

Antimicrobial photodynamic therapy (PDT)

Fenga Franklin Marshall

Department De Physique, Universite de Yaounde 1

`franklin.fenga@facsciences-uy1.cm`

August 6, 2024

abstract

La thérapie photodynamique Antimicrobienne (PDT) a des origines anciennes, remontant à la Grèce antique, l'Égypte et l'Inde, mais elle a été redécouverte au début du XXe siècle par Niels Finsen. La PDT moderne a été cliniquement testée par Thomas Dougherty en 1978, et approuvée par la FDA en 1999 pour traiter les lésions cutanées précancéreuses. La PDT repose sur trois éléments : la lumière, un photosensibilisateur et l'oxygène. Le photosensibilisateur, après irradiation, subit des transitions énergétiques, produisant des espèces réactives d'oxygène qui endommagent les cellules microbiennes. Les sources lumineuses utilisées incluent les lasers et les LED, avec des longueurs d'onde spécifiques pour activer les photosensibilisateurs. Les photosensibilisateurs efficaces sont souvent cationiques, comme le bleu de méthylène. La PDT présente des avantages comme l'efficacité contre les microbes résistants et la sélectivité, mais elle a des limites,

notamment la pénétration limitée de la lumière et le coût élevé. La PDT est utilisée en médecine bucco-dentaire, dermatologie, décontamination environnementale et traitement des infections résistantes. Des recherches sont en cours pour développer de nouveaux photosensibilisateurs et combinaisons thérapeutiques.

Introduction

La thérapie photodynamique Antimicrobienne (PDT) est une approche innovante qui utilise la lumière pour traiter diverses affections, notamment les infections microbiennes. La PDT a des origines anciennes, mais elle a été redécouverte au début du XXe siècle par Niels Finsen, qui a démontré son efficacité dans le traitement des maladies cutanées tuberculeuses. La PDT moderne repose sur l'activation d'un photosensibilisateur par une lumière spécifique, produisant des espèces réactives de l'oxygène qui détruisent les microbes. La PDT, en partic-

ulier, cible les bactéries multirésistantes, les virus et les champignons, offrant une alternative prometteuse aux antibiotiques traditionnels.

1 Perspective historique de la thérapie photodynamique

L'origine de la photothérapie en tant que thérapie en médecine et en chirurgie remonte à l'Antiquité jusqu'à nos jours. La photothérapie a commencé dans la Grèce antique, en Égypte et en Inde, mais a disparu pendant de nombreux siècles, n'étant redécouverte par la civilisation occidentale qu'au début du XXe siècle.[1] L'utilisation de la thérapie photodynamique contemporaine a été signalée pour la première fois par le médecin danois Niels Finsen. Il a démontré avec succès la thérapie photodynamique en utilisant la lumière filtrée par la chaleur d'une lampe à arc au carbone (la lampe Finsen) dans le traitement d'une maladie tuberculeuse de la peau connue sous le nom de lupus vulgaire.[1]

Le concept de mort cellulaire induite par l'interaction de la lumière et des produits chimiques a été signalé pour la première fois par Osar Raab, un étudiant en médecine travaillant avec le professeur Herman Von Tappeiner à Munich. Au cours de son étude sur les effets de l'acridine sur les cultures de paramécies, il a découvert que la combinaison de rouge d'acridine et de lumière avait un effet mortel sur les infusoires, une espèce

de paramécies.[2] Des travaux ultérieurs dans le laboratoire de Von Tappeiner ont inventé le terme action photodynamique et ont montré que l'oxygène était essentiel. Beaucoup plus tard, Thomas Dougherty et ses collègues de l'institut du cancer Roswell Park, à Buffalo, dans l'État de New York, ont testé cliniquement la PDT. En 1978, ils ont publié des résultats frappants dans lesquels ils ont traité 113 tumeurs malignes cutanées ou sous-cutanées et ont observé une résolution totale ou partielle de 111 tumeurs. Le photosensibilisateur actif utilisé dans cet essai clinique de PDT s'appelait Hematoporphyrin Derivative. C'est John Toth qui l'a rebaptisé PDT.[3]

La PDT a été approuvée par la Food and Drug Administration en 1999 pour traiter les lésions cutanées précancéreuses du visage ou du cuir chevelu.[4] La PDT est apparue ces dernières années comme une nouvelle option thérapeutique non invasive.

2 Mécanisme d'action de la PDT

La thérapie photodynamique comprend trois éléments : la lumière, un photosensibilisateur et l'oxygène. Le photosensibilisateur est administré au patient et, après irradiation avec une lumière d'une longueur d'onde spécifique, le photosensibilisateur subit une transition d'un état fondamental de faible énergie vers un état singulet excité. Par la suite, le photosensibilisateur peut revenir à son état fondamental avec l'émission de fluo-

rescence ou peut subir une transition vers un état triplet à plus haute énergie.[5] Le photosensibilisateur à l'état triplet peut réagir avec les biomolécules selon deux voies différentes : type I et II.[6]

La réaction de type I implique des réactions de transfert d'électrons entre l'état excité du photosensibilisateur et une molécule de substrat organique des cellules, produisant des radicaux libres. Ces espèces de radicaux libres sont généralement très réactives et interagissent avec l'oxygène moléculaire endogène pour produire des espèces d'oxygène hautement réactives, telles que le superoxyde, les radicaux hydroxyles et le peroxyde d'hydrogène, qui sont nocifs pour l'intégrité de la membrane cellulaire, provoquant des dommages biologiques irréparables.[7]

Dans la réaction de type II, le photosensibilisateur à l'état triplet réagit avec l'oxygène pour produire un état d'oxygène électroniquement excité et hautement réactif, connu sous le nom d'oxygène singulet (1O_2) qui peut interagir avec un grand nombre de substrats biologiques, induisant des dommages oxydatifs sur la membrane cellulaire et la paroi cellulaire. Les micro-organismes tués par l'oxygène singulet comprennent les virus, les bactéries et les champignons. L'oxygène singulet a une courte durée de vie dans les systèmes biologiques et un rayon d'action très court (0,02 m). Par conséquent, la réaction se déroule dans un espace limité, ce qui conduit à une réponse localisée ; la rendant ainsi idéale pour une application à des sites localisés sans affecter les cellules ou les organes distants. Ainsi, la réaction de type II est acceptée comme la principale voie de lésion cel-

lulaire microbienne.[7,8]

3 Source de lumière

La PDT nécessite une source de lumière pour activer le photosensibilisateur par exposition à une lumière visible de faible puissance à une longueur d'onde spécifique. La plupart des photosensibilisateurs sont activés par la lumière rouge entre 630 et 700 nm, ce qui correspond à une profondeur de pénétration de la lumière de 0,5 cm à 1,5 cm.[9,10] Cela limite la profondeur de la nécrose. La dose totale de lumière, les débits de dose et la profondeur de destruction varient en fonction de chaque tissu traité et du photosensibilisateur utilisé.[10,11] Actuellement, les sources lumineuses utilisées en thérapie photodynamique sont celles des lasers hélium-néon (633 nm), des lasers à diode gallium-aluminium-arséniure (630-690, 830 ou 906 nm) et du laser argon (488-514 nm), dont la longueur d'onde va de la lumière visible au bleu des lasers argon, ou du rouge du laser hélium-néon à la zone infrarouge des lasers à diode.[12,13] Récemment, des sources lumineuses non laser, telles que les diodes électroluminescentes (LED), ont été utilisées comme nouveaux activateurs de lumière dans la PDT. Les dispositifs LED sont plus compacts, portables et rentables par rapport aux lasers traditionnels.[14]

4 Photosensibilisateurs

L' action photodynamique repose sur l'absorption du rayonnement électromagnétique par le composé photosensibilisant et la conversion de cette énergie en réactions chimiques redox ou transfert vers l'oxygène à l'état fondamental, produisant l'espèce hautement oxydante, l'oxygène singulet . [15] Par conséquent, le photosensibilisateur peut être considéré comme un photocatalyseur , mais il est également vrai que le sensibilisateur interagit directement avec des fragments cibles tels que des microbes pour établir, par exemple, un ciblage moléculaire. Cela explique pourquoi tous les photosensibilisateurs ne sont pas utiles comme photoantimicrobiens. [16]

Les molécules photosensibilisantes les plus efficaces portent une charge positive (cationique). [16] Cela favorise l'attraction électrostatique avec les groupes chargés négativement présents sur les surfaces des cellules microbiennes (par exemple, phosphate , carboxylate , sulfate), garantissant ainsi que pendant l'éclairage, la production d' espèces réactives de l'oxygène se produit en contact étroit avec la population cellulaire ciblée. Par conséquent, les photosensibilisateurs chargés négativement sont moins efficaces, en particulier contre les bactéries Gram-négatives l cellules qui portent un potentiel zêta fortement négatif . [17]

Le photosensibilisateur le plus largement utilisé dans la pratique clinique est le dérivé de la phénothiazine , le bleu de méthylène , qui porte une charge +1. [18] Le bleu

de méthylène est également privilégié en raison de sa longue histoire d'utilisation sûre chez les patients, à la fois dans la coloration chirurgicale et le traitement systémique de la méthémoglobinémie . [19] De nombreux autres photosensibilisateurs ont été suggérés, issus de diverses classes chimiques, telles que les porphyrines , les phtalocyanines et les xanthènes , mais l'exigence de nature cationique et de sécurité prouvée pour l'utilisation humaine/animale représente un obstacle important au développement de nouvelles entités chimiques. [20]

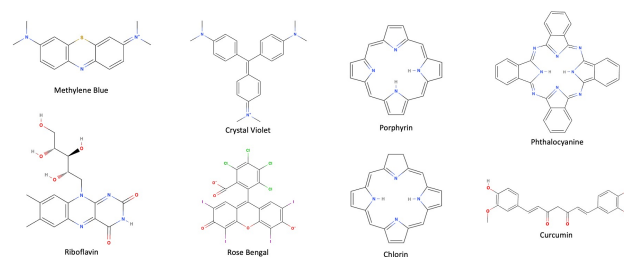


Figure 1: Structures moléculaires les plus souvent utilisées comme photosensibilisateurs pour la thérapie photodynamique antimicrobienne.

5 Avantages et limites de la PDT

5.1 Avantages

Efficacité contre les microbes résistants: la PDT est efficace contre un large éventail de microbes, y compris les bactéries, les virus et les champignons. Elle est particulièrement utile contre les bactéries

multirésistantes, telles que *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM). Contrairement aux antibiotiques, la aPDT ne semble pas induire de mécanismes de résistance par les bactéries.[21]

Sélectivité et sécurité: la PDT est hautement sélective, car elle cible spécifiquement les cellules infectées sans endommager les tissus sains environnants. La lumière utilisée pour activer le photosensibilisateur n'est pas nocive en elle-même, et le photosensibilisateur sans lumière n'est pas toxique. Cette méthode est bien tolérée par les patients et présente peu d'effets secondaires à court et à long terme.[22]

Applications variées: la PDT est utilisée dans divers domaines médicaux, notamment en médecine bucco-dentaire pour traiter les infections bactériennes, virales et fongiques. Elle est également employée en dermatologie pour traiter les infections cutanées et les plaies. En plus de son rôle thérapeutique, la PDT peut être utilisée pour le diagnostic photodynamique de la transformation maligne des lésions buccales.[23]

Action rapide: la PDT a une action rapide et peut détruire les microbes en quelques minutes. Cela permet de réduire rapidement la charge microbienne et de prévenir la propagation des infections.[21]

5.2 Limites

Pénétration limitée de la lumière: l'une des principales limites de la PDT est la pénétration limitée de la lumière dans les tissus. La lumière utilisée pour activer le photosensibilisateur ne peut pas pénétrer

profondément dans les tissus, ce qui limite l'efficacité de la aPDT pour traiter les infections profondes. Des recherches sont en cours pour développer de nouvelles sources de lumière, telles que les rayons X, qui pourraient pénétrer plus profondément dans les tissus.[21]

Disponibilité et coût: bien que la PDT soit une méthode prometteuse, elle n'est pas encore largement disponible dans tous les établissements de santé. De plus, le coût des équipements et des photosensibilisateurs peut être élevé, ce qui limite son accessibilité pour certains patients.[22]

Effets secondaires potentiels: bien que la PDT soit généralement bien tolérée, certains patients peuvent ressentir des effets secondaires temporaires, tels que des sensations de chaleur ou de brûlure pendant le traitement. Ces effets peuvent être atténués par l'application d'air froid ou de vaporisation d'eau.[24]

Sélection du photosensibilisateur: le choix du photosensibilisateur est crucial pour l'efficacité de la aPDT. Tous les photosensibilisateurs ne sont pas également efficaces contre tous les types de microbes, et certains peuvent avoir des effets secondaires indésirables¹. Des recherches sont en cours pour développer de nouveaux photosensibilisateurs plus efficaces et mieux tolérés.[21]

Nécessité d'une source de lumière appropriée: la PDT nécessite une source de lumière spécifique pour activer le photosensibilisateur. Cela peut poser des défis logistiques, notamment dans les environnements où l'accès à des équipements de lumière spécialisés est limité.[21]

6 Application de la thérapie photodynamique

6.1 Applications en Médecine Bucco-Dentaire

La PDT est largement utilisée en médecine bucco-dentaire pour traiter diverses infections:

Infections bactériennes: la PDT est efficace contre les bactéries responsables de la carie dentaire et des maladies parodontales. Elle peut être utilisée comme traitement complémentaire après un détartrage et un surfaçage radiculaire pour éliminer les bactéries résiduelles.[25]

Infections virales et fongiques : la PDT est également utilisée pour traiter les infections virales comme l'herpès labial et les infections fongiques comme la candidose buccale.

Diagnostic photodynamique: en plus de son rôle thérapeutique, la PDT peut être utilisée pour le diagnostic photodynamique de la transformation maligne des lésions buccales.[25]

6.2 Applications en Dermatologie

La PDT est également utilisée pour traiter les infections cutanées et les plaies :

Infections bactériennes de la peau: la PDT est efficace contre les infections cutanées causées par des bactéries multirésistantes, telles que *Staphylococcus aureus* résistant à

la méthicilline (SARM).[26]

Traitement des plaies: la PDT peut être utilisée pour désinfecter les plaies chroniques et prévenir les infections. Elle est particulièrement utile pour les patients souffrant de plaies diabétiques.[26]

Acné: la PDT est utilisée pour traiter l'acné en ciblant les bactéries responsables de cette condition, réduisant ainsi l'inflammation et les lésions cutanées.[26]

environnements hospitaliers:

La PDT peut être utilisée pour désinfecter les surfaces et les équipements médicaux, réduisant ainsi le risque d'infections nosocomiales. La PDT peut également être utilisée pour désinfecter l'eau et l'air, offrant une solution potentielle pour la purification de l'eau et la désinfection de l'air dans les hôpitaux et autres environnements sensibles.[27]

6.3 Traitement des Infections Résistantes

Avec l'augmentation des infections causées par des bactéries multirésistantes, la PDT est considérée comme une alternative prometteuse aux antibiotiques traditionnels:

Action rapide: la PDT a une action rapide et peut détruire les microbes en quelques minutes.

Pas de résistance: contrairement aux antibiotiques, la PDT ne semble pas induire de mécanismes de résistance par les bactéries.[26]

Large spectre: la PDT est efficace con-

tre un large spectre de microbes, y compris les bactéries, les virus et les champignons.[26]

6.4 Applications en Recherche

Des recherches sont en cours pour optimiser la aPDT et développer de nouvelles applications:

Nouveaux photosensibilisateurs: les chercheurs travaillent sur le développement de nouveaux photosensibilisateurs qui sont plus efficaces et sélectifs contre les cellules microbiennes.[26]

Combinaisons thérapeutiques: la aPDT est également étudiée en combinaison avec d'autres traitements, tels que les antibiotiques, pour améliorer son efficacité.[26]

Applications vétérinaires: la PDT est également explorée pour le traitement des infections chez les animaux, offrant une alternative aux antibiotiques vétérinaires.[26]

7 Conclusion

La thérapie photodynamique antimicrobienne (PDT) représente une avancée significative dans le traitement des infections résistantes aux antibiotiques. Grâce à l'utilisation combinée de la lumière, d'un photosensibilisateur et de l'oxygène, la PDT offre une méthode efficace et sélective pour cibler et détruire divers microbes, y compris les bactéries, les virus et les champignons. Bien que la pénétration limitée de la lumière et les coûts élevés soient des défis, les avantages

tels que l'absence de résistance microbienne et l'application rapide en font une option thérapeutique prometteuse. Des recherches continues visent à améliorer cette technologie et à développer de nouveaux photosensibilisateurs pour élargir ses applications cliniques et environnementales.

References

- [1] Deniell MD, Hill JS. A history of Photodynamic therapy Aust N Z J Surg. 1991;61:340–8
- [2] Raab O. The effect of fluorescent agents on infusoria (in German) Z Biol. 1900;39:524–6
- [3] Dougherlg TJ, Marcus SL. Photodynamic therapy Eur J Cancer. 1992;28:1734–42
- [4] Lui H, Anderson RR. Photodynamic therapy in dermatology: Shedding a different light on Skin disease Arch Dermatol. 1992;128:1631–6
- [5] Ochsner M. Photodynamic therapy in squamous cell carcinoma J Photochem Photobiol B. 2001;52:42–8
- [6] Foote CS. Definition of type I and type II photosensitized oxidation Photochem Photobiol. 1991;54:659
- [7] Sharman WM, Allen CM, Van Lier JE. Photodynamic therapeutics: Basic principles and clinical applications Drug Discov Today. 1999;4:507–17

- [8] Moan J, Berg K. The photodegradation of porphyrins in cells can be used to estimate the lifetime of singlet oxygen *Photochem Photobiol.* 1991;53:549–53
- [9] Salva KA. Photodynamic therapy: Unapproved uses, dosages or indications *Clin Dermatol.* 2002;20:571–81
- [10] Grant WE, Hopper C, Speight PM, Bown SG. Photodynamic therapy, an effective, but non-selective treatment for superficial cancers of the oral cavity *Int J Cancer.* 1997;71:937–42
- [11] Biel MA. Photodynamic therapy in head and neck cancer *Curr Oncol Rep.* 2002;4:87–96
- [12] Juzeniene A, Juzenas P, Ma LW, Iani V, Moan J. Effectiveness of different light Sources for 5 - aminolevulinic acid photodynamic therapy *Lasers Med Sci.* 2004;19:139–49
- [13] Dobson J, Wilson M. Sensitization of oral bacteria in biofilms to killing by light from a low- power laser *Arch Oral Biol.* 1992;37:883–7
- [14] Takasaki AA, Aoki A, Mizutani K, Schwarz F, Sculean A, Wang CY, et al Application of antimicrobial photodynamic therapy in periodontal and peri-implant diseases *Periodontol* 2000. 2009;51:109–40
- [15] Baptista, Maurício S.; Cadet, Jean; Di Mascio, Paolo; Ghogare, Ashwini A.; Greer, Alexander; Hamblin, Michael R.; Lorente, Carolina; Nunez, Silvia Cristina; Ribeiro, Martha Simões; Thomas, Andrés H.; Vignoni, Mariana; Yoshimura, Tania Mateus (2017).
- [16] Wainwright, M (1998-07-01). Chimiothérapie antimicrobienne photodynamique (PACT) .*Journal of Antibiotic Chemotherapy.*42(1): 13–28.doi: 10.1093/jac/42.1.13.
- [17] Hamblin, Michael R.; Hasan, Tayyaba (2004). Thérapie photodynamique : une nouvelle approche antimicrobienne des maladies infectieuses ? .*Photochemical Photobiological Sciences.*3(5) : 436–450.
- [18] Wainwright, Mark (2018). Photoantimicrobiens synthétiques à petites molécules : une approche réaliste . *Sciences photochimiques et photobiologiques.*
- [19] Ginimuge, Prashant R; Jyothi, SD (2010). Bleu de méthylène : revisité . *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology* . 26 (4) : 517–520.
- [20] Wainwright, Mark ; Maisch, Tim ; Nonell, Santi ; Plaetzer, Kristjan ; Almeida, Adelaide ; Tegos, George P ; Hamblin, Michael R (2017). Photoantimicrobiens : avons-nous peur de la lumière ? .*The Lancet Infectious Diseases.*17(2) : e49–e55.
- [21] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Th>
- [22] <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2007-lyon/la-therapie-photodynamique/>

- [23] <https://www.sfdermato.org/upload/fiche/pdt-conventionnelle.pdf>
- [24] https://new.societechimiquedefrance.fr/wp-content/uploads/2019/12/2015-397-398-juin-juillet-p46-frochot_hd.pdf
- [25] <https://culturesciences.chimie.ens.fr/thematiques/chimie-physique/photochimie/la-therapie-photo-dynamique-pdt>
- [26] <https://bing.com/search?q=applications+de+la+th>
- [27] <https://new.societechimiquedefrance.fr/wp-content/uploads/2019/12/2015-397-398-juin-juillet-p46-frochothd.pdf>