Le dossier
Actualités sur la PDT

Dispositifs lumineux utilisés pour la PDT topique en dermatologie

RÉSUMÉ : La thérapie photodynamique (PDT) topique en dermatologie peut être réalisée au moyen de nombreuses sources de lumière. En effet, le spectre d'absorption de la protoporphyrine IX s'étend du bleu au rouge. Ainsi, il est possible d'utiliser des tubes fluorescents émettant dans le bleu (10 mW/cm²) ou des lampes halogènes équipées de filtres appropriés permettant de délivrer une lumière comprise entre 580 et 740 nm avec des irradiances de 20 mW/cm² à 200 mW/cm².

Les diodes électroluminescentes (LED en anglais) offrent de très bonnes luminosités, tout particulièrement dans le rouge. Ces composants de quelques millimètres de diamètres peuvent être facilement placés côte à côte afin de réaliser un illuminateur de grande dimension. Les irradiances délivrées peuvent atteindre 50 à 100 mW/cm². L'apparition des OLEDS permet de concevoir des dispositifs portatifs, mais avec des irradiances plus faibles (< 10 mW/cm²). La lumière solaire est aussi proposée bien que l'irradiance soit extrêmement variable en fonction de la latitude, la période de l'année, l'heure et la couverture nuageuse. Enfin, l'apparition récente des textiles lumineux pourrait représenter une alternative performante.

→ **S. MORDON**
INSERM U703, CHRU,
Université de Lille 2, LILLE.

En dermatologie, la thérapie photodynamique (PDT) repose sur une démarche en deux temps :
– tout d'abord, l'application d'un précurseur (acide 5-aminolévulinique), induisant la production d'un photosensibilisateur (protoporphyrine IX [PpIX]), permet d'obtenir une accumulation de celui-ci au niveau de la zone à traiter ;
– puis l'éclairage de cette zone est réalisé avec une lumière dont la longueur d'onde est préférentiellement absorbée par le photosensibilisateur.

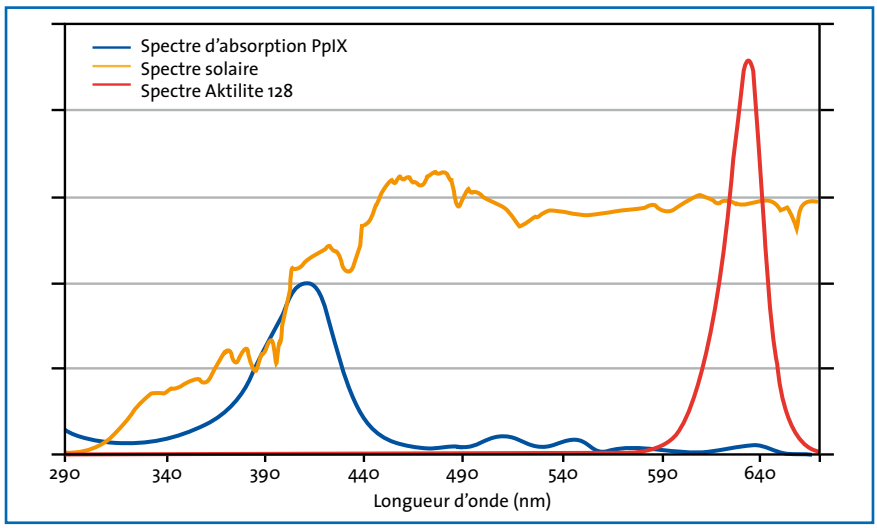

Fig. 1 : Spectre d'absorption de la protoporphyrine IX et spectres d'émission solaire et du système Aktilite (graphique de l'auteur d'après [2]).

Le dossier
Actualités sur la PDT

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. Comme le montre la ***figure 1***, le spectre d'absorption de la PpIX – obtenu après métabolisation par les cellules d'acide 5-aminolévulinique (Metvixia, Levulan, Effala, Ameluz, etc.) – est très étendu, typiquement de 340 nm à 650 nm [1]. De nombreuses sources de lumière, émettant du bleu au rouge, peuvent donc convenir.

Dans la mesure où il est préférable d'éviter un effet thermique lors de la PDT, les sources de lumière intense : lasers Nd: YAG doublé (532 nm), ou laser à colorant pulsé utilisés pour le traitement des angiodysplasies cutanées, ne sont pas recommandés. Il en est de même pour les lampes flash pulsées utilisées pour de nombreuses applications en dermatologie.

En 2013, plusieurs sources lumineuses sont utilisées pour la PDT en dermatologie.

Lampes filtrées

Les lampes émettent sur des surfaces importantes et constituent ainsi des sources de lumière bien adaptées aux applications en dermatologie. Par exemple, le système BLU-U Blue Light (DUSA Phamaceuticals, États-Unis) (***fig. 2***) est constitué de tubes fluorescents émettant dans le bleu. Ils sont intégrés dans un illuminateur qui a la forme d'un U. C'est le système utilisé avec le Levulan. Il délivre une dose de 10 mW/cm² [3]. La société Waldmann propose une lampe émettant un spectre équivalent (450 L) (***fig. 3***) [4].

La même technologie peut être utilisée pour l'émission dans le rouge. Par exemple le système PDT 1 200 L de la société Waldmann est équipé d'une lampe halogène de 1 200 W (***fig. 4***).

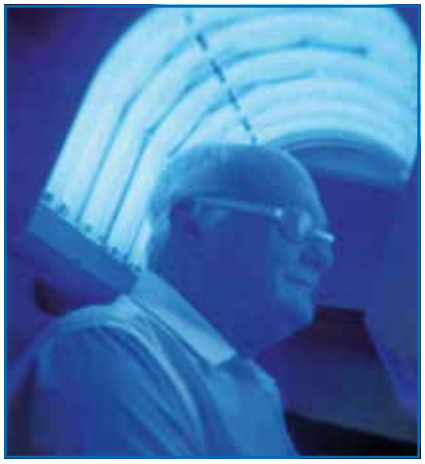

Fig. 2 : Source BLU-U Blue Light utilisée avec le Levulan. http://www.dusapharma.com/

Fig. 3 : Waldmann 450 L (documentation Waldmann).

Fig. 4 : Waldmann 1200L (doc. Waldmann). http://www.waldmann.com/waldmann-medizin-fr/home/home/produits/appareils_de_photothérapie_professionnels/photothérapie_dynamique/pdt_1200_l.fr.html

L'utilisation de filtres appropriés permet de délivrer une lumière comprise entre 580 et 740 nm avec des irradiances de 20 mW/cm² à 200 mW/cm².

1. LED : diode électroluminescente

Des systèmes à base de LED (*light-emitting diode*), ou DEL (diode électroluminescente), sont aujourd'hui régulièrement utilisés en dermatologie [5].

La diode électroluminescente est une invention plutôt récente. En effet, c'est en 1962 que la première diode électroluminescente à spectre visible a été créée par Nick Holonyak. Les premières LED émettaient dans l'infrarouge et ont été d'abord souvent utilisées dans les télécommandes.

Une diode électroluminescente est un composant optoélectronique qui transforme un signal de nature électrique en un signal de nature lumineuse. La tension électrique appliquée à un matériau semi-conducteur induit une émission de lumière. Sa structure est illustrée par la ***figure 5*** ci-dessous.

La société Galderma a recours au système Aktilite CL128 composé de 128 LED (***fig. 6***). Ce système délivre une irradiance de l'ordre de 75 mW/cm². Afin d'atteindre une dose de 37 J/cm²

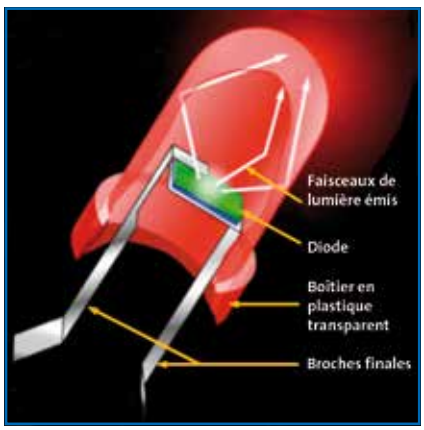

Fig. 5 : Structure d'une LED.

Fig. 6 : Système Aktilite CL128 proposé pour la PDT avec le Metvixia (documentation Galderma).

Fig. 7 : Documentation Ambulight et d'après [8].

généralement requise pour le traitement, la durée d'illumination de 8,2 minutes. Avec une telle irradiance, le traitement est particulièrement douloureux, et il est souvent nécessaire de refroidir la peau (spray, flux d'air froid) lors de la séance.

Récemment, une équipe israélienne a traité avec succès des patients au moyen de LED rouges intégrées dans un feu tricolore utilisé pour la circulation routière [6]. Comme l'irradiance était beaucoup plus faible (1,3 mW/cm²), la douleur exprimée par le patient était minime. Ce dispositif pourrait donc constituer une alternative simple aux sources de lumière PDT, beaucoup plus compliquées et coûteuses.

2. OLED : *organic light-emitting diode*

La diode électroluminescente organique (ou *organic light-emitting diode* [OLED]) est une technologie dont le premier brevet date de 1987 (société Kodak). Le recours à des matériaux organiques permet de concevoir des systèmes lumineux souples. L'équipe du Professeur Samuel (université de Saint Andrews en Écosse) a développé un dispositif à usage médical. Ce système est maintenant commercialisé par la société Ambicare Health sous le nom d'Ambulight. Le patient peut, avec un tel système, réaliser le traitement à son domicile (***fig. 7***).

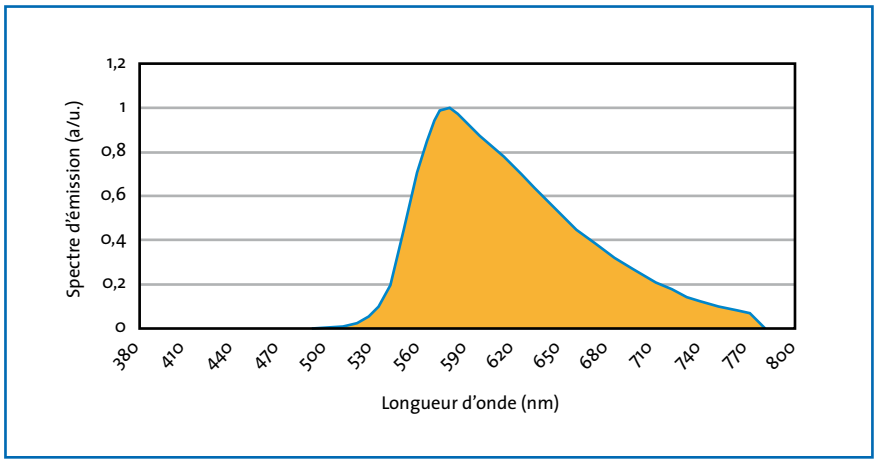

Fig. 8 : Spectre d'émission de l'OLED utilisé par Ambulight (d'après [8]).

Ce système délivre une irradiance de 5 mW/cm², sur un spectre plus large qu'une LED classique (***fig. 8***). Par conséquent, la durée d'illumination est beaucoup plus longue, typiquement de l'ordre de 3 heures. Là aussi, la douleur ressentie par le patient est bien inférieure à celle obtenue avec les dispositifs classiques, car l'irradiance est bien plus faible [7].

Lumière solaire

Plusieurs auteurs anglais et danois ont récemment proposé d'avoir recours à la lumière solaire pour réaliser le traitement des kératoses actiniques par thérapie photodynamique après application d'ALA.

Trente minutes après application d'ALA le patient expose la zone à traiter à la lumière du jour pendant une durée de 2 à 5 heures (***fig. 9***). Dans ce cas, la dose moyenne est de 43 J/cm², mais avec des valeurs variant de 11,7 à 65,9 J/cm² en fonction de la saison, la latitude, l'heure et la présence d'une couverture nuageuse.

Ces études récentes démontrent que l'activation continue de la PpIX par la lumière du jour est aussi efficace que le traitement par LED rouge. En effet, même si la lumière du jour est moins intense, l'émission sur un spectre plus large conduit à une absorption par tous les pics de la PpIX [2, 9, 10]. De plus, comme là aussi l'irradiance

Le dossier
Actualités sur la PDT

Fig. 9 : A : patient exposé au soleil ; **B :** zone traitée par la lumière solaire (l'érythème est important). **C :** zone traitée par un dispositif à LED (l'érythème est réduit). (d'après [10]).

est plus faible, le traitement n'est pratiquement pas douloureux.

La dose de lumière délivrée par le soleil est cependant très dépendante de la latitude, de la période de l'année et des conditions météorologiques, parfois difficiles à prévoir [11].

Dose de lumière délivrée

La diversité des longueurs d'onde, liée à un spectre d'absorption de la PpIX pose le problème de la dose de lumière efficace à délivrer lors d'une PDT [1]. En effet, les études cliniques mais aussi des travaux de modélisation récents ont bien montré la nécessité d'adapter cette dose de lumière en fonction de la longueur d'onde choisie [12].

Outre la définition de la dose optimale, se pose le problème de la reproductibilité de celle-ci. En effet, les dispositifs commercialisés ne délivrent généralement pas une lumière homogène (***fig. 10***). De plus, le visage ou le crâne d'un patient ne sont pas des surfaces planes. Par conséquent, la dose de lumière délivrée n'est pas maîtrisée.

Récemment, plusieurs équipes ont cherché à concevoir des dispositifs lumineux mieux adaptés. Le recours à des textiles lumineux souples, pouvant se conformer aux zones à traiter, pourraient représenter une alternative performante. L'équipe de H. Walt en Suisse et plus récemment notre équipe à Lille ont pu concevoir des textiles lumineux pour la thérapie photodynamique [14, 15].

Ces dispositifs textiles sont fabriqués par tissage de fibres optiques. Ils offrent plusieurs avantages : souplesse, homogénéité de la lumière, possibilité de délivrer de nombreuses longueurs d'onde, facilité de conception d'un système ambulatoire. Les ***figures 11 et 12*** montrent le prototype opérationnel à Lille et le dispositif bientôt commercialisé. Le traitement peut être réalisé

71	72	74	78	78	78	79	84	86	86	82
85	85	88	91	91	87	87	93	95	93	87
88	89	93	93	89	87	88	94	96	92	86
87	90	95	93	87	86	89	97	100	96	88
86	90	94	93	89	88	93	99	100	98	92
82	83	86	88	86	86	91	96	95	93	88
75	75	79	81	77	78	82	88	86	80	73

Fig. 10 : Répartition de la lumière délivrée sur une surface plane par le dispositif Aktilite CL128. On peut noter qu'il existe une variation de 30 % (d'après [13]).

Fig. 11 : Dispositif textile actuellement en évaluation clinique au CHRU de Lille (protocole Flexitheralight) (illustration : propriété de l'auteur).

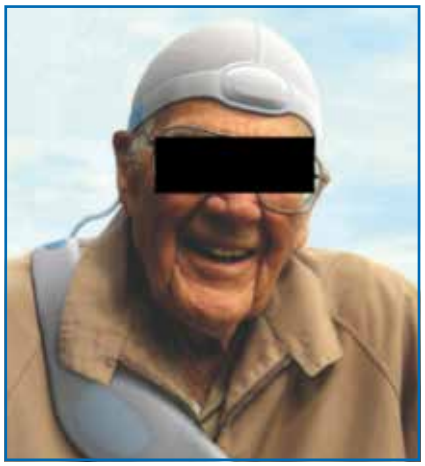

Fig. 12 : Dispositif textile lumineux commercial. Le "bonnet" lumineux est alimenté par un pack batterie porté en bandoulière par le patient (illustration : propriété de l'auteur).

en ambulatoire grâce à des sources de lumière alimentées par batteries.

Conclusion

De nombreux dispositifs lumineux sont aujourd'hui utilisés pour la PDT topique en dermatologie. De nombreux progrès restent à faire afin d'optimiser la dose de lumière délivrée, en particulier homogénéité, intensité et longueur d'onde optimales afin d'améliorer l'efficacité du traitement et de réduire la douleur ressentie par le patient.

Bibliographie

1. Rossetti F, Depieri L, Tedesco A *et al.* Fluorometric quantification of protoporphyrin IX in biological skin samples from in vitro penetration/permeation studies. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2010;46:753-760.
2. 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.
3. Jeffes EW, McCullough JL, Weinstein GD *et al.* Photodynamic therapy of actinic keratoses with topical aminolevulinic acid hydrochloride and fluorescent blue light. *J Am Acad Dermatol*, 2001;45:96-104.
4. Babilas P, Kohl E, Maisch T *et al.* In vitro and in vivo comparison of two different light sources for topical photodynamic therapy. *Br J Dermatol*, 2006;154:712-718.
5. Mordon S. Différents types de lasers, sources de lumières disponibles. EMC Cosmétologie et Dermatologie esthétique. Volume 50-370-C-10: Elsevier Masson SAS ; 2006. p 1-11.
6. Enk CD, Levi A. Low-irradiance red LED traffic lamps as light source in PDT for actinic keratoses. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2012;28:332-334.
7. Ibbotson SH, Ferguson J. Ambulatory photodynamic therapy using low irradiance inorganic light-emitting diodes for the treatment of non-melanoma skin cancer: an open study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2012;28:235-239.
8. Attili SK, Lesar A, McNeill A *et al.* An open pilot study of ambulatory photodynamic therapy using a wearable low-irradiance organic light-emitting diode light source in the treatment of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*, 2009;161:170-173.
9. Wiegell SR, Fabricius S, Stender IM *et al.* A randomized, multicentre study of directed daylight exposure times of 1(1/2) vs. 2(1/2) 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.
10. 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.
11. Wiegell SR, Fabricius S, Heydenreich J *et al.* Weather conditions and daylight-mediated photodynamic therapy: protoporphyrin IX-weighted daylight doses measured in six geographical locations. *Br J Dermatol*, 2013;168:186-191.
12. Dewalle-Vignion S, Betrouni N, Vermandel M *et al.* Comparison of the efficiency of red, blue and sunlight for photodynamic therapy of actinic keratosis using mathematical modeling. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2013;45(Issue Supplement 2):58-59.
13. Moseley H. Light distribution and calibration of commercial PDT LED arrays. *Photochem Photobiol Sci*, 2005;4:911-914.
14. Cochrane C, Mordon SR, Lesage JC *et al.* New design of textile light diffusers for photodynamic therapy. *Materials Science and Engineering*, 2013;33:1170-1175.
15. Selm B, Rothmaier M, Camenzind M *et al.* Novel flexible light diffuser and irradiation properties for photodynamic therapy. *J Biomed Opt*, 2007;12:034024.

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