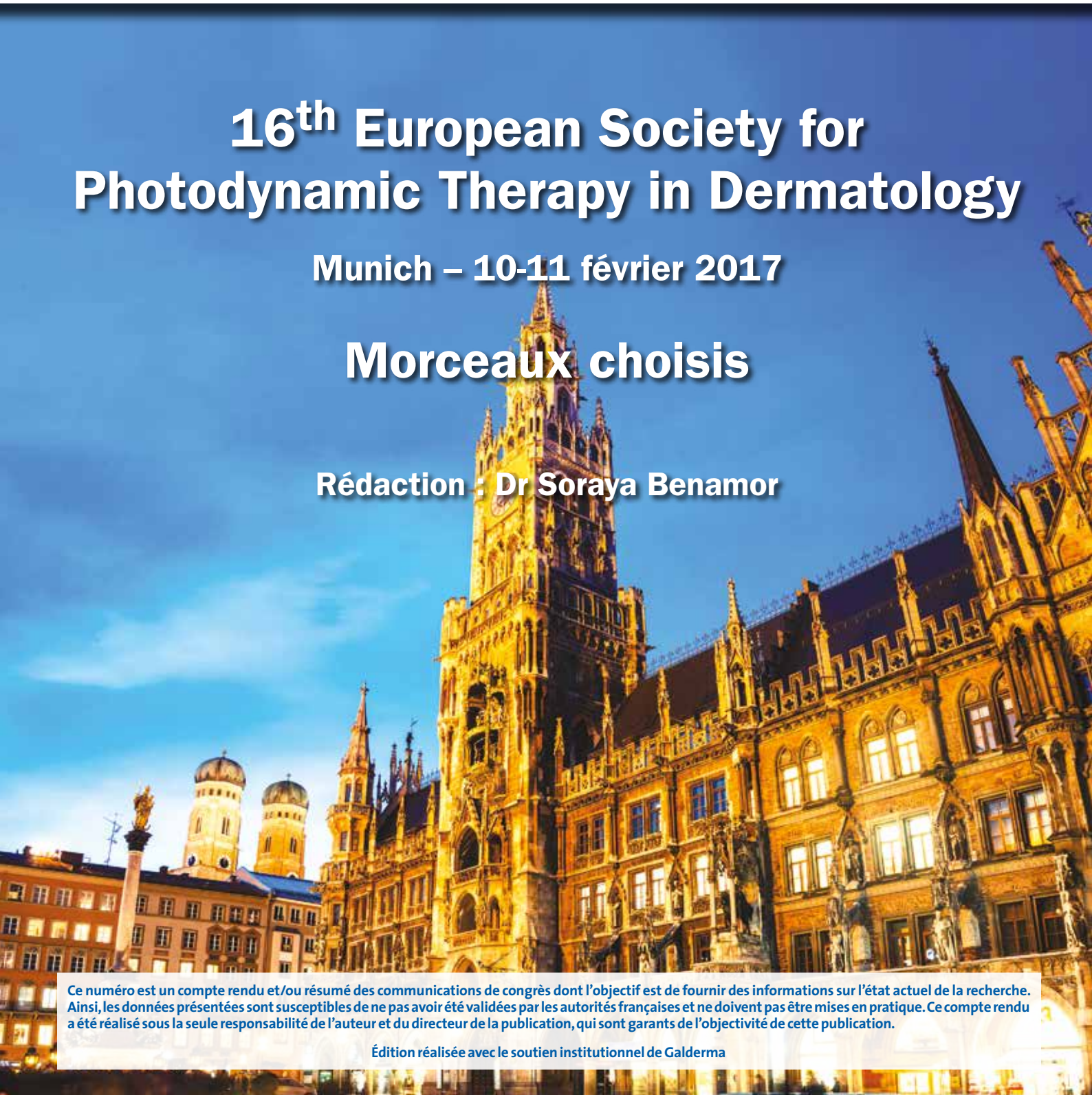
Mensuel
Avril 2017
Cahier 2

réalités

n° 261

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE



16th European Society for Photodynamic Therapy in Dermatology

Munich – 10-11 février 2017

Morceaux choisis

Rédaction : Dr Soraya Benamor

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

16th European Society for Photodynamic Therapy in Dermatology Morceaux choisis

Compte rendu rédigé par le Dr Soraya Benamor

Le 16e congrès de la Société européenne de thérapie photodynamique (Euro-PDT) en dermatologie s'est tenu à Munich en février 2017 et a été présidé par le professeur Rolf-Markus Szeimies de Recklinghausen (Allemagne).
Il s'agit du plus grand congrès mondial sur la thérapie photodynamique (PDT) et les organisateurs ont pour ambition de créer une plateforme de dialogues et d'échanges entre les chercheurs et les cliniciens utilisant cette technique afin de promouvoir la coopération dans ce domaine en Europe.
La version 2017 de l'Euro-PDT a été dense et riche en idées nouvelles et en débats passionnés. Elle a démontré l'intérêt de la recherche et de nouveaux champs d'application de la PDT par le nombre de travaux présentés et l'implication de nombreux experts internationaux présents qui continuent à faire évoluer les nouvelles modalités d'utilisation de ce traitement. Le thème principal était l'oncologie. Nous en rapportons, dans les lignes qui suivent, quelques morceaux choisis.

De la PDT conventionnelle à la PDT en lumière de jour

Le principe de la photothérapie dynamique (PDT) repose sur la triade photosensibilisant-lumière-oxygène.

La PDT conventionnelle associe une protoporphyrine photosensibilisante destinée à se concentrer dans les tissus à traiter et une irradiation lumineuse dont la longueur d'onde appropriée active la protoporphyrine. Cette association entraîne une réaction photodynamique qui provoque un stress oxydatif et aboutit à la mort cellulaire. En pratique, on applique sur la peau du méthyl aminolévulinate (MAL), un précurseur de la protoporphyrine IX (PpIX) (sélective pour les cellules tumorales), suivi d'une illumination par une LED rouge (Aktilite®).

En France, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de la MAL-PDT concerne :
– les kératoses actiniques (KA) fines, non hyperkératosiques, non pigmentées de la face et du cuir chevelu ;
– les carcinomes basocellulaires (CBC) superficiels non récidivants du tronc, des membres et du cou ;
– les carcinomes intraépidermiques (maladie de Bowen [MB]) non pigmentés lorsque la chirurgie est impossible, chez les sujets immunocompétents.

Rappelons que le rouge est la longueur d'onde qui pénètre le plus profondément dans la peau.

L'efficacité de la PDT a été largement démontrée mais sa mise en œuvre nécessite un temps de prise en charge relativement long et ses effets secondaires, notamment la douleur ressentie par les patients lors de l'illumination, peuvent en limiter l'utilisation.

Suite aux travaux de Wiegell *et al.* [1], une alternative à la PDT conventionnelle a été proposée dans les KA en remplaçant la lumière rouge par la lumière visible et polychromatique du jour. Cette différence confère un net avantage à la PDT en lumière visible du jour (DL-PDT), permettant un allègement de la procédure tant en termes de confort pour le patient (avec une diminution significative de la douleur) que de simplification du mode d'administration pour le dermatologue. Les lésions sont préparées au préalable comme pour la PDT conventionnelle : on applique une photoprotection sans filtre minéral avant le MAL qui pourra être appliqué par le médecin ou le patient. Les lésions sont ensuite exposées pendant 2 heures à la lumière du jour.

Le changement fondamental est l'activation continue de la PpIX dès qu'elle commence à être synthétisée, soit 30 minutes après l'application du MAL, et ce pendant les 2 heures d'exposition à la lumière du jour. La photoactivation continue de petites quantités de PpIX explique que la douleur soit nettement inférieure à celle de la PDT conventionnelle.

Avec des résultats très satisfaisants sur les lésions cancéreuses ou précancéreuses [1-3], la PDT présente un avantage non négligeable : celui de suites nettement plus discrètes, notamment sur les régions découvertes de la peau (visage ou décolleté).

Épidémiologie des tumeurs cutanées non mélaniques

Le Pr Nicole Basset-Seguin (Paris) a présenté une revue actualisée de l'épidémiologie des tumeurs cutanées non mélaniques (NMSC) dans le monde.

Entre 2 et 3 millions de cancers cutanés non mélanocytaires et 132 000 mélanomes malins sont enregistrés chaque année dans le monde. Le nombre de nouveaux cas de cancers de la peau a plus que triplé entre 1980 et 2012 [4] et les carcinomes cutanés représentent désormais 90 % des cancers cutanés diagnostiqués en France. Les NMSC sont les tumeurs cutanées les plus fréquentes chez l'adulte et représentent 29 % de tous les cancers.

La plupart des études ont concerné des populations blanches en Europe, aux États Unis et en Australie. L'incidence la plus élevée se trouve en Australie, avec 1 000/100 000/an pour les CBC et la plus faible en Afrique (1/100 000). Les taux d'incidence moyens en Angleterre sont de 76,21/100 000/ an pour les CBC et de 22,65/100 000/an pour les carcinomes épidermoïdes (SCC, *Squamous cell carcinoma*) [4]

L'augmentation de l'incidence des NMSC est liée à différents facteurs comme l'exposition au soleil, les activités de plein air, le changement des styles vestimentaires et l'augmentation de la longévité. Les facteurs de risque sont nombreux : phototype clair, exposition cumulée aux ultraviolets (UV), habitation en milieu tropical, âge élevé, exposition aux hydrocarbures, à l'arsenic, et immunosuppression. Chez les patients immunodéprimés par exemple, et en particulier chez les transplantés, le risque de SCC est multiplié par 100.

Le rôle du HIV est mal défini. Six études ayant inclus 78 794 patients séropositifs pour le HIV (*Medline* et *Embase*) ont montré une association franche, avec une augmentation du risque des NMSC (ratio de 3,63 chez les hommes et 2,18 chez les femmes). Les patients sous traitement antirétroviral avaient un risque plus faible de développer un NMSC [5].

Les carcinomes basocellulaires (CBC) sont liés à une exposition prolongée et répétée au soleil dans l'enfance, indépendamment du fait que le patient a ou non subi des coups de soleil [4, 6]. Dans une méta-analyse de 2011, Bauer *et al.* ont montré une augmentation du risque de CBC chez des travailleurs en plein air [6].

Par ailleurs, une équipe danoise a récemment suggéré que des facteurs socio-économiques pourraient être fortement associés au risque de CBC [7].

L'utilisation de statines chez des femmes post-ménopausées blanches a également été suggérée (cohorte WHI) [8], de même qu'un apport important en folates (étude SU.VI.MAX [9]).

Dispositifs lumineux utilisés pour la PDT : quelles longueurs d'ondes et quelles doses ?

La PDT peut être réalisée au moyen de nombreuses sources de lumière. En effet, le spectre d'absorption de la protoporphyrine IX (PpIX) s'étend du bleu au rouge (***fig. 1***).

La lumière solaire est proposée bien que l'irradiance soit extrêmement variable en fonction de la latitude, de la période de l'année, de l'heure et des conditions météorologiques, parfois difficiles à prévoir. Plusieurs études ont démontré que l'activation continue de la PpIX par la lumière du jour est aussi efficace que le traitement par LED rouge [1-3]. Même si la lumière de jour est moins intense, l'émission sur un spectre plus large conduit à une absorption par tous les pics de la PpIX. L'effet thérapeutique est obtenu grâce à une illumination de faible intensité, sans effet thermique, permettant l'activation du photosensibilisateur et la production de composés cytotoxiques en présence d'oxygène. De nombreuses sources de lumière émettant du bleu au rouge peuvent donc théoriquement convenir. À l'inverse, les sources de lumière intense comme les lasers Yag doublé, ou à colorant pulsé et les lampes flash pulsées ne sont pas recommandées à cause de leur effet thermique.

La diversité des longueurs d'ondes liée à un spectre d'absorption de la PpIX pose le problème de la dose de lumière efficace à délivrer lors d'une PDT et de sa reproductibilité. En effet, les dispositifs commercialisés ne délivrent pas une lumière homogène et le visage ou le crâne d'un patient ne sont pas des surfaces planes et ne permettent pas une maîtrise parfaite de la dose de lumière délivrée.

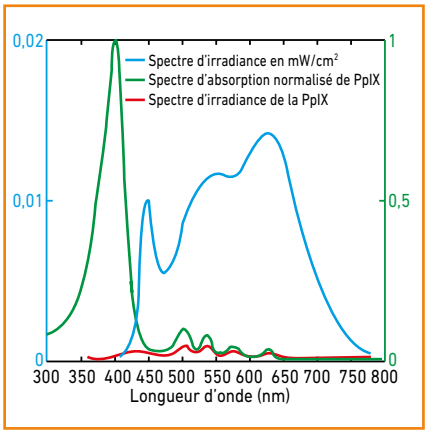


Fig. 1 : Spectre d'absorption de la protoporphyrine IX (PpIX)

Le dispositif communément utilisé en Europe est le systèmeAktilite CL 128 composé d'un panneau rigide de 128 LED qui

émet une lumière rouge à une longueur d'onde de 630 nm et délivre une irradiance de l'ordre de 75 MW/cm^2. Pour atteindre la dose requise de 37 J/cm^2 pour un traitement, la durée d'illumination ne doit pas dépasser 8,2 minutes. Ce traitement peut être douloureux et nécessite un système de refroidissement lors de la séance pour le confort du patient.

Quoi de neuf en dispositifs lumineux ?

Pour améliorer l'efficacité et la tolérance de la source lumineuse utilisée pour la PDT, on peut agir sur les caractéristiques de la lumière, c'est-à-dire sur la fluence (J/cm^2), l'irradiance (mW cm^2), la longueur d'onde (nm), la distance, l'angle source-cible et la durée. Mordon *et al.* (Lille) ont évalué un nouveau dispositif lumineux pouvant être utilisé en PDT et son efficacité sur les KA.

Le Dermaris® est un nouvel éclairage (lumière blanche artificielle) qui peut se substituer à la lumière du jour. Particulièrement recommandé en cas de conditions météorologiques mauvaises, il permet une action ciblée sur la PpIX. Il a été conçu et développé en France par la société Surgiris selon les recommandations du laboratoire Galderma. Il s'agit d'un éclairage extra-plat doté d'un pied mobile léger, facilement déplaçable. Il est équipé de 4 LED blanches (pas d'infrarouge, pas d'UV) avec une intensité lumineuse constante de 20 000 lux sur une surface de 20 cm de diamètre pour permettre un traitement homogène (***fig. 2***). Il peut être utilisé directement au cabinet du dermatologue et n'entraîne aucune douleur pour le patient.

Pour contrôler minutieusement la dose de lumière afin d'optimiser l'efficacité de la PDT, le Dr Vignon-Dewalle a présenté un logiciel développé par l'équipe de l'Inserm de Lille permettant d'analyser et de comparer les sources lumineuses disponibles et utilisées en dermatologie.

Ainsi, le dispositif Dermaris® a pu être comparé aux autres dispositifs déjà présents sur le marché et a permis de montrer que cette lumière artificielle est une bonne alternative à la lumière de jour. Avant sa mise sur le marché, le spectre d'absorption de cette lumière devra cependant être soigneusement étudié afin de déterminer la dose lumineuse optimale.

Fig. 2 : Le Dermaris® (avec autorisation de la société Surgiris).

Efficacité et tolérance du dispositif Flexitheralight® comparativement à la PDT conventionnelle sur les KA

Afin d'optimiser et de développer le traitement des KA par la PDT, l'unité Inserm U703 de Lille, en collaboration avec l'ENSAIT (École nationale supérieure des arts et industries textiles) de Roubaix, le CHRU de Lille et avec avec le soutien de l'Agence nationale de la recherche (ANR), ont développé un nouveau dispositif d'illumination. Ce dispositif, dénommé Flexitheralight®, est basé sur l'utilisation d'un textile lumineux souple, conforme à la complexité de l'anatomie humaine, et permettant une illumination homogène de l'ensemble des lésions (notamment au niveau du scalp). Ce textile lumineux se décompose en trois parties illuminées séquentiellement en lumière rouge (635 nm). Le fractionnement de la dose de lumière ainsi obtenu devrait permettre un réapprovisionnement des lésions en oxygène et en photosensibilisateur, et donc offrir une meilleure efficacité du traitement tout en diminuant la douleur.

Le Dr Claire Vicentini (Lille) a présenté les résultats d'une évaluation du dispositif Flexitheralight® dans la prise en charge des KA dans le cadre d'une étude prospective, randomisée, avec comparaison en hémicrâne menée au sein du service de dermatologie du CHRU de Lille. 29 patients présentant au moins 10 KA (n = 310) ont été inclus dans cette étude. Les kératoses étaient réparties en deux groupes : le premier a été traité par PDT classique et le second avec le dispositif Flexitheralight®. Les résultats ont montré une réponse complète dans 67 % des cas chez les patients traités par Flexitheralight® et dans 61 % des cas chez ceux traités par PDT classique.

Lumière blanche artificielle *versus* DL-PDT sur les KA

Susan O'Gorman (Dublin) a présenté une étude destinée à comparer l'efficacité et les effets secondaires de la lumière blanche artificielle (AWL-PDT) et de la DL-PDT. Il s'agit d'une étude de non-infériorité, prospective, randomisée, en simple aveugle, sur hémicrâne et hémifront, permettant une comparaison intra-patient en hémicorps.

Un groupe de 22 hommes ayant des KA sur le front et le crâne ont été inclus entre avril et juillet 2014 et suivis pendant 9 mois. Après 30 minutes d'incubation avec 1 gramme de MAL, un côté a été exposé à la lumière du jour et l'autre côté à la lumière artificielle. Les critères de jugement incluaient une échelle analogique visuelle pour la douleur (100 mm) à 30, 60, 90 et 120 minutes, une évaluation des effets secondaires pendant plus de 7 jours (érythème, érosions), le nombre de KA, la cartographie des lésions et des photographies à 1, 3, 6 et 9 mois. Le principal critère de jugement était le nombre de KA et les critères secondaires le score de douleur, les effets locaux adverses et la préférence du patient.

Les patients étaient âgés en moyenne de 72 ans et le nombre médian de KA dans les deux groupes était de 20. Le nombre total de KA traitées par DL-PDT a été de 469 et par AWL-PDT de 496. Aucun patient n'a été perdu de vue durant le suivi. Les résultats peuvent être résumés de la manière suivante :
– en ce qui concerne la douleur : 4/100 pour la DL-PDT *versus* 6/100 pour l'AWL-PDT (Test de Wilcoxon);
– en ce qui concerne les effets secondaires : dans le groupe DL-PDT, ont été recensés 12 érythèmes légers, 9 modérés et 1 sévère et, dans le groupe AWL-PDT, 7 érythèmes légers, 13 modérés et 1 sévère ;
– en ce qui concerne la satisfaction, l'évaluation était de 9,5/10 pour la DL-PDT et de 9/10 pour la AWL-PDT. 11 patients (50 %) préfèrent la DL-PDT et 10 (45 %) la AWL-PDT, pour 1 patient les deux techniques font jeu égal. 9 patients qui avaient déjà eu une PDT conventionnelle auparavant ont préféré la DL-PDT ou la AWL-PDT ;
– enfin, le pourcentage de réduction des KA après 1 mois est de 70,6 % pour la DL-PDT et de 87,5 % pour la AWL-PDT.

Ainsi, les deux traitements ont été efficaces et bien tolérés. La DL-PDT pourrait être utilisée en cabinet privé ou par le patient lui-même durant les mois d'été et la lumière blanche artificielle pendant le reste de l'année et pour les patients qui ont moins supporté la PDT conventionnelle.

Nouveaux moyens de diagnostic et de suivi après PDT des KA et des NMSC

En règle générale, le diagnostic des KA et des NMSC est posé cliniquement en s'aidant parfois du dermatoscope ou de l'histologie classique. En plus du suivi dermatoscopique, de nouvelles technologies non invasives sont apparues. Elles permettent d'évaluer la lésion au niveau structurel interne ou même au niveau cellulaire et donc d'affiner le diagnostic sans faire appel à la biopsie. La microscopie confocale par réflectance (MCR), qui permet de bien visualiser la partie supérieure de la peau et d'observer les anomalies architecturales de l'épiderme susceptibles de suggérer l'existence de cancers cutanés, et l'OCT (*Optical coherence tomography*) à haute définition qui offre une image de la peau en trois dimensions, sont particulièrement intéressants.

1. La microscopie confocale par réflectance (MCR)

Il s'agit d'une technique relativement récente d'imagerie microscopique qui permet, entre autres, d'examiner la peau *in vivo* de façon non invasive, en temps réel, sans utilisation de colorants ou de fluorochromes. Elle a été mise au point en 1995 et s'est rapidement développée depuis. La MCR permet d'examiner *in vivo*, au niveau cellulaire, la partie superficielle de la peau (épiderme, derme papillaire) jusqu'à une profondeur de 200 à 300 µm, de façon indolore, sans provoquer de lésions cellulaires ou tissulaires. Elle permet, dans certains cas, de se passer de la biopsie cutanée pour le diagnostic d'une lésion, essentiellement de nature tumorale, ou de guider le choix du site à biopsier devant une lésion suspecte. Les images obtenues correspondent à des coupes optiques horizontales (dites "en face"), d'une épaisseur inférieure à 5 µm contrairement à l'histologie classique où les coupes de peau sont généralement réalisées perpendiculairement à la surface cutanée. La MCR produit des images en niveaux de gris de 0,5 x 0,5 mm. Des images adjacentes (ou superposées) peuvent être combinées pour former une image mosaïque sur le plan horizontal de 4 mm x 4 mm ou sur le plan vertical. À l'aide d'un logiciel approprié, les coupes verticales séquentielles peuvent être observées en mouvement, reproduisant une véritable "plongée" dans la peau.

Ainsi, Robert Hunger *et al.* (Suisse) ont introduit la microscopie confocale à balayage, déjà utilisée dans leur service pour le dépistage précoce des tumeurs cutanées épithéliales, afin d'évaluer l'efficacité de la DL-PDT chez des patients ayant des KA (grades I et II) en s'appuyant sur des critères diagnostiques spécifiques à la MCR et sur un système relevant une liste de signes d'atypie visibles. Les KA sont caractérisées par le pléomorphisme et les atypies kératinocytaires, la grande taille des noyaux, la désorganisation architecturale de l'épiderme avec une perte de l'aspect régulier en nid d'abeille de l'épiderme.

Sur 40 lésions examinées après une DL-PDT, les auteurs ont rapporté 80 % de réponses complètes et 17,5 % de réponses partielles. De façon intéressante, les critères spécifiques à la MCR ont diminué de façon signi-

ficative dans le suivi des images de MCR ($p < 0,001$). En outre, une réduction de la taille moyenne des cellules a été observée sur les images de MCR après la DL-PDT ($p = 0,001$). Le score des signes d'atypie était de 1,89 ± 0,58 et de 0,43 ± 0,51 après la DL-PDT. Il n'y a eu aucune atypie cellulaire dans le suivi sur les images de MCR dans 57,5 % des lésions et des changements discrets dans 40 % des lésions. Une seule lésion a montré une absence de réponse clinique et la persistance d'atypies à la MCR. Pour ce qui est de la taille des cellules, avant la DL-PDT, la moyenne était de 32,35 ± 5,89 µm et, après la DL-PDT, de 22,69 ± 9,06 µm. Une corrélation significative entre le score des signes atypiques et la taille des cellules ($p = 0,019$; $r = 0,39$) a été mise en évidence.

Ainsi, les résultats de cette étude ont montré que la MCR et l'évaluation clinique des lésions de KA sont corrélées et, par conséquent, cette technologie pourrait devenir un outil intéressant pour le suivi et l'efficacité de la DL-PDT (***fig. 3***).

2. L'OCT à haute définition

L'OCT à haute définition permet une visualisation de la peau en trois dimensions. Le niveau de reconnaissance est de 3 µm. L'appareillage peut visualiser les structures cutanées jusqu'à plus de 500 microns en profondeur. Il permet d'analyser les propriétés optiques du tissu et donc de renseigner de manière additionnelle le contenu de la structure cutanée.

L'OCT dynamique (D-OCT) est un nouveau type d'angiographie, variante de l'OCT, qui utilise une lumière infrarouge pour visualiser les différentes structures de la peau. Cette technologie combine les données de l'OCT classique et informe sur la vascularisation cutanée. Elle donne des détails sur la morphologie de la microvascularisation cutanée et sur le "signal" vasculaire de façon quantitative. L'équipe de Lotte Themstrup (Danemark) a réalisé une étude exploratoire incluant 47 patients ayant au total 54 lésions (18 KA, 12 MB, 24 SCC) afin d'avoir plus d'informations sur la morphologie de la microvascularisation cutanée. Les images fixes de D-OCT des KA, des MB et des SCC ont été randomisées et trois observateurs indépendants ont évalué à l'aveugle les paramètres vasculaires. Il en ressort que deux formes vasculaires spécifiques se présentent différemment selon les types de lésions : des images vasculaires sous forme de gouttes (*vascular blobs*) dans les cas de MB alors que des images de vaisseaux courbes (*vascular curves*) prédominent dans les KA (***fig. 4***).

Fig. 3 : Kératose actinique du visage. **A :** aspect clinique. **B :** aspect dermatoscopique centré sur la lésion. **C :** microscopie confocale par réflectance au niveau de la couche cornée. **D :** microscopie confoncale par réflectance au niveau de la couche épineuse de l'épiderme. La dermatoscopie montre un pseudo-réseau érythémateux et des vaisseaux linéaires. L'examen en microscopie confocale par réflectance montre la séparation des cornéocytes (**C**) et des kératinocytes atypiques dans la couche épineuse (**D**).

Ces résultats montrent que cette technologie non invasive permettrait de différencier les sous-types de tumeurs cutanées et donc d'affiner notre compréhension des principes de leur développement.

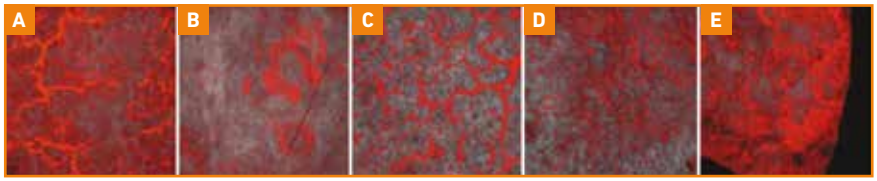


Fig. 4 : A : CBC de la joue. L'image montre que le calibre des vaisseaux sanguins varie considérablement. Les vaisseaux sont disposés de manière désorganisée avec une multitude de vaisseaux minuscules. **B :** CBC de la joue. L'image montre un réseau caractéristique de vaisseaux entourant les îlots tumoraux. **C :** D-OCT d'une KA du visage montrant un réseau réticulaire de vaisseaux entourant les structures annexes. Par rapport aux vaisseaux de la peau normale, ceux-ci apparaissent légèrement plus larges et moins bien organisés que dans la peau normale. **D :** D-OCT d'une lésion bowenoïde du tronc. Contrairement à la vascularisation des KA (C), les vaisseaux ne sont pas disposés dans un réseau et ont un aspect punctiforme. **E :** D-OCT en face d'un SCC invasif du front. Les vaisseaux sont répartis irrégulièrement et montrent des différences marquées dans leur calibre et leur morphologie. D'après [10].

Efficacité à court et à long terme de la DL-PDT

L'efficacité et la tolérance de la DL-PDT dans les KA a été démontrée dans des essais de phase II par l'équipe de Wiegell [1], et par des essais de phase III en Australie [2] et en Europe [3,11]. Durant ces essais, la DL-PDT a été comparée à la PDT conventionnelle (C-PDT avec LED rouge à 37 J/cm^2) dans les KA de grade I et II du visage et du scalp. Les résultats de ces travaux ont montré une efficacité comparable des deux techniques et une meilleure tolérance de la DL-PDT.

Afin de comparer l'efficacité, la sécurité et la tolérance à court et à long terme entre la DL-PDT et la C-PDT et d'évaluer la préférence des patients entre les deux techniques, Elena Sotiriou (Thessalonique, Grèce) a présenté une étude multicentrique conduite dans trois régions de Grèce (Nord, Centre et Sud) avec comparaison intra-individuelle droite-gauche. 46 patients ont été inclus et traités par une seule séance de chaque côté (tête ou visage) puis évalués à

3 et 12 mois après le traitement. Deux zones controlatérales de 5 x 10 cm (visage ou scalp) ayant 3 KA au minimum (grades I et II) ont été comptées, cartographiées et photographiées. Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse complète à 3 mois et le critère d'évaluation secondaire le maintien du taux de réponse à 12 mois. L'évaluation de la sécurité concernait la douleur durant et après le traitement, les réactions cutanées locales et les effets indésirables. La préférence des patients était mesurée par la satisfaction, la tolérance et les choix futurs des traitements.

Sur les 46 patients, 31 (66,7 %) étaient des hommes et 15 (33,3 %) des femmes, avec un âge moyen de 73,5 ± 9 ans. Les zones traitées étaient le visage dans 61,1 % (28 patients) des cas et le crâne dans 38,9 % (18 patients) des cas, avec un total de 236 lésions (116 de grade I et 120 de grade II) traitées par DL-PDT et 217 lésions (105 de grades I et 112 de garde II) traitées par C-PDT.

L'évaluation à 3 mois a montré un taux de réponse complète de 78 % pour la DL-PDT et de 80,1 % pour la C-PDT ($p < 0,05$). À 12 mois, le taux de réponse complète a été de 71,8 % et 73,7 % ($p < 0,05$) respectivement pour la DL-PDT et la C-PDT. Le taux de récidive était de 8,7 % pour la DL-PDT et de 8 % pour la C-PDT sans différence significative ($p < 0,05$).

Concernant les choix des patients, leur préférence globale pour la DL-PDT a été déclarée dans 80,6 % des cas *versus* 17,3 % pour la C-PDT. Pour la tolérance proprement dite, les chiffres étaient de 86,9 % pour la DL-PDT et de 13 % pour la C-PDT.

Une analyse par sous-groupes a été effectuée. Les auteurs ont rapporté :
– pour les KA de grade I, une réponse complète dans 82,7 % des cas pour la DL-PDT et dans 81,9 % des cas pour la C-PDT, avec des taux de récidive respectivement de 2 % *versus* 2,3 % ;
– pour les KA de grade II, une réponse complète dans 58,3 % pour la DL-PDT et dans 66 % pour la C-PDT avec des taux de récidive respectivement de 16,6 % et 15 % ($p < 0,05$).

Les résultats de cette étude démontrent encore une fois l'efficacité de la DL-PDT et sa meilleure tolérance par rapport à la C-PDT. Elle suggère, en revanche, la nécessité d'une répétition de la DL-PDT dans les KA de garde II et la question d'une meilleure préparation de ces KA avant traitement pour une meilleure efficacité à long terme.

Aspect pratique au cabinet de dermatologie : protocoles et expériences des dermatologues français

Le Dr Jean-Michel Amici (Bordeaux) a présenté une étude sur l'utilisation par les dermatologues français de la DL-PDT. Il ressort de ce travail que la prise en charge est significativement simplifiée par rapport à la PDT conventionnelle, ce qui rend ce traitement accessible à tous les dermatologues.

>>> Lors de la première consultation, après un examen clinique complet et un bilan des lésions, une première ordonnance est remise au patient avec prescription :
– d'une crème à l'urée à 30 % ou à l'acide salicylique entre 5 et 15 % à appliquer le soir sur les lésions pendant 7 jours avant le rendez-vous pour la séance de DL-PDT ;
– d'un tube de MAL à apporter le jour de la séance de DL-PDT ;
– et d'une crème solaire d'indice 50 en SPF sans filtres minéraux de type oxyde de titane ou de zinc.

>>> Lors de la seconde consultation, après un curetage léger des lésions, le MAL et la crème photoprotectrice sont appliqués et le patient s'expose, dans un délai de 30 minutes, à la lumière du jour pendant 2 heures même si le temps est légèrement couvert, voire couvert. On évitera toutefois les temps pluvieux, les zones d'ombre denses et les températures très basses (< 10 °C). Après cette exposition, le surplus de produit est retiré avec un nettoyant doux et les zones traitées sont couvertes pendant les 24 heures qui suivent.

>>> Enfin, la visite de contrôle à 3 mois permet de juger de l'évolution des lésions et de prévoir la nécessité d'une nouvelle séance de DL-PDT nécessaire ou d'un autre traitement.

L'étude présentée par le Dr J.-M. Amici a montré que 75 % des traitements par DL-PDT étaient réalisés au cabinet du dermatologue au cours du 2e rendez-vous de consultation et que 25 % des patients appliquaient le MAL eux-mêmes, ce qui leur donnait plus de liberté pour choisir les jours et le climat qui leur convenaient.

Préférence des patients ayant des KA pour la DL-PDT

L'équipe de Garcia-Malinis de Huesca (Espagne) a présenté une enquête *via* un questionnaire par internet chez 50 patients (68 % d'hommes) âgés en moyenne de 70 ± 9 ans, recrutés par 20 dermatologues en Espagne entre mai et juillet 2016 et traités par DL-PDT. Les patients inclus avaient de nombreuses KA sur le visage et le scalp et déclaraient avoir été traités par au moins 3 traitements, incluant la DL-PDT, dans les 3 mois précédant l'enquête.

Les questions devaient évaluer l'importance de différents critères lors de l'acceptation d'un traitement des KA en utilisant une échelle de 1 à 7 où le 1 correspondait à "n'est pas du tout important" et le 7 à "extrêmement important". L'analyse des données recueillies a montré une satisfaction globale de 86 % des patients pour la DL-PDT *versus* 19 % pour le mébutate d'ingenol et 17 % pour le diclofenac sodium. Une préférence pour une nouvelle utilisation de la DL-PDT est exprimée par 78 % des patients *versus* 14 % pour le mébutate d'ingenol et 22 % pour le diclofenac sodium. 80 % des patients recommandent la DL-PDT versus 14 % pour le mebutate Ingenol et 28 % pour diclofenac sodium.

Malgré le nombre faible de patients de cette enquête, l'opinion des patients était basée sur l'efficacité, la tolérance et le coût du traitement. Les auteurs ont rapporté la préférence des patients pour la DL-PDT pour les KA multiples, avec une satisfaction 4 fois supérieure aux autres traitements topiques utilisés plusieurs fois dans l'année et particulièrement dans les lésions du scalp.

Conclusion

La place de la PDT dans l'arsenal thérapeutique est une fois de plus démontrée par le nombre de communications et d'études présentées cette année. La version 2017 s'est axée sur l'optimisation des sources lumineuses et l'amélioration des moyens de suivi. Elle a été riche en nouveautés fondamentales et cliniques qui ouvrent encore de nouveaux champs d'application.

BIBLIOGRAPHIE

1. Wiegell SR, Fabricius S, Gniadecka M *et al.* Daylight-mediated photodynamic therapy of moderate to thick actinic keratose of the face and scalp: a randomized multicenter 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 keratose: 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 ontrolled trial. *Br J Dermatol,* 2014;171: 1164-1171.
4. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of non melanoma skin cancer. *Br J Dermatol,* 2012;166:1069-1080.
5. Zhao H, Shu G, Wang S. The risk of non melanoma skin cancer in HIV-infected patients: new data and meta-analysis. *Int J STD AIDS,* 2016;27:568-575.
6. Bauer A, Diepgen TL, Schmitt J. Is occupational solar ultraviolet irradiation a relevant risk factor for basal cell carcinoma. A systematic review and meta-analysis of the epidemiological literature. *Br J Dermatol,* 2011;165: 612-625.
7. Steding-Jessen M, Birch-Johansen F, Jensen A *et al.* Socioeconomic status and non-melanoma skin cancer: a nationwide cohort study of incidence and survival in Denmark. *Cancer Epidemiol,* 2010;34:689-695.
8. Wang A, Stefanick ML, Kapphahn K *et al.* Relation of statin use with non-melanoma skin cancer: prospective results from the Women's Health Initiative. *Br J Cancer,* 2016 ;114:314-320.
9. Donnenfeld M, Deschasaux M, Latino-Martel P *et al.* Prospective association between dietary folate intake and skin cancer risk : results from the Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants cohort. *Am J Clin Nutr,* 2015;102:471-478.
10. Ulrich M, Themstrup L, De Carvalho N. *et al.* Dynamic Optical Coherence Tomography in Dermatology. *Dermatology,* 2016;232:298-311.
11. Fargnoli MC, Piccioni A, Neri L *et al.* Conventional vs. daylight methyl aminolevulinate photodynamic therapy for actinic keratosis of the face and scalp: an intra-patient, prospective, comparison study in Italy. *J Eur Acad dermatol Venereol,* 2015;29:1926-1932

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie_n°261 – avril 2017 – Cahier 2
Éditeur : Performances Médicales – 91, avenue de la République – 75011 Paris
Numéro de commission paritaire : 0122 T 81119 – ISSN : 1155-2492
Directeur de la Publication : Dr Richard Niddam
Imprimerie : Trulli – Vence