

Photoréjuvenation photodynamique (PR-PDT) : état des lieux et perspectives

RÉSUMÉ : La photoréjuvenation photodynamique est une technique de rajeunissement efficace, et son principal intérêt parmi les autres procédures de rajeunissement est certainement l'amélioration concomitante des lésions carcinomateuses et précarcinomateuses UV-induites. Son efficacité est assise sur de multiples arguments et études scientifiques. Après deux séances espacées de 1 à 2 mois, on obtient régulièrement une amélioration du teint, de la rugosité, de la texture, des lentigos, des kératoses actiniques éventuelles et sur certaines zones, notamment en périorbitaire, la régression de rides peu profondes. Sans être réellement invasive, il s'agit d'une technique assez douloureuse, présentant des suites non négligeables. Elle est par ailleurs coûteuse et donc à réserver à certains patients bien informés et consentants.



→ **A. LE PILLOUER-PROST**
Groupe Laser de la Société Française de Dermatologie,
Hôpital privé Clairval, MARSEILLE.



→ **H. CARTIER**
Groupe Laser de la Société Française de Dermatologie,
Dermatologue, ARRAS.

En dermatologie, la photothérapie dynamique (PDT) topique est largement validée depuis plusieurs années maintenant pour le traitement des kératoses actiniques et des cancers cutanés superficiels multiples et/ou étendus. Elle l'est également pour d'autres pathologies bénignes, certes hors AMM (Autorisation de mise sur le marché) en France mais avec des niveaux de preuves élevés dans la littérature internationale [1, 2]. C'est dans la publication princeps de Ruiz-Rodriguez *et al.*, en 2002, que le terme de photoréjuvenation photodynamique (PR-PDT) a été utilisé pour la première fois [3]. L'idée a ensuite été reprise par de nombreux auteurs et s'est étendue à l'utilisation de l'aminolévulinate de méthyle (MAL) et d'autres sources lumineuses, ou des techniques de propénétration assistée du photosensibilisant par microperforation.

Littérature

Les données de la littérature à analyser dans le domaine de la PR-PDT

se sont extrêmement enrichies ces dernières années grâce aux études chez l'animal, chez les transplantés d'organe (OTR) ou chez les sujets immunocompétents pour les champs de cancérisation en termes de prévention de récurrences ou de prolongation de durée sans récurrence [2].

La notion de champs de cancérisation correspond actuellement, en dermatologie pratique, à des zones plus ou moins vastes présentant de façon occulte ou incipiens des modifications prénéoplasiques multifocales avec mutations génétiques (notamment p53).

Le traitement de surfaces de plus en plus grandes a permis de mettre en évidence cliniquement un rajeunissement, car le bénéfice de la PDT ne se cantonne plus aux seules lésions précarcinologiques ou carcinologiques mais bien à toute une zone atteinte d'héliodermie sévère, et les cascades d'interactions cellulaires et cytokiniques lancées vont permettre un réel remodelage associé à l'amélioration des lésions UV-induites.

1. Pour les résultats des principales séries cliniques publiées

Depuis 2008, des séries cliniques – au moins pour certaines contrôlées, randomisées et avec mesure de critères objectifs de “rajeunissement” cutané (échographie, histologie, marqueurs immunohistochimiques [IHC]) – nous permettent de retenir globalement les points suivants :

● Pour les sources lumineuses utilisées

Le laser à colorant pulsé (LCP) est rarement utilisé pour les grandes zones (coût, nombre de passages, durée du traitement/taille du spot, etc.).

L'efficacité de la PDT par rapport à l'utilisation de la source lumineuse seule (lumière polychromatique pulsée [LPP] ou LCP) est toujours supérieure. Dès le début des publications, les auteurs ont évalué un net bénéfice à l'application préalable d'un photosensibilisant, et il semble qu'une

séance de PDT-LPP soit équivalente à trois séances de LPP seule [4-10].

Les LPP sont fréquemment utilisées et semblent donner des résultats aussi intéressants que les diodes électroluminescentes (LED en anglais) rouges et peut-être avec moins de douleurs ? [11].

Une seule étude récente a comparé les LED bleues et rouges ne montrant pas de différence d'efficacité [12].

La tendance actuelle semble plutôt à l'utilisation des LED rouges après 3 heures d'application du photosensibilisant sous occlusion par rapport aux protocoles de départ avec des LPP et de brefs temps d'incubation avec ou sans occlusion [13].

● Pour les résultats

L'amélioration des kératoses actiniques (KA) à 3-6 mois est toujours significative, de 50 à 85-90 % pour les lésions du visage,

selon les séries, en fonction du nombre de séances, avec toujours également d'excellents résultats cosmétiques (fig. 1).

L'amélioration du teint (sa couleur jaunâtre diminue), de la texture (épaissie, tonifiée) et de la rugosité (peau plus douce, veloutée), permettant d'objectiver cliniquement la qualité du rajeunissement et du remodelage, sont aussi régulièrement retrouvées avec des chiffres globaux d'amélioration entre 50 et 80 %.

L'amélioration des lésions pigmentaires (notamment en “mottes” ou des lentigos) est quasi constante avec des chiffres de 50-90 %. En pratique, lorsque l'on ne dispose pas d'un laser déclenché 532 nm (dit “Q-switch”) ou d'un laser alexandrite pulse court et puissant et/ou que les lentigos sont de couleur claire, peu chargés en cible spécifique mélanique, l'option d'optimiser les séances de LPP par l'application préalable de photosensibilisant (PS) peut devenir un recours (fig. 2).



FIG. 1 : Zone test PR-PDT. **A :** Kératoses actiniques et lentigos du bas de la joue droite : zone de test ; **B :** 8 jours après PR-PDT (MAL 3 heures – lumière polychromatique pulsée) : effet TCA-like et lésions croûteuses au niveau des KA les plus importantes ; **C :** 1 mois après PR-PDT (MAL 3 heures – lumière polychromatique pulsée) : disparition des kératoses actiniques et amélioration des lentigos.



FIG. 2 : **A :** Lentigos clairs du dos des mains avant. **B :** Effet sélectif “Q-switch-like” à J8 d'une séance de MAL (2 heures) – lumière polychromatique pulsée (LPP Photosilk ± Dekal : paramètres de réjuvenation à prédominance pigmentaire pour un PT II) ; **C :** Résultats à 1 mois.



FIG. 3 : **A :** Région périorbitaire gauche avec de multiples zones de kératose actinique pré-épithéliomateuse dont certaines inflammatoires, indurées et/ou de plus de 1 cm de diamètre; **B :** Résultats 3 mois après deux séances de MAL (3 heures) – LED rouge, c'est-à-dire de PDT "conventionnelle" avec mise en place d'une coque de protection intra-orbitaire pendant l'illumination; **C :** Cliché de la zone périorbitaire de face à 3 mois : notez l'amélioration nette du côté gauche traité par PR-PDT versus le côté droit non traité (texture et rides périorbitaires).



FIG. 4 : **A :** Champ de KA de grade I du front et du scalp (érythème diffus avec des KA plus palpables que visibles mais signes fonctionnels exacerbés chez ce patient, médecin et très sportif : tiraillements, prurit, douleurs, photosensibilité); **B :** 3 jours après PR-PDT : desquamation TCA-like; **C :** 3 mois après PR-PDT : remodelage textural, amélioration de la rugosité, disparition de tout signe fonctionnel. Une photoprotection solaire draconienne est instituée.

Pour les rides :

- de nombreux auteurs rapportent, notamment en région périorbitaire, une amélioration des rides fines avec un effet TCA-like immédiat et un remodelage "variable" entre 3 et 6 mois pour une durée également variable selon les patients (**fig. 3**);
- pour les rides profondes ou la laxité, il n'y a pas d'amélioration.

De même pour les télangiectasies, peu ou pas d'amélioration a été constatée.

En échographie haute résolution, une équipe a retrouvé un épaississement cutané et une diminution de la bande d'élastose solaire [14].

En histologie avec ou sans immunomarquage, plusieurs auteurs ont retrouvé une augmentation du collagène, une réduction des marqueurs d'élastose et de vieillissement et une augmentation

des marqueurs de restauration dermique et épidermique [15-19].

2. Modalités pratiques

La préparation est identique à celle de la PDT conventionnelle. Le MAL est appliqué en couche fine sur l'ensemble du visage et en couche plus épaisse s'il existe des KA. En général, on utilise un tube entier voire un tube et demi si l'on traite aussi le cuir chevelu. Mais on peut également traiter des décolletés, le dos des mains, etc. L'illumination, en un temps de tout le visage ou en plusieurs zones en fonction du type de lampe, se fait classiquement après les 3 heures d'application. La durée d'incubation est parfois raccourcie en PR-PDT, mais il faut en fait s'adapter à chaque patient et réfléchir en fonction de la sévérité de l'héliodermie, la sensibilité à la douleur, des suites acceptées, des possibilités d'éviction sociale, du budget et de l'effet espéré. Plus l'hélio-

dermie est sévère, plus il y a des KA et plus les réactions seront sévères.

Les suites habituelles sont un érythème et un œdème durant 2 à 4 jours (maximaux au 3^e jour) puis des croûtelles sur les zones de KA, parfois une exsudation localisée et une desquamation TCA-like durant 8 à 10 jours au total de toute la zone. Un érythème rosé ou plus intense peut persister plusieurs semaines, et il faut savoir gérer une pigmentation post-inflammatoire certes transitoire mais parfois prolongée (3-4 voire 6-9 mois) chez les sujets de phototype mat. En dehors de complications exceptionnelles (dermatite érosive pustuleuse du scalp, infection voire cellulite, sensibilisation de contact, pemphigoïde bulleuse), il n'y a jamais de cicatrice et le résultat – cosmétique ou sur les signes cliniques fonctionnels habituels de prurit, tension, inconfort – est toujours excellent [20-24] (**fig. 4**).

La douleur durant l'illumination peut être insupportable pour certaines personnes. Elle doit être atténuée par tous les moyens connus pour la PDT conventionnelle qui vont de l'analgésie verbale ou de l'air froid pulsé aux blocs sensitifs tronculaires ; elle peut persister jusqu'à l'endormissement. Toute douleur persistante ou aggravation des douleurs après ces premières 24 heures, prurit marqué, exsudation malodorante, apparition de pustulettes, doit faire redouter une colonisation critique ou une infection.

3. Autres protocoles

● Concentration variable et mode de dispersion du photosensibilisant

>>> Aux États-Unis, on utilise du 5-ALA sous forme liquide à tamponner (Levulan) sur la zone à traiter et, classiquement, une lumière bleue pour l'illumination qui serait préférentiellement indiquée pour les KA peu épaisses.

>>> Depuis 2009, un laboratoire suédois met à la disposition des médecins utilisant sa lumière polychromatique pulsée un spray contenant une solution à 0,5 % d'ALA encapsulée dans des liposomes pour une meilleure pénétration. Les résultats leur apparaissent convaincants avec une réduction des ridules périorbitaires et labiales identiques *versus* PDT "classique" utilisant de l'ALA à 20 % [25-27].

>>> En France, le seul produit utilisé jusqu'à présent pour la PDT était le MAL (Metvixia, Galderma International) ; cependant, depuis juin 2013, des patches occlusifs transdermiques contenant du 5-ALA (Effala, Spirig) ont obtenu leur AMM. En revanche, ils sont de trop petite surface (1,8 cm²) pour envisager un traitement de PR-PDT du visage. Mais, dans le futur, de nouvelles molécules ou formes galéniques d'administration des PS pourraient voir le jour.

● Utilisation de la lumière du jour (Daylight-PDT [D-PDT])

Il s'agit, après seulement 30 minutes d'application du MAL sans occlusion, de réaliser une illumination par exposition continue durant 2 heures à la lumière du jour. L'étude princeps de Wulf, Wiegell *et al.* de l'université de Copenhague, publiée en 2008, a rapporté des résultats favorables assez inattendus avec, pour la D-PDT, 79 % d'efficacité sur les KA *versus* 71 % pour la c-PDT (*classic* ou *conventional* PDT) et un gradient d'efficacité selon le grade des KA en accord avec les données connues de la c-PDT (efficacité après une séance sur les grades I: 76 %, sur les grades II: 61 % et sur les grades III: 50 %) [29].

Les études publiées par la suite sur de plus grand nombre de patients par la même équipe [30, 31] et à présent par d'autres équipes – notamment australienne avec une série de grande envergure sur 100 patients – ont fait état du

même type de résultats, non inférieurs à la c-PDT pour les kératoses actiniques peu sévères et pour l'instant à court terme. Selon la latitude, la technique est plus ou moins faisable, plus ou moins longtemps dans l'année pour s'assurer d'une dosimétrie suffisante (8-9 J/cm²), d'une température supportable (> 10 °C et < 35 °C) et de conditions météorologiques favorables notamment d'absence de pluie. Le bénéfice majeur de la PDT en lumière du jour par rapport à l'illumination conventionnelle par la LED rouge est la diminution très importante des douleurs pendant toute la durée de l'illumination avec des scores d'EVA de seulement 0 à 2 (picotements en fin de séance) *versus* 6-7 [32].

En dehors des douleurs, les suites décrites sont identiques à celles de la c-PDT. En termes de PR-PDT, rien n'empêche d'envisager l'utilisation de cette technique d'illumination par la lumière naturelle du jour dans le photorajeunissement (*fig. 5*). Le problème est toutefois



FIG. 5 : Utilisation de la lumière du jour. **A :** Avant (photographie de profil G) : Champs de kératoses actiniques très inflammatoires du visage, du cuir chevelu, des oreilles, du cou et de la nuque chez ce patient de PT II, originaire des pays de l'Est et ancien légionnaire. Inconfort majeur ; **B :** 3 mois après deux séances de PDT avec utilisation de la lumière du jour (photographie de 3/4 G), nette amélioration.

d'avoir un patient qui sache gérer cette exposition à la lumière du jour durant 2 heures en continu, puis d'éviction solaire totale de 36 heures (sinon risque de photoréaction majeure). Un énergimètre de poche afin de calculer la dose suffisante d'irradiation lumineuse serait judicieux mais n'est pas encore disponible en pratique courante.

4. Pro-pénétration assistée par laser fractionné ou microneedling

C'est Ruiz-Rodriguez, de nouveau le premier, qui rapporte en 2007 l'intérêt d'augmenter la pénétration du photosensibilisant par un traitement préalable par laser fractionné pour la rendre encore plus importante ou tout du moins plus homogène [34]. Le terme qu'il emploie, *Fractional PR-PDT*, ne sera pas retenu car il porte à confusion avec le simple fractionnement des doses lumineuses pendant l'illumination. Et c'est de nouveau aussi à l'université de Copenhague que les premiers travaux scientifiques (Pr M. Haedersdal *et al.*) ont débuté : tout d'abord sur l'animal (peau de porc), avec amélioration significative de la pénétration du MAL, mesurée en fluorescence protoporphyrine IX (PpIX), en surface et en profondeur jusqu'à 1850 μ , au niveau des zones "prétraitées" par laser fractionné CO₂ *versus* zones contrôles [35-36]. Depuis, au moins deux études de la même équipe sont intéressantes à rapporter pour la pratique clinique en PR-PDT assistée par laser fractionné ablatif préalable (AFL-PR-PDT) :

- Une récente étude randomisée chez l'homme pour la prise en charge des champs de KA : favorable avec une meilleure efficacité à 90 % pour la PDT assistée par laser fractionné CO₂ (AFL-CO₂-PDT) *versus* 67 % pour la c-PDT et une bonne tolérance des douleurs : EVA augmentée seulement à 6,5 *versus* 5,4 sur 10 mais sur de petites zones tests de 10 à 20 cm² maximum [37].
- Une autre plus "technique" pour la durée d'incubation, de nouveau chez l'animal : après 2 heures d'incuba-

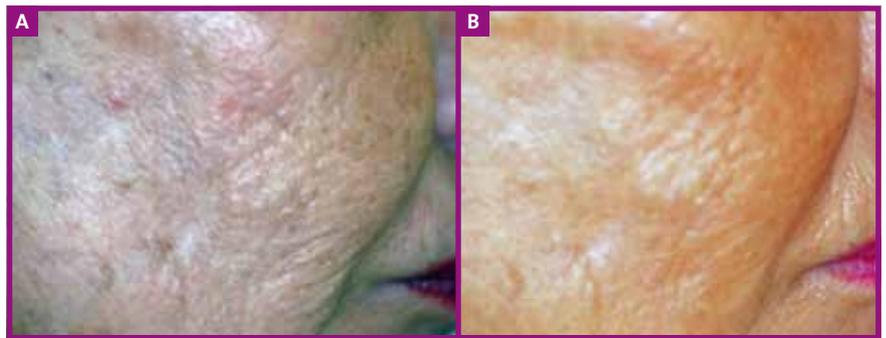


Fig. 6 : Détails au niveau de la joue droite de l'amélioration par association des deux techniques (PR-PDT et laser CO₂ en mode fractionné). **A :** Joue droite avant : KA, peau rugueuse, terne, jaunâtre, lentigos, rides superficielles marquées ; **B :** Amélioration spectaculaire 3 mois après deux séances de PR-PDT et laser CO₂ fractionné (SmartXide DOT Deka).

tion, en surface et à tous les niveaux dermiques testés (jusqu'à 1800 μ), l'accumulation de MAL était supérieure dans les zones prétraitées par rapport aux zones contrôles avec 3 heures d'incubation [38].

Dans les études du Pr Haedersdal, de faibles fluence et densité sont conseillées, suffisantes et bien tolérées (10 mJ/mtz et 5 % pour l'appareil de Lumenis utilisé : UltraPulse, Deep FX). Sinon, le risque est de conjuguer les effets des deux techniques avec des réactions secondaires non maîtrisables, possiblement très sévères. Des cas d'erreurs avec des réactions intenses (phototoxiques et brûlures), nécessitant hospitalisation et cortico-antibiothérapie par voie générale, ont déjà été rapportés oralement lors de congrès.

D'autres équipes ont publié leurs premiers résultats cliniques, en prétraitant les zones par divers moyens pour augmenter la pénétration du photosensibilisant : laser CO₂ fractionné, laser Erbium-YAG 2940 nm fractionné [39] ou micropunctures mécaniques à l'aide de *roller skins* sur lesquels sont fixés des micropointes de taille variable [40-41]. Appliquée à la PR-PDT, on peut espérer limiter le nombre de séance et donc le coût et augmenter l'efficacité. Enfin, avec toutes les précautions nécessaires d'information et de suivi, les deux tech-

niques de prétraitement laser pour pro-pénétration et utilisation de la lumière du jour peuvent être conjuguées (**fig. 6**).

Discussion

Bien qu'il ait été montré récemment que les techniques de remodelage notamment ablatif fractionné amélioraient les synthèses des constituants du derme mais permettaient également d'obtenir une certaine régression de marqueurs de carcinogenèse épidermique [42], la photoréjuvenation photodynamique reste à ce jour la technique la plus "intelligente" pour améliorer à la fois les lésions carcinologiques UV-induites et permettre un remodelage dermique. Elle est donc particulièrement intéressante pour un certain type de patients : les patients avec héliodermie marquée. Les études chez la souris, les transplantés d'organe, les champs de cancérisation que nous avons cité au début de l'article témoignent largement et indiscutablement de son intérêt. Les principales améliorations porteront sur les KA, la texture (épaissie), la rugosité, les fines ridules, les lentigos et le teint qui sont régulièrement rapportées ; les rides plus profondes et les télangiectasies ne sont pas de bonnes indications. En pratique, deux séances sont conseillées à 1 mois d'intervalle pour une technique de c-PDT. Cependant, tout doit dépendre du patient et de la dosimétrie utilisée

et, comme souvent en “laser”, on peut proposer une séance “appuyée” unique ou plusieurs séances moins fortes mais répétées.

Conclusion

Si l'on fait abstraction en France des problèmes de coûts, de remboursements et de gestion de la douleur qui sont certainement à prendre en considération en pratique, l'efficacité à court terme de cette technique de réjuvenation par photothérapie dynamique semble indéniable. Toutefois, si les résultats à court terme sont excellents, ils nécessitent *a priori* plusieurs séances pour être significatifs, et les dommages UV-induits ont toujours tendance à récidiver chez l'immunocompétent comme chez l'immunodéprimé (notamment les transplantés d'organes).

En termes de prévention, le nombre et le rythme des séances d'entretien pour chaque patient seront variables et difficilement prévisibles, en fonction des dommages UV-induits cumulés, de la génétique et des possibilités de réparation de chaque patient, du respect de l'éviction solaire, etc. Pour les protocoles à utiliser, bien définis en cancérologie cutanée, ils ne le sont pas encore pour le rajeunissement et varient considérablement selon les séries. Enfin, cette technique évoluera sans doute rapidement comme la PDT topique grâce à l'apport des études sur la pénétration assistée par laser fractionné ou micropunctures, sur l'utilisation beaucoup plus simple et quasi indolore de la lumière du jour ou de nouveaux modes d'illumination à venir avec calcul en instantanée de la fluorescence émise.

Remerciements au Dr Delphine Kerob pour son aide précieuse pour la bibliographie et la relecture critique et constructive de cet article.

Bibliographie

- MORTON CA, SZEIMIES RM, SIDOROFF A *et al.* European guidelines for topical PDT part1: treatment delivery and current indications- actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma. *J Europ Acad Dermatol Venerol*, 2013;27:536-544.
- MORTON CA, SZEIMIES RM, SIDOROFF A *et al.* European guidelines for topical PDT part 2: emerging indications-field cancerization, photorejuvenation and inflammatory/infective dermatoses. *J Europ Acad Dermatol Venerol*, 2013;27:672-679.
- RUIZ-RODRIGUEZ R, SANZ-SANCHEZ T, CORDOBA S. Photodynamic Photorejuvenation. *Dermatol Surg*, 2002;28:742-744.
- GOLD MH. Intense pulsed light therapy for photorejuvenation enhanced with 20% aminolevulinic acid photodynamic therapy. *J Lasers Med Surg*, 2003;15:47.
- AVRAM DK, GOLDMAN MP. Effectiveness and safety of ALA-IPL in treating actinic keratoses and photodamage. *J Drugs Dermatol*, 2004;3:S36-S39.
- ALSTER TS, TANZI EL, WELSH EC. Photorejuvenation of facial skin with topical 20% 5-ALA and IPL treatment: a split-face comparison study. *J Drugs Dermatol*, 2005;4:35-38.
- KEY DJ. Aminolevulinic acid pulsed dye laser PDT for the treatment of photoaging. *Cosmet Dermatol*, 2005;18:31-36.
- MARMUR ES, PHELPS R, GOLDBERG DJ. Ultrastructural changes seen after ALA-IPL photorejuvenation: a pilot study. *J Cosmet Laser Ther*, 2005;7:21-24.
- DOVER JS, BHATIA AC, STEWART B *et al.* Topical 5-aminolevulinic acid combined with IPL in the treatment of photoaging. *Arch Dermatol*, 2005;141:1247-1252.
- GOLD MH, BRADSHAW VL, BORING MM *et al.* Split-face comparison of PDT with 5-ALA and IPL versus IPL alone for photodamage. *Dermatol Surg*, 2006;32:795-801; discussion 801-803.
- BABILAS P, KNOBLER R, HUMMEL S *et al.* Variable pulsed light is less painful than LEDs for topical PDT of AKs: a prospective randomized controlled trial. *Br J Dermatol*, 2007;157:111-117.
- PALM MD, GOLDMAN MP. Safety and efficacy comparison of blue versus red light sources for photodynamic therapy using methyl aminolevulinic acid in photodamaged skin. *J Drugs Dermatol*, 2011;10:53-60.
- RUIZ-RODRIGUEZ R, LOPEZ L, CANDELAS D *et al.* Photorejuvenation using topical MAL and red light. *J Drugs Dermatol*, 2008;7:633-637.
- ZANE C, CAPEZZERA R, SALA R *et al.* Clinical and echographic analysis of PDT using MAL as sensitizer in type treatment of photodamaged facial skin. *Lasers Surg Med*, 2007;39:203-209.
- ORRINGER JS, HAMMERBERG C, HAMILTON T *et al.* Molecular effects of PDT for photoaging. *Arch Dermatol*, 2008;144:1296-1302.
- APALLA Z, SOTIRIOU E, CHOVARDA E *et al.* Skin cancer: preventive PDT in patients with face and scalp cancerization. A randomized placebo-controlled study. *Br J Dermatol*, 2010;162:171-175.
- BAGAZGOITA L, CUEVAS SANTOS J, JUARRANZ A *et al.* PDT reduces the histological features of actinic damage and the expression of early oncogenic markers. *Br J Dermatol*, 2011;165:144-151.
- ISSA MC, PINEIRO-MACEIRA J, VIEIRA MT *et al.* Photorejuvenation with topical MAL and red light: a randomized, prospective, clinical, histopathologic, and morphometric study. *Dermatol Surg*, 2010;36:39-48.
- PARK MY, SOHN S, LEE ES *et al.* Photorejuvenation induced by 5-ALA PDT in patients with actinic keratosis: a histologic analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2010;62:85-95.
- WOLFE CM, HARTFIELD K, COGNETTA AB. Cellulitis as a postprocedural complication of topical 5-ALA PDT in the treatment of actinic keratoses. *J Drugs Dermatol*, 2007;6:544-548.
- GUARNERI C, VACCARO M. Erosive pustular dermatosis of the scalp following topical MAL-PDT. *J Am Acad Dermatol*, 2009;60:521-522.
- LÓPEZ V, LÓPEZ I, RAMOS V *et al.* Erosive pustular dermatosis of the scalp after photodynamic therapy. *Dermatol Online J*, 2012;15:18-13.
- KORSHOJ S, SVOLSTEN H, ERLANDSEN M *et al.* Frequency of sensitization to MAL after PDT. *Contact Dermatitis*, 2009;60:320-324.
- IBBOTSON SH. Adverse effects of topical PDT. *Photoderm Photoimmunol Photomed*, 2011;27:116-130.
- BJERRING P, CHRISTIANSEN K, TROILIUS *et al.* Skin fluorescence controlled photodynamic photorejuvenation (wrinkle reduction). *Lasers Surg Med*, 2009;41:327-336.
- PICCIONI A, FARGNOLI MC, SCHOINAS S *et al.* Efficacy and tolerability of 5-ALA 0.5% liposomal spray and IPL in wrinkle reduction of photodamaged skin. *J Dermatol Treat*, 2011;22:247-253.
- DE LEEUW J, VAN DER BEEK N, BJERRING P *et al.* Photodynamic therapy of acne vulgaris using 5-aminolevulinic acid 0.5% liposomal spray and intense pulsed light in combination with topical keratolytic agents. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010;24:460-469.
- WIEGELL SR, HAEDERSDAL M, PHILIPSEN PA *et al.* Continuous activation of PpIX by daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses; a randomized, controlled, single-blinded study. *Br J Dermatol*, 2008;158:740-746.

29. WIEGELL SR, HAEDERSDAL M, ERIKSEN P *et al.* Photodynamic therapy of actinic keratoses with 8% and 16% methyl aminolaevulinate and home-based daylight exposure: a double-blinded randomized clinical trial. *Br J Dermatol*, 2009;160:1308-1314.
30. WIEGELL SR, FABRICIUS S, STENDER IM *et al.* A randomized, multicentre study of directed daylight exposure times of 1½ vs. 2½ h in daylight-mediated photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in patients with multiple thin actinic keratoses of the face and scalp. *Br J Dermatol*, 2011;164:1083-1090.
31. WIEGELL SR, HEYDENREICH J, FABRICIUS S *et al.* Continuous ultra-low-intensity artificial daylight is not as effective as red LED light in photodynamic therapy of multiple actinic keratoses. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2011;27:280-285.
32. WIEGELL SR, FABRICIUS S, HEYDENREICH J *et al.* Weather conditions and daylight-mediated photodynamic therapy – Protoporphyrin IX weighted daylight doses measured in 6 geographic localisations. *Br J Dermatol*, 2013;168:186-191.
33. WIEGELL SR, WULF HC, SZEIMIES RM *et al.* Daylight photodynamic therapy for actinic keratosis: an international consensus: International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012;26:673-679.
34. RUIZ-RODRIGUEZ R, LOPEZ L, CANDELAS D *et al.* Enhanced efficacy of PDT after fractional resurfacing: fractional photodynamic rejuvenation. *J Drugs Dermatol*, 2007;6:818-820.
35. HAEDERSDAL M, SAKAMOTO FH, FARINELLI WA *et al.* Fractional CO₂ laser-assisted drug delivery. *Lasers Surg Med*, 2010;42:113-122.
36. HAEDERSDAL M, KATSNELSON J, SAKAMOTO FH *et al.* Enhanced uptake and photoactivation of topical methyl aminolevulinate after fractional CO₂ laser pretreatment. *Lasers Surg Med*, 2011;43:804-813.
37. TOGSVERD-BO K, HAAK CS, THAYSEN-PETERSEN D *et al.* Intensified photodynamic therapy of actinic keratoses with fractional CO₂ laser: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol*, 2012;166:1262-1269.
38. HAAK CS, FARINELLI WA, TAM J *et al.* Fractional laser-assisted delivery of methyl aminolevulinate: Impact of laser channel depth and incubation time. *Lasers Surg Med*, 2012;44:787-795.
39. FORSTER B, KLEIN A, SZEIMIES RM *et al.* Penetration enhancement of two topical 5-ALA formulations for PDT by erbium:YAG laser ablation of the stratum corneum: continuous versus fractional ablation. *Exp Dermatol*, 2010;19:806-812.
40. CLEMENTONI MT, RÖSCHER MB, MUNAVALLI GS. Photodynamic photorejuvenation of the face with a combination of microneedling, red light and broadband pulsed light. *Lasers Surg Med*, 2010;42:150-159.
41. TOREZAN L, CHAVES Y, NIWA A *et al.* A Pilot Split-Face Study Comparing Conventional Methyl Aminolevulinate-Photodynamic Therapy (PDT) With Microneedling-Assisted PDT on Actinically Damaged Skin. *Dermatol Surg*, 2013;39:1197-1201.
42. TRAVERS JB, SPANDAU DF, LEWIS DA *et al.* Fibroblast senescence and squamous cell carcinoma: How wounding therapies could be protective? *Dermatol Surg*, 2013;39:967-973.

Conflits d'intérêt: Le docteur Le Pillouer-Prost a reçu de l'aide pour la bibliographie et pour assister en 2012 et 2013 aux congrès de l'euro-PDT par le laboratoire Galderma International. Le docteur Cartier est expert et membre de commissions scientifiques pour le laboratoire Galderma International.