

FONDATION RENE TOURAINE
Fondation Européenne pour la Dermatologie
HOPITAL SAINT LOUIS
Pavillon Bazin 75010 PARIS

DEFINITION ET PRINCIPE DE LA CHROMOTHERAPIE (PDT ou LED)

La photothérapie dynamique repose sur l'utilisation combinée d'une substance photosensibilisante et d'une irradiation lumineuse appropriée et pénétrant bien les tissus. La substance photosensibilisante est destinée à se concentrer le plus électivement possible dans les tissus à traiter. L'irradiation déclenche ensuite une réaction photodynamique qui va provoquer un stress oxydatif entraînant la mort cellulaire. D'autres effets sont observés sur les vaisseaux sanguins et sur la réponse immunitaire et participent à la destruction de la lésion.

La substance photosensibilisante peut être administrée soit par voie intraveineuse avec un risque de photosensibilité prolongée sur plusieurs semaines, nécessitant alors des précautions importantes de photoprotection, soit par voie topique [2], cette dernière voie étant particulièrement adaptée pour traiter les lésions cutanées, évitant ainsi les risques de photosensibilisation.

Les applications en recherche thérapeutique médicale ont d'abord été développées dans le domaine de la cancérologie, plus précisément pour le traitement des cancers pulmonaires, œsophagiens, coliques, du tractus uro-génital, de l'œil et du cerveau, puis plus récemment de la peau. La PDT est largement utilisée en dermatologie Europe Des guidelines sur son utilisation en dermato cancérologie ont été récemment publiées [1].

Les indications de la photothérapie dynamique dépassent largement le domaine de la cancérologie puisqu'elles s'étendent aux maladies vasculaires (athérosclérose), infectieuses (verrues) et inflammatoires chroniques (psoriasis). Elle pourrait également avoir un avenir en médecine esthétique, plus particulièrement dans le domaine de la photoréjuvenation.

SUBSTANCES PHOTOSENSIBILISANTES

Plusieurs exigences sont requises. Il faut que la substance soit pure, non toxique, qu'elle pénètre sélectivement dans le tissu malade et dans un délai optimal après la prise ou l'application du produit. Elle doit pouvoir être excitée par des sources lumineuses pénétrant bien les tissus. Une longueur d'onde de 630 nm pénètre à 5 mm de profondeur alors que les longueurs d'ondes entre 700 et 800 nm peuvent aller jusqu'à 2 cm. Au-delà de 850 nm, la réaction photodynamique ne serait pas assez puissante. Il faut également que la substance génère de nombreux réactifs oxygénés après l'irradiation pour optimiser la destruction tissulaire. La pénétration sélective des substances dans le tissu tumoral est favorisée par l'augmentation de la vascularisation habituelle des lésions, leur forte activité mitochondriale, des taux de récepteurs LDL élevés, un drainage lymphatique plus faible piégeant les substances et un pH bas du liquide interstitiel qui augmente leur pénétration dans le tissu tumoral.

Parmi les avancées dans le domaine de la photothérapie dynamique figure l'utilisation des porphyrines ou de leurs précurseurs comme substances photosensibilisantes. La première à avoir été développée est l'hématoporphyrine (HDP) ou Photofrin®. Son utilisation en routine a été autorisée pour la première fois en 1993 au Canada pour le traitement des cancers de la vessie, puis depuis 1995 aux États-Unis pour le traitement des formes avancées de cancers de l'œsophage. Actuellement, de nombreux pays l'ont autorisé. En France, le Photofrin® est autorisé depuis 1996 pour le traitement des cancers du poumon et de l'œsophage.

Le spectre d'absorption des porphyrines montre plusieurs pics, dont un plus faible est situé entre 630 et 635 nm, correspondant à la lumière rouge qui pénètre bien les tissus et qui est utilisée en photothérapie dynamique.

L'utilisation d'un précurseur des porphyrines : l'acide δ -aminolévulinique (ALA) a été proposée, en particulier en topique. En effet, après l'application externe d'acide δ -aminolévulinique, il y a accumulation dans le tissu de protoporphyrine de type IX qui est le produit photosensibilisant. L'utilisation d'acide δ -aminolévulinique topique a été proposée pour la première fois par Kennedy et Pottier en 1990 [2]. La pénétration du produit à travers la barrière cutanée est aidée par un pansement occlusif. La concentration d'acide δ -aminolévulinique est habituellement de 20 p. 100. La préparation doit être faite extemporanément. Le temps optimal d'application serait entre 3 et 6 heures. L'irradiation se fait au mieux à une longueur d'onde de 630 à 635 nm à l'aide d'une source polychromatique (lampe halogène) ou d'une lumière monochromatique type laser. Un dérivé méthyl ester d'acide δ -aminolévulinique ayant une plus grande sélectivité et pénétrant mieux a été développé. Ce produit (Metvixia®) a récemment obtenu l'AMM en France (Mal PDT).

L'avantage majeur de la PDT topique est de permettre de guérir sans cicatrice ce qui est un gros progrès pour les carcinomes cutanés superficiels multiples comme les sCBC qui sont considérés comme des lésions de très bon

pronostic. Avant l'arrivée de ce type de méthode alternative, les patients étaient certes guéris mais au prix de séquelles cicatricielles non négligeables alors qu'il s'agit de lésions à très faible potentiel évolutif. Dans tous les cas les patients, quel que soit la technique employée pour les traiter, doivent être suivis régulièrement étant donné la fréquence des récurrences et/ ou de lésions multiples. En cas d'échec de la PDT, le recours à la chirurgie reste bien entendu toujours possible sans perte de chance pour le patient.

Un autre avantage de la technique est de pouvoir traiter de larges surfaces en une seule séance ce qui n'est pas réalisable avec la majorité des autres traitements disponibles.

Enfin cette technique est réalisée par le praticien et ne nécessite pas de compétence particulière, simplement il faut l'équipement adapté. Des cycles de formation européens ont lieu chaque année pour ceux qui veulent se former en une journée à la technique.

IRRADIATION

On a vu que l'irradiation peut se faire soit par une lumière polychromatique, soit par laser. La possibilité de l'utilisation de laser dans la photothérapie dynamique a permis d'étendre son utilisation à n'importe quelle partie du corps par endoscopie. Le prix des lasers conventionnels reste encore élevé, mais le développement de diodes lasers portables devrait permettre d'envisager l'utilisation de cette alternative thérapeutique en pratique de ville. Les doses utilisées dans les séries, en particulier pour la photothérapie dynamique topique en dermatologie varient de 30 à 540 mJ/cm² en fonction des produits utilisés, de l'intensité des lampes et des protocoles. Avec la lampe diode Aktelite qui couvre une surface de 20cm², la dose d'irradiation est de 37 J/cm².

Cette illumination peut induire des phénomènes douloureux, très patient-dépendant, et le plus souvent facilement maîtrisés par divers moyens comme la prise d'antalgique avant l'illumination, la vaporisation d'eau fraîche ou de vapeur azotée, l'utilisation d'un ventilateur, la distraction du patient pendant l'illumination afin de le détourner de sa sensation douloureuse. L'illumination va provoquer la réaction phototoxique qui aboutit à la destruction de la lésion. Celle-ci se manifeste en quelques jours après une phase oedémateuse discrète post-illumination, avec l'apparition d'une croûte qui dure quelques jours.

APPLICATION DE LA PHOTOTHÉRAPIE DYNAMIQUE EN DERMATOLOGIE

- **Cancérologie** : l'indication majeure de la photothérapie dynamique topique ou systémique est le traitement des carcinomes cutanés. Les résultats actuellement connus tendent à montrer l'indication à retenir en cancérologie cutanée est le traitement des carcinomes cutanés superficiels volontiers multiples et/ou leurs précurseurs : *kératoses actiniques*, maladie de Bowen, carcinomes basocellulaires superficiels. Dans les kératoses actiniques, plusieurs études de phase III randomisées surtout avec le MAL PDT mais aussi quelques unes avec l'ALA ont montré que la PDT était un traitement très efficace et pouvait être considérée comme une alternative de première intention surtout en cas de lésions multiples. Son avantage par rapport aux autres traitements est une efficacité comparable ou supérieure après un ou deux cycles de traitement comparé à des applications prolongées de traitements topiques (type imiquimod, ou 5FU). Dans la maladie de Bowen plusieurs études randomisées et comparatives utilisant l'ALA et le MAL ont été publiées. Ces études ont montré une efficacité à 3 mois > 90 p. 100 dans la majorité des cas. Les études à long terme sont plus limitées mais retrouvent un taux de récurrence à 5 ans de 17 p. 100 pour la PDT contre 34 p. 100 pour la cryothérapie, 19 p. 100 pour le curetage, 14 p. 100 pour le 5FU, 6 p. 100 pour la radiothérapie et 5 p. 100 pour la chirurgie. Ces résultats sont très encourageants et place la PDT comme une alternative de choix pour les maladies de Bowen en particulier localisées sur des zones où la cicatrisation est plus délicate (sujets âgés, jambes par exemple). Les carcinomes basocellulaires superficiels (sCBC) sont également une bonne indication [1,3]. Les CBCs primitifs en dehors de la zone H de la face sont considérés comme des tumeurs de bon pronostic. Ils sont volontiers situés sur le tronc de sujets jeunes et sont multiples. De ce fait l'indication de la PDT est particulièrement attractive dans cette indication. De nombreuses études de phase III ont étudié l'intérêt de la PDT pour le traitement des sCBC. Ces études ont montré une efficacité globale autour de 80 p. 100 quel que soit la taille de la lésion et pour certaines après au moins 5 ans d'évolution. Pour les sCBC de petite taille (< ou = à 1 cm de diamètre), un taux de récurrence de 6 p. 100 à 3 ans a été montré ce qui est tout à fait comparable à la chirurgie. Dans tous les cas les résultats cosmétiques étaient jugés supérieurs aux techniques conventionnelles soulignant l'intérêt de la PDT dans cette indication. Il est important de noter que le pronostic des récurrences de ce type de lésions superficielles n'est pas du tout comparable à celui de lésions infiltrantes ou sclérodermiformes et permet donc d'envisager l'état cicatriciel comme un critère de choix de traitement important..

En ce qui concerne les carcinomes basocellulaires nodulaires, le taux d'efficacité de la photothérapie dynamique a été récemment évalué et montre un taux de récurrence à 5 ans est de 14 p. 100 avec la PDT comparé à 2 p. 100 avec la chirurgie mais là encore avec un avantage cosmétique très supérieur [4].

Les carcinomes spinocellulaires invasifs, qui ont un pronostic beaucoup plus redoutable, ne doivent pas être traités par photothérapie dynamique dans l'état actuel des capacités de cette technique.

La photothérapie dynamique ne semble pas avoir d'avenir dans la prise en charge des mélanomes cutanés (primitifs ou

métastatiques) en raison non seulement la gravité de la lésion qui nécessite un geste plus complet d'emblée, mais aussi de sa pigmentation qui s'oppose à une bonne pénétration de la lumière. De même, la prise en charge des métastases cutanées en général par photothérapie dynamique s'est montrée décevante.

Des résultats encourageants ont été rapportés pour le traitement du sarcome de Kaposi ou du mycosis fongoïde, mais demandent à être confirmés.

Un autre champ d'application de la photothérapie dynamique topique en cancérologie est l'appréciation des marges tumorales avant exérèse, qui sont parfois difficiles à évaluer. Cela a été illustré dans le cas de maladie de Paget vulvaire et pourrait s'étendre à d'autres situations. Son application en tant que traitement adjuvant, après exérèse au bloc opératoire, pourrait faire l'objet d'une évaluation pour les tumeurs à haut potentiel de récurrence.

Ainsi la photothérapie dynamique doit-elle être considérée comme une alternative intéressante dans la prise en charge des carcinomes superficiels multiples de type kératose actinique, maladie de Bowen ou carcinomes basocellulaires superficiels ou nodulaires de petite taille.

- Dermatoses inflammatoires, *en particulier le psoriasis et l'acné*: plusieurs essais ont été conduits, utilisant la photothérapie dynamique par voie topique ou intraveineuse. Il semblerait que la photothérapie dynamique puisse trouver sa place dans l'arsenal thérapeutique de cette pathologie. Son intérêt résiderait surtout dans la démonstration, par rapport à la photothérapie conventionnelle, d'un effet plus prolongé qui diminuerait le nombre de séances et de l'absence d'effet mutagène à long terme, mais cela reste à prouver. L'utilisation de la PDT dans l'acné combinant l'utilisation d'un photosensibilisant (ALA) et la lumière bleue repose sur l'action anti-bactérienne de la PDT. Celle-ci est liée à la production de porphyrines par *Propionibacterium acnes*. La PDT a été utilisée également avec succès dans certains cas de maladie de Hailey Hailey.

- Affections virales : actuellement, la photothérapie dynamique est considérée comme une méthode intéressante de stérilisation du sang vis-à-vis de micro-organismes pathogènes comme le VIH.

D'autre part, la photothérapie dynamique semble être intéressante pour le traitement des affections à HPV chez l'animal et chez l'homme. Une étude récente a montré l'efficacité de la photothérapie dynamique par voie topique dans la prise en charge des verrues vulgaires multiples, récalcitrantes à la cryothérapie conventionnelle. La prise en charge des condylobes génitaux par cette technique a également été tentée avec succès.

EFFETS SECONDAIRES

Ils sont relativement modestes. Après utilisation intraveineuse, l'effet indésirable le plus conséquent est l'existence d'une photosensibilité prolongée imposant une protection stricte. Ce risque est mineur lors des applications topiques et ne nécessite pas de conseils de photoprotection sauf en cas de grandes surfaces traitées où il devrait alors être conseillé. Par ailleurs, quelques signes généraux (fièvre), digestifs (nausées) ou neurologiques (céphalées et vertiges) et des perturbations du bilan biologique, notamment hépatique, ont été rapportés, mais sont considérés comme rares et peu sévères. Pendant l'irradiation, une douleur très variable d'un individu à l'autre et également fonction de la tumeur à traiter et de sa taille peut survenir. Les séquelles cicatricielles sont minimales avec soit une restitution ad integrum, soit une discrète hypo- ou hyperpigmentation transitoire.

Bibliographie

1. BRATHEEN L, SZIEMIES RM, BASSET-SEGUIN N et al. Guidelines on the use of photodynamic therapy (PDT) for non-melanoma skin cancer- an international consensus. *J Am Acad Dermatol*, 2007, 56 : 125-143.
2. KENNEDY JC, POTTIER RH. Endogenous protoporphyrin IX, a clinically useful photosensitizer for photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol*, 1992, 14 : 275-293.
3. FINK-PUCHES R, SOYER HP, HOFER A et al. Long term follow-up and histological changes of superficial non-melanoma skin cancers treated with topical δ -aminolevulinic acid photodynamic therapy. *Arch Dermatol*, 1998, 134 : 821-826.
4. RHODES LE, DE RIE MA, LEIFSDOTTIR R et al. Five-year follow up of a randomized, prospective trial of topical aminolevulinic acid therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*, 2007, 143 : 1131-1136