

Thérapie photodynamique par lumière blanche artificielle pour le traitement des kératoses actiniques

S. MORDON, C. MAIRE



Thérapie photodynamique par lumière blanche artificielle pour le traitement des kératoses actiniques



S. MORDON
Inserm U1026,
Université Bordeaux Segalen,
BORDEAUX.



C. MAIRE
Centre Médical Saint-Jean, ARRAS
et Service de Dermatologie,
Inserm U1189, CHU, LILLE.

La thérapie photodynamique médiée par la lumière naturelle du jour (NDL-PDT) est une option de traitement efficace pour les kératoses actiniques qui offre des avantages par rapport à la PDT conventionnelle (réalisée avec de la lumière rouge) en termes de tolérance, de durée de traitement et de coût (**fig. 1**). C'est une modalité de traitement enregistrée en Europe, en Australie et en Amérique du Sud.

La NDL-PDT a démontré une efficacité élevée avec des résultats similaires à la PDT conventionnelle pour le traitement de la kératose actinique (KA) [1]. Certaines limites doivent néanmoins être connues :

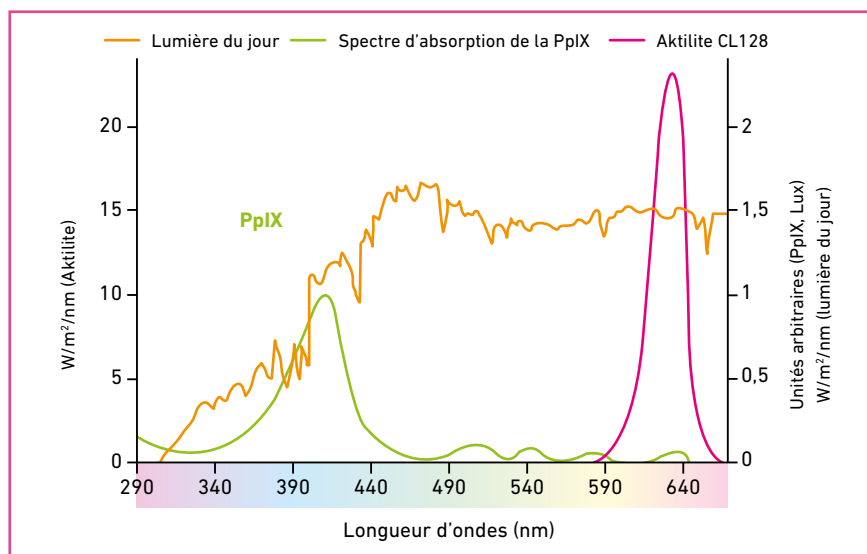
- la production de protoporphyrine IX (PpIX) est un processus fortement dépendant de la température [2]. Plusieurs études ont montré qu'aucune synthèse de PpIX n'est observée lorsque la tem-

pérature de la peau est comprise entre 12 et 18 °C [3], avec pour conséquence une absence d'efficacité du traitement même lors d'une exposition suffisante à la lumière ;

- une autre préoccupation majeure est le risque de pluie, difficile à prévoir lors de la prise de rendez-vous du patient [4] ;
- enfin, le traitement est très dépendant de la situation géographique (latitude) et de la période de l'année. Au Danemark, par exemple, il n'est possible d'effectuer la NDL-PDT qu'entre les mois d'avril et de novembre. De même, O'Mahoney [5] *et al.* ont identifié des mois appropriés pour effectuer la NDL-PDT au Royaume-Uni.

Cependant, il est désormais admis que, si la température extérieure est suffisante, la dose minimale requise pour une NDL-PDT efficace est de 4 J/cm² avec un temps de traitement de 2 h si l'éclairement minimum de 11 000 lux est atteint (correspondant à 1,6 mW/cm²). Cette valeur est facilement atteignable. À titre d'exemple, 20 000 lux (2,9 mW/cm²) peuvent être obtenus lors d'une journée nuageuse à midi et 110 000 lux (16 mW/cm²) avec un soleil éclatant.

Afin d'éliminer les contraintes d'éclairement et de température, plusieurs



F Spectre d'absorption de la protoporphyrine IX (PpIX) en vert. Spectre d'émission de l'Aktelite 128 en rouge utilisée pour la PDT conventionnelle, spectre de la lumière solaire en orange.

solutions sont aujourd'hui proposées pour réaliser un éclairage intérieur dit en lumière blanche artificielle (ADL-PDT). Dans ce cadre, le Laboratoire Galderma vient d'obtenir une précision d'AMM avec la possibilité d'utiliser l'aminolévulinate de méthyle (MAL) en crème avec de la lumière blanche artificielle. Ce traitement ne peut être réalisé qu'avec des dispositifs médicaux de classe 2 dûment homologués.

■ Lampe de bloc opératoire

O'Gorman *et al.* ont proposé d'utiliser une source lumineuse de salle d'opération car elle avait un spectre et une dose appropriés [6]. Ils ont évalué un dispositif disponible dans le commerce (Maquet Power LED – MPLED500) qui intègre des diodes électroluminescentes (DEL) délivrant une lumière blanche. Leur étude clinique a été menée chez 22 hommes (âge médian de 72 ans) présentant des kératoses actiniques. Elle a permis de comparer l'efficacité de la NDL-PDT et de l'ADL-PDT. Le nombre et le pourcentage médians de réduction des KA étaient de 12 et 62,3 % pour la NDL-PDT et de 14 et 67,7 % pour l'ADL-PDT à 1 mois ($p = 0,21$ et $p = 0,13$, respectivement). Il n'y avait donc pas de différence significative dans le pourcentage de réduction des KA pour l'un ou l'autre traitement à 1, 3 et 6 mois.

À 9 mois, le nombre et le pourcentage médians de réduction des KA par champ étaient de 9,0 et 48,4 % pour la NDL-PDT et de 12,0 et 64,4 % pour l'ADL-PDT ($p = 0,13$ et $p = 0,05$, respectivement). Une douleur lors de l'illumination a été observée par 14 patients avec la NDL-PDT et par 16 patients avec l'ADL-PDT.

L'éclairage du dispositif pour l'ADL-PDT est similaire à celui d'une claire journée d'été. Une dose de 50 J/cm² a été délivrée en un temps de traitement de 120 minutes. Cependant, la distribution non uniforme de l'irradiance de la lampe de bloc opératoire a entraîné une variation de dose sur la zone de traitement comprise entre 50 J/cm² au bord et 125 J/cm²

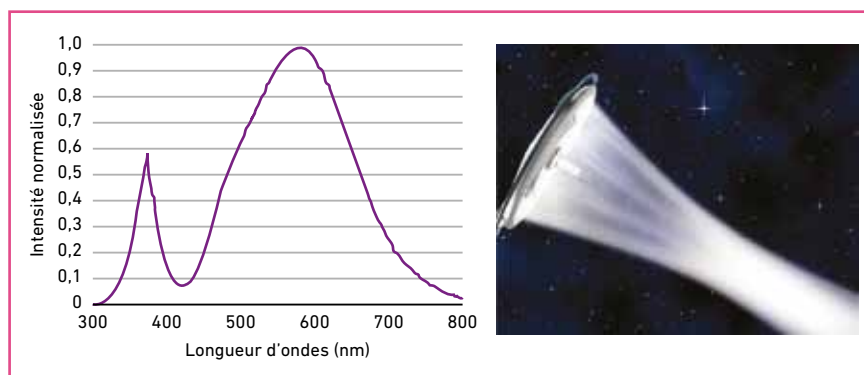


Fig. 2 : A : spectre d'émission d'une LED blanche conventionnelle ; B : répartition lumineuse de l'éclairage utilisé par O'Gorman *et al.* Le faisceau de lumière diminue radialement, limitant la surface efficace à 100 cm² uniquement.

au centre de la zone de traitement. L'irradiance dans la bande variait donc de 6,9 à 17,4 mW/cm². C'est en fait la principale limitation de ce dispositif conçu pour le bloc opératoire et qui délivre une lumière focalisée limitant ainsi la zone de traitement maximale à 100 cm² (fig. 2).

Sur la base des travaux précédents, des dispositifs ont été spécifiquement conçus et homologués pour la thérapie photodynamique. En 2021, il n'existe que deux sources de lumière du jour artificielle certifiées pour l'ADL-PDT [7, 8] : Medisun Daylight et Dermalis (tableau I).

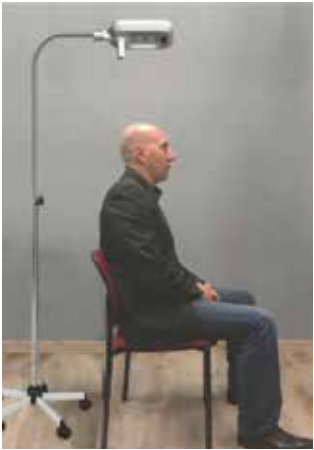
	MEDISUN® DAYLIGHT	DERMARIS
Fabricant		
Source de lumière	8 LED multicolores (spectre polychromatique)	4 LED blanches couvrant tous les pics du spectre d'absorption de la PpIX et optimisées pour le rouge
Caractéristiques	Cabine (L: 120 cm x l:120 cm) CE: 0197	Dispositif sur roulette délivrant une lumière homogène de 300 cm ² à distance constante Dimension de la coupole: 27 x 23 cm CE: 1370
Dispositif		

Tableau I : Les deux sources de lumière du jour artificielle certifiées actuellement pour l'ADL-PDT.



■ Medisun 9000

Le dispositif Medisun daylight 9000 est développé par la société Schulze & Böhm en Allemagne. Ce dispositif se présente sous la forme d'une cabine de 1,20 × 1,20 m et pèse 240 kg. Il est possible de traiter différentes zones du corps grâce à 8 spots LED polychromatiques intégrés. Ce dispositif peut être programmé pour émettre différentes couleurs et irradiances. La gamme spectrale est réglable de 400 nm à 750 nm et l'éclairement de 0 à 25 mW/cm². Un microcontrôleur électronique permet une entrée du dosage en J/cm² et garantit un temps d'exposition exact, calculé automatiquement en minutes et secondes.

Une étude clinique a été réalisée par Von Dobbeler *et al.* chez des patients présentant des KA sur le scalp [9]. Les longueurs d'ondes émises ont été ajustées à différents pics d'absorption de PpIX (457 nm, 523 nm, 593 nm, 631 nm) afin d'obtenir un éclairement de 20 000 lux (correspondant à 2,9 mW/cm² et une dose totale de 10,4 J/cm²) (**fig. 3**). Le précurseur utilisé

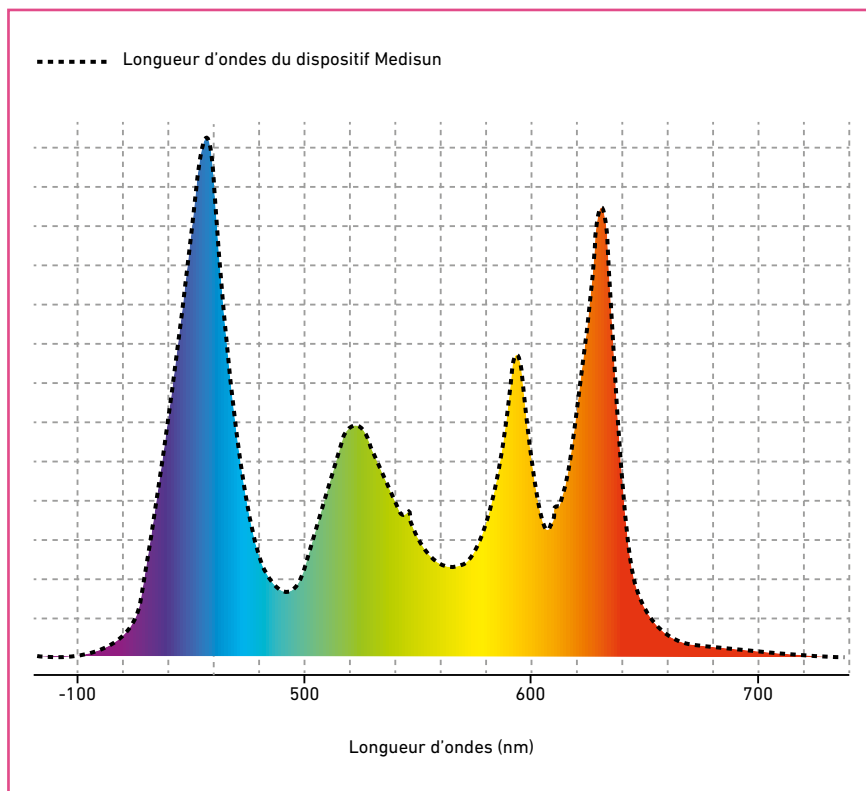


Fig. 3 : Lors de l'étude de von Dobbeler [9], le spectre de longueur d'ondes du dispositif Medisun couvre 410-700 nm et est ajusté aux pics d'absorption de PpIX.

était un gel d'acide 5-aminolévulinique. Après 1 heure d'incubation, les patients ont été illuminés pendant 1 heure pour une dose totale de 10 J/cm². Le résultat a été évalué au moyen de l'indice de gravité (AKASI) et du nombre de lésions avant et 3 mois après le traitement. La douleur a été déterminée à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA).

Au total, 39 patients ont été inclus et ont montré une réduction significative de l'AKASI ($p < 0,0001$) 3 mois après la PDT (AKASI moyenne de $2 \pm 1,6$) par rapport à la valeur initiale ($5,2 \pm 1,9$). Le taux de réduction moyen était de $63,7 \% \pm 24,2 \%$, en conséquence. 8 patients (20,5 %) ont atteint AKASI 100, 11 (28,2 %) AKASI 75 et 30 (76,9 %) AKASI 50, respectivement. L'EVA médiane de la douleur pendant l'irradiation était de 0 (0-1), 1 (0-1) et 0 (0-1) au début, dans l'intervalle et à la fin de l'illumination.

Les auteurs concluent que l'ADL-PDT est une option de traitement efficace et presque indolore pour les patients atteints de KA sur le scalp et qu'il est possible de réaliser des traitements toute l'année.

■ Dermalis

Le dispositif Dermalis a été développé par la société Surgiris en France (**fig. 4**). Ce système utilise des LED blanches optimisées pour la PDT avec une large bande



Fig. 4 : Séance de photothérapie dynamique en lumière du jour simulée (Dermalis) pour kératoses actiniques du visage et du scalp.

d'ondes dans le domaine visible et une amplitude élevée à 630 nm (**fig. 5A**). Ce système a été spécialement conçu pour le traitement des KA par thérapie photodynamique. Par conséquent, la zone de traitement est beaucoup plus grande que le système évalué par O'Gorman *et al.* 320 cm² contre 100 cm² pour une lampe de bloc opératoire (**fig. 5B**).

Dans une observation récente, 38 patients masculins avec un minimum de 10 lésions de KA de grade I ou II du

scalp ont été traités [10]. L'ADL-PDT a été réalisée selon le schéma classique de traitement en lumière du jour : après une préparation cutanée standard à la curette des lésions squameuses, 2 g de crème MAL ont été appliqués sur les lésions et la peau normale environnante. Presque immédiatement après, la Dermalis a été placée à 20 cm du cuir chevelu et allumée pendant 150 minutes conduisant à une dose lumineuse totale de 26,1 J/cm². Une fois l'illumination terminée, le niveau de douleur a été relevé. Trois mois après le traitement, les lésions de KA ont été dénombrées par un dermatologue sans distinction entre lésions nouvelles et récidivantes. En cas de 5 lésions de KA ou plus, et à condition qu'elles soient toutes de grade I ou II, une deuxième séance d'illumination était réalisée soit le jour même, soit dans les 7 jours. Dans le cas contraire, un traitement alternatif approprié était appliqué. L'inconfort et le prurit pendant le traitement ont aussi été appréciés par le patient. Sept jours après le traitement, les suites à type de croûtes ont été évaluées par un dermatologue, de même que l'inconfort et le prurit par les patients au cours des 6 jours suivant le traitement.

En ce qui concerne les résultats d'efficacité, 22 des 38 patients (58 %) n'avaient plus de lésions de KA 3 mois après le traitement et n'ont donc reçu aucun autre traitement ; 12 patients (32 %) ont eu besoin d'une deuxième séance d'ADL-PDT en raison de plus de 5 KA (grade I-II).

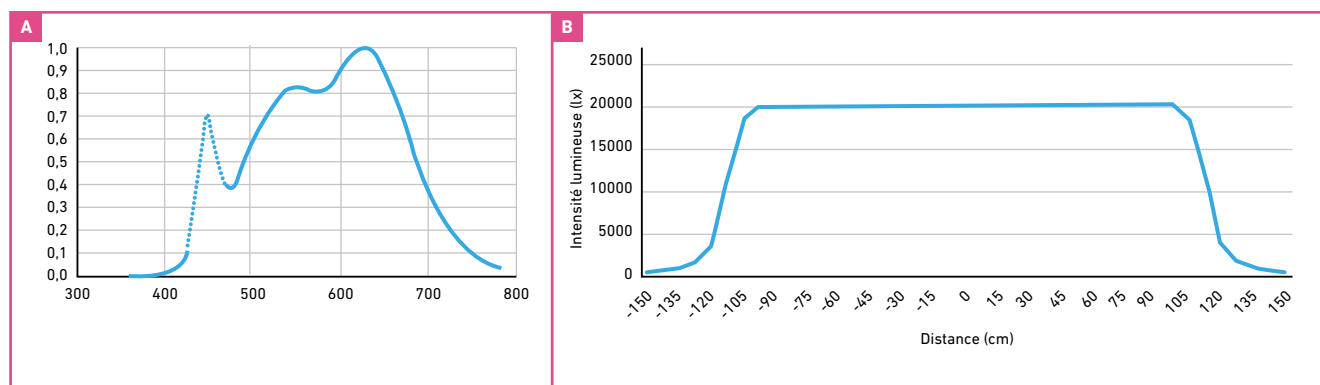


Fig. 5 : A : spectre de la Dermalis présentant une large bande d'ondes dans le domaine visible avec une amplitude élevée à 630 nm. B : profil du faisceau de la Dermalis. Grâce à une conception spécifique, la zone de traitement atteint 320 cm².

Enfin, les 4 patients restants (11 %) qui présentaient 1 à 4 KA, toutes de grade I-II, ont été traités par traitement topique.

En termes de tolérance, 33 des 38 patients (87 %) n'ont ressenti aucune douleur pendant le traitement et les 5 patients restants (13 %) ont évalué leur niveau de douleur à 1 sur une échelle numérique de 10. L'inconfort et le prurit ont été notés comme très légers par 97 % des patients et très modérés par les 3 % restants. Les croûtes, quant à elles, ont été évaluées comme légères ou très légères chez 33 des 38 patients (87 %) et comme modérées chez 5 patients (13 %).

Les auteurs concluent que l'ADL-PDT est un traitement indolore, avec des effets secondaires minimes pour le traitement des kératoses actiniques. Sa simplicité, sa reproductibilité (dose lumineuse constante), sa mise en œuvre rapide (pas d'intervalle médicament-lumière), l'absence d'arrêts de traitement liés à la douleur, la forte acceptabilité du traitement par les patients et l'absence de contrainte météorologique font de l'ADL-PDT une option de traitement intéressante pour les patients et les professionnels de santé.

Enfin, une étude récente, en cours de publication, réalisée chez 30 patients, a confirmé ces observations et montré qu'une durée d'illumination de 1 heure, correspondant à une dose totale de 10,4 J/cm² (équivalente à celle utilisée par

von Dobbeler *et al.*), permettait d'obtenir une efficacité de 90 % [11].

■ Conclusion

La crème MAL bénéficie à présent d'une précision d'AMM dans l'utilisation de la lumière du jour artificielle pour le traitement des kératoses actiniques du scalp. Il existe sur le marché des lampes adaptées et spécifiques pour cette utilisation. La mise en place du traitement est simple, très supportable par le patient et efficace. Ces éléments rendent la PDT en lumière du jour réalisable toute l'année et sans autre contrainte qu'un local dédié le temps du traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. FITZMAURICE S, EISEN DB. Daylight Photodynamic Therapy: What is Known and What is Yet to be Determined. *Dermatol Surg*, 2016;42:286-295.
2. MORDON S. A commentary on the role of skin temperature on the effectiveness of ALA-PDT in Dermatology. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2014;11:416-419.
3. JUZENIENE A, JUZENAS P, KAALHUS O *et al.* Temperature effect on accumulation of protoporphyrin IX after topical application of 5-aminolevulinic acid and its methylester and hexylester derivatives in normal mouse skin. *Photochem Photobiol*, 2002;76:452-456.
4. IBBOTSON S, STONES R, BOWLING J *et al.* A consensus on the use of daylight photodynamic therapy in the UK. *J Dermatolog Treat*, 2017;28:360-367.
5. KOTB I, LESAR A, O'MAHONEY P *et al.* Daylight photodynamic therapy for actinic keratosis: Is it affected by the British weather? *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2021;37:157-158.
6. O'GORMAN SM, CLOWRY J, MANLEY M *et al.* Artificial White Light vs Daylight Photodynamic Therapy for Actinic Keratoses: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*, 2016;152:638-644.
7. Medisun. Medisun PDT 9000. Available at: <https://www.medisun.de/en/professional-products/photodynamic-therapy/medisun-pdt-9000/>. Date accessed: July 2021.
8. Dermaris. A LED Light for Daylight PDT. Available at: <http://dermaris-pdt.com/en/dermaris/>. Date accessed: July 2021.
9. VON DOBBELER C, SCHMITZ L, DICKE K *et al.* PDT with PPIX absorption peaks adjusted wavelengths: Safety and efficacy of a new irradiation procedure for actinic keratoses on the head. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2019;27:198-202.
10. MAIRE C, VIGNION-DEWALLE AS, CARTIER H *et al.* Artificial white light photodynamic therapy for actinic keratosis: a study of 38 patients in private office practice. *JEur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:e165-e167.
11. CREUSOT M, MORDON S. Clinical evaluation of a short illumination duration (1 hour) when performing photodynamic therapy of actinic keratosis using the Dermaris. *J Cosmet Dermatol*, 2021 (in press)

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

