Mensuel # 252 • Mai 2016
Cahier 3

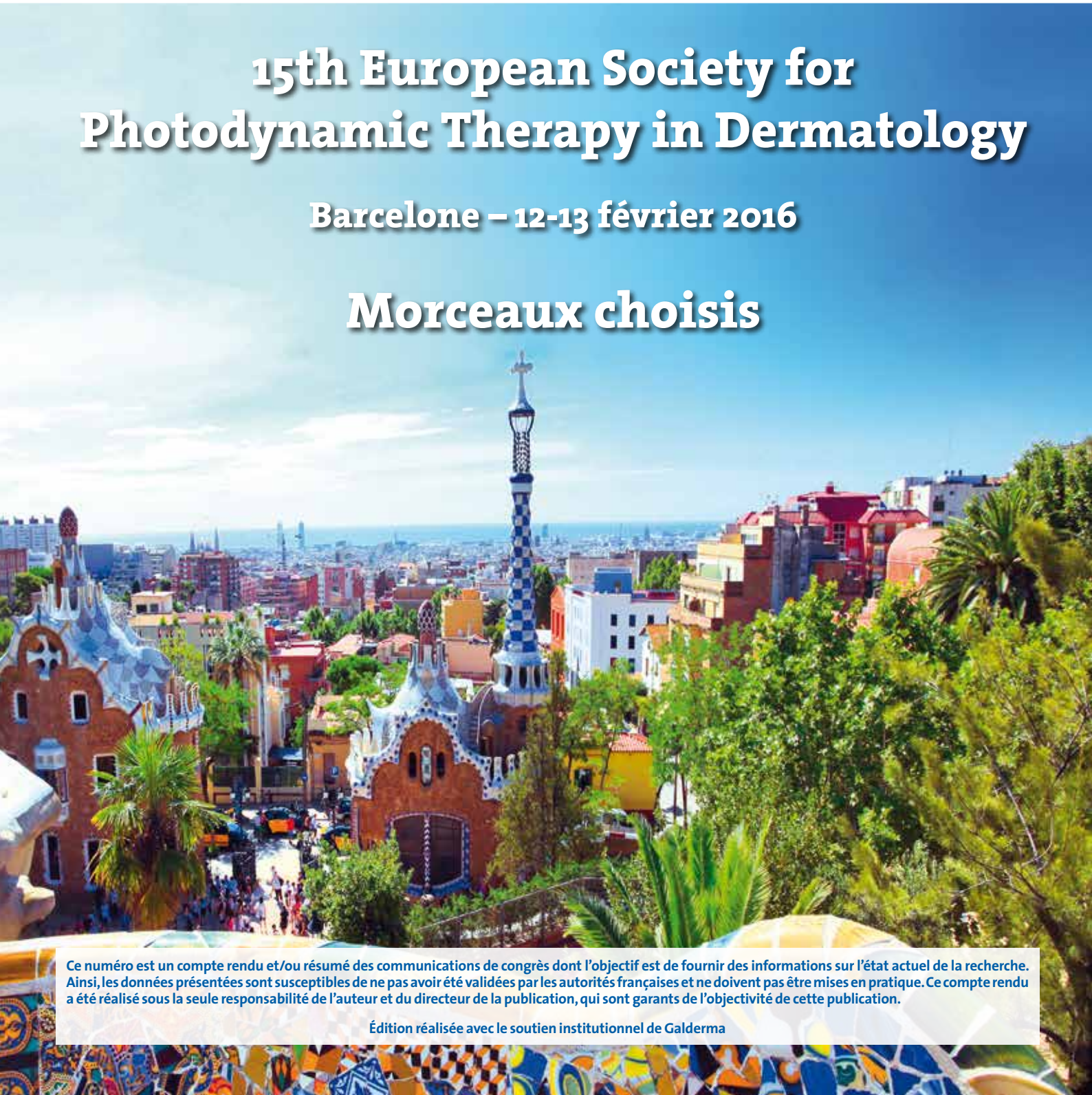
réalités

thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

15th European Society for Photodynamic Therapy in Dermatology

Barcelone – 12-13 février 2016

Morceaux choisis



Ce numéro est un compte rendu et/ou résumé des communications de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche. Ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas avoir été validées par les autorités françaises et ne doivent pas être mises en pratique. Ce compte rendu a été réalisé sous la seule responsabilité de l'auteur et du directeur de la publication, qui sont garants de l'objectivité de cette publication.

Édition réalisée avec le soutien institutionnel de Galderma

15th European Society for Photodynamic Therapy in Dermatology

Barcelone – 12-13 février 2016

Morceaux choisis

Compte rendu rédigé par le Dr David FARHI
Dermatologue, Paris

Le 15e congrès de l'*European Society for Photodynamic Therapy* a été présidé par le Pr Yolanda Gilaberte, de Huesca. Ce congrès a offert un riche panorama des dernières données d'efficacité et de tolérance dans des indications consensuelles ou plus atypiques, ainsi que de l'essor de nouvelles modalités d'utilisation de la thérapie photodynamique (PDT).

Identification de nouveaux facteurs de risque de kératose actinique (KA)

Une des principales indications de la PDT est le traitement des KA. Plusieurs études ont également démontré l'intérêt de la PDT sur les champs de cancérisation dans la prévention des KA. Benati *et al.* (L'Aquila, Abruzzes, Italie) ont évalué la prévalence et les facteurs de risque de KA sur une large cohorte de patients italiens âgés de plus 30 ans. Il s'agissait d'une étude multicentrique transversale menée sur 24 consultations externes de dermatologie en Italie.

La population étudiée incluait 8 461 patients, dont 7 284 étaient inclus dans l'analyse de prévalence. Chez les patients en consultation externe de dermatologie, la prévalence des KA était de 27,4 % sur l'ensemble de l'échantillon, 34,3 % chez les hommes et 20 % chez les femmes ($p < 0,001$).

L'analyse des facteurs de risque a porté sur 4 604 patients. En analyse multivariée, les facteurs de risque indépendants de KA étaient : l'âge (OR = 4,8 à 41,1 augmentant avec l'âge) ; un antécédent de tumeur cutanée non mélanocytaire autre que la KA (OR = 2,7) ; une résidence en Italie du Sud ou en Sardaigne ; un travail en plein air pendant plus de 6 heures/jour (OR = 1,9) ; le genre masculin (OR = 1,7) ; la présence de lentigos actiniques faciaux (OR = 1,6) ; des cheveux clairs (OR = 1,5) ; des loisirs en plein air prolongés (OR = 1,4) ; des yeux clairs (OR = 1,3) ; un phototype I/II (OR = 1,3) ; une alcoolisation (OR = 1,2). Les facteurs protecteurs indépendants de KA étaient : un IMC > 25,0 kg/m^2 (OR = 0,6) ; l'usage régulier d'un photoprotecteur externe (OR = 0,7) ; un bas niveau d'éducation (OR = 0,8).

Si certains facteurs étaient connus, cette étude met en lumière de nouveaux facteurs de risque ou de protection des KA, dont le rationnel reste encore à établir (alcool, obésité).

Existe-t-il une corrélation entre dysplasie histologique et épaisseur clinique des KA ?

Nissen *et al.* (Copenhague, Danemark) ont questionné l'hypothèse selon laquelle les KA plus épaisses présentent davantage de dysplasies histologiques. Une série de 66 KA consécutives ont été examinées histologiquement. Avant de réaliser la biopsie, l'épaisseur de chaque KA a été mesurée avec une échelle graduée tous les 0,5 mm.

Chaque biopsie a été évaluée histologiquement pour l'épaisseur du *stratum corneum* et le degré de dysplasie. L'analyse statistique a été conduite avec le test de Spearman (test de rang non paramétrique permettant d'évaluer la corrélation entre deux variables continues lorsque leurs distributions ne sont pas gaussiennes).

L'épaisseur du *stratum corneum* mesurée histologiquement augmentait significativement avec l'épaisseur des KA mesurée cliniquement ($p < 0,001$). Néanmoins, ni l'épaisseur des KA mesurée cliniquement ni l'épaisseur du *stratum corneum* mesurée histologiquement n'étaient corrélées avec le degré de dysplasie histologique. Les auteurs en concluent que toutes les KA, quelle que soit leur épaisseur clinique, doivent être traitées.

Les KA plus fines sont-elles moins à risque de carcinomes épidermoïdes (CE) ?

Les KA se développent à partir d'une transformation de kératinocytes de la couche basale épidermique. Certaines KA peuvent évoluer vers un CE *in situ* (Bowen) ou invasif (envahissant le derme). Certains auteurs ont suggéré que cette évolution se faisait selon trois stades, tels que cela est décrit dans la "pathogénie classique" des CE HPV-dépendants (notamment pour le col utérin). Selon cette théorie, les KA épaisses (bourgeonnantes et/ou hyperkératosiques cliniquement) seraient à plus haut risque de CE que les KA fines.

Fernández-Figueras *et al.* (Barcelone, Catalogne, Espagne) ont évalué 196 biopsies consécutives, afin d'évaluer à partir de quelle couche épidermique se développent les CE. Ces auteurs ont observé que la majorité des CE se développaient au sein des KA, directement à partir de la couche basale épidermique, comme dans la "pathogénie différenciée" des CE de la vulve et de la muqueuse orale. L'extension de la dysplasie basale le long de l'épithélium folliculaire était également fréquente et souvent à l'origine d'un CE. Cette étude suggère que la corrélation antérieurement supposée entre l'épaisseur clinique des KA et risque de CE est à remettre en question.

MAL-PDT conventionnelle : impact du prétraitement par kératolytiques ?

L'hyperkératose des KA peut diminuer la pénétration du méthylaminolévulinate (MAL) et de la lumière activant le photosensibilisant (ce dernier, le PpIX, est un dérivé intracellulaire du MAL). Un prétraitement est donc nécessaire et peut consister en un curetage et/ou l'application d'un kératolytique. L'objectif de Fink *et al.* (Heidelberg, Bade-Wurtemberg, Allemagne) était d'évaluer l'effet de la préparation (curetage *versus* kératolytique) sur l'efficacité et la tolérance de la MAL-PDT conventionnelle.

Cette étude rétrospective incluait 44 patients et comparait trois modalités : curetage (n = 15), acide salicylique à 10 % (n = 15) et urée à 40 % (n = 14). La PDT était réalisée selon le protocole conventionnel : lampe LED 630 nm à 37 J/cm^2.

Les taux moyens de réponse lésionnelle étaient respectivement dans les trois groupes de 68,5 %, 61,4 % et 60,8 %. La douleur pendant l'illumination était significativement plus importante sous acide salicylique (EVA = 6,3/10) ou urée (EVA = 6,1/10) que sous curetage (EVA = 4,4/10). Le résultat cosmétique et la satisfaction des patients étaient jugés bons à excellents 4 semaines après la PDT, dans les trois groupes. Cependant, les réactions cutanées locales étaient plus marquées sous acide salicylique ou urée que sous curetage.

Intérêt d'associer le calcipotriol à la MAL-PDT conventionnelle ?

Dans des modèles animaux, l'association de calcipotriol à la PDT augmente la concentration en PpIX visible en fluorescence, ce qui interroge sur l'éventuel bénéfice clinique d'une association dans un cadre thérapeutique chez l'homme.

Dans un essai pilote randomisé avec comparaison en hémiscalp, incluant 5 patients présentant de nombreuses KA, un côté du scalp était traité par PDT conventionnelle seule et l'autre par PDT conventionnelle + calcipotriol.

Cliniquement, les taux moyens de réponse lésionnelle étaient de 77,6 % et de 89,3 %, respectivement pour la PDT conventionnelle seule et la PDT conventionnelle + calcipotriol. Davantage d'effets indésirables locaux étaient observés dans le côté traité par calcipotriol. Histologiquement, les grades d'atypies kératinocytaires étaient améliorés des deux côtés du scalp. Ces résultats présentés par Grinblat *et al.* (São Paulo, Brésil) méritent d'être réévalués sur un essai de plus grande taille, notamment pour les KA moyennes à épaisses (grades II à III).

MAL-PDT en lumière du jour : résultat après 1 an ?

L'efficacité et la tolérance de la PDT en lumière du jour dans les KA a été démontrée dans des essais de phase II [1] en Scandinavie et de phase III en Europe [2] et en Australie [3]. Dans ces essais, l'efficacité de la PDT en lumière du jour a été comparable à la PDT conventionnelle (avec LED rouge à 37 J/cm^2) dans les KA de grade I et II du visage et du scalp. La tolérance de la PDT en lumière du jour était meilleure qu'avec la PDT conventionnelle : douleur moindre et réactions cutanées locales moins intenses.

Au cours de la PDT conventionnelle, l'accumulation importante de PpIX, 3 heures après l'application du MAL sous occlusion, est associée à une forte concentration de radicaux libres (principalement oxygène singulet) responsable d'une douleur plus importante. Au contraire, lors de la PDT en lumière du jour, l'exposition à la lumière du jour débute dans les 30 minutes suivant l'application du MAL, ce qui provoque une douleur moindre.

Piccioni *et al.* (L'Aquila, Abruzzes, Italie) ont comparé l'efficacité et la tolérance de la MAL-PDT en lumière du jour *versus* la MAL-PDT conventionnelle dans le traitement des KA du scalp et du visage. Il s'agit d'un essai randomisé avec comparaison intra-individuelle, incluant 34 patients traités par une seule session de chaque côté de la tête, puis suivis pendant 12 mois.

Le taux de récidive des KA à 12 mois était de 13 % sous MAL-PDT en lumière du jour *versus* 10 % après MAL-PDT conventionnelle, sans différence significative (p = 0,16). Pour les KA de grade I, le taux de récidive était de 10 % sous MAL-PDT en lumière du jour *versus* 8 % après MAL-PDT conventionnelle, sans différence significative (p = 0,21). Le taux de blanchiment complet des KA présentes à l'inclusion était de 66 % sous MAL-PDT en lumière du jour *versus* 76 % après MAL-PDT conventionnelle (p = 0,01). Dans l'analyse par sous-groupe, l'efficacité était similaire entre les deux groupes pour les KA du scalp, mais supérieure sous MAL-PDT conventionnelle pour les KA du visage. La tolérance durant le suivi de 12 mois était bonne.

Quel est l'effet histologique de la MAL-PDT en lumière du jour ?

Neto *et al.* (São Paulo, Brésil) ont évalué l'impact histologique de la MAL-PDT en lumière du jour sur les KA et sur le champ de cancérisation. Dans cette étude prospective, 17 patients présentant des KA multiples du visage ont été traités par MAL-PDT en lumière du jour. Des biopsies cutanées ont été réalisées en deux zones (KA et champ de cancérisation) avant et 2 mois après MAL-PDT en lumière du jour. L'analyse statistique était conduite avec le test de McNemar (test non paramétrique comparant deux échantillons appariés dont les variables sont binaires, utile par exemple lorsque les effectifs totaux sont inférieurs à 30).

Concernant les KA, 14 patients/17 (82 %) ont montré une diminution de l'intensité des atypies (p = 0,016), et chez 8 patients/12 (47 %) l'extension des atypies a été réduite après MAL-PDT en lumière du jour (p = 0,046). Concernant le champ de cancérisation, 6 patients/17 (35 %) présentaient une réduction de l'intensité des atypies (p = 0,262) et 9 patients/17 (52 %) présentaient une réduction de l'extension des atypies (p = 0,323).

La MAL-PDT en lumière du jour en pratique : conférence de consensus

Morton (Stirling, Écosse) a présenté les principaux messages de la récente conférence de consensus sur la MAL-PDT en lumière du jour [4]. Celle-ci réunissait 11 dermatologues européens expérimentés dans l'utilisation de la PDT. Les recommandations étaient fondées sur une revue systématique de la littérature et l'expérience des participants.

Les experts recommandaient la PDT en lumière du jour en première intention pour les patients présentant des KA de grade I ou II du visage et du scalp, éventuellement associées à des champs de cancérisation. La MAL-PDT en lumière du jour devait être réalisée lorsque la météorologie était compatible avec un séjour en extérieur de 2 heures (température supérieure à 10 °C et absence de pluie). Dans les essais européens et australiens de phase III, la présence de nuages n'était pas un obstacle à l'efficacité. En pratique, les données disponibles suggèrent que la PDT en lumière du jour peut être réalisée toute l'année en Europe du Sud (latitude 37-43° : Athènes, Rome, Barcelone, Madrid, Lisbonne), de février à octobre aux latitudes 45-48° (Nice, Milan, Budapest, Cracovie), de mars à octobre aux latitudes 50-55° (Paris, Berlin, Londres, Prague). Le patient doit être mécaniquement protégé en cas de vent fort. Dans le sud de l'Europe, en cas de fort ensoleillement, la station à l'ombre sera recommandée.

Une photoprotection externe d'indice UVB au moins égal à 20 est indiquée durant les 2 heures d'exposition. Il faut éviter les filtres "physiques" (minéraux : oxyde de zinc, oxyde de titane et oxyde de fer), qui peuvent bloquer partiellement la lumière du jour. Le photoprotecteur doit être appliqué sur l'ensemble de la peau et non seulement sur les lésions.

L'exposition à la lumière du jour doit être débutée dans un délai de 30 minutes suivant l'application du MAL. Si ce délai est supérieur à 30 minutes, il existe un risque d'augmenter significativement la douleur durant l'exposition, du fait d'une accumulation excessive de PpIX. L'exposition à la lumière doit être régulière au cours des 2 heures d'illumination et, si possible, diffuse. Une lumière indirecte (réflexion sur une surface claire) est autorisée si le soleil est intense, afin d'éviter une insolation. Après les 2 heures d'illumination, le MAL doit être lavé, avec un nettoyant doux. Par précaution, si possible, la zone traitée doit rester couverte le reste du jour (exemple : chapeau). Certains experts utilisent des dermocorticoïdes dans les 24 heures suivantes, afin de réduire l'érythème post-PDT.

Comparaison de la MAL-PDT en lumière du jour et de la MAL-PDT en lumière bleue

Bien que minoritaires, certains centres emploient la MAL-PDT appareillée (avec LED) en lumière bleue. Le rationnel de ce choix repose sur la plus grande intensité de l'absorption par le PpIX de la lumière bleue (par rapport à une lumière rouge) (***fig. 1***). Cependant, la majorité des experts utilisent la lumière rouge, du fait d'une pénétration plus profonde dans la peau (***fig. 2***). L'objectif de l'équipe de Bedane *et al.* était de comparer l'efficacité et la tolérance de la MAL-PDT en lumière du jour et de la MAL-PDT appareillée avec LED bleue. Il s'agissait d'un essai randomisé avec comparaison intra-individuelle, incluant 26 patients présentant des KA de grade I ou II du visage et du scalp. L'intensité de la lumière du jour était enregistrée avec un photomètre portatif.

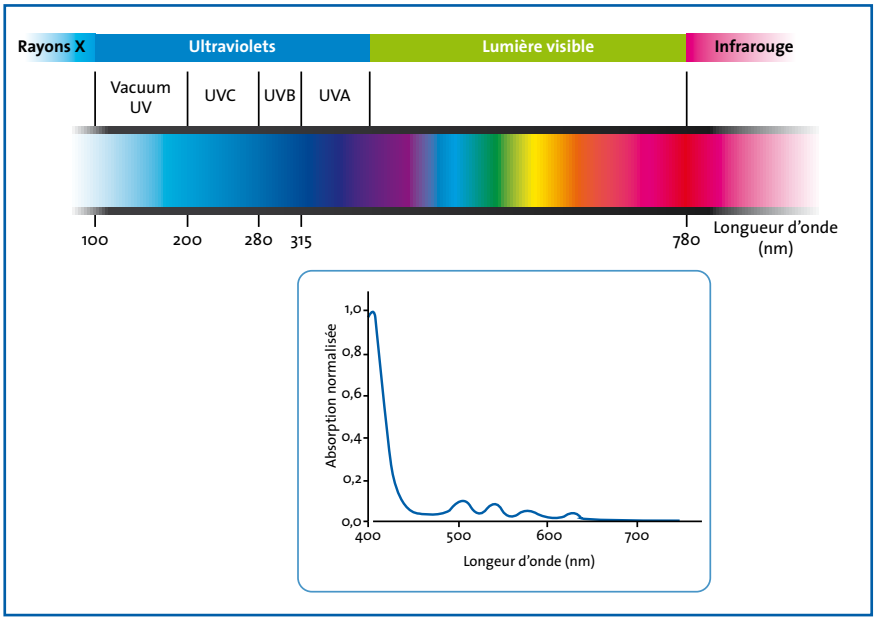


Fig. 1 : Courbe d'absorption de la lumière par la PpIX. Il existe un pic important dans le bleu, puis 4 pics plus bas entre le vert et le rouge.

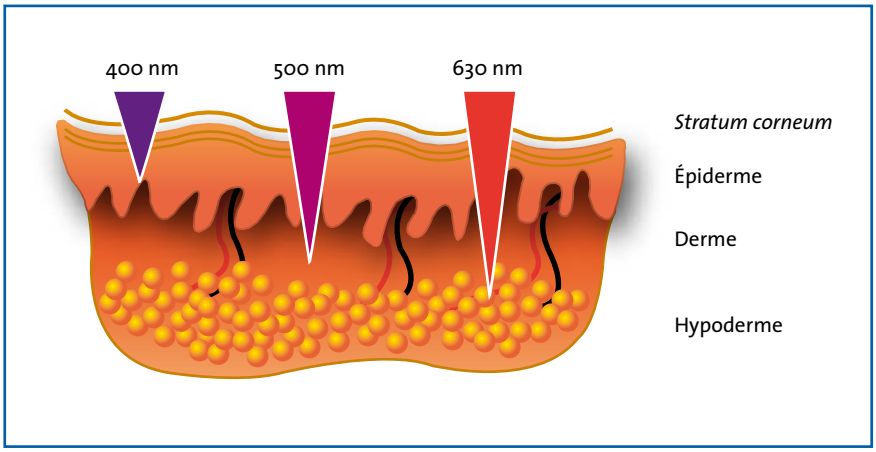


Fig. 2 : Pénétration de la lumière dans la peau, selon la longueur d'onde. La lumière rouge pénètre plus profondément que la verte, qui elle-même pénètre davantage que la lumière bleue.

À l'inclusion, le nombre moyen de KA était de 22,6 sous MAL-PDT en lumière du jour *versus* 23,1 sous MAL-PDT en lumière bleue. Le taux de réponse à 1 mois était de 89 % sous MAL-PDT en lumière du jour *versus* 93 % sous MAL-PDT en lumière bleue (NS). Le taux de réponse à 3 mois était de 90 % sous MAL-PDT en lumière du jour *versus* 96,6 % sous MAL-PDT en lumière bleue (NS). Enfin, le taux de réponse à 6 mois était de 91 % sous MAL-PDT en lumière du jour *versus* 94 % sous MAL-PDT en lumière bleue (NS). Le nombre moyen de nouvelles KA à 6 mois était de 2 sous MAL-PDT en lumière du jour *versus* 1,3 sous MAL-PDT en lumière bleue (NS). La douleur évaluée par une échelle visuelle analogique (allant de 0 à 10) était de 2 sous MAL-PDT en lumière du jour *versus* 7 sous MAL-PDT en lumière bleue.

Cette étude confirme les données des essais de phase II et III qui montrent une équivalence d'efficacité de la MAL-PDT en lumière du jour avec la MAL-PDT appareillée (ici avec lumière bleue), mais un bénéfice important de la MAL-PDT en lumière du jour en termes de confort du patient.

Prévention primaire des KA chez les transplantés rénaux : intérêt de la PDT ?

La prévention des carcinomes épidermoïdes (CE) chez les transplantés rénaux inclut le traitement précoce des KA. Togsverd-Bo *et al.* (Copenhague, Danemark) ont évalué le bénéfice des traitements répétés par MAL-PDT dans la prévention primaire des KA. Les résultats intérimaires ont été présentés lors de l'EuroPDT 2016.

Il s'agissait d'un essai contrôlé randomisé incluant 25 patients transplan-

tés rénaux ayant une peau dénuée de tumeurs cutanées bénignes ou non (KA, carcinomes…). La comparaison était réalisée en hémicorps pour le visage, les avant-bras et les mains. Le côté non traité servait de comparateur à la MAL-PDT. La MAL-PDT était réalisée sur un hémicorps, tous les 6 mois, pendant 5 ans.

Les auteurs observaient un allongement du délai d'apparition des KA sous MAL-PDT par rapport à la peau non traitée (p = 0,02). Après 3 ans de suivi, 63 % des patients présentaient des KA sur la peau non traitée (nombre cumulé de KA = 43) et 28 % des KA sur la peau traitée par MAL-PDT (nombre cumulé de KA = 8) (p = 0,005).

Quel est l'intérêt de la PDT pour les onychomycoses ?

Les onychomycoses résistant aux antifongiques sont fréquentes. Gilaberte *et al.* (Huesca, Espagne) ont évalué l'efficacité et la tolérance de la MAL-PDT conventionnelle dans les onychomycoses.

L'étude multicentrique, randomisée, contrôlée *versus* placebo, a comparé trois sessions de MAL-PDT conventionnelle précédée d'une application d'urée à 40 % (urée + MAL-PDT conventionnelle) et trois sessions de lumière rouge (sans MAL) précédée d'une application d'urée à 40 % (urée + placebo-PDT). L'efficacité a été évaluée en aveugle, à 36 semaines, par l'échelle clinique OSI (*Onychomycosis severity index*) et par prélèvement mycologique.

Parmi les 40 patients inclus dans l'étude et suivis, 22 étaient sous urée + MAL-PDT conventionnelle et 18 sous urée + placebo-PDT. Le taux de guérison clinique était de 18,2 % sous urée + MAL-PDT conventionnelle *versus* 5,6 % sous urée + placebo-PDT (p = 0,23). Les onychomycoses non dystrophiques montraient une meilleure réponse clinique (respectivement : 53,9 % *versus* 18,8 %, p = 0,048) et une meilleure réponse mycologique (respectivement : 41,6 % *versus* 7,1 % ; p = 0,037) que les onychomycoses dystrophiques. La tolérance était bonne, sans effets indésirables notables.

Intérêt des anesthésies tronculaires du scalp pour la PDT conventionnelle sur de larges zones ?

La douleur est le principal effet indésirable de la MAL-PDT conventionnelle, plus particulièrement pour des lésions du scalp et surtout pour de larges zones (exemple typique : nombreuses KA sur scalp alopécique). De plus en plus d'experts recommandent la prise en charge non seulement des KA mais du champ de cancérisation [5] contenant les KA, ce qui revient généralement à traiter de grandes zones, comme par exemple un scalp alopécique complet et un front.

L'objectif de l'essai de Karrer *et al.* (Ratisbonne, Bavière, Allemagne) était de comparer l'efficacité et la tolérance de plusieurs modalités de prise en charge de la douleur lors de la MAL-PDT conventionnelle pour le traitement du champ de cancérisation du scalp chez l'homme. Dans cet essai contrôlé randomisé, plusieurs modalités antalgiques étaient comparées : anesthésie tronculaire du scalp, antalgiques systémiques (piritramide 75 mg intraveineux + métamizole oral) + air froid propulsé et air froid propulsé seul. Le piritramide, un opiacé ou analgésique central, est un dérivé de la 3,3-diphénylpropylamine ; il est un peu moins puissant que la morphine. Le métamizole (noramidopyrine = dipyrone) est un dérivé de la pyrazolone qui agit comme antipyrétique et qui possède des propriétés analgésiques et

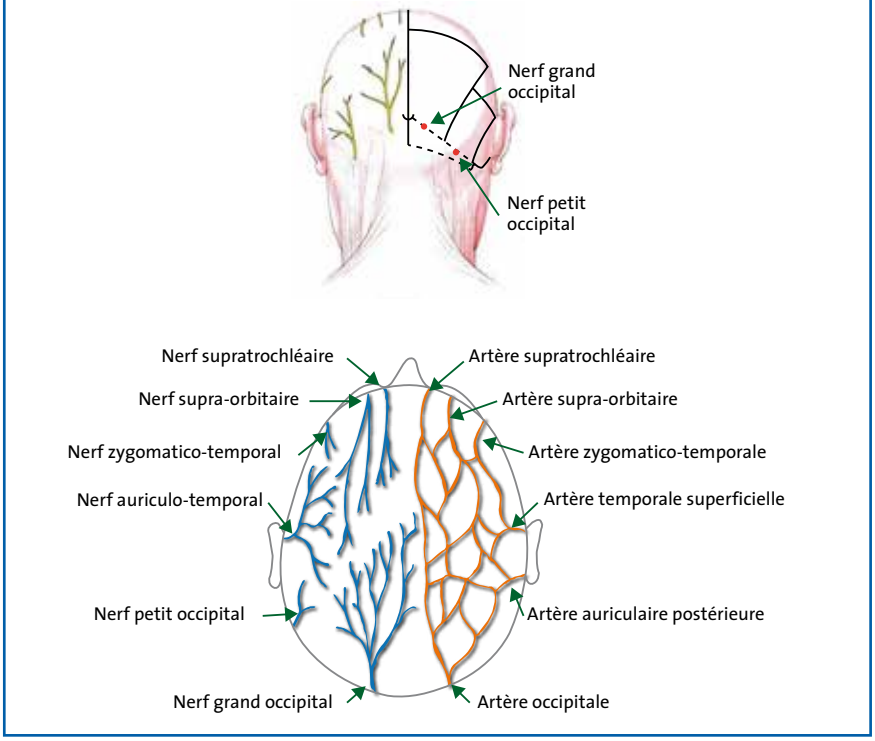


Fig. 3 : Anesthésie tronculaire du cuir chevelu. Anatomie et points d'injection : 6 points d'injection avec la lidocaïne à 1 % (0,5 à 1 mL par point) sont suffisants pour anesthésier la totalité d'un hémiscalp.

spasmolytiques modestes. Il n'exerce pas d'effet anti-inflammatoire.

La douleur maximale sous MAL-PDT était significativement diminuée par l'anesthésie tronculaire du scalp (EVA = 2,1/10). Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe antalgiques systémiques + air froid propulsé et le groupe air froid propulsé seul ; les EVA étaient respectivement de 7,3/10 et 8,4/10. La pression artérielle systolique durant les 3 premières minutes d'illumination était significativement basse sous anesthésie tronculaire du scalp. L'efficacité clinique et le résultat cosmétique étaient excellents dans les trois groupes.

L'anesthésie tronculaire du cuir chevelu est un moyen simple et efficace de prendre en charge la douleur lors du traitement de grandes zones du cuir chevelu, notamment au cours de la PDT conventionnelle (***fig. 3***).

MAL-PDT en lumière du jour dans le traitement des chéilites actiniques : étude pilote

La chéilite actinique est une lésion précarcinomateuse du vermillon. Sa prise en charge est souvent délicate. Parmi les traitements proposés, le laser CO_2 continu (1 à 2 passages à 15 W) est efficace au prix de 10 à 15 jours de croûtes (affichantes socialement et souvent douloureuses les premiers jours) et d'un résultat cicatriciel incertain. Plusieurs auteurs [6, 7] ont publié des séries ou de petites études suggérant l'intérêt de la MAL-PDT conventionnelle dans la chéilite actinique, mais la procédure est douloureuse dans cette localisation.

La MAL-PDT en lumière du jour a démontré son efficacité et sa tolérance (notamment en termes de limitation de la douleur) dans le traitement des KA. Cela a incité Fai *et al.* (Lecce, Pouilles, Italie) à évaluer l'efficacité et la tolérance de la MAL-PDT en lumière du jour dans les chéilites actiniques [8]. Huit patients présentant une chéilite actinique ont été traités par MAL-PDT en lumière du jour. Deux sessions ont été réalisées à 7-14 jours d'écart. Le protocole a été celui utilisé pour les KA : l'exposition à la lumière du jour a été débutée dans les 30 minutes suivant l'application de MAL, puis maintenue pendant 2 heures, le plus souvent entre 8 h 30 et 11 h du matin, quelle que soit la météo en l'absence de pluie.

Une réponse complète a été observée chez 7 patients sur 8 à 3 mois. La tolérance a été bonne chez 7 patients sur 8 également. Cette étude pilote mérite d'être confortée par de plus grandes études.

MAL-PDT sous LED à lumière rouge dans l'acné

L'objectif d'Ann-Marie Wennberg (Göteborg, Comté de Västra Götaland, Suède) était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la PDT utilisant 80 mg/g de MAL (moitié de la concentration usuellement utilisée dans les KA, les carcinomes basocellulaires ou les maladies de Bowen) dans le traitement de l'acné sévère du visage.

Il s'agissait d'un essai multicentrique (15 centres aux États-Unis), randomisé, en double aveugle *versus* placebo, incluant 153 patients atteints d'acné sévère, âgés de 12 à 35 ans et présentant un phototype compris entre I et IV. À l'inclusion, les patients devaient présenter 25 à 75 lésions inflammatoires, 20 à 100 lésions non inflammatoires (rétentionnelles), entre 0 et 3 nodules du visage et un score de gravité global IGA (*Investigator's global assessment*, score allant de 0 à 4) de 4. Le MAL ou le placebo étaient appliqués sur la peau pendant 1 h 30, puis l'illumination était réalisée à la fluence de 37 J/cm^2 sous une LED à 632 nm, de surface 32 × 18 cm. Tous les patients bénéficiaient de 4 sessions à 2 semaines d'écart (aux semaines 0, 2, 4 et 6). Le critère de jugement principal était la réduction des lésions inflammatoires 6 semaines après la fin du traitement, c'est-à-dire à la semaine 12. Les critères de jugement secondaires comprenaient la proportion de patients ayant un succès thérapeutique (celui-ci étant défini par une diminution d'au moins deux grades du score IGA), la réduction des lésions non inflammatoires, la douleur durant l'illumination (en utilisation l'échelle visuelle analogique [EVA], allant de 0 à 10) et le score d'érythème.

À 12 semaines, les patients sous MAL-PDT présentaient une réduction significative du nombre de lésions inflammatoires (44 %) par rapport à la placebo-PDT (27 % ; p = 0,003). La MAL-PDT montrait une amélioration significative du taux de succès selon le score IGA par rapport à la placebo-PDT : 44 % *versus* 26 % (p = 0,01). Une réduction comparable des lésions non inflammatoires était observée dans les deux groupes (p = 0,85). La tolérance était bonne.

Quel est l'effet du photoprotecteur externe sur la MAL-PDT en lumière du jour ?

La MAL-PDT en lumière du jour a démontré son efficacité, sa tolérance et sa facilité d'utilisation dans le traitement des KA fines ou non hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu. Avant l'exposition, les patients doivent appliquer un photoprotecteur externe.

Un premier travail d'Osman-Ponchet *et al.* (Biot, France) avait pour objectif de d'évaluer l'effet d'un photoprotecteur externe sur la pénétration du méthyl aminolévulinate (MAL) dans les kératinocytes humains *ex vivo*. Un photo-

protecteur externe, sans filtre minéral (lotion Actinica® IPS 50 +) était appliqué *ex vivo* sur des échantillons de peau humaine de volontaires sains. Puis, du MAL, marqué au carbone 14 (C14-MAL), était appliqué sur ces mêmes échantillons. Après 2,5 heures, le C14-MAL était détecté dans les échantillons et dans le liquide récepteur. Le critère de jugement était la concentration de C14-MAL absorbée dans les échantillons de peau. L'analyse statistique était conduite par le test bilatéral d'ANOVA (comparaison de moyennes de variables continues, dans des conditions gaussiennes), au seuil de significativité de 5 %. La concentration de C14-MAL dans les échantillons de peau humaine *ex vivo* n'était pas significativement modifiée par l'application préalable de photoprotecteur externe.

Dans une seconde étude, la même équipe a évalué l'effet de l'application d'un photoprotecteur externe sur le photoblanchiment du PpIX lors de l'illumination par un simulateur solaire. Des échantillons de peau humaine ont été mis en présence d'une solution de PpIX pendant 1 heure. Sur ces mêmes échantillons de peau, était ensuite appliqué de la lotion Actinica® IPS 50+. Puis, les échantillons étaient exposés à un simulateur solaire pendant 1 heure. La concentration de PpIX était mesurée par HPLC (chromatographie haute performance en phase liquide : technique de séparation de molécules présentes dans un mélange) avec détection de fluorescence. L'exposition au simulateur solaire induisait une diminution de concentration de PpIX de 80 % en présence de la lotion Actinica® et de 69 % en l'absence de photoprotecteur externe (NS).

Les deux études de cette équipe montrent que l'application de photoprotecteur solaire (sans filtre minéral) ne modifie ni la pénétration du MAL dans la peau humaine ni l'absorption de la lumière par le PpIX (donc son activation) au cours de la PDT.

Bibliographie

1. Wiegell SR, Fabricius S, Gniadecka M *et al.* Daylight-mediated photodynamic therapy of moderate to thick actinic keratoses of the face and scalp: a randomized multicentre study. *Br J Dermatol*, 2012;166:1327-1332.
2. Lacour JP, Ulrich C, Gilaberte Y *et al.* Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream is effective and nearly painless in treating actinic keratoses: a randomised, investigator-blinded, controlled, phase III study throughout Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:2342-2348.
3. Rubel DM, Spelman L, Murrell DF *et al.* Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional photodynamic therapy in actinic keratosis treatment: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*, 2014;171:1164-1171.
4. Morton CA, Wulf HC, Szeimies RM *et al.* Practical approach to the use of daylight photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: a European consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:1718-1723.
5. Philipp-Dormston WG, Sanclemente G, Torezan L *et al.* Daylight photodynamic therapy with MAL cream for large-scale photodamaged skin based on the concept of 'actinic field damage': recommendations of an international expert group. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016;30:8-15.
6. Suárez-Pérez JA, López-Navarro N, Herrera-Acosta E *et al.* Treatment of actinic cheilitis with methyl aminolevulinate photodynamic therapy and light fractionation: a prospective study of 10 patients. *Eur J Dermatol*, 2015;25: 623-624.
7. Yazdani Abyaneh MA, Falto-Aizpurua L, Griffith RD *et al.* Photodynamic therapy for actinic cheilitis: a systematic review. *Dermatol Surg*, 2015;41:189-198.
8. Fai D, Romanello E, Brumana MB *et al.* Daylight photodynamic therapy with methyl-aminolevulinate for the treatment of actinic cheilitis. *Dermatol Ther,* 2015;28:355-368.

Conflit d'intérêt : au moment de la rédaction, le Dr Farhi était conseiller médical pour Galderma International.

Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie – N° 252 – Cahier 3 – Mai 2016
Éditeur : Performances Médicales – 91, avenue de la République – 75011 Paris
Numéro de commission paritaire : 0117 T 81119 – ISSN : 1155-2492
Directeur de la publication : Dr Richard Niddam
Tél. 01 47 00 67 14 – Fax : 01 47 00 69 99 – E-mail : info@performances-medicales.com
Image de couverture : © Vladitto@shutterstock
Imprimerie Trulli – Vence