

Les porphyrines dans le traitement du cancer

Les porphyrines sont des colorants photosensibles largement répandus dans la nature en tant que capteurs d'énergie. Leur fixation sélective sur les cellules cancéreuses a conduit à envisager d'avoir recours à elles pour la détection et le traitement des cancers.

Les techniques faisant appel aux lasers, aux fibres optiques et aux anticorps monoclonaux pourraient permettre de faire de cette forme de photothérapie un outil à la fois efficace et "doux" de lutte contre le cancer.

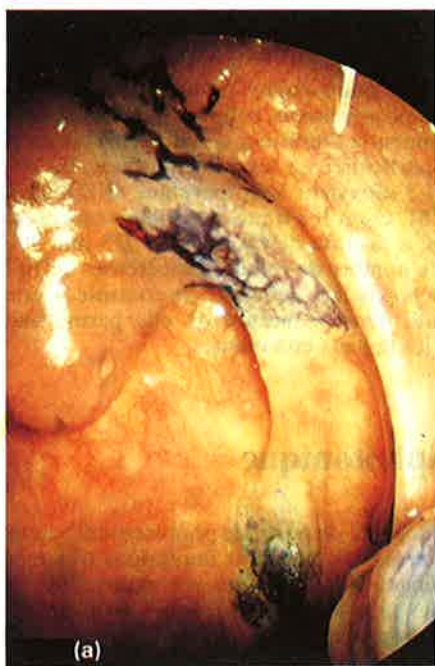
Dans un article consacré à quelques aspects pratiques de la chimiluminescence, paru dans *L'Actualité Chimique* (septembre 1984, p. 31), Amsterdamsky, Aubry et Panico avaient signalé (p. 37) la possibilité de faire appel à la chimiluminescence pour la destruction des tumeurs par action de l'oxygène singulet.

Sur ce même sujet, un article paru dans *Chemistry in Britain* (mai 1986, p. 430) sous la plume du Docteur Hubert E. van den

Bergh, Maître de conférences au Laboratoire de technologie chimique de l'Institut Fédéral Suisse de Technologie (ETH), CH-1015 Lausanne, a apporté des précisions intéressantes sur cette technique.

Nos lecteurs en trouveront, ci-après, l'essentiel.

Dès le début de ce siècle, Hausmann et Meyer-Betz avaient mis en évidence la phototoxicité de l'hématoporphyrine. En 1924, Policard attribuait la fluorescence rouge produite par irradiation ultraviolette sur les tumeurs humaines à une accumulation des porphyrines naturelles dans le tissu néoplasique. En 1942, Auler et Banzer ont signalé la fluorescence rouge de tumeurs animales traitées de manière exogène par des porphyrines. Enfin, Figge a été le premier, en 1948, à mentionner la possibilité thérapeutique des porphyrines et des métalloporphyrines en cancérologie.



(a) Cancer précoce de la bouche/pharynx : 2 foyers distincts sont visibles dans la région de l'amygdale gauche, après révélation au bleu de toluidine.

(b) Même région que (a), 2 jours après traitement photodynamique au laser à colorant à 630 nm, avec une intensité d'environ 150 $mW.cm^{-2}$ et une dose de 180 $J.cm^{-2}$.

Le traitement fut appliqué 3 jours après injection de Hpd (dérivés hématoporphyriniques) à raison de 3 mg/kg. Les zones blanches nécrosées sont limitées aux foyers du cancer précoce, tandis que la muqueuse normale avoisinante apparaît non touchée.

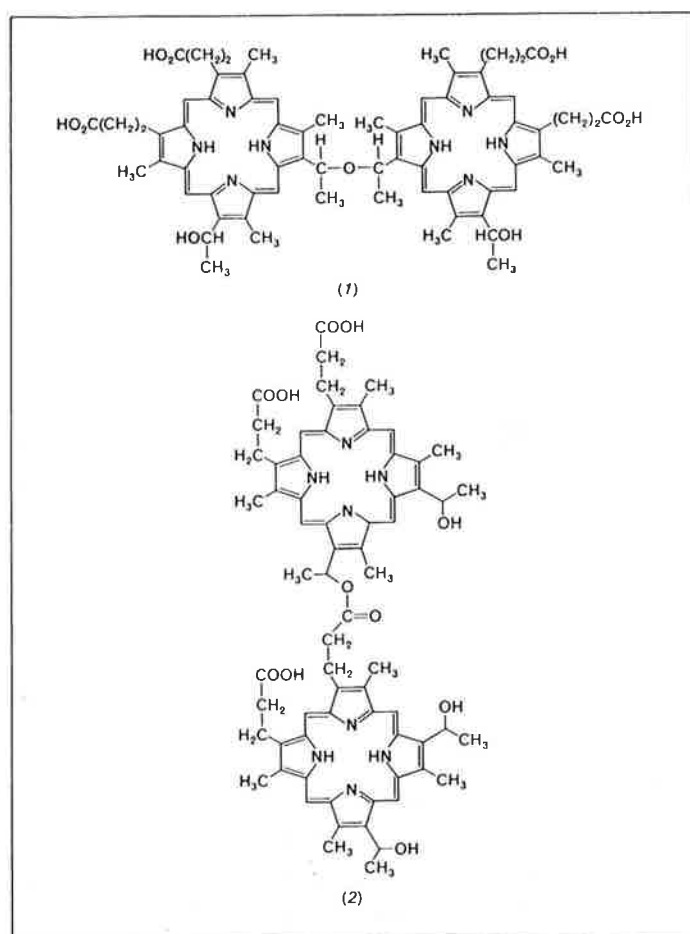
(c) Même région que (a) et (b), 6 semaines après la photothérapie : la guérison des deux zones de nécrose est obtenue à l'échelle macroscopique et aucune lésion cancéreuse n'est identifiable ; cependant, des biopsies ont révélé encore des altérations précancéreuses de la muqueuse.

Des examens plus approfondis seront nécessaires pour expliquer le phénomène.

Ce n'est que dans les années 1970 que Lipson a proposé des dérivés hématorporphyriniques présentant une activité tout à fait spécifique vis-à-vis des cellules tumorales. Depuis cette date, Dougherty et ses collaborateurs ont développé une méthode de travail qui a permis de traiter jusqu'ici plusieurs milliers de patients par ce que l'on appelle maintenant la thérapie photodynamique (photodynamic therapy-PDT).

Le sensibilisateur

En traitant l'hématoporphyrine par un mélange d'acide acétique et d'acide sulfurique, on obtient un mélange relativement complexe d'une quinzaine de constituants parmi lesquels un éther (1) et un ester (2) semblent être les produits les plus actifs.



La recherche de nouveaux photosensibilisateurs organiques est difficile, car elle nécessite de trouver un compromis acceptable entre divers facteurs :

- Une sélectivité ou plus exactement un "contraste" aussi élevé que possible caractérisant l'absorption du produit par les cellules saines et les cellules cancéreuses. C'est ainsi que l'on constate souvent des facteurs allant de 1 à 10, et même au-delà, pour les tumeurs de tissus musculaires, plusieurs heures après l'injection. En revanche, les porphyrines ont tendance à se concentrer davantage dans le foie, les reins ou le pancréas que dans les tumeurs. Dans les poumons, enfin, si le contraste est positif immédiatement après l'injection, il s'est inversé 12 heures après.

- Un spectre d'absorption compatible avec les caractéristiques de transmission lumineuse des tissus. Ainsi, l'utilisation de la longueur d'onde de 630 nm dans la pratique clinique actuelle résulte d'un compromis entre l'optimum de transmission cellulaire qui augmente avec la longueur d'onde tandis que, inversement, le spectre d'absorption des dérivés hématorporphyriniques 1 et 2,

très élevé autour de 380 nm, ne présente que de faibles pics au-delà de 600 nm.

- Enfin, pour pouvoir obtenir une destruction photodynamique des tissus, il est nécessaire que les sensibilisateurs aient un rendement élevé en triplet, au moins si c'est l'oxygène singulet qui est l'intermédiaire réactif. Ces triplets doivent être d'une énergie suffisamment élevée pour que l'oxygène singulet soit produit efficacement ; il faut donc que l'absorption par le sensibilisateur ne soit pas située trop loin dans le rouge (radiations de faible énergie).

Pour diverses raisons, il est probable qu'on sera amené à rechercher et à mettre au point des composés qui soient spécifiques soit de la détection, soit du traitement des tumeurs, cette voie permettant peut-être de simplifier la détermination des compromis nécessaires.

Les anticorps monoclonaux

Pour améliorer la sélectivité de la fixation des sensibilisateurs, Oseroff a préparé un dihydrazide d'hématoporphyrine qu'il fixe par liaison covalente à des anticorps monoclonaux dont on sait qu'ils ont la propriété de pouvoir se fixer sélectivement sur les tumeurs.

L'irradiation de cellules leucémiques humaines dans la bande 360-410 nm à des doses de 50 J.cm⁻² a permis de mettre en évidence une phototoxicité sélective.

Les colorants chargés

Oseroff a également montré que lorsque l'on utilise des molécules de colorants chargées positivement, celles-ci ont la propriété de se fixer préférentiellement à l'intérieur de certains sites de la cellule elle-même et en particulier sur les mitochondries. En utilisant la 1,1'-(2-éthyl)-1,3 dioxylane kryptocyanine (EDKC), à la concentration de 10⁻⁶ M, Oseroff a traité des cellules cancéreuses de vessies humaines, à la dose de 60 J.cm⁻² à 713 nm. Il a observé une réduction du nombre de cellules cancéreuses de 10⁻⁴ à 10⁻⁵ par rapport à une population cellulaire de contrôle. Cette approche est intéressante dans la mesure où elle permettrait d'éviter d'endommager les noyaux eux-mêmes.

L'absorption biphotonique

Plus récemment, il a été suggéré de porter le photosensibilisateur à un état triplet de haute énergie par deux impulsions très rapprochées, avec des longueurs d'onde situées entre 700 et 1 000 nm, pour lesquelles la transmission des tissus est bonne. L'intérêt de cette proposition semble résider dans le fait que l'on aurait observé une action toxique élevée, même en l'absence d'oxygène. Précisément, c'est un fait d'observation que les cellules cancéreuses sont en général déficientes en oxygène, par comparaison avec les mêmes cellules saines.

Effets synergiques

Bien entendu, la photodynamique que nous venons de décrire a été expérimentée en combinaison avec les traitements classiques radiothérapeutiques et chimiothérapeutiques. Par un chauffage micro-onde jusqu'à 43,5 °C, on a pu observer *in vivo*, un triplement du taux de destruction des cellules préalablement irradiées, le chauffage seul étant pratiquement sans effet. Un chauffage par

laser peut évidemment être envisagé pour obtenir cette hyperthermie. D'une manière générale cependant, il n'est pas certain que l'on puisse obtenir un "contraste" suffisamment élevé, l'application sélective de l'énergie thermique étant évidemment très difficile à obtenir, même par irradiation laser.

Espoirs et limites de cette approche

La possibilité de détecter, puis de traiter des cancers dans leur tout premier stade de développement est évidemment la caractéristique la plus importante de la photothérapie proposée et les photographies ici reproduites en sont clairement l'illustration.

Cependant, si la fixation préférentielle des porphyrines peut être observée dans la plupart des tissus et organes, le traitement soulève évidemment des difficultés considérables, du moins tant que l'on fait appel, comme cela était le cas jusqu'ici, à une irradiation directe des tumeurs photosensibilisées. On a déjà mentionné la difficile compatibilité entre le spectre d'absorption des porphyrines et le domaine de transmittance optique acceptable de la plupart des tissus.

Si les cancers des voies respiratoires et digestives supérieures peuvent être traités avec efficacité, le problème devient tout de suite beaucoup plus difficile dans le cas des bronches en raison du faible diamètre admissible pour les bronchoscopes au travers desquels le transfert de la lumière de photosensibilisation doit être effectué.

La thérapie photodynamique se présente ainsi comme une technique nouvelle encore pleine de promesses qui demandera cependant tant la mise au point d'appareils de détection et de traitement adaptés que la découverte de nouvelles molécules photosensibilisatrices. A plus long terme sans doute, encore, l'utilisation des anticorps monoclonaux et la mise au point de procédures ne faisant plus intervenir l'énergie lumineuse pour la sensibilisation pourront encore ouvrir le champ de cette méthode de traitement des cancers.

technisciences



LIBRAIRIE INTERNATIONALE
103, rue La Fayette 75010 PARIS
TÉL. : (1) 42.85.50.44

CHIMIE



INDUSTRIES CHIMIQUES



BIOLOGIE



PHARMACIE



INFORMATIQUE

*Tous ouvrages
français et étrangers*

*Abonnements
aux périodiques
de tous pays*

*Guides Dictionnaires
Annuaire*

**Sur simple demande,
service gratuit
de nos catalogues**

**Conditions spéciales
aux abonnés
de l'actualité chimique**