

La thérapie photodynamique : état de l'art et perspectives

Céline Frochot, Muriel Barberi-Heyob, Mireille Blanchard-Desce, Lina Bolotine, Stéphanie Bonneau, Chiara Mauriello Jimenez, Jean-Olivier Durand, Henri-Pierre Lassalle, Gilles Lemerrier, Serge Mordon, Philippe Maillard, Vincent Sol, Christine Vever-Bizet et Patricia Vicendo
(GdR 3049 PHOTOMED « Médicaments Photoactivables-Photochimiothérapies »)

Résumé

La thérapie photodynamique (PDT) est une méthode de traitement médical faisant appel à l'action concomitante d'une molécule photoactivable – le photosensibilisateur –, de lumière de longueur d'onde appropriée, et d'oxygène présent naturellement dans le milieu biologique. Après excitation du photosensibilisateur, un transfert d'énergie à l'oxygène permet d'engendrer la formation d'espèces réactives de l'oxygène, en particulier l'oxygène singulet particulièrement réactif, conduisant à la mort cellulaire. Cette technique se révèle être très efficace pour certains types de cancers (en particulier en dermatologie) et s'avère prometteuse dans d'autres pathologies (prostate, cerveau). Cet article rappelle brièvement le principe de la thérapie photodynamique puis présente ses dernières avancées en termes d'applications cliniques (kératoses actiniques, prostate, cancer du cerveau, rétinoblastome) et son utilisation pour des applications antibactériennes. Enfin, les perspectives de cette technique sont évoquées, avec entre autres le développement de nouvelles vésicules ou l'utilisation de rayons X comme source d'énergie pour palier les problèmes de pénétration de la lumière dans les tissus.

Mots-clés

Thérapie photodynamique, photosensibilisateur, cancer.

Abstract

The photodynamic therapy: state of the art and perspectives

Photodynamic therapy (PDT) is a method of medical treatment using the concomitant action of a photoactivatable molecule called the photosensitizer (PS), light, and oxygen naturally present in the biological medium. After light excitation of the photosensitizer, an energy transfer to oxygen allows to generate the formation of reactive oxygen species, especially singlet oxygen reactive leading to cell death. This technique proves to be very efficient for certain types of cancer (especially in dermatology) and is promising in other pathologies (prostate, brain). This article briefly describes the principle of PDT and then analyzes the latest advances in PDT in terms of clinical applications (actinic keratoses, prostate, brain cancer, retinoblastoma) and the use of PDT for antibacterial applications. Finally, the prospects of this technique with among others the development of new vesicles or the use of X-rays as a source of energy to overcome the problems of light penetration in tissues are presented.

Keywords

Photodynamic therapy, photosensitizer, cancer.

Depuis l'Antiquité, la lumière est au cœur des préoccupations scientifiques. Ses vertus curatives étaient déjà connues des Égyptiens pour le traitement de maladies de la peau. La lumière est à l'origine de nombreuses thérapies parmi lesquelles la thérapie photodynamique (PDT), qui requiert de l'oxygène. La PDT est un concept basé sur une activation sélective par une lumière de médicaments appelés photosensibilisateurs (PS) tels que des dérivés des porphyrines. Ces PS, non toxiques en absence d'une excitation lumineuse, ont la capacité d'absorber une énergie lumineuse, conduisant à une transition énergétique, et de la transférer au milieu environnant, amenant à la production d'espèces oxygénées réactives (ROS), dont l'oxygène singulet, responsables de la destruction cellulaire. Il est admis que le principal agent responsable de l'effet PDT est l'oxygène singulet, même si d'autres phénomènes sont impliqués (figure 1). Du fait de leur très courte durée de vie et de leur faible distance de diffusion dans les milieux biologiques, la

réactivité de ces espèces sera limitée à leur localisation intracellulaire. La sélectivité d'action de la PDT permet, grâce à une irradiation lumineuse localisée, d'éradiquer les cellules tumorales tout en préservant les cellules saines. Les sources lumineuses utilisées peuvent être des lampes, des tubes fluorescents, des lasers, et plus récemment des diodes électroluminescentes, équipés éventuellement de diffuseurs optiques. Les propriétés de fluorescence des PS sont également un atout qui est mis à profit pour visualiser les tissus malades au cours de leur exérèse par PDT.

Le stress oxydant induit par la PDT entraîne la mort cellulaire par nécrose ou par apoptose et peut produire une variété d'effets dans les cellules immunitaires [1]. Le type de PS, sa concentration, sa localisation subcellulaire ainsi que la dose de lumière appliquée influencent les effets du traitement photodynamique [2]. Aussi, un traitement PDT à forte dose entraîne une action directe sur les cellules tumorales ainsi qu'une action indirecte en détruisant l'endothélium vasculaire.

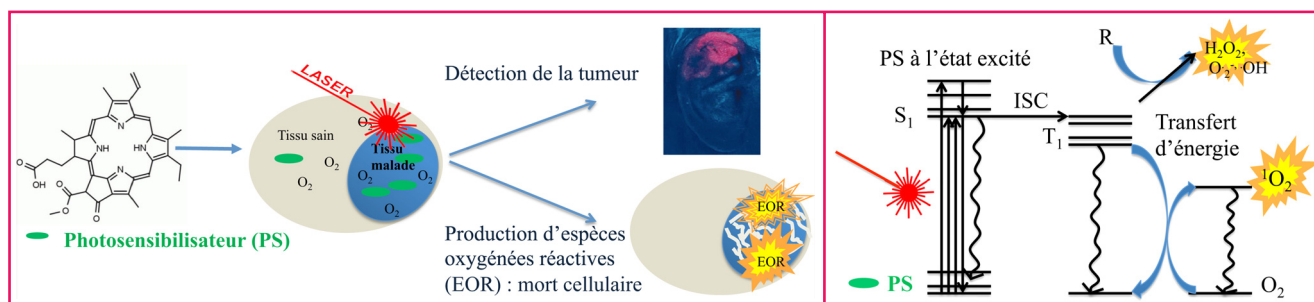


Figure 1 - Principe de la thérapie photodynamique (PDT). Après injection du photosensibilisateur et excitation par de la lumière de longueur d'onde appropriée, le PS, dans son état singulet excité, peut émettre de la fluorescence et permettre la détection de la tumeur. Dans son état triplet excité, il peut i) transférer un électron ou un hydrogène pour produire des **radicaux libres** très réactifs et/ou ii) transférer son énergie à l'oxygène et engendrer la formation d'**oxygène singulet**, espèces qui vont détruire les tissus environnants (apoptose et/ou nécrose).

Les antigènes tumoraux libérés au cours de ce traitement vont activer la réponse immunitaire antitumorale [1].

En revanche, un traitement PDT « faible dose » (c'est-à-dire avec de faibles niveaux de PS et/ou de la lumière) peut avoir des effets immunomodulateurs capables de traiter différents modèles de maladies auto-immunes ou de troubles inflammatoires, tout en gardant intacte la viabilité cellulaire. L'effet immunosuppresseur de la PDT a été noté la première fois en 1986, avec la suppression d'une réaction d'hypersensibilité de contact chez les souris préalablement exposées à un haptène (un des deux éléments constitutifs d'un antigène) [3].

Applications cliniques

La thérapie photodynamique a connu son heure de gloire médiatique dans les années 1980 lorsque plusieurs équipes cliniques, principalement aux États-Unis, au Canada et au Japon, ont montré son efficacité dans la destruction de certaines tumeurs, généralement inopérables [4]. Toutefois, malgré des autorisations de mise sur le marché (Photofrin[®], 1997 ; Foscan[®], 2002), les sites cliniques utilisant cette technique sont rares, en particulier en France.

Les raisons sont multiples : mauvaise définition des pathologies éligibles à la PDT, faible investissement des laboratoires commercialisant ces photosensibilisateurs, dosimétrie de la lumière très approximative et, dans certains cas, en particulier en dermatologie en France, un très mauvais remboursement de l'acte médical... Cependant, des sociétés continuent à investir dans ce domaine et on peut citer la mise sur le marché du Metvixia[®] et de l'Effala[®] en **dermatologie** (Galderma) [5]. En **ophtalmologie**, la PDT avec la Visudyne[®] a connu un engouement important dans le traitement des patients atteints de la forme néovasculaire (appelée encore humide ou exsudative, caractérisée par une croissance anormale de vaisseaux sanguins) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge [6]. Cependant, depuis 2006, les injections intravitréennes d'Avastin[®], anticorps monoclonal humanisé ayant une activité anti-angiogénique, ont considérablement réduit l'utilisation de la PDT.

En **urologie**, la société française Steba-Biotech a investi des sommes considérables pour développer un nouveau PS, le Tookad[®] (actuellement en phase 3), pour le traitement du cancer de la prostate [7]. Les premières applications cliniques démontrent la faisabilité technique. La planification informatisée associée à une dosimétrie en temps réel constitue une voie de recherche incontournable pour en faciliter l'application, réduire la toxicité locale et accroître l'efficacité carcinologique. Cependant, le concept de traitement partiel ou de thérapie focale du cancer de la prostate est récent et

prête encore à controverse dans la communauté urologique en raison de la fréquence de la multifocalité tumorale. Il s'agit pour l'instant d'une option de traitement en cours d'évaluation et non encore recommandée par les sociétés savantes⁽¹⁾. Si les résultats fonctionnels des premiers essais cliniques sont encourageants, la preuve de l'efficacité carcinologique à long terme est en attente.

En **gastroentérologie**, la PDT bénéficie d'un regain d'intérêt en raison du développement des lasers à diodes (qui remplacent avantageusement les premiers lasers à colorant pompés par laser argon) et à la démonstration de son efficacité pour le traitement i) des cancers superficiels de l'œsophage chez des patients inaccessibles à un autre traitement, avec une récurrence post-radiothérapie, ii) de la dysplasie sévère en muqueuse de Barrett (l'œsophage de Barrett est un état précancéreux qui peut évoluer progressivement vers un cancer *via* une série d'étapes appelées dysplasies, pouvant être identifiées dans les biopsies examinées au microscope), et iii) du cholangiocarcinome inopérable, dans le but de prolonger la survie des patients traités palliativement par drainage biliaire. Dans ces principales indications, il est cependant important que le clinicien soit au fait des modalités d'une illumination optimale [8].

En **gynécologie**, l'intérêt de la PDT a pu être montré dans le traitement de lésions dysplasiques cervicales de bas et de haut grade après application cervicale d'une solution d'acide 5-aminolévulinique (5-ALA) [9]. La PDT appliquée à l'endomètre semble également prometteuse, en particulier dans le traitement des ménorragies fonctionnelles en période pré-ménopausique. Le recours à une PDT locale après instillation d'ALA intra-utérine a montré que cela pourrait constituer une alternative aux traitements chirurgicaux actuellement proposés.

En **neurochirurgie**, plusieurs études rapportent des résultats encourageants en clinique humaine en utilisant la thérapie photodynamique interstitielle (iPDT) pour traiter des glioblastomes (tumeurs cérébrales) non opérables en première ligne ou bien en récurrence. Des survies supérieures à deux ans après traitement par iPDT ont été rapportées alors que la médiane de survie en cas de récurrence est estimée à trois mois [10].

En **pneumologie**, le nombre d'études sur le traitement du cancer du poumon est encore limité et la place de la PDT dans l'arsenal thérapeutique du praticien reste à démontrer [11]. Par contre, la PDT apparaît comme un traitement prometteur pour le mésothéliome pleural malin (MPM), ou cancer primitif de la plèvre. Ainsi la PDT a été testée dans des essais cliniques de phases I et II pour les patients MPM en combinaison avec la pneumonectomie extra-pleurale (PEP) ou la pleurectomie/décortication (P/D) puis une chimiothérapie intraveineuse. Les premiers travaux menés par l'équipe du professeur Friedberg

(Université de Pennsylvanie, Philadelphie, E.-U.) ont montré des résultats prometteurs avec une survie globale médiane de 31 mois [12].

En **dermatologie**, la PDT devient progressivement le traitement de référence pour les kératoses actiniques (KA, lésions précancéreuses de la peau), les carcinomes basocellulaires superficiels et la maladie de Bowen (cancer intra-épidermique, *in situ*). Elle est efficace, relativement facile à réaliser (bien que des progrès soient attendus sur les sources de lumière), bien tolérée, à moindre coût, n'engendrant aucune séquelle esthétique. Dans la littérature, des taux de réponse atteignant 90 % sont reportés pour le traitement par PDT des KA [13]. L'intérêt croissant pour cette technique est confirmé par la mise sur le marché récente de produits concurrents au Metvix®, tels que l'Ameluz® développé par la société Biofrontera.

Applications en développement

En **ophtalmologie**, des équipes françaises sont très actives pour développer de nouveaux PS pour traiter le rétinoblastome, qui est un cancer oculaire rare de l'enfant. L'approche conservatrice par chimiothérapie néo-adjuvante systémique est réservée aux formes de faible volume (hyperthermie/CarboPt). L'irradiation externe est peu utilisée (risque de sarcome, cancer qui se développe aux dépens du tissu de soutien présent dans l'organisme comme le tissu musculaire, l'os). Les chimiothérapies exposent au risque de deuxième cancer. La PDT est une alternative intéressante pour le traitement du rétinoblastome. Toutefois, il existe dans l'œil de nombreuses barrières biologiques (ex. la barrière hémato-rétinienne) qui agissent comme un filtre empêchant la distribution correcte du PS vers sa cible. Pour pallier ces inconvénients, les nanoparticules sont utilisées comme véhicule du PS capable de traverser ces barrières et éviter les inconvénients souvent dus à l'hydrophobie du PS [14].

Une autre application de la PDT est la **lutte antimicrobienne**. En effet, certains des PS possèdent un spectre d'action relativement large, une inactivation efficace de souches multirésistantes, un potentiel mutagène très faible et à ce jour, aucune forme de résistance n'a été constatée de la part des bactéries face à l'action de ces PS. Les premiers résultats ont été obtenus au début du XX^e siècle par Von Tappenier qui utilisa l'acridine orange comme premier PS vis-à-vis d'un micro-organisme : une paramécie [15]. Vers la fin des années 1980 et l'apparition des bactéries multirésistantes, des équipes de recherche se sont à nouveau intéressées à cette application. La grande majorité des PS utilisés sont de structure tétrapyrrolique, mais on peut noter également un fort intérêt pour le bleu de méthylène. En fonction de la structure chimique de ces molécules (neutres, anioniques ou cationiques), l'efficacité antimicrobienne est variable selon la nature de la bactérie. G. Jori *et coll.* ont clairement montré que les bactéries gram + étaient très sensibles à l'ensemble des PS, quelles que soient leurs structures chimiques, alors que les bactéries gram - n'étaient détruites que par l'action de composés chargés positivement [16]. Outre le large spectre d'utilisation des PS cationiques, ces molécules ont la particularité d'être beaucoup plus sélectives vis-à-vis des micro-organismes que des cellules eucaryotes. De nombreuses applications cliniques de ces PS (PACT) pour traiter des infections localisées ont émergé au niveau dentaire pour le traitement des périodontites (maladies infectieuses qui affectent les tissus de soutien de la dent). Des applications pour le traitement de sinusites chroniques, la désinfection de la trachée, d'ulcères infectés au niveau des jambes, d'infections chez les

grands brûlés et de l'acné, sont actuellement étudiées. De plus, des travaux récents ont montré l'intérêt de développer de nouveaux supports antimicrobiens à base de PS tels que des films plastiques, tissus, papier, vernis, ou encore des nanoparticules pour des applications de décontamination environnementale (PDI) [17].

Récents développements et perspectives

Nanoparticules

Un enjeu majeur en thérapie anticancéreuse réside dans le fait de tromper les mécanismes de défense de l'organisme pour apporter le médicament à sa cible biologique [18]. La question est de limiter les effets non spécifiques tout en assurant une concentration élevée au niveau de la tumeur. De nouveaux composés sont à l'étude, obtenus par la conjugaison d'un PS à une molécule d'adressage tumoral (sucres, peptides, ligands). Cependant, l'un des problèmes des PS reste leur hydrophobie qui favorise leur agrégation dans les milieux biologiques et limite leur biodisponibilité. Des stratégies d'encapsulation dans des nanoparticules ont été développées. Elles présentent l'avantage d'augmenter la pénétration tissulaire et cellulaire des PS ainsi que l'efficacité de la PDT. Ces nanovecteurs sont à l'origine du développement de plateformes théranostiques rassemblant un PS et un agent de diagnostic au sein d'une même nanoparticule. Cette combinaison d'un médicament et d'un test diagnostique est appelée le théranostic.

Les systèmes de nanovecteurs, qui assurent une bonne protection du médicament et le transportent jusqu'à sa cible, sont parmi les candidats les plus pertinents pour devenir la future génération de vecteurs anticancéreux. Les liposomes sont une stratégie de vectorisation efficace pour la PDT [19]. Plus récemment, différents types de nanoparticules organiques ou inorganiques ont rencontré certains succès. Cependant, ces vecteurs synthétiques doivent être conçus avec beaucoup de soin pour surmonter les problèmes de biocompatibilité du transporteur et de protection du médicament. Une stratégie récemment développée consiste à utiliser des microvésicules d'origine cellulaire comme plateforme de transport [20]. L'idée est de tirer parti d'un système de transport naturel pour concevoir un nanovecteur biogénique. Ces microvésicules, libérées naturellement par la plupart des cellules dans des conditions physiologiques ou sous l'effet de différents stimuli, circulent librement dans l'organisme où elles jouent le rôle de convoyeurs naturels de matériel cellulaire. Des PS peuvent emprunter ces taxis intercellulaires pour voyager d'une cellule à une autre [21] : internalisés par des cellules, ils peuvent en ressortir par l'intermédiaire de ces microvésicules, qui seront ensuite captées par d'autres cellules. Cette voie très labile de chargement a également permis de co-intérioriser des PS et des nanoparticules magnétiques, ce qui fait de ces microvésicules de véritables vecteurs multifonctions, capables d'être détectés par IRM et manipulés ou guidés par des forces magnétiques et, après libération dans les cellules tumorales, de coupler PDT et traitement par hyperthermie magnétique. Ce type de nanoplateforme furtive s'inscrit donc dans une approche théranostique anticancéreuse [22].

Excitation biphotonique

L'utilisation d'une excitation classique en PDT (c'est-à-dire reposant sur l'excitation du PS par absorption d'un photon)

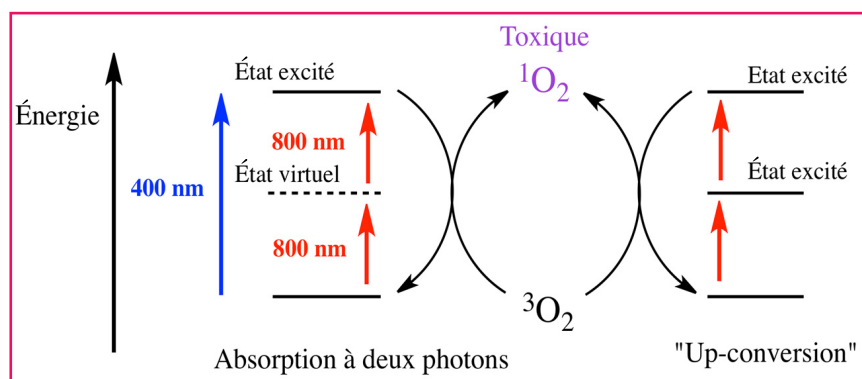


Figure 2 - Principe du phénomène d'absorption à deux photons (gauche, flèches rouges) et de l'« up-conversion » (droite). L'absorption à deux photons repose sur l'absorption simultanée de deux photons de moindre énergie (et donc de longueur d'onde plus élevée) pour conduire à l'état excité. Dans le phénomène d'« up-conversion », les deux photons ne sont pas absorbés simultanément.

présente le défaut de nécessiter l'utilisation de longueurs d'onde d'excitation situées le plus souvent dans le visible, ce qui entraîne une faible pénétration de la lumière dans les tissus (inférieure à 5 mm). La première fenêtre spectrale de relative transparence des milieux biologiques est par contre située entre 700 et 1 100 nm en raison d'une plus faible diffusion dans cette zone et de la moindre absorbance de biomolécules telles que la mélanine, l'hémoglobine et l'eau. Dans ce cadre, deux processus peuvent se révéler intéressants pour exciter un PS classiquement excité dans le visible : l'excitation à deux photons (figure 2).

Ce phénomène d'optique non linéaire, connu sous le nom d'absorption à deux photons (ADP), repose sur l'absorption *simultanée* de deux photons de moindre énergie (et donc de longueur d'onde plus élevée) pour conduire à l'état excité [23]. Cette approche a d'ailleurs démontré son intérêt par le biais d'études réalisées *in vivo* [24]. Les avantages de cette technique par rapport à la PDT classique résident en une meilleure pénétration de la lumière en milieu biologique et une importante sélectivité spatiale, minimisant le risque de détruire accidentellement des tissus sains. Dans cette optique, il est cependant nécessaire de concevoir de façon rationnelle de nouveaux PS de section efficace d'absorption à deux photons suffisamment grandes ($\sigma^{(2)}$ en GM, pour Göppert-Mayer, avec 1 GM égal à 10^{-50} cm⁴ s molécule⁻¹ photon⁻¹) et disposant d'une bonne solubilité en milieux aqueux biologiques, photostabilité, innocuité en l'absence de lumière et capacité à traverser les membranes biologiques.

Plus récemment, des travaux ont démontré le potentiel d'édifices supramoléculaires à base de porphyrines, conduisant à des valeurs gigantesques de $\sigma^{(2)}$, typiquement de plusieurs ordres de grandeurs supérieures à celles des PS précédents. Les complexes arène-Ru(II) ont montré leur intérêt potentiel dans le traitement du cancer et de métastases [25], là où des complexes polypyridyle du Ru(II) ont attiré une grande attention comme PS potentiels en PDT. Leurs stabilité et inertie chimique en solution, ingénierie possible pour la modularité de leurs propriétés photophysiques telles que l'ADP, ainsi que la relativement longue durée de vie de leur état excité triplet ³MLCT [26] leur donnent d'indiscutables avantages comme PS potentiels en PDT excitée à deux photons. Par ailleurs, des nanoparticules hybrides de silice fonctionnalisées par des PS moléculaires présentant de fortes réponses en ADP ont également été élaborées. Ces nano-objets ont démontré un fort potentiel en thérapie photodynamique à deux photons (2PE-PDT) *in vivo* [27].

Dans un même objectif, certaines nanoparticules dites « UCNP » (« up-converting nanoparticles ») sont capables d'émettre à plus haute énergie (c'est-à-dire dans le visible) lorsqu'elles sont excitées dans le proche infrarouge. Cette émission peut ainsi permettre d'exciter de potentiels PS dans l'environnement proche ; c'est le principe de la « up-conversion » dont une récente revue décrit les principes et applications, dont la PDT [28]. La première description d'un effet PDT effectif à partir d'UCNP a été réalisée à partir de nanoparticules NaYF₄:Yb³⁺/Er³⁺ [29].

Une variante émettant dans le bleu (NP NaYF₄:Yb³⁺/Tm³⁺, recouverte d'une couche de silice contenant le complexe Ru(bpy)₃³⁺) a également été décrite dans une production de ¹O₂. Plus récemment encore, une validation *in vivo* a été rapportée [30].

Excitation par rayons X

Certaines nanoparticules qui profitent de propriétés physiques et chimiques exceptionnelles autorisent à envisager une stratégie thérapeutique novatrice pouvant combiner PDT et radiothérapie *via* l'utilisation de scintillateurs nanoparticulaires excitables par des rayons X. Le concept consiste à utiliser des nanoparticules contenant un scintillateur qui, excité par des rayons X, peut émettre des photons à leur tour réabsorbés par le photosensibilisateur, lui-même greffé dans la matrice de la nanoparticule. Il n'est donc plus nécessaire d'utiliser une source de lumière externe pour générer l'effet photodynamique. Ce concept a été démontré par Chen et Zhang en 2006 [31]. Les récentes publications montrent que ce type de nanoscintillateurs rend envisageable l'utilisation de nanoparticules pour de la PDT, excitables par radiothérapie [32]. Ceci pourra être source de ramifications considérables en matière de thérapie anticancéreuse.

Note et références

- [1] Association Française d'Urologie (AFU), European Association of Urology (EAU), American Urological Association (AUA).
- [2] Agostinis P., Berg K., Cengel K.A., Foster T.H., Girotti A.W., Gollnick S.O., Hahn S.M., Hamblin M.R., Juzeniene A., Kessel D., Photodynamic therapy of cancer: an update, *CA Cancer J. Clin.*, **2011**, 61, p. 250.
- [3] Ratkay L.G., Waterfield J.D., Hunt D.W., Photodynamic therapy in immune (non-oncological) disorders: focus on benzoporphyrin derivatives, *BioDrugs*, **2000**, 14, p. 127.
- [4] Elmets C.A., Bowen K.D., Immunological suppression in mice treated with hematoporphyrin derivative photoradiation, *Cancer Res.*, **1986**, 46, p. 1608.
- [5] Dougherty T.J., Photodynamic therapy (PDT) of malignant tumors, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, **1984**, 2, p. 83.
- [6] Pariser D.M., Lowe N.J., Stewart D.M., Jarratt M.T., Lucky A.W., Pariser R.J. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial, *J. Am. Acad. Dermatol.*, **2003**, 48, p. 227.
- [7] Brown G.C., Brown M.M., Campanella J., Beauchamp G.R. The cost-utility of photodynamic therapy in eyes with neovascular macular degeneration: a value-based reappraisal with 5-year data, *Am. J. Ophthalmol.*, **2005**, 140, p. 679.
- [8] Azzouzi A.R., Barret E., Moore C.M., Villers A., Allen C., Scherz A., Muir G., de Wildt M., Barber N.J., Lebdaï S., Emberton M., TOOKAD® soluble vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy: determination of optimal treatment conditions and assessment of effects in patients with localised prostate cancer, *BJU Int.*, **2013**, 112, p. 766.
- [9] Maunoury V., Mordon S., Bulois P., Cochelard D., Boyer J., Quentin V., Barthet M., Laugier R., Subtil C., Laquière A., Prat F., Fritsch J., Karsenti D., Boytchev I., Delcenserie R., Vinel J., Raffanel C., Bauret P., La thérapie photodynamique en gastroentérologie : quoi de neuf en 2009 ?, *Acta Endosc.*, **2009**, 39, p. 353.
- [10] Hillemans P., Petry K.U., Soergel P., Collinet P., Ardaens K., Gallwas J., Luyten A., Dannecker C., Efficacy and safety of hexaminolevulinate photodynamic therapy in patients with low-grade cervical intraepithelial neoplasia, *Lasers Surg. Med.*, **2014**, 46, p. 456.

- [10] Beck T.J., Kreth F.W., Beyer W., Mehrkens J.H., Obermeier A., Stepp H., Stummer W., Baumgartner R., Interstitial photodynamic therapy of nonresectable malignant glioma recurrences using 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX, *Lasers Surg. Med.*, **2007**, 39, p. 386.
- [11] Moghissi K., Dixon K., Is bronchoscopic photodynamic therapy a therapeutic option in lung cancer?, *Eur. Respir. J.*, **2003**, 22, p. 535.
- [12] Du K.L., Both S., Friedberg J.S., Rengan R., Hahn S.M., Cengel K.A., Extrapleural pneumonectomy, photodynamic therapy and intensity modulated radiation therapy for the treatment of malignant pleural mesothelioma, *Cancer Biol. Ther.*, **2010**, 10, p. 425.
- [13] Morton C.A., Szeimies R.M., Sidoroff A., Braathen L.R., European guidelines for topical photodynamic therapy part 1: treatment delivery and current indications - actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma, *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, **2013**, 27, p. 536.
- [14] Gallud A., Da Silva A., Maynadier M., Basile I., Fontanel S., Lemaire C., Maillard P., Blanchard-Desce M., Mongin O., Morère A., Durand J.-O., Raehm L., Garcia M., Gary-Bobo M., Functionalized nanoparticles for drug delivery, one- and two-photon photodynamic therapy as a promising treatment of retinoblastoma, *J. Clin. Exp. Ophthalmol.*, **2013**, 4(4), open-access (<http://dx.doi.org/10.4172/2155-9570.1000288>).
- [15] Von Tappener H., Über die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusorien nach versuchen von O. Raab, *Muench. Med. Wochenschr.*, **1900**, 47, p. 5.
- [16] Jori G., Fabris C., Soncin M., Ferro S., Coppellotti O., Dei D., Fantetti L., Chiti G., Roncucci G., Photodynamic therapy in the treatment of microbial infections: basic principles and perspectives applications, *Lasers Surg. Med.*, **2006**, 38, p. 468.
- [17] Ringot C., Sol V., Barriere M., Saad N., Bressollier P., Granet R., Couleaud P., Frochot C., Krausz P., Triazinyl porphyrin-based photoactive cotton fabrics: preparation, characterization, and antibacterial activity, *Biomacromolecules*, **2011**, 12, p. 1716.
- [18] Sanhai W.R., Sakamoto J.H., Canady R., Ferrari M., Seven challenges for nanomedicine, *Nat. Nanotechnology*, **2008**, 3, p. 242.
- [19] Derycke A.S.L., De Witte P.A.M., Liposomes for photodynamic therapy, *Advanced Drug Delivery Rev.*, **2004**, 56, p. 17.
- [20] Bechet D., Couleaud P., Frochot C., Viriot M.L., Barberi-Heyob M., Nanoparticles for photodynamic therapy agent delivery, *Trends in Biotechnology*, **2008**, 26, p. 612.
- [21] Ratajczak J., Wysoczynski M., Hayek F., Janowska-Wieczorek A., Ratajczak M., Membrane-derived microvesicles: important and underappreciated mediators of cell-to-cell communication, *Leukemia*, **2006**, 20, p. 1487.
- [22] Silva A.K.A., Luciani N., Gazeau F., Aubertin K., Bonneau S., Chauvierre C., Letourneur D., Wilhelm C., Cell microvesicles for magnetic drug targeting, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, **2015**, 11, p. 645.
- [23] He G.S., Tan L.-S., Zheng Q., Prasad P.N., Multiphoton absorbing materials: molecular designs, characterizations, and applications, *Chem. Rev.*, **2008**, 108, p. 1245.
- [24] Collins H.A., Khurana M., Moriama E.H., Mariampillai A., Dahlstedt E., Balaz M., Kuimova M.K., Drobizhev M., Yang V.X.D., Phillips D., Rebane A., Wilson B.C., Anderson H.L., Blood-vessel closure using photosensitizers engineered for two-photon excitation, *Nature Photonics*, **2008**, 2, p. 420.
- [25] Scolaro C., Bergamo A., Brescacin L., Delfino R., Cocchiello M., Laurenczy G., Geldbach T.J., Sava G., Dyson P.J., *In vitro* and *in vivo* evaluation of ruthenium(II)-arene PTA complexes, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, p. 4161.
- [26] Girardot C., Lemercier G., Mulatier J.-C., Chauvin J., Baldeck P.L., Andraud C., Novel ruthenium(II) and zinc(II) complexes for two-photon absorption related applications, *Dalton Trans.*, **2007**, p. 3421.
- [27] Gary-Bobo M., Mir Y., Rouxel C., Brevet D., Basile I., Maynadier M., Vaillant O., Mongin O., Blanchard-Desce M., Morère A., Garcia M., Durand J.-O., Raehm L., Mannose-functionalized mesoporous silica nanoparticles for efficient two-photon photodynamic therapy of solid tumors, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, p. 11425.
- [28] Chen G., Qiu H., Prasad P.N., Chen X., Upconversion nanoparticles: design, nanochemistry, and applications in theranostics, *Chem. Rev.*, **2014**, 114, p. 5161.
- [29] Zhang P., Steelant W., Kumar M., Scholfield M., Versatil photosensitizers for photodynamic therapy at infrared excitation, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, p. 4526.
- [30] Muhammad I.N., Gnanasammandhan M.K., Zhang J., Ho P.C., Mahendran R., Zhang Y., *In vivo* photodynamic therapy using upconversion nanoparticles as remote-controlled nanostructures, *Nature Medicine*, **2012**, 18, p. 1580.
- [31] Chen W., Zhang J., Using nanoparticles to enable simultaneous radiation and photodynamic therapies for cancer treatment, *J. Nanosci. Nanotechnol.*, **2006**, 6, p. 1159.
- [32] Bulin A.L., Truillet C., Chouikrat R., Lux F., Frochot C., Amans D., Ledoux G., Tillement O., Perriat P., Barberi-Heyob M., Dujardin C., X-ray induced singlet oxygen activation with nanoscintillator coupled porphyrins, *J. Phys. Chem. C*, **2013**, 117, p. 21583.



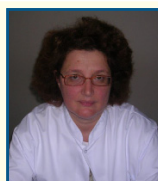
C. Frochot



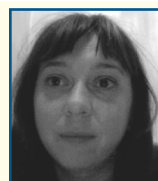
M. Barberi-Heyob



M. Blanchard-Desce



L. Bolotine



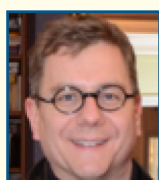
S. Bonneau



C. Mauriello Jimenez



J.-O. Durand



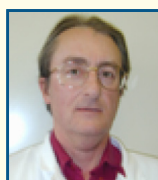
H.P. Lassalle



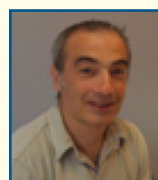
G. Lemercier



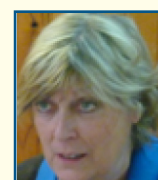
S. Mordon



P. Maillard



V. Sol



C. Vever-Bizet



P. Vicendo

Céline Frochot est directrice de recherche CNRS au LRGP UMR 7274 CNRS/Université de Lorraine¹.

Muriel Barberi-Heyob est professeur au Centre de recherche en automatique de Nancy (CRAN) UMR 7039 CNRS/Université de Lorraine².

Mireille Blanchard-Desce est directrice de recherche CNRS à l'ISLM de l'Université de Bordeaux³.

Lina Bolotine est maître de conférence et praticien hospitalier, et **Henri-Pierre Lassalle**, maître de conférences, au CRAN UMR 7039 CNRS/Université de Lorraine⁴.

Stéphanie Bonneau est maître de conférences et **Christine Vever-Bizet**, chargée de recherche CNRS, au Laboratoire Jean Perrin, UMR 8237 UPMC/CNRS, Paris⁵.

Chiara Mauriello Jimenez est doctorante et **Jean-Olivier Durand**, directeur de recherche CNRS, au Laboratoire de Chimie moléculaire et organisation du solide, UMR 5253, Institut Charles Gerhardt Montpellier (ICGM), Université de Montpellier 2⁶.

Gilles Lemercier est professeur à l'Institut de Chimie moléculaire de Reims, UMR 7312 CNRS/ICMR⁷.

Serge Mordon est directeur de recherche Inserm et directeur de l'unité Inserm 1189 « ONCO-THAI » au CHRU de Lille⁸.

Philippe Maillard est directeur de recherche CNRS à l'Unité CMIB, UMR 9187-U1196 CNRS, Institut Curie-Recherche, Orsay⁹.

Vincent Sol est professeur au Laboratoire de chimie des substances naturelles, EA 1069, Département de chimie, Faculté des sciences et techniques de Limoges¹⁰.

Patricia Vicendo est directrice de recherche CNRS à l'IMRCP, UMR 5623 CNRS/UPS, Université Paul Sabatier, Toulouse¹¹.

¹ LRGP, UMR 7274 CNRS/Université de Lorraine, ENSIC, 1 rue Grandville, F-54000 Nancy. Courriel : celine.frochot@univ-lorraine.fr

² CRAN UMR 7039 CNRS, Université de Lorraine, Site CRAN, Faculté de médecine, 9 avenue de la Forêt de Haye, BP 184, F-54505 Vandœuvre-lès-Nancy.

Courriel : muriel.barberi@univ-lorraine.fr

³ ISLM, Bât. A12, 351 cours de la Libération, F-33405 Talence Cedex. Courriel : mireille.blanchard-desce@u-bordeaux1.fr

⁴ CRAN UMR 7039 CNRS/Université de Lorraine, Institut de Cancérologie de Lorraine, 6 avenue de Bourgogne, CS 30519, F-54519 Vandœuvre-lès-Nancy.

Courriels : lina.bolotine@univ-lorraine.fr; henri-pierre.lassalle@univ-lorraine.fr

⁵ Laboratoire Jean Perrin, UMR 8237 UPMC/CNRS, Université Pierre et Marie Curie, 4 place Jussieu, Case Courriel 114, F-75252 Paris Cedex 5.

Courriels : stephanie.bonneau@upmc.fr; christine.vever-bizet@upmc.fr

⁶ Chimie Moléculaire et Organisation du Solide, UMR 5253 cc 1701, Institut Charles Gerhardt Montpellier (ICGM), Université de Montpellier 2, Place Eugène Bataillon, F-34095 Montpellier

Cedex 05. Courriels : chiara.mauriello-jimenez@etud.univ-montp2.fr; durand@univ-montp2.fr

⁷ Institut de Chimie Moléculaire de Reims, UMR 7312 CNRS/ICMR, CP 44, UFR des Sciences exactes et naturelles, BP 1039, F-51687 Reims Cedex 2.

Courriel : gilles.lemercier@univ-reims.fr

⁸ INSERM U1189, ONCO-THAI, 1 avenue Oscar Lambret, F-59037 Lille Cedex. Courriel : serge.mordon@inserm.fr

⁹ Unité CMIB, UMR 9187-U1196 CNRS, Institut Curie-Recherche, Bât. 112, Rue H. Becquerel, Centre Universitaire, F-91405 Orsay.

Courriel : philippe.maillard@curie.fr

¹⁰ Laboratoire de Chimie des substances naturelles, EA 1069, Université de Limoges, Département de Chimie, Faculté des sciences et techniques, 123 avenue Albert Thomas, F-87060 Limoges

Cedex. Courriel : Vincent.Sol@unilim.fr

¹¹ IMRCP, UMR 5623 CNRS/UPS, Université Paul Sabatier, 118 route de Narbonne, F-31062 Toulouse. Courriel : vicendo@chimie.ups-tlse.fr