

I Revues générales

Photothérapie : quelle place en 2023 ?

RÉSUMÉ : Malgré le développement de nouvelles options thérapeutiques, la photothérapie reste un pan indispensable de la dermatologie pour de nombreuses indications.

Dans le vitiligo, elle est indispensable à la repigmentation, même avec les nouvelles biothérapies. Dans le lichen plan, elle offre un meilleur rapport bénéfice/risque que la corticothérapie générale. Dans la pelade, elle obtient des résultats comparables aux nouvelles biothérapies et pourrait leur être adjointe. Dans les lymphomes cutanés superficiels, son rapport bénéfice/risque est excellent. De même, elle obtient souvent un succès dans certains lymphomes cutanés en cas de contre-indication ou d'échec des autres options thérapeutiques. Dans la désensibilisation des lucites et urticaires solaires, elle permet une réelle amélioration de la qualité de vie en évitant le recours aux médicaments ou en cas d'échec thérapeutique. Dans l'eczéma, elle reste une bonne option de traitement systémique de premier recours. Dans le psoriasis, elle est une indication de premier recours en raison de son coût inférieur à celui des biothérapies. Enfin, elle reste la seule option pour de nombreuses dermatoses rares et doit rester disponible pour notre spécialité.



C. COMTE
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Depuis quelques années, de nombreuses thérapies ciblées voient le jour dans des dermatoses inflammatoires habituellement traitées par photothérapie. N'aurions-nous plus besoin de la photothérapie ? Au contraire, elle reste à ce jour indispensable, et ce pour de multiples raisons :
– économiques tout d'abord, puisque la photothérapie coûte bien moins cher que les biothérapies, même biosimilaires ;
– pour l'accompagnement global de patients souffrant de maladies chroniques, puisque ce traitement permet un contact régulier avec l'équipe médicale et paramédicale, source de soutien pour le patient.

Enfin, la photothérapie reste indispensable dans de nombreuses indications et fait aussi bien (pour moins cher) dans de nombreuses autres.

■ Psoriasis

Le psoriasis était une indication phare de la photothérapie et les dernières thérapies ciblées disponibles ont dépassé en efficacité cette dernière. Rappelons

que la PUVA (psoralène + UVA) obtient un PASI 75 chez 73 % des patients, les UVBTL01 chez 68 % [1] et la re-PUVA chez 100 % des patients [2]. Ainsi, la photothérapie est plus efficace que les premières biothérapies : étanercept, infliximab, aléfacept, ustékinumab, éfalizumab, adalimumab. En termes de qualité de vie, malgré les déplacements pluri-hebdomadaires demandés, l'amélioration est aussi – voire plus – satisfaisante avec la photothérapie [3].

Cependant, les dernières thérapies ciblées, notamment contre l'IL17 et l'IL23, obtiennent des améliorations de PASI supérieures à la photothérapie (par exemple, l'ixékizumab obtient environ 90 % de PASI 75).

1. Rapport bénéfice/risque

Le risque imputé à la photothérapie est celui de la carcinogénicité, qui a été bien démontré pour la PUVA mais n'est actuellement pas mis en évidence pour les UVBTL01 [4], qui ont un excellent profil de tolérance à condition de res-

pecter les limites à leur utilisation. Concernant les thérapies ciblées, avec un *screening* correct des patients, les effets secondaires et le profil de sécurité des biologiques sont bons, notamment par rapport aux autres traitements systémiques. Cependant, les données au long cours sont faibles.

Les anti-TNF ont été associés à un risque plus élevé de tuberculose, d'hépatite B, de lymphome et autres néoplasies, tandis que les anti-IL17 ont montré un risque augmenté d'induction ou d'exacerbation de maladies inflammatoires intestinales, un risque augmenté de candidoses muco-cutanées et d'infections graves : +0,4 % par rapport au placebo (0,5 %). Il existe un risque discuté de dépression et de suicide avec le brodalumab. Citons encore le risque d'anaphylaxie (rare), les réactions aux sites d'injection, les arthralgies, mais aussi les nausées, vomissements, diarrhées, douleurs oropharyngées, fatigue, neutropénie.

Pour les anti-IL23, les risques sont les suivants : infections des voies aériennes supérieures (13 %), dermatophyties, céphalées, prurit, fatigue. Pour minimiser ces risques, il est nécessaire de réaliser un bilan pré-initiation répété à intervalles réguliers (NFP, bilan hépatique, sérologie hépatite, dépistage régulier de la tuberculose...).

2. Le coût

Une photothérapie de 20 à 30 séances coûte entre 400 et 600 €. Les molécules biosimilaires (anti-TN α) coûtent autour de 6 000 €/an, les thérapies ciblées les plus efficaces entre 12 000 et 22 000 € par an, répétées sur plusieurs années car elles ont vocation à ne pas s'interrompre.

3. Conclusion

La photothérapie a encore toute sa place en première intention dans le traitement du psoriasis pour des raisons économiques. En effet, chez environ 70 %

des patients, elle obtiendra des résultats équivalents aux biothérapies pour un coût au minimum 10 fois inférieur, voire 20 fois inférieur quand on compare aux molécules les plus récentes. Elle garde également une place de choix en cas de psoriasis de la femme enceinte, car elle représente l'alternative avec le moins d'effets secondaires potentiels pendant cette période [5].

■ Dermatite atopique

L'étude européenne TREAT-DA [6] a montré qu'en 2020, le traitement systémique prescrit dans 85 % des cas en Europe était la photothérapie UVBTL01, suivie de la ciclosporine puis du méthotrexate (qui n'a pas actuellement l'AMM dans la dermatite atopique).

Les thérapies ciblées ayant l'AMM en France aujourd'hui sont les anticorps monoclonaux (dupilumab, tralokinumab [non remboursé]) et les anti-JAK (baricitinib, upadacitinib [non remboursé]).

1. Efficacité

Il existe peu d'articles comparatifs prenant en compte les mêmes critères. On peut relever cependant que les UVBTL01 permettent l'obtention d'un score EASI50 chez 80 % des patients et un blanchiment (EASI 100) chez 40 %, en 10 semaines [7]. Le dupilumab, lorsqu'il est évalué seul (sans dermocorticoïdes), obtient un score EASI 75 chez 50 % des patients à 16 semaines. Le baricitinib obtient un score EASI 75 chez 48 % des patients à 16 semaines.

2. Rapport bénéfice/risque

Le dupilumab peut entraîner des conjonctivites dans 26 % des cas, une hyperéosinophilie, un érythème cervicofacial, des réactions aux points d'injection, une alopecie ou un psoriasis induit. Le baricitinib provoque fréquemment (ou très fréquemment) des infections des voies aériennes supérieures

(pneumopathies), un zona ou des infections à herpès virus, une gastro-entérite, des infections urinaires, une thrombocytose, une hypercholestérolémie, des céphalées, des douleurs abdominales, une cytolysé hépatique (ASAT > 3N), de l'acné et une élévation des CPK > 5N.

3. Conclusion

L'efficacité de la photothérapie est globalement comparable à celle des molécules actuelles, pour un coût inférieur. À noter que la photothérapie UVA1 ou la PUVA localisée sont également d'une grande efficacité dans l'eczéma chronique des mains et la dishydrose (*fig. 1*).

■ Prurit

Dans une étude sur le prurigo nodulaire menée chez 70 patients [8], le nemolizumab fait passer l'EVA (échelle visuelle analogique) prurit de 8,5 à 4,5 à 4 semaines. Une étude portant sur le même effectif de prurigos idiopathiques traités par UVBTL01 [9] retrouve une amélioration complète (EVA prurit = 0) chez plus de 70 % des patients sans qu'aucun effet secondaire ne soit rapporté.

L'effet de la photothérapie dans les prurits est assez rapide, en général aux alentours de la 8^e séance (soit 3 semaines). Une étude portant exclusivement sur les prurigos nodulaires chez 44 patients [10] obtenait une réduction du prurit supérieure ou égale à 75 % chez 55 % des patients.

En pratique, la photothérapie est un traitement efficace du prurit trop souvent ignoré et qui peut être associé à d'autres traitements.

■ Vitiligo

Une méta-analyse de 35 études incluant 1 428 patients atteints de vitiligo a été

Revue générale



Fig. 1 : Eczéma du dos avant et après photothérapie (© C. Comte).

publiée en 2017 [11]. La photothérapie UVBTL01 a permis une repigmentation supérieure à 25 % chez 62-75 % des patients selon les études, supérieure à 75 % chez 13 à 36 % d'entre eux. Les zones de meilleur pronostic sont le visage, le cou et le tronc ; les zones de mauvais pronostic sont les extrémités et les muqueuses (fig. 2).



Fig. 2 : Vitiligo du visage avant et après 45 séances de photothérapie UVBTL01 (© C. Comte).

Vitiligo segmentaire de l'enfant

Dans cette indication, qui avait la réputation d'être résistante au traitement, une étude rétrospective menée sur 26 enfants traités par laser Excimer (faisceau monochromatique de longueur d'onde 208 nm comme les UVB permettant une irradiation plus focale) entre 2016 et 2018 a été publiée en 2020 [12]. Une réponse excellente (> 75 %) était notée dans 65 % des cas et une réponse de 50-75 % dans 8 % des cas. Il faut donc penser à proposer ce traitement le plus précocement possible, le taux de réponse étant directement lié à l'ancienneté du vitiligo (les résultats sont meilleurs si le traitement est instauré dans les 6 premiers mois).

1. Risques liés au laser Excimer

Une équipe coréenne a étudié 5052 patients porteurs de vitiligo traités de 2009 à 2016 : la comparaison entre les groupes ayant reçu de faibles doses et de fortes doses (> 100 séances) ne montrait pas d'augmentation du risque de mélanome, ni de carcinomes ou de kératoses actiniques.

2. En pratique [12]

>>> La photothérapie reste indispensable à la repigmentation. Elle

doit, pour conserver une efficacité optimale, être associée au tacrolimus topique 0,1 % (hors AMM) appliqué matin et soir (appliquer le produit après la séance), en débutant à la dose de 0,2 J/cm² d'UVBTL01 pour tous les phototypes (afin d'éviter la phototoxicité). L'augmentation des doses se fait jusqu'à obtention d'un érythème rosé (max : 1,5 J/cm² pour le visage, 3 J/cm² pour le corps), au rythme de 2 à 3 séances/semaine.

En cas de non-réponse immédiate, le traitement devra être prolongé au minimum 6 mois (72 séances) en raison de profils de patients long répondeurs. Une fois la repigmentation obtenue, il est préférable d'effectuer un traitement d'entretien ou phase de consolidation, à raison de 2 fois par semaine pendant un mois, puis 1 fois par semaine pendant 1 mois, puis 1 fois toutes les 2 semaines les 3^e et 4^e mois. Ensuite, l'arrêt se fera en l'absence de rechute. Cette décroissance progressive permet d'identifier les patients à risque de rechute.

>>> Pour les phototypes supérieurs IV à VI, il n'y a aucune dose maximale cumulée plafond (recommandations du groupe de travail sur le vitiligo, JAAD 2017 [13]). En ce qui concerne les phototypes I à III, il n'y a malheureusement pas de recommandations fiables à ce jour.

À noter : le vitiligo des paupières peut être traité par photothérapie UVBTL01, les UVB ne pénétrant pas l'épaisseur des paupières. Le patient ne porte pas de coques de photoprotection mais ferme les yeux en cabine.

Lichen plan

Une méta-analyse de 16 études, dont 11 essais contrôlés, a été réalisée en 2016 [14]. La photothérapie UVBTL01 était équivalente à la PUVA, supérieure à la prednisolone faible dose pendant 6 semaines, qui était elle-même supérieure à l'énoxaparine.

■ Revues générales

L'acitrétine, la sulfasalazine, la griséofulvine étaient supérieures au placebo, le méthotrexate avait une efficacité équivalente à la corticothérapie orale.

Les études prospectives qui ont été réalisées avec des UVBTL01 [15], bien que portant sur de petits effectifs, retrouvent un blanchiment dans 80 % des cas et une rechute chez seulement 25 % des répondeurs.

En pratique

Bien que les revues ne permettent pas de dégager un niveau de preuve suffisant au regard des effectifs des études disponibles, compte tenu du rapport bénéfice/risque, la photothérapie UVBTL01 est à recommander en première intention dans le lichen plan (**fig. 3**). Pour l'atteinte palmoplantaire, la PUVAthérapie localisée sera plus efficace (**fig. 4**).

■ Pelade

Deux anti-JAK ont été proposés dans cette indication : le tofacitinib et le ruxolitinib [16].

>>> Dans un essai mené sur 12 patients le ruxolitinib a obtenu une repousse > 50 % dans 75 % des cas, sans chiffrage de la récurrence.

>>> Dans une étude rétrospective portant sur 90 patients, le tofacitinib a quant à lui permis une repousse complète chez 20 % des patients, intermédiaire chez 38,5 %, modérée chez 18,5 %, tandis que 23 % n'avaient aucune réponse. Là non plus, nous ne disposons pas d'étude du pourcentage de récurrence.

>>> Concernant la photothérapie, un essai clinique conduit en 2019 [16] a randomisé 40 patients atteints de pelade areata, en comparant un bras PUVA *versus* un bras corticoïdes intralésionnels. Résultat : à 6 mois, 45 % des patients ont eu une repousse > 80 % (identique dans les deux groupes).

>>> Concernant le risque de récurrence post-PUVA, il n'y a pas d'étude récente, mais une étude de 1983 [17] portant sur 23 patients atteints de pelade areata (dont 17 de pelade multiple, universelle ou décalvante totale) traités par PUVA globale orale a montré une repousse > 90 % chez 11 patients sur 17, avec un suivi de 19 mois après la fin de la PUVA. Seulement 3 patients ont rechuté sur cette période (**fig. 5**). À noter que dans le groupe des répondeurs, les résultats ne semblent pas dépendre de l'âge du début, ni du degré d'extension de la pelade, ni de son ancienneté. En revanche, les patients ayant des pelades plus anciennes ont eu un taux de rechute plus important.

En pratique

Les anti-JAK ne font pas mieux à ce jour que la PUVAthérapie, pour un coût nettement plus élevé. La PUVAthérapie orale est plus efficace que la photothérapie UVBTL01 dans cette indication et est donc à privilégier. Elle demeure le

recours de première intention dans cette indication. Peut-être pourrait-elle également être proposée en association avec ces nouvelles thérapies mais il n'existe pas de publications à ce jour.

■ Lymphomes cutanés

La photothérapie est actuellement utilisée majoritairement pour le mycosis fongoïde (MF) et la papulose lymphomatoïde. Elle peut également être utilisée en adjuvant dans le traitement du syndrome de Sézary bien que les thérapies systémiques soient indispensables dans le traitement de cette forme agressive. Au contraire, dans la papulose lymphomatoïde, la photothérapie fait partie des options permettant un soulagement du prurit et des lésions, évitant l'apparition de cicatrices.

Dans le MF, la photothérapie (PUVA ou UVBTL01) est recommandée en première ligne par les *guidelines* internationales [18] aux stades IA, IB, et IIA EORTC [19] (traitement des formes



Fig. 3 : Lichen plan avant et après 15 séances d'UVBTL01 (© C. Comte).



Fig. 4 : Lichen plan palmaire avant et après PUV thérapie localisée (méladinine crème) (© C. Comte).

débutantes, superficielles, plaques et patchs peu infiltrés, et exclusion des stades tumoraux ou érythrodermiques). Le seul traitement curatif du MF impliquant une transplantation-greffe de cellules souches hématopoïétiques, tous les autres traitements (y compris la photothérapie) sont des traitements palliatifs destinés à améliorer la qualité de vie [20].

Concrètement, le traitement par photothérapie d'un MF se déroule en trois phases, à savoir induction, consolidation et maintenance :

>>> La phase d'induction comprend l'incrémentement des doses. Elle est poursuivie jusqu'à la réponse clinique complète qui correspond, d'après les derniers critères [18], à la disparition de 100 % des lésions (et pas 90 ou 95 % comme cela avait pu être retenu dans les précédents critères) maintenue pendant 4 semaines. Les recommandations du United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC) fournissent les

doses, pourcentages d'augmentation et l'ajustement des doses lors des séances manquées [19] en fonction du phototype au cours de cette phase.

>>> Après l'induction, une phase de consolidation, à dose constante, de 1 à 3 mois est préconisée.

>>> Enfin, une phase de maintenance est débutée, avec une décroissance progressive des doses dans le but d'augmenter l'intervalle de temps sans récurrence. La durée, voire l'existence même de cette phase, est très débattue, avec de grandes disparités internationales (de zéro à toute la vie). Schématiquement, il est habituel de diminuer la dose avec des paliers de 1 à 2 mois, en espaçant les séances à raison de 2 fois par semaine, puis 1 fois par semaine, 1 fois toutes les 2 semaines, et enfin toutes les 3 semaines.

Cette décroissance dépend également du type de photothérapie : pour la PUVA, on préconise une décroissance allant jusqu'à

une séance mensuelle, en revanche pour les UVBTL01, les recommandations de l'USCLC font état d'une décroissance de 25 % par rapport à la dose de consolidation jusqu'au stade de 2 séances par mois, puis une dose déclinée de 50 % toutes les 3 semaines, si cela est toléré.

>>> Concernant le choix du type de photothérapie : les UVBTL01 sont préférés pour les stades T1a et T2a, alors que la PUVA, en pénétrant plus profondément, est préférable pour les patients ayant des plaques (T1b, T2b) et les MF pilotropes. Il a également été montré que les dermatologues ont une nette préférence pour la PUVA dans le traitement des MF chez les personnes de couleur par rapport aux UVBTL01 [21], sans preuves substantielles à ce jour toutefois pour confirmer ce choix.

>>> Concernant les données d'efficacité : Phan *et al.* [22] ont conduit une méta-analyse comparant PUVA *versus* UVBTL01 dans les stades précoces de MF sur une cohorte de 778 patients. La PUVA a permis une réponse (toutes confondues) chez 90,9 % des patients *versus* 87,6 % pour les UVBTL01, ce qui n'était pas significatif. En revanche, la PUVA permettait un taux de réponse complète de 73,8 % *versus* 62,2 % pour les UVBTL01.

■ Photodermatoses

La photothérapie est indispensable dans le cadre d'une désensibilisation à de nombreuses photodermatoses : lucites



Fig. 5 : Pelade universelle avant et après PUVA orale (© C. Comte).

Revue générale

estivales bénignes, lucites polymorphes, urticaires solaires, éventuellement dermatites actiniques chroniques. Elle permet à des patients ayant une qualité de vie très altérée (DLQI souvent proche de 20/30) de retrouver une vie en extérieur compatible avec une vie sociale normale.

Selon le degré de gravité de la photodermatose, les photothérapies de désensibilisation peuvent être initiées un à plusieurs mois avant le début habituel des symptômes. En cas de lucite résistante, elles peuvent être associées à l'hydroxychloroquine pour augmenter la tolérance du patient. Elles sont à refaire chaque printemps tant que les symptômes perdurent, en sachant que souvent la tolérance induite permet un temps de désensibilisation plus réduit l'année suivante.

Conclusion

La photothérapie reste un outil indispensable pour le dermatologue. Elle nécessite son expertise car ses indications doivent être pesées au cas par cas, selon le phototype et l'héliodermie éventuelle du patient. Elle a des effets positifs multiples dans de nombreuses indications inflammatoires. Elle constitue également une voie de recours en cas de contre-indication ou d'échec des autres traitements.

Il est indispensable que les jeunes dermatologues qui le peuvent s'équipent *a minima* d'une cabine UVA + UVB corps total, qui reste à ce jour un outil indispensable de la thérapeutique dermatologique médicale.

BIBLIOGRAPHIE

1. TOTONCHY MB, CHIU MW *et al.* UV-based therapy. *Dermatol Clin*, 2014;32:399-413, ix-x.
2. ALMUTAWA F, ALNOMAIR N, WANG Y *et al.* Systematic review of UV-based therapy for psoriasis. *Am J Clin Dermatol*, 2013; 14:87-109.
3. INZINGER M, HESCHL B, WEGER W *et al.* Efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy vs. biologics in moderate to severe chronic plaque psoriasis: retrospective data analysis of a patient registry. *Br J Dermatol*, 2011;165:640-645.
4. NOE MH *et al.* Patient-reported outcomes of adalimumab, phototherapy, and placebo in the Vascular Inflammation in Psoriasis Trial: A randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol*, 2019;81:923-930.
5. TORRES AE, LYONS AB, HAMZAVI IH *et al.* Role of phototherapy in the era of biologics. *J Am Acad Dermatol*, 2021; 84: 479-485.
6. VERMEULEN FM, GERBEN LAA, SCHMITT J *et al.* The European TREATment of ATopic eczema (TREAT) Registry Taskforce survey: prescribing practices in Europe for phototherapy and systemic therapy in adult patients with moderate-to-severe atopic eczema. *Br J Dermatol*, 2020;183:1073-1082.
7. PÉREZ FEAL P, ESTANY GESTAL A, RODRÍGUEZ-TUBÍO DAPENA S *et al.* Narrowband UV-B Phototherapy in Patients With Atopic Dermatitis: A Retrospective Observational Study in a Tertiary Hospital. *Actas Dermosifiliogr* (Engl Ed), 2020;111:700-702.
8. STÄNDER S, YOSIPOVITCH G, LEGAT FJ *et al.* Trial of Nemolizumab in Moderate-to-Severe Prurigo Nodularis. *N J Engl Med*, 2020;382:706-716.
9. FISHER S, ZIV M. Phototherapy for Generalized Pruritus of Unknown Origin: Single-Center Experience. *Adv Skin Wound Care*, 2022;35:109-111.
10. ARRIETA A, JAKA A, DEL ALCÁZAR E *et al.* Phototherapy for Prurigo Nodularis: Our Experience and a Review of the Literature. *Actas Dermosifiliogr* (Engl Ed), 2021;112:339-344.
11. BAE JM, JUNG HM, HONG BY *et al.* Phototherapy for Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 2017;153:666-674.
12. MAJID I, IMRAN S. Excimer light therapy in childhood segmental vitiligo: Early treatment gives better results. *Dermatol Ther*, 2020;33:e13408.
13. TASNEEM F. Mohammad. The Vitiligo Working Group recommendations for narrowband ultraviolet B light phototherapy treatment of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, 2017.
14. ATZMONY L, REITER O, HODAK E *et al.* Treatments for Cutaneous Lichen Planus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Dermatol*, 2016;17:11-22.
15. FERNÁNDEZ-GUARINO M, ABOÍN S, BARCHINO L *et al.* Generalized Lichen Planus Treated With Narrowband UV-B Phototherapy: Results From 10 Patients and a Review of the Literature. *Actas Dermosifiliogr* (Engl Ed), 2019;110:490-493.
16. CHAPMAN S, GOLD LS, LIM HW. Janus kinase inhibitors in dermatology: Part II. A comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*, 2022;86:414-422.
17. CLAUDY AL, GAGNAIRE D. PUVA treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol*, 1983;119:975-978.
18. National Comprehensive Cancer Network. Guidelines for primary cutaneous lymphomas (Version 1.2019). Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/primary_cutaneous.pdf
19. OLSEN E, VONDERHEID E, PIMPINELLI N *et al.*; ISCL/EORTC. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*, 2007;110:1713-1722.
20. MARKA A, CARTER JB. Phototherapy for Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Dermatol Clin*, 2020;38:127-135.
21. CARTER J, ZUG KA. Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma: online survey and literature review. *J Am Acad Dermatol*, 2009;60:39-50.
22. PHAN K, RAMACHANDRAN V, FASSIHI H *et al.* Comparison of narrowband UV-B with psoralen-UV-A phototherapy for patients with early-stage mycosis fungoides: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 2019; 155:335-341.

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