

LE DOSSIER

Actualités sur la PDT

Actualités sur la PDT : indications en cancérologie cutanée

RÉSUMÉ : La photothérapie dynamique topique est la destruction de lésions cutanées par illumination en lumière visible à l'aide d'une lampe suite à l'application préalable d'une substance photosensibilisante (l'acide delta-aminolévulinique ou le méthyl-aminolévulinate). Cette technique est utilisée en cancérologie cutanée. En France, le méthyl-aminolévulinate a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement par PDT des kératoses actiniques, des carcinomes basocellulaires superficiels et de la maladie de Bowen cutanée. Les indications de la PDT peuvent s'étendre à d'autres tumeurs comme la maladie de Paget extramammaire et le lymphome T cutané.



→ **H. ADAMSKI**
Service de Dermatologie,
CHU Pontchaillou,
RENNES.

La photothérapie dynamique topique (PDT) est la destruction de lésions cutanées après curetage par illumination en lumière visible à l'aide d'une lampe, suite à l'application préalable d'un précurseur de la formation des porphyrines : l'acide delta-aminolévulinique (ALA) ou le méthyl-aminolévulinate (MAL) laissé entre 3 à 6 heures sous pansement opaque avant irradiation.

Les applications en recherche thérapeutique dermatologique ont tout d'abord été développées dans le domaine de la cancérologie cutanée, plus précisément pour le traitement des carcinomes cutanés superficiels volontiers multiples et leurs précurseurs (les kératoses actiniques).

En 2006, le Metvixia (MAL) a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France pour le traitement par PDT des kératoses actiniques, des carcinomes basocellulaires superficiels et de la maladie de Bowen cutanée. Les indications de la PDT peuvent s'étendre à d'autres tumeurs comme la maladie de Paget extramammaire et le lymphome T cutané [1].

La PDT est largement utilisée en Europe. Des recommandations sur son utilisation en dermato-cancérologie ont été récemment publiées [2, 3]. La photothérapie dynamique apporte un avantage majeur chez les patients atteints de lésions multiples en pouvant permettre leur guérison tout en diminuant significativement les séquelles cicatricielles. Enfin, cette technique représente manifestement une alternative thérapeutique intéressante et trouve son intérêt dans la prise en charge des tumeurs cutanées.

Indication de l'AMM

1. Kératoses actiniques [2, 3]

L'indication concerne les kératoses actiniques fines ou non hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu. Après une séance de PDT, les lésions doivent être évaluées après 3 mois et une seconde séance peut être effectuée en cas de besoin. Plusieurs études de phase III randomisées ont montré que la PDT était un traitement très efficace et pouvait être considérée comme une alternative de première attention, surtout en cas de lésions multiples. Son

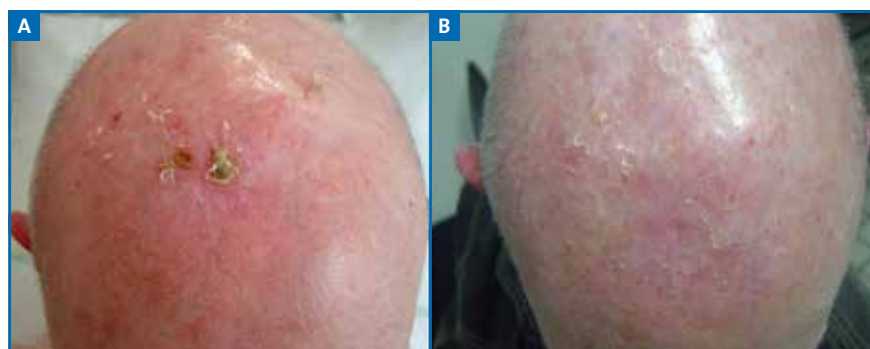


Fig. 1 : Kératoses actiniques du cuir chevelu (A) avant curetage et séance PDT, (B) régression quasi complète à 1 mois après une séance PDT.

avantage par rapport aux autres traitements est une efficacité comparable ou supérieure après un ou deux cycles de traitement, avec un meilleur résultat cosmétique comparé à des applications prolongées de traitements topiques (imiquimod ou 5FU) et la cryothérapie. À 3 mois, le taux de rémission complète est d'environ 90 %. Une séance est suffisante quand les lésions sont fines, mais deux séances rapprochées sont nécessaires lorsque les kératoses sont plus épaisses. Les meilleurs résultats sont obtenus dans les kératoses de la face et du cuir chevelu (**fig. 1**) par rapport à celles localisées sur le dos des mains (44 % de rémission complète). Chez les patients transplantés, l'utilisation de la PDT a fait preuve de son efficacité, même s'il semble que les résultats soient inférieurs à ceux du sujet immunocompétent.

Compte tenu du continuum entre kératose actinique et carcinome épidermoïde, la PDT semble être le meilleur choix de traitement en cas de kératoses multiples dans un même champ appelé "de cancérisation", en permettant probablement de limiter les récides et de traiter potentiellement des lésions précliniques. Un consensus européen récent a proposé que, chez les transplantés, il y aurait intérêt à traiter préventivement le "champ de cancérisation" par séances itératives de PDT (minimum deux séances à 3 mois d'intervalle dans l'année) afin de prévenir la survenue de nouvelles kératoses et de carcinome épidermoïde [4].

Les effets indésirables de la PDT sont dominés par la douleur parfois vive lors de l'illumination. Celle-ci persiste rarement le lendemain et les jours suivant l'illumination. D'autres effets indésirables peuvent être également observés tels que la survenue de pustules ou croûtes résolutives en moins de 10 jours avec un résultat esthétique souvent très satisfaisant. Le développement récent de la PDT à la lumière du jour ou Daylight PDT présente l'avantage d'une réduction importante de la douleur et d'une facilité d'emploi du fait d'une exposition de 2 heures à la lumière du jour après application de MAL sur la zone à traiter.

L'intensité de la lumière devrait être de 100 000 lux pour obtenir le même degré d'activation de porphyrines (protoporphyrines IX) qu'avec les lampes utilisés lors d'une PDT conventionnelle [5]. Wiegell *et al.* ont conduit un essai multicentrique pour évaluer l'efficacité de la Daylight PDT chez 145 patients présentant au moins cinq kératoses actiniques de la face et/ou du cuir chevelu. Les taux de réponses étaient complets de 75 %, de 61 % et de 49 % respectivement pour les kératoses de grade I, II, III montrant une efficacité supérieure pour les lésions fines [6]. La PDT en lumière du jour n'a pas l'AMM en France.

2. Maladie de Bowen [2]

L'intitulé de l'AMM est limité au traitement des carcinomes intraépidermiques cutanés non pigmentés, lorsque

la chirurgie est impossible, chez les sujets immunocompétents. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie et le contrôle de la guérison doit être effectué. Deux séances consécutives espacées d'une semaine sont à réaliser. Les lésions traitées doivent être évaluées après 3 mois et, si nécessaire, deux séances supplémentaires espacées d'une semaine peuvent être effectuées. Les lésions multiples peuvent être traitées durant la même séance. Les études ont montré une efficacité à 3 mois supérieure à 90 % dans la majorité des cas. Les études à long terme sont plus limitées mais retrouvent un taux de récurrence à 5 ans de 17 % pour la PDT contre 34 % pour la cryothérapie, 19 % pour le curetage, 14 % pour le 5FU, 6 % pour la radiothérapie et 5 % pour la chirurgie. Ces résultats sont très encourageants et place la PDT comme une alternative de choix pour les maladies de Bowen, en particulier localisées sur des zones où la cicatrisation est plus délicate : par exemple au niveau des jambes chez les personnes âgées. La tolérance est excellente.

En France, la maladie de Bowen des muqueuses n'est pas une indication de l'AMM pour la PDT. L'efficacité dans le traitement des néoplasies intraépithéliales vulvaires est limitée aux formes superficielles au prix de plusieurs séances avec risque de rechute, ce qui limite son intérêt [7] ; à noter 10 cas de maladie de Bowen du pénis qui ont été traités par PDT avec rémission complète dans 7 cas [8].

3. Carcinomes basocellulaires [2]

L'indication concerne les carcinomes basocellulaires superficiels non récidivants du tronc, des membres et du cou. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie. Une séance doit être effectuée. Les lésions traitées doivent être évaluées après 3 mois. En cas de besoin, un nouveau traitement de deux séances à une semaine d'inter-

LE DOSSIER

Actualités sur la PDT

valle peut être réalisé. Les carcinomes basocellulaires superficiels, en dehors de la zone H de la face, sont considérés comme des tumeurs de bon pronostic. Ils sont volontiers situés sur le tronc et sont multiples. De ce fait, l'indication de la PDT est particulièrement attractive, notamment chez les malades atteints de syndrome de Gorlin [9].

Plusieurs études ont montré l'intérêt de la PDT pour le traitement des carcinomes basocellulaires superficiels en retrouvant une efficacité globale autour de 87 % quelle que soit la taille de la lésion avec un recul de 3 à 36 mois (**fig. 2**). Pour les lésions de petite taille (≤ 1 cm), un taux de récurrence de 6 % à 3 ans a été montré, ce qui est tout à fait comparable à la chirurgie. Dans tous les cas, les résultats cosmétiques étaient jugés supérieurs aux techniques conventionnelles. Récemment, un essai par PDT à la lumière du jour

a été réalisé sur 32 carcinomes basocellulaires montrant une rémission complète de 94 % à 3 mois et 74 % à 1 an [10].

La PDT est contre-indiquée pour les carcinomes basocellulaires sclérodermiiformes et nodulaires (AMM française). Toutefois, en ce qui concerne les formes nodulaires, le taux d'efficacité de la PDT a été évalué et montre un taux de récurrence à 5 ans de 14 % avec la PDT comparé à 2 % avec la chirurgie mais, là encore, avec un avantage cosmétique très supérieur [11].

Autres indications potentielles en oncologie cutanée

Les indications hors AMM concernant les kératoses en dehors du visage et du cuir chevelu, la maladie de Bowen des

muqueuses et les carcinomes basocellulaires nodulaires ont été abordées plus haut dans les paragraphes correspondants.

1. Carcinomes épidermoïdes

Les carcinomes épidermoïdes, qui ont un pronostic beaucoup plus redoutable, ne doivent pas être traités par PDT dans l'état actuel des capacités de cette technique. Le taux de rémission complète à 24 mois est près de 57 % pour des lésions superficielles et 26 % pour les formes bourgeonnantes [12].

2. Maladie de Paget extramammaire [3]

La maladie de Paget extramammaire est une affection rare correspondant à un adénocarcinome intraépidermique, associé à la présence de grandes cellules à noyau volumineux appelées cellules de Paget. La localisation vulvaire est la plus fréquente. La recherche d'un adénocarcinome associé sous-jacent est de rigueur car nécessitant un traitement approprié. Le traitement de référence de toute maladie de Paget extramammaire repose sur l'exérèse chirurgicale, car seule l'étude histologique de toute la surface lésionnelle permet d'éliminer une zone invasive.

Les limites cliniques des lésions ne correspondent pas aux limites histologiques qui vont bien au-delà. L'appréciation des marges tumorales peut être réalisée par photo diagnostic suivant l'examen en lumière de Wood après application 3 heures auparavant de MAL avant d'envisager l'exérèse. L'application de la PDT en tant que traitement adjuvant, après exérèse au bloc opératoire, pourrait faire l'objet d'une évaluation pour les tumeurs à haut potentiel de récurrence.

La PDT a montré une efficacité voisine de 50 % sur des localisations anogénitales chez l'homme et une réponse

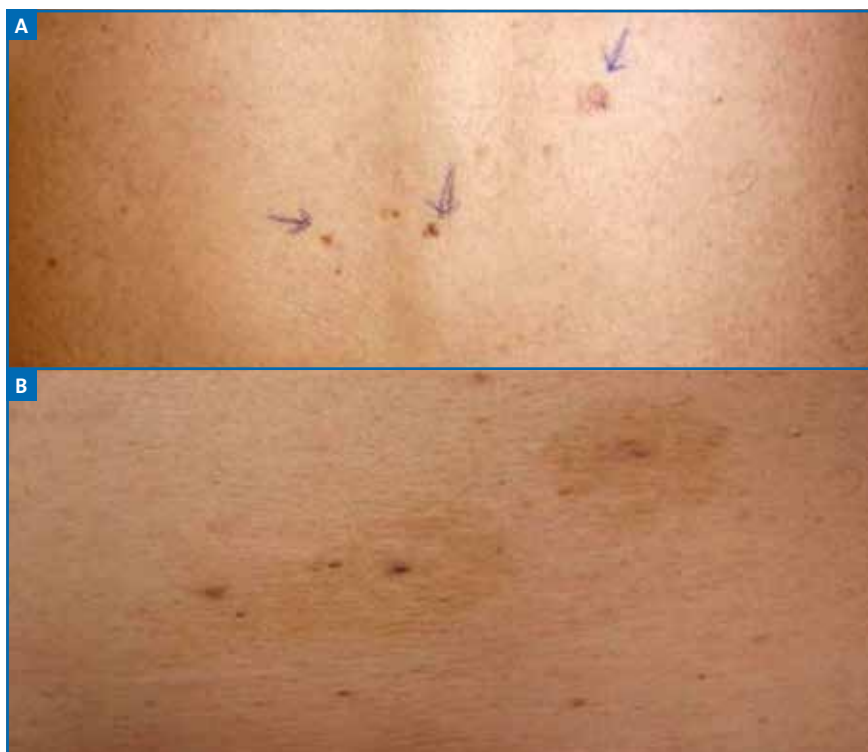


FIG. 2 : Carcinomes basocellulaires superficiels du dos (A) avant séance PDT, (B) régression à 1 mois avec pigmentation en périphérie après une séance PDT.

complète chez 4 femmes sur 7 traitées pour des localisations vulvaires [13, 14]. La place de la PDT reste à définir dans cette indication.

3. Lymphome cutané

Les études évaluant l'efficacité de la PDT sont limitées à des petites séries. Zane *et al.* ont mené un essai sur 5 cas de lymphome T cutané objectivant 4 rémissions complètes et 1 réponse partielle. Le nombre de séance était variable (1 à 9), et il n'y avait pas de récurrence avec un recul de 12 à 34 mois [15]. Récemment, une étude prospective était réalisée sur 12 patients atteints de mycosis fongoïde au stade précoce traités par PDT (une séance mensuelle pendant 6 mois). Une réponse objective était obtenue dans 75 % des cas avec un meilleur résultat sur des lésions situées en zones non photoexposées. La PDT était préférée à la chimiothérapie topique antérieurement utilisée [16]. Les résultats dans les formes tumorales sont décevants. La PDT pourrait être une option dans le mycosis fongoïde en plaques unique ou peu nombreuses, non transformé et résistant au traitement topique standard. Une étude portant sur trois observations évoque une efficacité possible dans les lymphomes B cutanés de bas grade [17].

4. Divers

Les essais de la PDT dans la maladie de Kaposi, les métastases cutanées et le mélanome sont décevants en raison de la profondeur tumorale ou de la pigmentation pour le mélanome s'opposant à une bonne pénétration de la lumière. Cependant, une étude récente sur 15 cas de mélanome de

Dubreuilh retrouve 12 cas de rémission complète clinique et histologique après en moyenne 4 séances sur un suivi de 10 à 29 mois [18].

Bibliographie

1. THOMAS P, CARPENTIER O. Photothérapie photodynamique topique. In: Société Française de Photodermatologie. Photodermatologie. Arnette ; 2008:373-384.
2. 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.
3. MORTON CA, SZEIMIES RM, SIDOROFF A *et al.* European guidelines for topical photodynamic therapy part 2: emerging indications—field cancerization, photorejuvenation and inflammatory/infective dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013;27:672-679.
4. BASSET-SEGUIN N, BAUMANN CONZETT K, GERRITSEN MJ *et al.* Photodynamic therapy for actinic keratosis in organ transplant patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013;27:57-66.
5. 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.
6. WIEGELL SR, FABRICIUS S, GNIADIECKA 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.
7. DAAYANA S, WINTERS U, STERN PL *et al.* Clinical and immunological response to photodynamic therapy in the treatment of vulval intraepithelial neoplasia. *Photochem Photobiol Sci*, 2011;10:802-809.
8. AXCRONA K, BRENNHOVD B, ALFSEN GC *et al.* Photodynamic therapy with methyl aminolevulinate for atypical carcinoma in situ of the penis. *Scand J Urol Nephrol*, 2007;41:507-510.
9. BASSET-SEGUIN N, BISSENETTE R, GIRARD C *et al.* Consensus recommendations for the treatment of basal cell carcinomas in Gorlin syndrome with topical methylaminolevulinate-photodynamic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013 Apr 13. doi: 10.1111/jdv.12150. [Epub ahead of print].
10. WIEGELL SR, SKØDT V, WULF HC. Daylight-mediated photodynamic therapy of basal cell carcinomas – an explorative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013 Jan 7. doi: 10.1111/jdv.12076. [Epub ahead of print].
11. RHODES LE, DE RIE MA, LEIFSDOTTIR R *et al.* Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*, 2007;143:1131-1136.
12. CALZAVARA-PINTON P, VENTURINI M, SALA R. Methylaminolevulinate-based photodynamic therapy of Bowen's disease and squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*, 2008;159:137-144.
13. SHIEH S, DEE AS, CHENEY RT *et al.* Photodynamic therapy for the treatment of extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol*, 2002;146:1000-1005.
14. RASPAGLIESI F, FONTANELLI R, ROSSI G *et al.* Photodynamic therapy using a methyl ester of 5-aminolevulinic acid in recurrent Paget's disease of the vulva: a pilot study. *Gynecol Oncol*, 2006;103:581-586.
15. ZANE C, VENTURINI M, SALA R *et al.* Photodynamic therapy with methylaminolevulinate as a valuable treatment option for unilesional cutaneous T-cell lymphoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2006;22:254-258.
16. QUEREUX G, BROCARD A, SAINT-JEAN M *et al.* Photodynamic therapy with methyl aminolevulinic acid for paucilesional mycosis fungoides: a prospective open study and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69:890-897.
17. MORI M, CAMPOLMI P, MAVILLA L *et al.* Topical photodynamic therapy for primary cutaneous B-cell lymphoma: a pilot study. *J Am Acad Dermatol*, 2006;54:524-526.
18. KARAM A, SIMON M, LEMASSON G *et al.* The use of photodynamic therapy in the treatment of lentigo maligna. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2013;26:275-277.

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