

■ Revues générales

Place de la photothérapie dynamique en lumière du jour dans la prise en charge des kératoses actiniques

RÉSUMÉ : Les kératoses actiniques sont des lésions très fréquentes dont l'apparition est liée à l'exposition solaire des patients. Leur traitement est nécessaire car il permet d'éliminer aussi bien des lésions kératosiques dont l'évolution n'ira pas au-delà de ce stade-là mais aussi les lésions évoluant vers le carcinome épidermoïde.

Actuellement, le répertoire thérapeutique est en train d'intégrer une nouvelle méthode : la photothérapie dynamique (PDT) en lumière du jour. Ce traitement ambulatoire et non invasif permet la prise en charge des kératoses actiniques fines, non hyperkératosiques et des champs de cancérisation.

Par rapport à la photothérapie dynamique conventionnelle, les séances sont beaucoup moins douloureuses pour une efficacité comparable.



F. NEUWIRTH
Cabinet de Dermatologie, DIJON.

Les kératoses actiniques (KA) sont des lésions cutanées très courantes évoluant plutôt sur les peaux de phototype clair et dont la répartition topographique est celle des zones exposées au soleil (kératose actinique ou kératose solaire). Dans la très grande majorité des cas, le diagnostic est clinique. Une biopsie est parfois réalisée en cas de doute sur une lésion avancée (carcinome épidermoïde) ou lors de l'évocation d'un autre diagnostic.

D'un point de vue épidémiologique, il s'agit d'une lésion très fréquente au sein de la population âgée, voire plus tôt chez les sujets à forte exposition solaire. Ainsi, on estime qu'aux États-Unis cette pathologie touche entre 40 et 58 millions de personnes et qu'elle motive plus de 10 % des consultations dermatologiques [1].

Certaines écoles proposent de qualifier dorénavant ces lésions de "carcinomes

épidermoïdes *in situ* précoces" plutôt que de lésions précancéreuses [1, 2]. Cette reclassification n'est pas retenue pour le moment chez nous.

La morbidité induite par les kératoses actiniques est basse. Leur traitement est demandé par les patients en raison de leur aspect disgracieux érythémateux et/ou hyperkératosique, de leur persistance, d'une possible gêne douloureuse ou tout simplement parce qu'elles sont perçues comme un signe de vieillissement cutané. Pour le médecin, la principale motivation pour proposer un traitement est d'empêcher l'évolution vers un carcinome épidermoïde.

■ La prise en charge des kératoses actiniques

L'augmentation permanente de l'incidence des KA demande une prise en charge multimodale.

I Revues générales

La description des cinq piliers de cette prise en charge en balaie bien tous les aspects [3]:

1. Auto-examen par le patient qui doit activement rechercher les lésions de type KA, particulièrement sur les zones exposées au soleil et dans la mesure de possible avec l'aide du conjoint ou d'une tierce personne.
2. Examen dermatologique à un rythme régulier déterminé par l'importance des lésions, l'âge du patient et ses éventuels antécédents de lésions cancéreuses cutanées.
3. Traitement orienté sur les lésions individuelles en cas de lésion isolée (ou en faible nombre). Un moyen simple aux suites prévisibles est si possible choisi. Il peut s'agir de cryothérapie, d'électrocoagulation (EC), de traitements médicamenteux (5-fluorouracile [5-FU], mébutate d'ingénol, imiquimod) ou physico-chimiques (photothérapie dynamique conventionnelle ou photothérapie dynamique en lumière du jour). Les techniques ablatives telles que le curetage ou la vaporisation par laser CO₂ sont plus rarement employées.
4. Traitement orienté sur les champs de multiples KA appelés également champs de cancérisation. Les moyens thérapeutiques utilisables sur ces surfaces sont les mêmes que ceux utilisés sur les lésions individuelles, cependant la photothérapie dynamique est la technique de référence.
5. Mise en place d'une photoprotection perannuelle par des écrans solaires à fort indice de protection et le port de vêtements couvrants. Les comportements doivent également être modifiés, excluant les expositions solaires entre 10 et 16 heures.

De la photothérapie dynamique conventionnelle à la photothérapie dynamique en lumière du jour

L'efficacité de la photothérapie dynamique conventionnelle utilisée depuis de nombreuses années a été démon-

trée par de multiples publications [4, 5]. Après les travaux de Wiegell *et al.*, une alternative à la photothérapie dynamique conventionnelle a été proposée via l'utilisation de la lumière visible et polychromatique du jour [6, 7].

Le principe de la photothérapie dynamique en lumière du jour et celui de la photothérapie dynamique conventionnelle sont identiques [8]. Le produit appliqué est toujours l'acide méthyl-aminolévulinique (MAL) qui est le précurseur de la protoporphyrine IX (PpIX). La PpIX est la molécule photosensibilisante, elle absorbe l'énergie de la lumière pour enclencher la réaction photochimique. Celle-ci conduit à des dommages tissulaires au niveau des cellules des lésions ciblées: KA fines et modérées, non hyperkératosiques, mais aussi carcinome basocellulaire superficiel et carcinome épidermoïde intraépidermique pour la photothérapie dynamique conventionnelle. Ce qui différencie la photothérapie dynamique conventionnelle de la photothérapie dynamique en lumière du jour, c'est la source d'illumination qui confère un net avantage à la photothérapie dynamique en lumière du jour tant en termes de confort pour le patient que de gain de temps pour le dermatologue.

Dans la photothérapie dynamique conventionnelle, le MAL est appliqué pendant 3 heures sous un pansement occlusif après mise à plat des lésions, ce qui représente une contrainte pour le praticien, d'autant plus que, sur le plan réglementaire, cet acte ne bénéficie pas d'une rémunération spécifique de la part de l'Assurance Maladie. L'étape suivante d'illumination est réalisée par une lampe émettant une lumière rouge de 630 nm. La dose est de 37 J/cm² et la durée d'exposition de 8 minutes. Les suites postopératoires sont simples, avec une régression de l'érythème et de l'inflammation dans les 5 à 7 jours et de très bons résultats esthétiques.

Cependant, la grande quantité de PpIX synthétisée lors de l'incubation dans les cellules pathologiques et le temps

d'illumination relativement court sont responsables d'une réaction photochimique très intense provoquant une douleur vive. La douleur est le principal effet secondaire et inconvénient de cette technique efficace, aussi bien sur les lésions isolées que sur de plus grandes surfaces (champs de cancérisation). Les lésions isolées et limitées se prêtent assez facilement à la maîtrise de la douleur par une anesthésie locale avec xylocaïne non adrénalinée. La prise en charge de la douleur lors du traitement des champs de cancérisation est très difficile et explique nombre de refus de patients de se soumettre à cette thérapie.

La photothérapie en lumière du jour fonctionne sur le même principe physicochimique que la photothérapie conventionnelle. La lumière du jour contient deux bandes lumineuses de 430 nm et 630 nm, pics d'absorption de PpIX. La terminologie "en lumière du jour" utilisée pour décrire cette modification de protocole laisse sous-entendre que le changement de la source est la principale innovation. Le changement fondamental est en fait l'activation continue de 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. Cette photoactivation continue de petites quantités de PpIX explique que la douleur est très inférieure à celle de la photothérapie conventionnelle au cours de laquelle la photoactivation est plus massive après 3 heures d'incubation sous pansement occlusif et illumination de 8 minutes (**fig. 1**) [6].

Les indications de la photothérapie dynamique en lumière du jour sont les KA fines non hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu. Les carcinomes basocellulaires superficiels et les carcinomes épidermoïdes intraépidermiques sont hors AMM en France.

L'évaluation du résultat thérapeutique est réalisée après 2 à 3 mois.

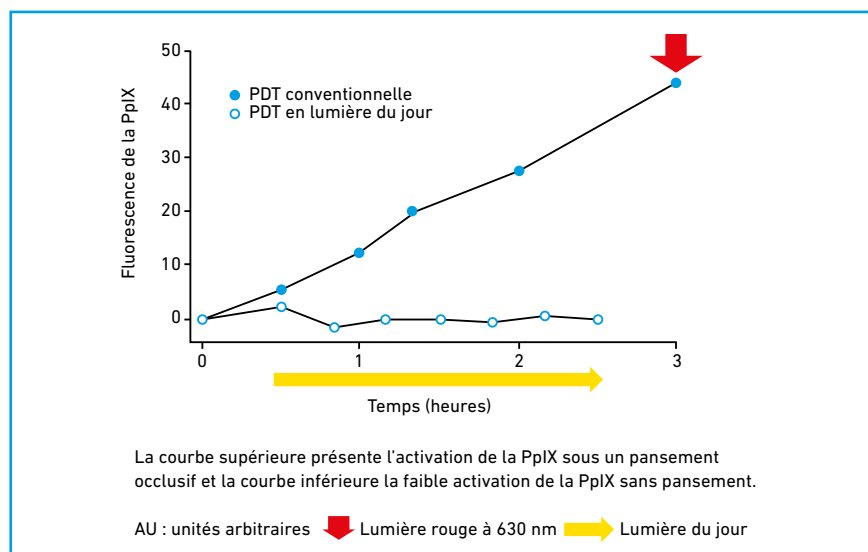


Fig. 1 : Évolution de la fluorescence de la PpIX dans la PDT conventionnelle et la PDT en lumière du jour (d'après [6]).

Aspect pratique au cabinet du dermatologue

1. Par qui et quand ?

La photothérapie dynamique en lumière du jour s'adresse aussi bien aux médecins qui ont déjà l'expérience et l'habitude de la photothérapie dynamique conventionnelle qu'à ceux qui ne l'ont jamais pratiquée. Aucun équipement technique particulier n'est nécessaire et la consultation est simplifiée par rapport à la photothérapie dynamique conventionnelle, ce qui rend ce traitement accessible à tous les dermatologues. Nous pouvons traiter les patients au sud du 45° parallèle (ligne de Bordeaux à Grenoble) toute l'année et au nord de cette ligne de mars à octobre, sous condition de bonne luminosité. Un temps nuageux n'est pas un obstacle si la séance ne risque pas d'être interrompue par la pluie...

2. Pour qui ?

En ce qui concerne le choix des patients, il est important de s'assurer de l'absence de dermatoses photosensibles ou de la prise en cours d'une médication pho-

tosensibilisante. Il est souhaitable de bien évaluer la capacité du patient, souvent âgé, à appliquer le protocole thérapeutique lui-même. En cas de doute, il ne faut pas hésiter à faire appel à son entourage ou même à une infirmière. Dans tous les cas, il faut fournir un mode d'emploi ainsi que le schéma des sites à traiter. Il est également possible, pour les premières séances, de faire venir les patients au cabinet un jour de beau temps. L'essentiel est de s'assurer de la possibilité d'une exposition à la lumière pendant 2 heures, 30 minutes après l'application du MAL.

3. Comment ?

Comme nous l'avons mentionné auparavant, l'indication de MAL (Metvixia, Lab. Galderma) pour la photothérapie dynamique en lumière du jour est destinée aux KA fines non hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu, de sévérité légère à modérée. Les KA davantage kératosiques peuvent être traitées après une préparation par curetage suivie de l'application de Metvixia au cabinet (**fig. 2**). On peut également prescrire une crème kératolytique avec 30 % d'urée ou d'acide salicy-



Fig. 2 : Préparation des lésions à la curette.

lique (entre 5 à 15 %) pendant les 7 jours qui précèdent la séance. Le traitement utilisé sur des KA plus épaisses permet une réduction de l'épaisseur des lésions 3 mois après une seule séance [9].

La séance de traitement commence par l'application de l'écran solaire d'indice 50 en SPF sans écrans minéraux sur les zones non protégées par les vêtements. Après 10 à 15 minutes, Metvixia est appliqué sur les lésions sélectionnées (**fig. 3**). Il est conseillé de déborder des lésions de 5-10 mm sur la peau saine. Trente minutes plus tard, le patient peut passer à l'exposition à la lumière du jour. Il n'est pas obligé de passer les 2 heures en plein soleil, il peut alterner les passages au soleil et à l'ombre modérée. Il peut s'agir d'ombre végétale ou d'un parasol, mais l'ombre des bâtiments ou des murs est à éviter. Un temps froid et venteux, avec une température inférieure à 10 °C, est également déconseillé en raison de la vasoconstriction cutanée et de l'apport d'oxygène insuffisant



Fig. 3 : Sélection des champs de traitement avant l'application de Metvixia.

Revue générale

POINTS FORTS

- Les kératoses actiniques sont des lésions fréquentes pouvant évoluer vers un carcinome épidermoïde.
- Cette fréquence s'explique par l'allongement de l'espérance de vie et l'arrivée dans le troisième âge des générations à antécédents de forte exposition solaire.
- Leur traitement doit être le moins contraignant possible et la guérison définitive n'existe pas.
- La photothérapie en lumière du jour est très efficace, bien tolérée, et peut être utilisée itérativement sur les lésions plus importantes ou les récidives.

dans la peau. Après la fin de la séance, le patient va rentrer chez lui et retirer le reste de Metvixia à l'aide d'un produit nettoyant doux. Pour la fin de la journée, on conseille au patient de rester chez lui. S'il doit sortir, les zones traitées devront être bien couvertes.

La réaction secondaire est, dans la majorité des cas, modérée sous forme d'un érythème, voire de légères croûtes (*fig. 4*). Selon son intensité, la réaction va prendre de 2 à 5 jours pour régresser. Nous avons observé que les meilleurs

résultats thérapeutiques ont été obtenus chez les patients ayant présenté les réactions les plus importantes. Dans notre expérience, nous avons noté que

la pénibilité pour le patient en termes de douleur a largement confirmé les conclusions des études cliniques : sur l'échelle analogique de la douleur exprimée, le niveau est 3 à 4 fois inférieur pour la photothérapie dynamique en lumière du jour par rapport à la photothérapie dynamique conventionnelle [10, 11].

Dans les suites du traitement, nous recommandons une toilette douce avec de l'eau micronisée et des crèmes apaisantes ainsi que l'utilisation d'une photoprotection lors des sorties. Le contrôle du résultat clinique est réalisé 3 mois après le traitement (*fig. 5*). En cas de régression incomplète ou de persistance de lésions, une nouvelle séance peut être proposée. Il est souhaitable de procéder à une biopsie des lésions ayant résisté à deux séances afin de dépister des lésions néoplasiques avancées.



Fig. 4 : Exemple de réaction érythémateuse à 24 heures.



Fig. 5 : Exemple de cas clinique. Patient de 77 ans. A : préparation du visage à la curette ; B : illumination ; C : réaction érythémateuse à 24 heures ; D : résultat après 3 mois.

■ Conclusion

La bonne efficacité et la bonne tolérance de la photothérapie dynamique en lumière du jour rapportées dans les études cliniques se vérifient dans la pratique quotidienne. La photothérapie dynamique en lumière du jour est une réelle innovation dans l'arsenal dermatologique pour la prise en charge des kératoses actiniques. Elle est facile à exécuter, efficace et très bien tolérée par les patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Siegel JA, Korgavkar K, Weinstock MA. Current perspective on actinic keratosis: a review. *Br J Dermatol*, 2016. doi: 10.1111/bjd.14852. [Epub ahead of print]
2. RÖWERT-HUBER J, PATEL MJ, FORSCHNER T *et al.* Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol*, 2007;156 Suppl 3:8-12.
3. LEE AD, JORIZZO JL. Optimizing management of actinic keratosis and photodamaged skin: utilizing a stepwise approach. *Cutis*, 2009;84:169-175.
4. MORTON CA, MCKENNA KE, RHODES LE *et al.* Guidelines for topical photodynamic therapy: update. *Br J Dermatol*, 2008;159:1245-1266.
5. MORTON CA, SZEIMIES RM, SIDOROFF A *et al.* European guidelines for topical photodynamic therapy part 1: treatment delivery and current indications – actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013;27:536-544.
6. 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.
7. 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.
8. KENNEDY JC, POTTIER RH, PROSS DC. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B*, 1990;6:143-148.
9. WIEGELL SR, FABRICIUS S, GNIADOCKA 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.
10. 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.
11. FITZMAURICE S, EISEN DB. Daylight Photodynamic Therapy: What is Known and What is Yet to be Determined. *Dermatol Surg*, 2016;42:286-295.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants: animation de séminaires de formation pour le compte du laboratoire Galderma.