie. Gastroentérologie clinique et biologique, 2005. 29(8-9): 949-54.
- [17] **Agostinis P et al.** Photodynamic therapy of cancer: an update. CA: a cancer journal for clinicians, 2011. 61(4): 250-81.
- [18] **KAABAR O.** La thérapie photodynamique en médecine BUCCO-DENTAIRE. l'académie de Nancy-Metz. Université LORRAINE. 2012 : 211.
- [19] **SAVARY J.** La photothérapie dynamique en dermatologie. Les Nouvelles dermatologiques.2007.26(10).
- [20] **de Haas E R et al.** Fractionated illumination significantly improves the response of superficial basal cell carcinoma to aminolevulinic acid photodynamic therapy. Journal of investigative dermatology, 2006. 126(12): 2679-86.

- [21] **Low S B, Mott A.** Laser technology to manage periodontal disease: a valid concept? Journal of Evidence-Based Dental Practice, 2014. (14) : 154-9.
- [22] **Ledo E, Ledo A.** Phototherapy, photochemotherapy, and photodynamic therapy: unapproved uses or indications. Clinics in dermatology. 2000. 18(1): 77-86.
- [23] **Beissert S. Schwarz T.** Role of immunomodulation in diseases responsive to phototherapy. Methods. 2002. 28(1): 138-44.
- [24] **Soukovatoff A.** Nouvelles approches de la thérapeutique étiologique parodontale. Université Toulouse-III. 2016.
- [25] **Barré D.** La photothérapie. ITBM-RBM News, 2002. 23(2): 11-20.
- [26] **Ficheux H.** Principes et applications thérapeutiques de la photothérapie dynamique. Annales Pharmaceutiques Françaises. 2009. Elsevier.
- [27] Case Study Medical Laser Dosimetry-Pro-Lite Technology: http://www.pro-lite.co.uk/File/case_study_laser_dosimetry.php .
- [28] **Dr Jan Makkes** Dermatoloog. PDT. 15-08-2015
<https://www.huidziekten.nl/zakboek/dermatosen/ptxt/PDT-photo-dynamic-therapy-fotodynamische-therapie.htm> .
- [29] **Ascencio M et al.** Intérêt et place de la thérapie photodynamique en gynécologie. Gynécologie Obstétrique et Fertilité, 2007. 35(11): 1155-65.
- [30] **Morosini V.** Pour une amélioration de la thérapie photodynamique appliquée à la cancérologie: potentialités des dendrimères poly (amidoamine) et des Quantum Dots CdTe adressés par l'acide folique. 2010, Nancy 1.
- [31] **Garcia G.** Nouveaux macrocycles tétrapyrroliques et dérivés vectorisables en photothérapie: porphyrines et chlorines polyaminées et trimères. Limoges. 2006.

- [32] **Baas P et al.** Effect of N-acetylcysteine on Photofrin induced skin photosensitivity in patients. *Lasers in surgery and medicine* 1995; 16(4): 359-67.
- [33] **Orenstein A et al.** A comparative study of tissue distribution and photodynamic therapy selectivity of chlorin e6, Photofrin II and ALA-induced protoporphyrin IX in a colon carcinoma model. *British journal of cancer*, 1996. 73(8): 937.
- [34] **Spikes JD.** New trends in photobiology: Chlorins as photosensitizers in biology and medicine. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 1990. 6(3): 259-74.
- [35] **Kessel D, Thompson P.** Purification and analysis of hematoporphyrin *and* hematoporphyrin derivative by gel exclusion *and* reverse-phase chromatography. *Photochemistry and photobiology*, 1987. 46(6): 1023-5.
- [36] **Chen S.** Photothérapie dynamique vectorisée contre le rétinoblastome: conception, Synthèse et Etudes photobiologiques de photosensibilisateurs excitables à deux photons. Paris Saclay. 2016.
- [37] **Garrier, J et al.** Compartmental targeting for mTHPC-based photodynamic treatment in vivo: Correlation of efficiency, pharmacokinetics, and regional distribution of apoptosis. *International Journal of Radiation Oncology. Biology. Physics*. 2010. 78(2): p. 563-71.
- [38] **Senge MO, Brandt JC.** Temoporfin (Foscan®, 5, 10, 15, 20-tetra (m-hydroxyphenyl) chlorin) a second generation photosensitizer. *Photochemistry and photobiology*. 2011. 87(6): 1240-96.
- [39] **Reinhard A.** La thérapie photodynamique pour le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et la prévention des cancers colorectaux associés: évaluation sur modèles murins. Université de Lorraine .2014.

- [40] **Pass H I.** Photodynamic therapy in oncology: mechanisms and clinical use. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 1993. 85(6): 443-56.
- [41] **Poincelot MA.** L'utilisation des indirubines en photochimiothérapie: évaluation de vingtneuf molécules. 2007.
- [42] **Kostenich G et al.**, In vivo photodynamic therapy with the new near-IR absorbing water soluble photosensitizer lutetium texaphyrin and a high intensity pulsed light delivery system. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 1997. 39(1): 36-42.
- [43] **Young S et al.** Lutetium texaphyrin (PCI-0123): A near-infrared, water-soluble photosensitizer. Photochemistry and photobiology. 1996. 63(6): 892-7.
- [44] **Fidanz-Dugas C.** Utilisation de nouveaux photosensibilisateurs pour le traitement du cancer de la prostate par photothérapie dynamique: Etude in vitro et in vivo. Limoges. 2016.
- [45] **Vicentini C et al.** Photothérapie dynamique. EMC - Dermatologie, 2017. 12(2): 1-7.
- [46] **Mustajoki P et al.** Sustained high plasma 5-aminolaevulinic acid concentration in a volunteer: no porphyric symptoms. European journal of clinical investigation, 1992. 22(6):407-11.
- [47] **Barr H et al.** Eradication of high-grade dysplasia in columnar-lined (Barrett's) oesophagus by photodynamic therapy with endogenously generated protoporphyrin IX. The Lancet, 1996. 348(9027): 584-5.
- [48] **Couleaud P.** Fonctionnalisation par des peptides de nanoparticules hybrides multifonctionnelles pour de la thérapie photodynamique ciblant neuropiline-1. Vandœuvre-lès-Nancy INPL. 2011.

- [49] **Rigaux G.** Elaboration, caractérisation et évaluation biologique de nanoparticules biocompatibles pour la thérapie photodynamique et l'imagerie IRM. Reims .2015.
- [50] **Olivo M et al.** New Frontier in Hypericin-Mediated Diagnosis of Cancer with Current Optical Technologies. Annals of Biomedical Engineering . 2012. 40(2): p. 460-73.
- [51] **Zhang M et al.** Pyropheophorbide 2-deoxyglucosamide: a new photosensitizer targeting glucose transporters. Bioconjugate chemistry.2003. 14(4): 709-14.
- [52] **Barberi-Heyob M et al.** La thérapie photodynamique. Actualite Chimique, 2007. 308: p 26.
- [53] **Dougherty T, Potter W, Weishaupt K.** The structure of the active component of hematoporphyrin derivative, in Porphyrins in tumor phototherapy. 1984, Springer. p. 23-35.
- [54] **Jiblaoui A.** Synthèse et caractérisations de nouveaux photosensibilisateurs à absorption biphotonique en vue de leurs applications en thérapie photodynamique, Limoges .2013.
- [55] **Geze M et al.** Lysosomes, a key target of hydrophobic photosensitizers proposed for photochemotherapeutic applications. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology,1993. 20(1): p. 23-35.
- [56] **Poincelot M A.** L'utilisation des indirubines en photochimiothérapie: évaluation de vingtneuf molécules. 2007.
- [57] **Mroz P et al.** Imidazole metalloporphyrins as photosensitizers for photodynamic therapy: role of molecular charge, central metal and hydroxyl radical production. Cancer letters, 2009.282(1): 63-76.

- [58] **Chauvin B.** Physico-chimie de méso-tétraphénylporphyrines glycoconjuguées pour la photothérapie dynamique: vers une meilleure compréhension de la distribution plasmatique et de la localisation subcellulaire. Université Paris Sud-Paris XI.2011.
- [59] **Dougherty T J et al.** Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors. Cancer research, 1978. 38(8): 2628-35.
- [60] **Jori G et al.** Novel approaches towards a detailed control of the mechanism and efficiency of photosensitized processes in vivo. Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry, 1996. 102(1): 101-7.
- [61] **Ruffell B, Affara N I, Coussens LM.** Differential macrophage programming in the tumor microenvironment. Trends in immunology, 2012. 33(3): 119-26.
- [62] **Danhier F, Feron O, Pr  at V.** To exploit the tumor microenvironment: passive and active tumor targeting of nanocarriers for anti-cancer drug delivery. Journal of controlled release, 2010. 148(2): 135-46.
- [63] **Evans D.** 379. Magnetic perturbation of singlet–triplet transitions. Part V . Mechanism. Journal of the Chemical Society (Resumed) 1961: 1987-93.
- [64] **Tsubomura H, Mulliken R.** Molecular Complexes and their Spectra. XII. Ultraviolet Absorption Spectra Caused by the Interaction of Oxygen with Organic Molecules1. Journal of the American Chemical Society, 1960. 82(23): 5966-74.
- [65] **Tylez J B.** Identification et contrôle de systèmes biologiques. Application à la thérapie photodynamique. Université de Lorraine. 2013.
- [66] **Simona D.** Analyses de sensibilité et d'identifiabilité globales. Application à l'estimation de paramètres photophysiques en thérapie photodynamique. 2010. Universit  Henri Poincaré-Nancy I.

- [67] **Tirand L.** Ciblage de la neuropiline-1, co-récepteur du VEGF, pour potentialiser l'effet antivasculaire de la thérapie photodynamique. 2007. Thèse de doctorat Bioingénierie Nancy.
- [68] **Hamblin MR.** Advances in photodynamic therapy: basic, translational and clinical. 2008:Artech House.
- [69] **Mroz P et al.** Cell death pathways in photodynamic therapy of cancer. *Cancers*, 2011. 3(2):p. 2516-39.
- [70] **KonanYN, Gurny R, Allémann E.** State of the art in the delivery of photosensitizers for photodynamic therapy. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2002. **66**(2): 89-106.
- [71] **Huang Z et al.** Studies of a Vascular-Acting Photosensitizer, Pd-bacteriopheophorbide (Tookad), in Normal Canine Prostate and Spontaneous Canine Prostate Cancer. *Lasers in surgery and medicine* 2005; 36(5): 390-7.
- [72] **McMahon K S et al.** Effects of photodynamic therapy using mono-L-aspartyl chlorin e6 on vessel constriction, vessel leakage, and tumor response. *Cancer research* 1994; 54(20): 5374-79.
- [73] **Fingar VH et al.** The role of microvascular damage in photodynamic therapy: the effect of treatment on vessel constriction, permeability, and leukocyte adhesion. *Cancer Research* .1992. 52(18): 4914-21.
- [74] **Dougherty TJ et al.** Photodynamic therapy. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*.1998. 90(12): 889-905.
- [75] **Krammer B.** Vascular effects of photodynamic therapy. *Anticancer research*. 2001. 21(6B): 4271-77.
- [76] **Mladen K.** Induction of tumor immunity by photodynamic therapy. *Journal of clinical laser medicine & surgery*.1996. 14(5): 329-34.

- [77] **Basset-Seguin N.** La photothérapie dynamique en dermatologie: Place actuelle et perspectives. Annales de dermatologie et de vénéréologie. 2006. Elsevier Masson.
- [78] **Paquier-Valette C et al.** Evaluation of hypnosis in pain management during photodynamic therapy: a pilot study. Annales de dermatologie et de venereologie. 2014.
- [79] **Ibbotson S H.** Adverse effects of topical photodynamic therapy. Photodermatology, photoimmunology & photomedicine, 2011. 27(3): 116-30.
- [80] **Harvey L ,VincentR .**Photodynamic Therapy. PHYSICAL TREATMENT MODALITIES.SECTION 20(ClinicalKey.fr): p. 15.
- [81] **Bédane C.** Photothérapie dynamique en dermatologie, autres indications et perspectives. In Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. 2013. Elsevier.
- [82] **Korshoj S et al.** Frequency of sensitization to methyl aminolaevulinate after photodynamic therapy. Contact dermatitis, 2009. 60(6): 320-4.
- [83] **Kuonen F, Gaide O.** Nouvelle lumière sur la thérapie photodynamique cutanée. Dermatologie, 2014. 424(13): 754-9.
- [84] **Base de données publique des médicaments France :**<http://www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
- [85] **Elloudi S et al.** Photothérapie dynamique: expérience du service de dermatologie du CHU Hassan II de Fès. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. 2016. Elsevier.
- [86] **Furuse K et al.**A prospective phase II study on photodynamic therapy with photofrin II for centrally located early-stage lung cancer. The Japan Lung Cancer Photodynamic Therapy Study Group. Journal of clinical oncology 1993; 11(10):1852-7.

- [87] **Maunoury V et al.** La thérapie photodynamique en hépato-gastroentérologie. *Hépatogastro & Oncologie Digestive* 2007; 14(2):157-63.
- [88] **Jichlinski P.** Photodynamic applications in superficial bladder cancer: facts and hopes! *Journal of environmental pathology, toxicology and oncology*, 2006. 25(1-2).
- [89] **Du Ket al.** Preliminary results of interstitial motexafin lutetium-mediated PDT for prostate cancer. *Lasers in surgery and medicine* 2006; 38(5):427-34.
- [90] **Robinson JK et al.** *Surgery of the Skin E-Book: Procedural Dermatology*. 2014: Elsevier Health Sciences. 1- 13.
- [91] **Carrera E et al.** The application of antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) in dentistry: a critical review. *Laser physics* 2016; 26(12): 23.
- [92] **Sharma S K et al.** Photodynamic therapy for cancer and for infections: what is the difference? *Israel journal of chemistry* 2012 ; 52(8-9): 691-705.
- [93] **Le Guern F.** Inhibition de souches bactériennes par de nouveaux composés photosensibles conjugués à la Polymyxine B. 2017, Limoges.
- [94] **Dai T, Huang Y Y, Hamblin MR,** Photodynamic therapy for localized infections state of the art. *Photodiagnosis and photodynamic therapy* 2009; 6(3): 170-88.
- [95] **Yin R et al.** Light based anti-infectives: ultraviolet C irradiation, photodynamic therapy, blue light, and beyond. *Current opinion in pharmacology* 2013 ; 13(5): 731-62.
- [96] **Frochot C et al.** La thérapie photodynamique: état de l'art et perspectives. *L'Actualité Chimique*, 2015(397-398): 46-50.

- [97] **Jori G et al.** Photodynamic therapy in the treatment of microbial infections: basic principles and perspective applications. *Lasers in surgery and medicine* 2006; 38(5): p. 468-81.
- [98] **Minnock A et al.** Photoinactivation of bacteria. Use of a cationic water-soluble zinc phthalocyanine to photoinactivate both gram-negative and gram-positive bacteria. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 1996; 32(3): p. 159-64.
- [99] **Saw C L.** Science against microbial pathogens: photodynamic therapy approaches. *Science against microbial pathogens: Communication Current Research and Technological Advances* (Eds.) A. Mndez Vilas. Formatex Research Center, Badajoz, Spain, 2011: p. 691.
- [100] **Malik Z H , Ladan H , Nitzan Y.** Photodynamic inactivation of Gram-negative bacteria: problems and possible solutions. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 1992; 14(3): 262-6.
- [101] **Kharkwal G B et al.** Photodynamic therapy for infections: clinical applications. *Lasers in surgery and medicine*, 2011. 43(7): 755-67.
- [102] **Wainwright M.** Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT). *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 1998. 42(1): p. 13-28.
- [103] **Jori G, Brown SB.** Photosensitized inactivation of microorganisms. *photochemical & Photobiological Sciences*, 2004. 3(5): 403-5.
- [104] **Ehrenberg B, Malik Z, Nitzan Y.** Fluorescence spectral changes of hematoporphyrin derivative upon binding to lipid vesicles, *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* cells. *Photochemistry and photobiology*, 1985. 41(4): 429-35.

- [105] **Malik Z, Hanania J, Nitzan Y.** New trends in photobiology bactericidal effects of photoactivated porphyrins—An alternative approach to antimicrobial drugs. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 1990. 5(3-4): p. 281-93.
- [106] **Nitzan Y, S Gozhansky, Malik Z.** Effect of photoactivated hematoporphyrin derivative on the viability of *Staphylococcus aureus*. *Current Microbiology*, 1983. 8(5):279-84.
- [107] **Keki J.** Elaboration de matériaux bioactifs à partir de fibres lignocellulosiques. 2015, Université de Limoges.
- [108] **Kömerik N, Wilson M, Poole S.** The effect of photodynamic action on two virulence factors of gram-negative bacteria. *Photochemistry and photobiology* 2000; 72(5):676-80.
- [109] **Allen CM, Weber J M, Lier JE .** Sulfophthalocyanines for photodynamic inactivation of viruses in blood products: effect of structural modifications. *Photochemistry and photobiology* 1995; 62(1):184-9.
- [110] **Mohr H, Lambrecht B, Selz A.** Photodynamic virus inactivation of blood components. *Immunological investigations* 1995; 24(1-2):73-85.
- [111] **Hamblin M R, Hasan T.** Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach to infectious disease? *Photochemical & Photobiological Sciences* 2004 ; 3(5):436-50.
- [112] **Perlin M et al.** Photodynamic inactivation of influenza and herpes viruses by hematoporphyrin. *Antiviral research* 1987; 7(1):43-51.
- [113] **Dixon D et al.** Amino- and hydroxytetraphenylporphyrins with activity against the human immunodeficiency virus. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 1992; 3(5):279-82.
- [114] **Moore C et al.** Photodynamic treatment of herpes keratitis. *Infection and immunity* 1972; 5(2):169-71.

- [115] **CHANG T, FIUMARA N, WEINSTEIN L.**Genital herpes: Treatment with methylene blue and light exposure. *International journal of dermatology*, 1975. 14(1):69-71.
- [116] **Roome A et al.**Neutral red with photoinactivation in the treatment of herpes genitalis. *Sexually Transmitted Infections*, 1975. 51(2):130-3.
- [117] **Shikowitz MJ et al.**Efficacy of DHE photodynamic therapy for respiratory papillomatosis: immediate and long-term results. *The Laryngoscope*, 1998. 108(7):962-7.
- [118] **Karrer S et al.**Epidermodysplasia verruciformis treated using topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy. *British Journal of Dermatology*, 1999. 140(5):935-8.
- [119] **Sedillo P et al.**O23-2 Qualité du plasma après viro-atténuation par le bleu de méthylène. *Transfusion clinique et biologique*, 1998. 5:208s-9s.
- [120] **Mia N, Wilson M.**Sensitisation of *Candida albicans* to killing by low-power laser light. in *Journal of Dental Research*. 1993.
- [121] **Teichert M et al.**Treatment of oral candidiasis with methylene blue-mediated photodynamic therapy in an immunodeficient murine model. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*, 2002. 93(2):155-60.
- [122] **Denis St et al.**All you need is light: antimicrobial photoinactivation as an evolving and emerging discovery strategy against infectious disease. *Virulence*, 2011. 2(6):509-20.
- [123] **Zhao X J et al.**Structure-Activity and Mechanism Studies on Silicon Phthalocyanines with *Plasmodium falciparum* in the Dark and Under Red Light. *Photochemistry and photobiology*, 1997. 66(2):282-7.

- [124] **Kliukiené R et al.** Photoinactivation of trypanothione reductase and glutathione reductase by A1-phthalocyanine tetrasulfonate and hematoporphyrin. *Biochemical and biophysical research communications* 1996; 218(2):629-32.
- [125] **Alouini Z, Jemli M.** Destruction of helminth eggs by photosensitized porphyrin. *Journal of Environmental Monitoring* 2001; 3(5):548-51.
- [126] **Sakamoto F H, Torezan L, Anderson R R.** Photodynamic therapy for acne vulgaris: a critical review from basics to clinical practice: part II. Understanding parameters for acne treatment with photodynamic therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2010; 63(2):195-211.
- [127] **Brockmann H et al.** Über das Hypericin, den photodynamischen Farbstoff des Johanniskrautes (*Hypericum perforatum*). *European Journal of Organic Chemistry* 1942;553(1):1-52.
- [128] **Avato P et al.** Extracts from St John's wort and their antimicrobial activity. *Phytotherapy research* 2004; 18(3):230-2.
- [129] **Engelhardt V, Krammer B, Plaetzer K.** Antibacterial photodynamic therapy using water-soluble formulations of hypericin or mTHPC is effective in inactivation of *Staphylococcus aureus*. *Photochemical & Photobiological Sciences* 2010 ; 9(3):365-9.
- [130] **Fahmy I et al.** A crystalline principle from *Ammi majus* L. *Nature* 1947 ; 160(4066):468.
- [131] **Stallivieri A.** Synthèse de systèmes à base de photosensibilisateurs pour l'amélioration de la sélectivité tumorale en thérapie photodynamique 2015 ; Université de Lorraine.

- [132] **MARGOLIS-NUNNO H et al.** Virus sterilization in platelet concentrates with psoralen and ultraviolet A light in the presence of quenchers. *Transfusion* 1992; 32(6):541-7.
- [133] **Ciaravino V et al.** Preclinical safety profile of plasma prepared using the INTERCEPT Blood System. *Vox sanguinis* 2003; 85(3):171-82.
- [134] **Ruby AJ et al.** Anti-tumour and antioxidant activity of natural curcuminoids. *Cancer letters* 1995 ;94(1):79-83.
- [135] **Paschoal M A et al.** Photodynamic antimicrobial chemotherapy on *Streptococcus mutans* using curcumin and toluidine blue activated by a novel LED device. *Lasers in medical science* 2015; 30(2):885-90.
- [136] **Tovsen M L et al.** Antibacterial phototoxic effects of synthetic asymmetric and glycosylated curcuminoids in aqueous formulations: Studies on curcumin and curcuminoids. *LIV. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 2014; 140:150-6.
- [137] **Thakuri P et al.** Antibacterial photodynamic therapy on *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* in-vitro. *Nepal Med Coll J* 2011; 13(4):281-4.
- [138] **Wainwright M, Crossley K.** Methylene blue-a therapeutic dye for all seasons? *Journal of chemotherapy* 2002; 14(5):431-43.
- [139] **Tang W et al.** Encapsulation of methylene blue in polyacrylamide nanoparticle platforms protects its photodynamic effectiveness. *Biochemical and biophysical research communications* 2008; 369(2):579-83.
- [140] **Yin R, Hamblin M R.** Antimicrobial photosensitizers: drug discovery under the spotlight. *Current medicinal chemistry* 2015; 22(18):2159-85.
- [141] **Bezman, S et al.** Photodynamic inactivation of *E. coli* by rose bengal immobilized on polystyrene beads. *Photochemistry and photobiology* 1978; **28**(3):325-9.

- [142] **Shrestha, A, Hamblin M R, Kishen A.**Photoactivated rose bengal functionalized chitosan nanoparticles produce antibacterial/biofilm activity and stabilize dentin-collagen. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* 2014; **10**(3):491-501.
- [143] **Gerba C P, Wallis C, Melnick J L.**Disinfection of wastewater by photodynamic oxidation. *Journal (Water Pollution Control Federation)* 1977:575-83.
- [144] **Damoiseau X et al.**Increase of the photosensitizing efficiency of the Bacteriochlorin a by liposome-incorporation. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 2001; 60(1):50-60.
- [145] **Mondon K, Gurny R, Möller M.**Colloidal drug delivery systems—recent advances with polymeric micelles. *CHIMIA International Journal for Chemistry* 2008; 62(10):832-40.
- [146] **Nishiyama N et al.**Design and development of dendrimer photosensitizer-incorporated polymeric micelles for enhanced photodynamic therapy. *Advanced drug delivery reviews* 2009 ;61(4):327-38.
- [147] **Sibani SA et al.**Photosensitiser delivery for photodynamic therapy. Part 2: systemic carrier platforms. *Expert opinion on drug delivery*, 2008. 5(11):1241-54.
- [148] **Knop K et al.**Monomeric pheophorbide (a)-containing poly (ethyleneglycol-b- ϵ -caprolactone) micelles for photodynamic therapy. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 2009. 8(3):396-404.
- [149] **Tanaka M et al.**Photodynamic therapy using intra-articular photofrin for murine MRSA arthritis: Biphasic light dose response for neutrophil-mediated antibacterial effect. *Lasers in surgery and medicine* 2011; 43(3):221-9.
- [150] **Kranz S et al.**Photodynamic suppression of *Enterococcus faecalis* using the photosensitizer mTHPC. *Lasers in surgery and medicine* 2011; 43(3):241-8.

- [151] **Minnock A et al.** Mechanism of Uptake of a Cationic Water-Soluble Pyridinium Zinc Phthalocyanine across the Outer Membrane of *Escherichia coli*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2000; 44(3):522-7.
- [152] **Sharma M et al.** Toluidine blue-mediated photodynamic effects on staphylococcal biofilms. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2008. 52(1):299-305.
- [153] **Nitzan, Y et al.** Inactivation of Gram-negative bacteria by photosensitized porphyrins. *Photochemistry and photobiology* 1992; 55(1):89-96.
- [154] **Sol V et al.** Amino porphyrins as photoinhibitors of Gram-positive and-negative bacteria. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2004. 14(16):4207-11.
- [155] **Choi S K et al.** Identification of a polymyxin synthetase gene cluster of *Paenibacillus polymyxa* and heterologous expression of the gene in *Bacillus subtilis*. *Journal of bacteriology*, 2009. 191(10):3350-8.
- [156] **Ringot C et al.** Triazinyl porphyrin-based photoactive cotton fabrics: preparation, characterization, and antibacterial activity. *Biomacromolecules*, 2011. 12(5):1716-23.
- [157] **Kautsky H.** Quenching of luminescence by oxygen. *Transactions of the Faraday Society*, 1939. 35:216-9.
- [158] **Midden W R , Wang S Y.** Singlet oxygen generation for solution kinetics: clean and simple. *Journal of the American Chemical Society*, 1983. 105(13):4129-35.
- [159] **Dahl T, RobertMiddenand W, Hartman P.** Pure singlet oxygen cytotoxicity for bacteria. *Photochemistry and photobiology*, 1987. 46(3):345-52.
- [160] **Bozja J et al.** Porphyrin-based, light-activated antimicrobial materials. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* 2003; 41(15):2297-303.

- [161] **Xing C et al.**Conjugated polymer/porphyrin complexes for efficient energy transfer and improving light-activated antibacterial activity. *Journal of the American Chemical Society*, 2009. 131(36):13117-24.
- [162] **Ringot C et al.**Meso-functionalized aminoporphyrins as efficient agents for photo-antibacterial surfaces. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 2010. 14(11):925-31.
- [163] **Mbakidi J P et al.**Synthesis and photobiocidal properties of cationic porphyrin-grafted paper. *Carbohydrate polymers* 2013 ;91(1):333-8.
- [164] **Faugeras P A.**Valorisation des fibres lignocellulosiques de la pâte à papier. 2013, Université du Québec à Trois-Rivières.
- [165] **Carpenter B L et al.**Porphyrin-Cellulose Nanocrystals: A Photobactericidal Material that Exhibits Broad Spectrum Antimicrobial Activity. *Photochemistry and photobiology*, 2012. 88(3):527-36.
- [166] **Feese E et al.**Photobactericidal porphyrin-cellulose nanocrystals: synthesis, characterization, and antimicrobial properties. *Biomacromolecules*, 2011. 12(10):3528-39.
- [167] **Konopka K , Goslinski T.**Photodynamic therapy in dentistry. *Journal of dental research*, 2007. 86(8):694-707.
- [168] **Amalrich X R.**Singlet Oxygen in Antimicrobial Photodynamic Therapy: Biological effects, Mechanistic Studies and Future Directions. 2010, Universitat Ramon Llull.
- [169] **Wainwright M.**‘Safe’photoantimicrobials for skin and soft-tissue infections. *International journal of antimicrobial agents*, 2010. 36(1):14-8.
- [170] **Soukos N S , Goodson J M.**Photodynamic therapy in the control of oral biofilms. *Periodontology* 2000, 2011. 55(1):143-66.

- [171] **Helbo.**Site France Available from: <http://www.helbo.de/fr/page-daccueil.html>.
- [172] **Fanny G.**LE ROLE DE L'ALIMENTATION DANS LA SANTE BUCCO-DENTAIRE, in ACADEMIE DE NANCY-METZ. 4 octobre 2011, UNIVERSITE HENRI POINCARRE-NANCY 1 FACULTE D'ODONTOLOGIE.
- [173] **Derycke, A S , de Witte P A.**Liposomes for photodynamic therapy. Advanced drug delivery reviews, 2004. 56(1):17-30.
- [174] **Takasaki A et al.**Application of antimicrobial photodynamic therapy in periodontal and peri-implant diseases. Periodontology 2000, 2009. 51(1):109-40.
- [175] **Neugebauer J, M Jozsa, Kübler A.**Antimicrobial photodynamic therapy for prevention of alveolar osteitis and post-extraction pain. Mund-, Kiefer-und Gesichtschirurgie: MKG, 2004. 8(6):350-5.
- [176] **Fontana C et al.**The antibacterial effect of photodynamic therapy in dental plaque-derived biofilms. Journal of periodontal research, 2009. 44(6):751-9.
- [177] **Jeanson E.**La photothérapie dynamique inventaire en dermatologie et perspectives dans le photorajeunissement cutané du visage in INSTITUT UNIVERSITAIRE DE LA FACE ET DU COU. Année 2013-2014.
- [178] **Hongcharu W et al.**Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. Journal of Investigative Dermatology, 2000. 115(2):183-92.
- [179] **Papageorgiou P, Katsambas A, Chu A.**Phototherapy with blue (415 nm) and red (660 nm) light in the treatment of acne vulgaris. British journal of Dermatology, 2000. 142(5):973-8.
- [180] **Cosmopolitan.**La photothérapie, nouvelle arme contre l'acné. 30/11/2017: http://www.cosmopolitan.fr/la-phototherapie-nouvelle-arme-contre-l-acne_1922729.asp.

- [181] **Kluger N.** La photothérapie dynamique dans l'acné réfractaire. Dermatologie pratique 12 sep 2011 : <https://www.dermatologie-pratique.com>.
- [182] **Moller K I et al.** How Finsen's light cured lupus vulgaris. Photodermatology, photoimmunology & photomedicine, 2005. 21(3):118-24.
- [183] **Lavogiez C, Mortier L, Mordon S.** La photothérapie dynamique antimicrobienne en dermatologie. Partie I: les infections bactériennes et fongiques. in Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. 2015. Elsevier.
- [184] **Morley S et al.** Phase IIa randomized, placebo-controlled study of antimicrobial photodynamic therapy in bacterially colonized, chronic leg ulcers and diabetic foot ulcers: a new approach to antimicrobial therapy. British Journal of Dermatology, 2013. 168(3):617-24.
- [185] **Mannucci E et al.** Photodynamic topical antimicrobial therapy for infected foot ulcers in patients with diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study—the DANTE (Diabetic ulcer Antimicrobial New Topical treatment Evaluation) study. Acta diabetologica, 2014. 51(3):435-40.
- [186] **Byun J Y et al.** Expression of IL-10, TGF- β 1 and TNF- α in cultured keratinocytes (HaCaT cells) after IPL treatment or ALA-IPL photodynamic treatment. Annals of dermatology, 2009. 21(1):12-7.
- [187] **Byun J Y et al.** The expression of TGF- β 1 and IL-10 in cultured fibroblasts after ALA-IPL photodynamic treatment. Annals of dermatology, 2011. 23(1):19-22.
- [188] **Kwon S et al.** A new therapeutic option for facial seborrhoeic dermatitis: indole-3-acetic acid photodynamic therapy. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2014. 28(1):94-9.
- [189] **Na J I et al.** Indole-3-acetic acid: A potential new photosensitizer for photodynamic therapy of acne vulgaris. Lasers in surgery and medicine, 2011. 43(3):200-5.

- [190] **Stender I M et al.**Photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid or placebo for recalcitrant foot and hand warts: randomised double-blind trial. The Lancet, 2000. 355(9208):963-6.
- [191] **Taouri A.**Études de l'absorption à deux photons dans des matériaux organiques à l'aide de la technique dite de la lentille thermique. 2009, Université d'Angers.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد

العلاج الضوئي الحركي المضاد للميكروبات: المبدأ، التطبيقات والآفاق

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم

من طرف

الآنسة: سناء أمزيل

المزودة في: 03 شتنبر 1990 بوجدة

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: العلاج بالضوء الحركي – مضادات الميكروبات – مواد حساسة للضوء – ضوء – أكسجين.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيدة: سعيدة طلال

مشرف

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: جواد الحارثي

أستاذ في الكيمياء العلاجية

السيد: رشيد نجاري

أستاذ في علم الصيدلة النباتية

أعضاء

{