

Thérapie photodynamique topique en cancérologie cutanée

Topical photodynamic therapy in cutaneous oncology

P. Vereecken^{1,2,3}, M. Laporte¹, A. Awada³, T. Velu⁴ et M. Heenen¹

¹Service de Dermatologie, Hôpital Erasme, U.L.B.,

²Service de Dermatologie, C.H.U. de Charleroi, Site André Vésale, Montigny-le-Tilleul,

³Service de Médecine, Clinique d'Oncologie Médicale, Institut J. Bordet, U.L.B.,

⁴Clinique d'Oncologie Médicale, Hôpital Erasme, U.L.B.

RESUME

Nouvelle technique thérapeutique dont le principe repose sur l'utilisation combinée d'un agent photosensibilisateur et d'une irradiation photonique, la thérapie photodynamique (PDT) ou chimiothérapie photodynamique apparaît particulièrement intéressante en oncologie dermatologique. Sur base des essais cliniques publiés dans Medline, les auteurs présentent une revue de littérature de la PDT topique ou locale appliquée au traitement des lésions précancéreuses et cancéreuses cutanées, dont les caractéristiques anatomocliniques sont rappelées.

Les résultats carcinologiques et cosmétiques obtenus après application topique d'un photosensibilisateur comme l'acide 5-amino-lévulinique permettent de considérer la PDT comme une nouvelle approche de traitement des carcinomes cutanés et des kératoses actiniques et plus précisément de leurs formes superficielles et extensives.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : 512-20

ABSTRACT

Photodynamic therapy (PDT) or photodynamic chemotherapy is a new therapeutic two-step procedure consisting of an administration of a photosensitizer followed by light irradiation. PDT has been used for the treatment of cutaneous malignancies and offers the advantage over surgery of being a selective and non-invasive approach. The authors present a review of Medline-indexed experiences and trials of topical PDT in cutaneous oncology, and, by the way, remind anatomoclinical features of non-melanoma skin cancers.

Complete response rates and cosmetic outcome after topical PDT with 5-aminolevulinic acid are encouraging and enable from now to consider this promising procedure as a new effective approach to manage skin cancers, particularly superficial and extensive lesions including actinic keratoses, superficial basocellular carcinomas and Bowen's disease.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : 512-20

Key words : photodynamic therapy, cutaneous carcinomas, actinic keratosis

INTRODUCTION

Si le développement tout récent de la thérapie photodynamique (PDT) crée de nouvelles perspectives thérapeutiques pour la prise en charge des kératoses actiniques et des carcinomes basocellulaires, il faut reconnaître que le principe d'effet photodynamique est connu depuis un peu plus d'un siècle. En 1900, Raab montrait déjà l'effet toxique de colorant (acridine) incorporé dans des microorganismes (paramécies), après exposition à la lumière¹. Déjà à ce moment, l'effet photodynamique a été exploité en dermatologie en uti-

lisant éosine et lumière blanche pour traiter différentes affections comme les condylomes plans, le lupus vulgaire, le psoriasis, et différentes tumeurs cutanées. En 1924, Policard décrivait l'affinité de certains colorants pour le tissu néoplasique obtenu dans des modèles de tumeurs expérimentales². Dans les années 60, Lipson rapportait les effets de dérivés d'hématoporphyrines, qui constituaient les agents photosensibilisateurs de première génération³. Par la suite, des dérivés synthétiques basés sur l'existence d'un noyau porphyrine ont été produits (porphines, phtalocyanines, porphycènes, etc.) et des molécules de troisième génération, spéci-

fiques de tumeurs par conjugaison d'anticorps avec les agents photosensibilisants, ont été développées. Ces nouveaux agents photosensibilisants sont en cours d'évaluation préclinique et clinique.

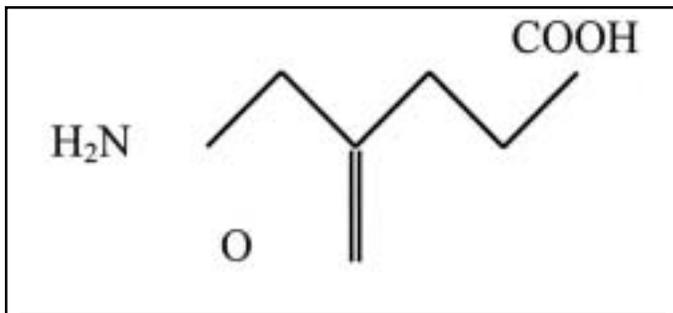


Figure 1 : Représentation de l'acide 5-aminolévulinique (ALA). Lorsque le groupement acide COOH est modifié par estérification avec un groupe méthyle CH₃ (Metvix®), la molécule est plus lipophile, et plus rapidement incorporée dans les cellules tumorales.

En 1990, Kennedy montre l'intérêt d'une molécule photosensibilisante, l'acide 5-aminolévulinique (ALA), un métabolite naturel de la voie des porphyrines, qui est le photosensibilisateur le plus communément utilisé et rapporté dans la littérature pour les diagnostics et traitements PDT de lésions cutanées sous sa forme " native " ou sa forme estérifiée (ALA préparé ex-tempore, Metvix®, Levulan®)⁴⁻⁶ (Figure 1). Le mécanisme d'action implique une réaction de photosensibilisation de l'ALA à un rayonnement de lumière visible, le substrat étant préférentiellement incorporé dans les cellules tumorales⁷. Depuis lors, différents essais cliniques ont été publiés dans la littérature et confirment l'intérêt potentiel de l'ALA topique et de la PDT dans la prise en charge des kératoses actiniques et des carcinomes cutanés : destruction tumorale sélective et excellents résultats cosmétiques^{8,9}.

RAPPEL BIOCHIMIQUE ET DESCRIPTION DE L'EFFET PHOTODYNAMIQUE¹⁰⁻¹³

La combinaison d'une molécule de succinyl-CoA et d'une molécule de glycine, sous l'action d'une

aminolévulinatase synthétase, conduit à la formation mitochondriale d'ALA, départ de la synthèse de l'hème, constituant essentiel des cytochromes et de l'hémoglobine. Plusieurs désordres héréditaires du métabolisme des molécules (porphyrines) impliquées dans la formation de l'hème ont été décrits et sont responsables d'une accumulation tissulaire et d'une excrétion accrue de précurseurs (ALA, porphobilinogène, etc.). Toutes les porphyrines sont des substances photosensibilisantes capables d'absorber l'énergie de radiations optiques, avec 5 pics majeurs d'absorption, le pic le plus intense se situant à 400-410 nm (couleur bleue, bande de Soret), et le pic le plus faible à 630 nm. Lorsque les porphyrines sont photo-excitées, 2 types de réactions avec les molécules environnantes sont possibles : soit transfert d'électrons à d'autres molécules, cellulaires, en générant des radicaux libres qui vont interagir avec l'oxygène moléculaire, soit transfert direct d'énergie à l'oxygène moléculaire, avec formation d'oxygène singulet. Dans les deux cas (réaction de type I et de type II), la production d'oxygène réactif va provoquer des réactions oxydatives cellulaires (Figure 2).

L'AGENT PHOTSENSIBILISANT

L'agent photosensibilisateur idéal doit être non toxique, être incorporé le plus électivement possible dans les cellules tumorales et doit pouvoir être excité par une irradiation lumineuse pénétrant la peau^{8,14}. Cette pénétration sélective résulte de la conjonction de différents facteurs propres au tissu tumoral : hypervascularisation, pH bas du liquide interstitiel, drainage lymphatique réduit, forte activité mitochondriale. Pour certains photosensibilisateurs, la captation dans les cellules tumorales n'est pas augmentée, mais leur clearance diminuée, rendant la PDT spécifique lorsque l'irradiation est retardée.

L'ALA est à l'heure actuelle la drogue la plus étudiée en PDT, sous sa forme " classique " ou estérifiée, plus lipophile, qui présente l'avantage d'une meilleure pénétration cutanée^{5,6,15-17}. L'ALA est plus précisément une " pro-drug ", puisque c'est le produit de

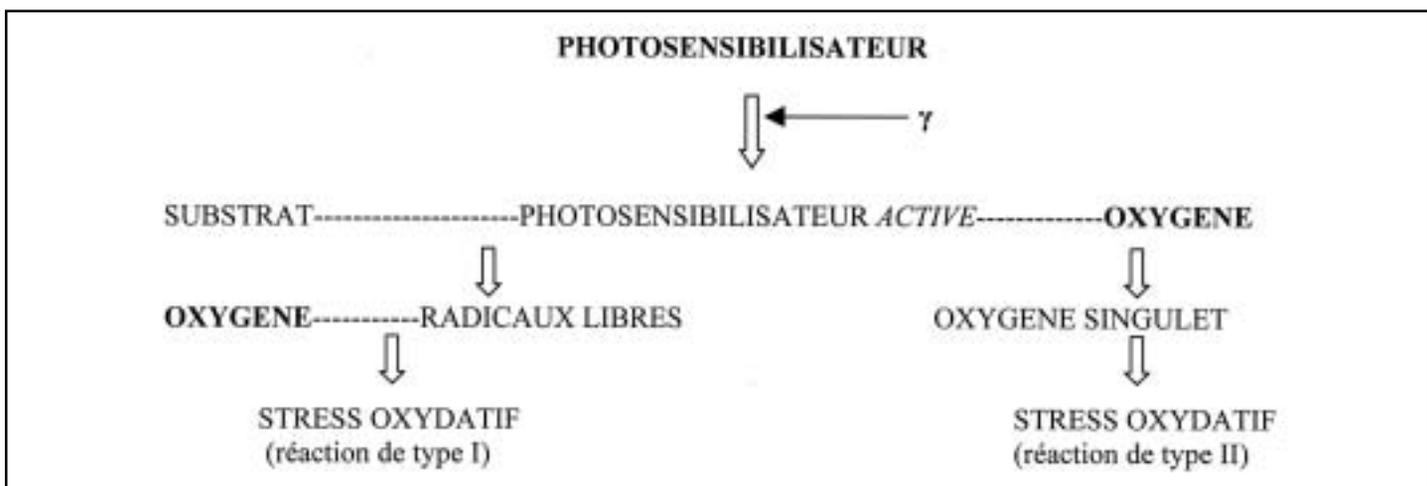


Figure 2 : L'action photodynamique exige la participation conjointe de trois éléments : un photosensibilisateur, une irradiation lumineuse adaptée au spectre d'absorption de la molécule photosensibilisatrice, et l'oxygène.

sa transformation en plusieurs étapes, la protoporphyrine IX, grosse molécule tétrapyrrolique, qui est le chromophore capable de déclencher des réactions photodynamiques. L'application cutanée d'ALA, favorisée par pansement occlusif durant quelques heures, en pénétrant sélectivement les cellules tumorales ou à renouvellement rapide, va provoquer une accumulation mitochondriale de protoporphyrine IX à ce niveau¹⁸⁻²⁰. La lumière irradiée va être capable d'activer la molécule à l'état de singulet, état très éphémère qui donne naissance à une émission photonique lors du retour à l'état de base (fluorescence), ou de triplet. A l'état de triplet, la protoporphyrine IX va se désactiver en transférant son énergie à l'oxygène moléculaire (réaction photodynamique de type 2), pour aboutir à la forme réactive d'oxygène, l'oxygène singulet, entraînant la peroxydation lipidique de la membrane mitochondriale, avec pour corollaires formation de pores membranaires et effet cytotoxique par induction d'apoptose.

LA SOURCE LUMINEUSE

Si le spectre d'absorption des porphyrines montre plusieurs pics, c'est le pic 630-635 nm (lumière visible rouge), plus faible, qui est néanmoins le plus exploitable en PDT cutanée, car la pénétration de la peau atteint 5 mm à cette longueur d'onde (> 600 nm). La lumière de plus faible longueur d'onde, correspond à des pics d'absorption plus intenses, mais la pénétration cutanée est alors tellement limitée qu'elle ne peut être exploitée pour la PDT : on considère ainsi que la pénétration de la lumière bleue et de la lumière verte ne dépasse pas 2 mm et ne permet pas d'obtenir un effet photodynamique au-delà de cette profondeur⁷⁻⁹.

L'irradiation peut se faire par lumière polychromatique, source lumineuse monochromatique, d'une longueur d'onde précise (*Light-Emitting Diodes* ou LED par exemple) ou par laser (Argon). L'avantage du laser est la possibilité de l'utiliser dans le cadre de manoeuvres endoscopiques (bronchoscopie, colonoscopie, cystoscopie), mais ses désavantages sont la faible grandeur du champ lumineux induit et surtout le coût prohibitif du matériel²¹.

Le temps d'exposition dépend du taux d'énergie lumineuse, qui peut être mesuré et évalué en W/cm². Le produit du taux d'énergie lumineuse par le temps d'irradiation permet d'obtenir la dose d'énergie lumineuse administrée par unité de surface (J/cm²). Des taux d'énergie lumineuse de l'ordre de 50 à 300 mW/cm² paraissent préférables afin de réduire l'effet thermique et de réduire le temps d'exposition. Les doses d'énergie lumineuse habituellement utilisées en PDT topique cutanée, administrées par cm², ne sont pas standardisées ; elles varient dans les essais cliniques de 25 à plus de 500 J/cm².

LESIONS PRECANCEREUSES ET CANCEREUSES NON-MELANOCYTAIRES ET PLACE DE LA PDT TOPIQUE

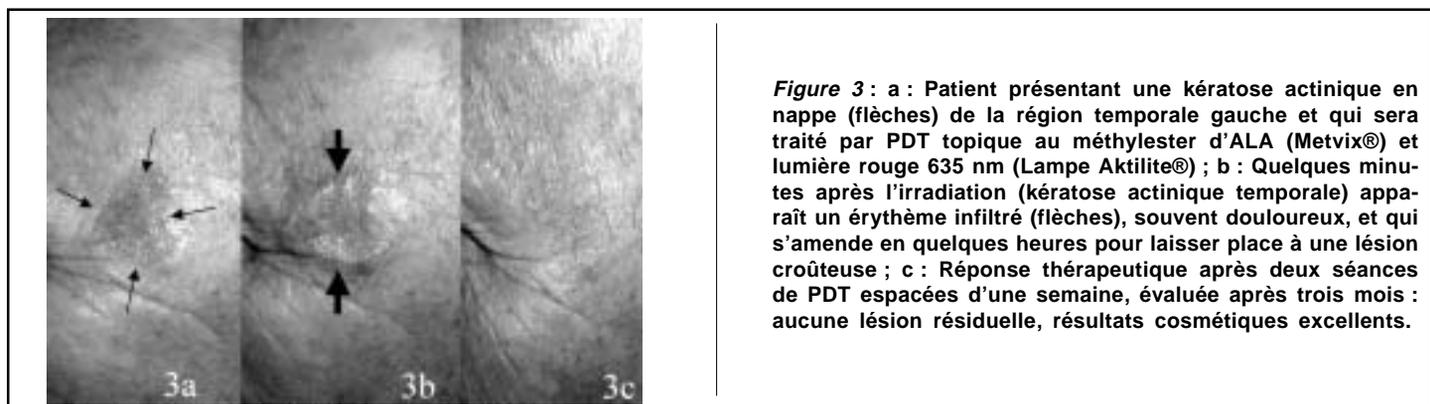
La PDT a été appliquée à de nombreuses affections cutanées, cancérologiques et non cancérologiques. Seules les applications thérapeutiques oncologiques cutanées de la PDT topique seront considérées dans cet article.

Les kératoses actiniques

Les lésions cutanées précancéreuses les plus fréquentes, les kératoses actiniques (KA) sont les pré-curseurs des carcinomes spinocellulaires mais sont aussi un marqueur de risque pour les carcinomes basocellulaires. Les KA apparaissent secondairement à une exposition solaire chronique sur une peau présentant un phototype de Fitzpatrick I ou II le plus souvent (peau claire). Le risque de transformation est faible, puisqu'on évalue à seulement 10 à 20 % le pourcentage de patients présentant de multiples KA non traitées, qui développeront un carcinome invasif. Ce risque, qui est d'ailleurs plus élevé chez les immunodéprimés (greffés en particulier), justifie toutefois une intervention préventive (photoprotection) et thérapeutique. Actuellement, le traitement des KA repose sur l'utilisation de la cryothérapie, non spécifique et souvent douloureuse, de curetage-électrocoagulation, qui peut laisser des cicatrices inesthétiques, et de chimiothérapie locale au 5-fluoro-uracile, dont le maniement reste difficile pour des raisons de tolérance. L'imiquimod, nouvel immunomodulateur, présente également un intérêt indubitable pour traiter les KA, mais doit encore faire l'objet d'évaluation avant l'obtention d'une autorisation spécifique de mise sur le marché. Le Tableau 1 reprend les essais cliniques de la PDT topique appliquée au traitement des KA ; il comprend des essais comparatifs et non comparatifs^{4,6,16,22-41}. Le taux de réponse complète avoisine souvent les 90 %, avec des résultats cosmétiques largement supérieurs aux traitements de référence (cryothérapie notamment), comme nous l'observons nous-mêmes (Figure 3). L'épaisseur de la kératose actinique, si elle est plus importante, peut empêcher l'ALA d'y pénétrer, rendant la PDT moins efficace. Dans ce cas, il est préférable de faire précéder la séance de PDT par un petit curetage, afin d'éliminer les squames épaisses. Il faut remarquer également, que le taux de réponse dans les populations à peau plus pigmentée, peut être inférieur, à ceux obtenus pour une peau caucasienne. Ceci s'explique par une atténuation lumineuse plus importante, et une moindre profondeur d'action du rayonnement utilisé. Itoh parvient alors à obtenir des succès comparables au prix d'une augmentation du nombre de séances de PDT³¹. Le méthylester d'ALA à 16 % en émulsion huile dans eau (Metvix®), appliqué sous occlusif pendant 3 h et couplé à une irradiation par lumière rouge (635 nm), permet d'obtenir une accumulation plus sélective de porphyrines et plus profondément grâce à une meilleure pénétration cutanée que l'ALA⁶.

Tableau 1 : PDT topique et kératoses actiniques (KA) (NC : non communiqué). MAL : méthylester d'ALA.

Auteurs	Type de lésion	% ALA ou MAL	Durée (h)	Lumière (L. d'onde) (nm)	E. lumineuse (J/cm ²)	N	Guérison (follow-up)
Piacquadio DJ <i>et al</i> , 2004	KA visage	20	14-18	417	10	1.403	91 % (3 mois)
Dragieva G <i>et al</i> , 2004	KA	20	5	visible	75	20	48 % (12 mois)
Touma D <i>et al</i> , 2004	KA visage	20	1, 2, 3	417	10	10	90,89 % (5 mois)
Freeman M <i>et al</i> , 2003	KA	16	3	570-670	75	204	91 % (3 mois)
Pariser DM <i>et al</i> , 2003	KA	16	3	570-670	75	42	89 % (3 mois)
Szeimies RM <i>et al</i> , 2002	KA	16	3	570-670	75	699	69 % (3 mois)
Dijkstra AT <i>et al</i> , 2001	KA	20	8	400-450	10-20	4	25 % (3 mois)
Jeffes EW <i>et al</i> , 2001	KA visage	20	14-18	lumière bleue	10	36	88 % (2 mois)
Foley P <i>et al</i> , 2001	KA visage	16	3	570-670	75	855	91 % (3 mois)
Varma S <i>et al</i> , 2001	KA	20	4-6	640	105	127	72 % (12 mois)
Itoh Y <i>et al</i> , 2000	KA visage	20	4	630	50-200	10	82 % (12 mois)
Itoh Y <i>et al</i> , 2000	KA membres	20	4	630	50-200	53	56 % (12 mois)
Omrod D <i>et al</i> , 2000	KA visage	20	14-18	417	2-10	36	66 % (2 mois)
Omrod D <i>et al</i> , 2000	KA visage	20	14-18	417	2-10	64	80 % (2 mois)
Omrod D <i>et al</i> , 2000	KA visage	20	14-18	417	2-10	241	83 % (2 mois)
Stefanidou M <i>et al</i> , 2000	KA visage	20	3-6	NC	30-60	29	100 % (26 mois)
Stefanidou M <i>et al</i> , 2000	KA membres	20	3-6	NC	30-60	29	100 % (26 mois)
Kurwa HA <i>et al</i> , 1999	KA membres	4	20	570-750	150	14	73 % (6 mois)
Fritsch C <i>et al</i> , 1998	KA	10	6	570-750	144	52	86-95 % (12 mois)
Fritsch C <i>et al</i> , 1998	KA	10	4	570-750	144	6	86-95 % (12 mois)
Fritsch C <i>et al</i> , 1998	KA	10	4	570-750	96	6	96 % (12 mois)
Fink-Puches R <i>et al</i> , 1997	KA visage	20	4	visible	70	109	93 % (52 mois)
Fink-Puches R <i>et al</i> , 1997	KA visage	20	4	> 600	36	45	96 % (52 mois)
Fink-Puches R <i>et al</i> , 1997	KA visage	20	4	UVA	27	35	100 % (52 mois)
Fritsch C <i>et al</i> , 1997	KA	10	4	543-548	30	6	83 % (15 mois)
Fritsch C <i>et al</i> , 1997	KA	10	4	570-750	144	6	83 % (15 mois)
Jeffes EW <i>et al</i> , 1997	KA visage	10-20-30	3	630	10-150	218	61,78,91 % (2 mois)
Jeffes EW <i>et al</i> , 1997	KA membres, tronc	10-20-30	3	630	10-150	218	30,38,45 % (2 mois)
Szeimies RM <i>et al</i> , 1996	KA	10	6	630	150	36	0-71 % (1 mois)
Calzavara-Pinton PG <i>et al</i> , 1995	KA	20	6-8	630	60-80	50	100 % (29 mois)
Fijian S <i>et al</i> , 1995	KA	20	20	570-680	< 300	43	81 % (20 mois)
Wolf P <i>et al</i> , 1993	KA	20	4-8	> 570	100	9	100 % (3 mois)
Kennedy JC <i>et al</i> , 1990	KA	20	3-6	> 600	54-540	10	90 % (2 mois)



Les carcinomes basocellulaires

Le carcinome basocellulaire (CBC) est le cancer le plus fréquent, et par évidence la cancer cutané le plus commun. Son incidence, certainement sous-évaluée, atteint 200/100.000 et montre une nette progression depuis les années 70. Plus fréquent chez les patients à peau claire et en zone photoexposée, la dose cumulative d'irradiation solaire joue un rôle prédisposant comme l'attestent les données épidémiologiques obtenues après migration de sujets à phototype I ou II de Fitzpatrick dans des pays ensoleillés comme l'Australie (risque multiplié par 10). D'autres facteurs prédisposants peuvent être retrouvés : un contexte génétique, citons à titre d'exemples le *Xeroderma pigmentosum*, l'albinisme et le syndrome de Gorlin-Goltz, les antécédents de radiothérapie, les intoxications arsénicales. Tout comme les KA, les CBC sont plus fréquents chez les immunodéprimés. Différentes formes anatomocliniques du CBC sont décrites : le carcinome plan superficiel, dont la prolifération tumorale épithéliale est limitée à des boyaux de cellules basophiles appendus à la face inférieure de l'épiderme, le CBC nodulaire dont la prolifération tumorale compacte conduit parfois à une ulcération (" *ulcus rodens* "), le CBC sclérodermiforme qui est caractérisé par une présentation et une évolution locale plus insidieuse, mimant une lésion cicatricielle, et qui correspond à une prolifération tumorale en îlots avec une importante réaction conjonctive stromale, et enfin le CBC pigmenté dont l'apparence clinique grossière évoque parfois une lésion mélanocytaire maligne. Le traitement du CBC dépend de la taille de la tumeur, de sa localisation, de son type anatomoclinique et enfin de l'âge du patient. Si l'excision chirurgicale qui reste le traitement à privilégier - et plus précisément suivant la technique de Mohs, ou chirurgie micrographique, suivant laquelle les coupes histologiques, horizontalisées, permettent d'appréhender au mieux les marges latérales et profondes - n'est pas choisie (lésions multiples, âge avancé), le curetage et électrocoagulation, le laser CO₂, la cryochirurgie, et la radiothérapie peuvent être des options intéressantes. Certains auteurs ont rapporté des succès thérapeutiques avec l'interféron alpha injecté localement ou le 5-fluoro-uracile topique. L'imiquimod, immunomodulateur local, est également en cours d'évaluation, plus précisément dans le traitement du CBC superficiel. Tous types anatomocliniques et techniques confondus, le taux de récurrence à 5 ans peut être estimé à 10 %. Comme égayé dans le Tableau 2, le taux de réponse complète obtenu après PDT topique atteint 95 % voire plus, sous condition de curetage préalable en cas de lésion nodulaire ou de séances hebdomadaires répétées pendant plusieurs semaines^{4,13,16,28,30,31,33,35,37,40-58}. Fritsch a également proposé d'injecter localement l'ALA (solution à 10 % dans du sérum physiologique), avec succès³⁵. Les lésions sclérodermiformes, plus infiltrantes répondent moins bien à la technique, et le CBC pigmenté, répond mal, en raison d'une mauvaise diffusion du rayonnement lumineux.

Les carcinomes spinocellulaires

Plus rares que les CBC, les carcinomes spinocellulaires (CSC) sont aussi plus agressifs, et présentent un pouvoir métastatique en particulier lorsqu'ils apparaissent *de novo* (et non sur un lit de kératose actinique) ou lorsqu'ils sont situés au niveau des muqueuses. Formés aux dépens des kératinocytes eux aussi, les CSC sont favorisés par l'exposition solaire, dans certains cas par infections à certains *Human papillomavirus* (virus HPV) et certains carcinogènes comme les goudrons. Leur apparition est fréquemment observée chez les immunodéprimés comme les greffés ou peut entrer dans le cadre d'une gnodermatose comme l'albinisme et le *Xeroderma pigmentosum*. Certains CSC apparaissent parfois sur cicatrices ou terrains spécifiques (brûlures, ulcère chronique, radiothérapie). L'excision chirurgicale est le traitement de choix, les autres techniques comme la radiothérapie ne pouvant être réservées qu'à des patients qui ne peuvent bénéficier de la chirurgie (patients âgés, fragilisés). Une exploration des aires ganglionnaires de drainage par échographie, voire recherche du ganglion sentinelle, peut parfois se justifier. Les résultats thérapeutiques obtenus par PDT topique, rassemblés dans le Tableau 3, sont très variables, passant de 0 % à plus de 90 % dans certaines études^{4,16,35,36,41,49,59}. L'interprétation de ces études est rendue difficile par le petit nombre de patients généralement inclus (souvent moins de 10 patients). Tout comme dans le CBC, l'épaisseur du CSC peut être une barrière à la bonne pénétration de l'ALA et imposerait très logiquement un *debulking* préalable, sous la forme d'un curetage. Des plus larges essais, multicentriques et randomisés sont encore attendus.

Autres lésions néoplasiques et prénéoplasiques cutanées

L'utilisation de la PDT topique a été rapportée dans diverses pathologies néoplasiques et prénéoplasiques cutanées et a montré une relative efficacité pour certaines d'entre elles dont le *Mycosis fungoides* (MF), la maladie de Paget extramammaire, la maladie de Bowen, la papulose bowénoïde, l'érythroplasie de Queyrat et la chéilite actinique⁶⁰⁻⁶⁸. En revanche l'utilisation de la PDT topique s'est révélée décevante dans le traitement de lésions primitives ou métastatiques de mélanome, en raison de la pigmentation des lésions qui contre la diffusion tissulaire de la lumière, et dans le traitement de lésions cutanées métastatiques de cancer du sein, localisées trop profondément dans le derme.

EFFETS SECONDAIRES ET CONTRE-INDICATIONS

Au moment de l'irradiation, sont rapportées par les patients une sensation douloureuse, fort variable et non liée à la dose d'énergie lumineuse administrée ni à l'importance de la surface traitée, ainsi qu'une sensation d'échauffement⁶⁹. Ces effets immédiats qui se prolongent quelques heures après l'irradiation peuvent être atténués par une prémédication antalgique adéquate,

Tableau 2 : PDT topique et carcinomes basocellulaires (CBC) (NC : non communiqué).

Auteurs	Type de lésion	% ALA ou MAL	Durée (h)	Lumière (L. d'onde) (nm)	E. lumineuse (J/cm ²)	N	Guérison (follow-up)
Rhodes LE <i>et al</i> , 2004	CBC nodulaire	16	3	570-670	75	53	91 % (24 mois)
Horn M <i>et al</i> , 2003	CBC	16	3	570-670	75	66	82 % (24 mois)
Dijkstra AT, 2001	CBC superficiel	20	8	400-450	10-20	35	100 % (3 mois)
Dijkstra AT, 2001	CBC nodulaire	20	8	400-450	10-20	10	50 % (3 mois)
Wang I <i>et al</i> , 2001	CBC	20	6	635	60	44	95 % (12 mois)
Haddad R <i>et al</i> , 2001	CBC	20	18	630-635	120	31	88,9 % (19 mois)
Soler AM <i>et al</i> , 2001	CBC	16	3-24	570-670	50-200	350	88 % (24 mois)
Varma S <i>et al</i> , 2001	CBC superficiel	20	4-6	640	105	62	82 % (12 mois)
Haller JC <i>et al</i> , 2000	CBC superficiel	20	3	615-645	120-134	26	96 % (27 mois)
Itoh Y <i>et al</i> , 2000	CBC pigmenté	20	16	650-670	140	16	87 % (12 mois)
Stefanidou M <i>et al</i> , 2000	CBC	20	3,5-5	NC	NC	5	70,6 % (10 mois)
Thissen MR <i>et al</i> , 2000	CBC nodulaire	20	6	630-635	120	24	92 % (3 mois)
Fink-Puches R <i>et al</i> , 1998	CBC superficiel	20	4	> 600	18-131	95	50 % (36 mois)
Fritsch C <i>et al</i> , 1998	CBC superficiel	20	6	570-750	180	40	33-100 % (12 mois)
Harth Y <i>et al</i> , 1998	CBC	20	12	585-720	50	31	84 % (24 mois)
Hurlimann AF <i>et al</i> , 1998	CBC superficiel	20	6	> 600	240	55	85 % (6 mois)
Morton CA <i>et al</i> , 1998	CBC	20	4	615-645	150	27	59 % (1 mois)
Morton CA <i>et al</i> , 1998	CBC superficiel	20	6	615-645	100-150	58	88 % (12 mois)
Wennberg AM <i>et al</i> , 1996	CBC nodulaire	20	3	620-670	75-100	10	22 % (6 mois)
Wennberg AM <i>et al</i> , 1996	CBC superficiel	20	3	620-670	75-100	157	43-100 % (6 mois)
Calzavara-Pinton PG <i>et al</i> , 1995	CBC nodulaire	20	6-8	630	60-80	30	80 % (29 mois)
Calzavara-Pinton PG <i>et al</i> , 1995	CBC pigmenté	20	6-8	630	60-80	4	0 % (29 mois)
Fijan S <i>et al</i> , 1995	CBC nodulaire	20	20	570-680	< 300	22	32 % (20 mois)
Fijan S <i>et al</i> , 1995	CBC superficiel	20	20	570-680	< 300	34	88 % (20 mois)
Lui H <i>et al</i> , 1995	CBC superficiel	20	3	> 600	100	8	50 % (1 mois)
Svanberg K <i>et al</i> , 1994	CBC nodulaire	20	4-6	630	150	24	64 % (6 mois)
Svanberg K <i>et al</i> , 1994	CBC superficiel	20	4-6	630	150	55	100 % (6 mois)
Shanler SD <i>et al</i> , 1993	CBC superficiel	20-40	4-6	630	75-200	30	100 % (3 mois)
Wolf P <i>et al</i> , 1993	CBC nodulaire	20	4-8	> 570	90	10	10 % (3 mois)
Wolf P <i>et al</i> , 1993	CBC superficiel	20	4-8	> 570	90	37	97 % (3 mois)
Warloe T <i>et al</i> , 1992	CBC	20	> 3	630	50-100	98	96 % (3 mois)
Kennedy JC <i>et al</i> , 1990	CBC superficiel	20	3-6	> 600	54-540	80	90 % (2 mois)

une nébulisation du site irradié par du sérum physiologique ou une interruption temporaire de l'irradiation.

Dans les minutes qui suivent l'irradiation apparaît un érythème infiltré (Figure 3) qui laissera souvent place dans les heures qui suivront à une lésion croûteuse. Celle-ci disparaîtra sans séquelle cosmétique. Dans certains cas toutefois, une hyperpigmentation ou une hypopigmentation transitoires ont été rapportées⁶⁹.

Une observation isolée de mélanome à extension superficielle apparue sur un site multi-irradié (une dizaine de séances PDT) a été également récemment rapportée⁷⁰.

Enfin le risque de survenue d'une photosensibilité ou d'une aggravation d'une dermatose photosensible est possible avec l'utilisation d'un photosensibilisateur topique, mais transitoire et de surcroît de courte durée.

Sont actuellement retenues comme contre-indications, les affections suivantes : le CBC sclérodermique (CBC de type morphée), les porphyries et les hypersensibilités aux composants des topiques photosensibilisateurs disponibles. Aucune étude spécifique d'interactions médicamenteuses n'a été réalisée à ce jour avec les photosensibilisateurs utilisés en PDT topique, et notamment avec l'aminolévulinate de méthyle. En l'absence de données

Auteurs	Type de lésion	% ALA	Durée (h)	Lumière (L. d'onde) (nm)	E. lumineuse (J/cm ²)	N	Guérison (follow-up)
Fink-Puches R <i>et al</i> , 1998	CSC	20	4	> 600	5-180	35	8 % (36 mois)
Fritsch C <i>et al</i> , 1998	CSC nodulaire	20	6	570-750	180	4	0 % (12 mois)
Fritsch C <i>et al</i> , 1998	CSC superficiel	20	6	570-750	180	10	60 % (12 mois)
Harth Y <i>et al</i> , 1998	CSC	20	12	585-720	50	5	80 % (8-12 mois)
Calzavara-Pinton PG, 1995	CSC nodulaire	20	6-8	630	60-80	6	67 % (29 mois)
Calzavara-Pinton PG, 1995	CSC superficiel	20	6-8	630	60-80	12	92 % (29 mois)
Lui H <i>et al</i> , 1995	CSC nodulaire	20	3	> 600	100	2	0 % (17 mois)
Lui H <i>et al</i> , 1995	CSC superficiel	20	3	> 600	100	3	67 % (17 mois)
Wolf P <i>et al</i> , 1993	CSC superficiel	20	4-8	> 570	90	6	83 % (3 mois)
Kennedy JC <i>et al</i> , 1990	CSC	20	3-6	> 600	54-540	8	80 % (2 mois)

cliniques, la PDT topique n'est pas recommandée en cas de grossesse et d'allaitement.

CONCLUSIONS

L'efficacité de la PDT topique dans le traitement des KA et des CBC, est soulignée par de nombreux essais cliniques, dont quelques essais comparatifs, de nombreux cas rapportés, et un essai clinique chez l'immunodéprimé²³. Le principe d'un traitement sélectif, efficace et cosmétique est bien évidemment séduisant, et permettra certes à la PDT topique de trouver sa place dans l'arsenal des traitements déjà disponibles encore faut-il bien codifier le traitement : *debulking*-curetage en cas de lésion cutanée épaisse (> 5 mm), utilisation d'un photosensibilisateur efficace qui pénètre bien l'épiderme (forme estérifiée de l'ALA, appliquée trois heures sous pansement occlusif), avec une source de lumière appropriée (lumière rouge, 635 nm pour l'aminolévulinate de méthyle), renouvellement si nécessaire des séances de PDT topique (schéma de deux séances espacées d'une semaine) et évaluation de la réponse thérapeutique après 3 mois.

En pratique, en Belgique seul l'aminolévulinate de méthyle (Metvix®) est enregistré pour la PDT topique. Les KA du visage et du cuir chevelu et les CBC sont les uniques indications qui justifient un remboursement en catégorie AHf chez le patient adulte, à condition que ces kératoses actiniques soient non contrôlées par cryothérapie ou 5-fluorouracile topique, soit en grand nombre (> 10) ou soit récidivantes, et que les carcinomes basocellulaire superficiel et/ou nodulaire ne peuvent être traités autrement qu'avec un risque de morbidité ou de préjudice esthétique (par exemple lésions étendues > 10 mm, dommage actinique, lésions récidivantes).

En ce qui concerne l'application de la PDT topique au traitement des CSC, il faut souligner l'importance de la poursuite d'essais cliniques afin de valider l'utilisation de cette technique comme alternative à la chirurgie et de préciser sa place exacte, probablement réservée aux formes superficielles et/ou extensives.

Les résultats obtenus par PDT topique semblent très encourageants dans le traitement de MF, maladie de Paget extramammaire, maladie de Bowen, papulose bowénoïde, érythroplasie de Queyrat ; la chéilite actinique, et sous réserve de la confirmation de ces résultats par d'autres cas rapportés et essais cliniques, pourrait conduire à considérer la PDT topique comme option thérapeutique rationnelle.

Une application non débattue dans la littérature à l'heure actuelle est l'utilisation de la PDT topique en situation adjuvante, après traitement par PDT ou chirurgie d'exérèse de cancers cutanés non mélanocytaires. Cette approche permettrait de réduire le taux de récurrence locale, notamment pour les lésions considérées comme à haut risque de récurrence (larges lésions, récurrentes ou localisées en zone centrofaciale) ou de diminuer le risque d'apparition d'autres lésions.

Même si des études pharmaco-économiques doivent se poursuivre, la PDT topique peut dès à présent être intégrée dans les outils thérapeutiques de cancérologie cutanée, et son application pouvoir se discuter après avoir considéré dans son ensemble, le patient, son problème cancérologique et les autres options thérapeutiques envisageables⁷¹. Les réunions multidisciplinaires oncologiques définissent un cadre idéal pour initier cette discussion.

BIBLIOGRAPHIE

1. Raab O : Uber die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusoria. Z Biol 1900 ; 39 : 524
2. Policard A : Etude sur les aspects offerts par des tumeurs expérimentales examinées à la lumière de Wood. C R Soc Biol 1924 ; 91 : 1423-4
3. Lipson RL, Baldes EJ, Olsen AM : The use of derivative of hematoporphyrin in tumor detection. J Natl Cancer Inst 1961 ; 26 : 1-4
4. Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC : Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX : basic principles and present clinical experience. J Photochem Photobiol B 1990 ; 14 : 275-92

5. Morton CA : Methyl aminolevulinate (Metvix®) photodynamic therapy - practical pearls. J Dermatol Treat 2003 ; 14 (Suppl 3) : 23-6
6. Foley P : Clinical efficacy of methyl aminolevulinate (Metvix®) photodynamic therapy. J Dermatol Treat 2003 ; 14 (Suppl 3) : 15-22
7. Wilson BT, Mang T : Photodynamic therapy for cutaneous malignancies. Clin Dermatol 1995 ; 13 : 91-6
8. Ceburkov O, Gollnick H : Photodynamic therapy in dermatology. Eur J Dermatol 2000 ; 10 : 568-76
9. Kalka K, Merk H, Mukhtar H : Photodynamic therapy in dermatology. J Am Acad Dermatol 2000 ; 42 : 389-413
10. Henderson BW, Dougherty TJ : How does photodynamic therapy work ? Photochem Photobiol 1992 ; 55 : 145-57
11. Dougherty TJ : Photodynamic therapy. Photochem Photobiol 1993 ; 58 : 895-900
12. Rowe PM : Photodynamic therapy begins to shine. Lancet 1998 ; 351 : 1496
13. Lui H, Anderson RR : Photodynamic therapy in dermatology : recent developments. Dermatol Clin 1993 ; 11 : 1-13
14. Levy JG : Photosensitizers in photodynamic therapy. Semin Oncol 1994 ; 21 : 4-10
15. Peng Q, Warloe T, Berg C et al : 5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy. Clinical research and future challenges. Cancer 1997 ; 79 : 2282-308
16. Wolf P, Rieger E, Kerl H : Topical photodynamic therapy with endogenous porphyrins after application of 5-aminolevulinic acid : an alternative treatment modality for solar keratoses, superficial squamous cell carcinomas and basal cell carcinomas ? J Am Acad Dermatol 1993 ; 28 : 17-21
17. Tosca AD, Balas CJ, Stefanidou MP, Katsantonis JC, Georgiou SK, Tzardi MN : Photodynamic treatment of skin malignancies with aminolevulinic acid : emphasis on anatomical observations and *in vivo* erythema visual assessment. Dermatol Surg 1996 ; 22 : 929-34
18. Van Hillegersberg R, Kort WJ, Wilson JHP : Current status of photodynamic therapy in oncology. Drugs 1994 ; 48 : 510-27
19. Stern SJ, Craig J, Flock S, Montague D, Waner M, Jacques S : Tumor specific response to photodynamic therapy. Lasers Surg Med 1993 ; 13 : 434-9
20. Ahmad N, Feyes DK, Agarwal R, Mukhtar H : Photodynamic therapy results in induction of WAF1/CIP/P21 leading to cell cycle arrest and apoptosis. Proct Natl Acad Sci 1998 ; 965 : 6977-82
21. Morton CA, Whitehurst C, Moseley H, Moore JV, MacKie RM : Development of an alternative light source to lasers for photodynamic therapy. Clinical evaluation in the treatment of premalignant and non-melanoma skin cancer. Lasers Med Sci 1995 ; 10 : 165-71
22. Piacquadio DJ, Chen DM, Farber HF et al : Photodynamic therapy with aminolevulinic acid topical solution and visible blue light in the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp : investigator-blinded, phase 3, multicenters trials. Arch Dermatol 2004 ; 140 : 41-6
23. Dragieva G, Hafner J, Dummer R et al : Topical photodynamic therapy in the treatment of actinic keratoses and Bowen's disease in transplant recipients. Transplantation 2004 ; 77 : 115-21
24. Freeman M, Vinciullo C, Francis D et al : A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate (Metvix®) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis : a prospective, randomised study. J Dermatol Treat 2003 ; 14 : 99-106
25. Touma D, Yaar M, Whitehead S, Konnikov N, Gilchrest BA : A trial of short incubation, broad-area photodynamic therapy for facial actinic keratoses and diffuse photodamage. Arch Dermatol 2004 ; 140 : 33-40
26. Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM et al : Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis : results of a prospective randomised multicenter trial. J Am Acad Dermatol 2003 ; 48 : 227-32
27. Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S et al : Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis : a prospective, randomised study. J Am Acad Dermatol 2002 ; 47 : 258-62
28. Dijkstra AT, Majoie IM, van Dongen JW, van Weelden H, van Vloten WA : Photodynamic therapy with violet light and topical δ -aminolevulinic acid in the treatment of actinic keratosis, Bowen's disease and basal cell carcinoma. J Eur Acad Dermatol Venereol 2001 ; 15 : 550-4
29. Jeffes EW, McCullough JL, Weinstein GD, Kaplan R, Glazer SD, Taylor JR : Photodynamic therapy of actinic keratoses with topical aminolevulinic acid hydrochloride and fluorescent blue light. J Am Acad Dermatol 2001 ; 45 : 96-104
30. Varma S, Wilson H, Kurwa HA et al : Bowen's disease, solar keratoses and superficial basal cell carcinomas treated by photodynamic therapy using a large-field incoherent light source. Br J Dermatol 2001 ; 144 : 567-74
31. Itoh Y, Henta T, Ninomiya Y, Tajima S, Ishibashi A : Repeated 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy following electro-curettage for pigmented basal cell carcinoma. J Dermatol 2000 ; 27 : 10-5
32. Omrod D, Jarvis B : Topical aminolevulinic acid HCL photodynamic therapy. Am J Clin Dermatol 2000 ; 1 : 133-9
33. Stefanidou M, Tosca A, Themelis G, Vazgiouraki E, Balas C : *In vivo* fluorescence kinetics and photodynamic therapy efficacy of delta-aminolevulinic acid-induced porphyrins in basal cell carcinomas and actinic keratoses ; implications for optimisation of photodynamic therapy. Eur J Dermatol 2000 ; 10 : 351-6
34. Kurwa HA, Yong-Gee SA, Seed PT, Markey AC, Barlow RJ : A randomized paired comparison of photodynamic therapy and topical 5-fluorouracil in the treatment of actinic keratoses. J Am Acad Dermatol 1999 ; 41 : 414-8
35. Fritsch C, Goerz G, Ruzicka T : Photodynamic therapy in dermatology. Arch Dermatol 1998 ; 134 : 207-14
36. Fink-Puches R, Soyer HP, Hofer A, Kerl H, Wolf P : Long-term follow-up and histological changes of superficial nonmelanoma skin cancers treated with topical delta-aminolevulinic acid photodynamic therapy. Arch Dermatol 1998 ; 134 : 821-6
37. Fink-Puches R, Wolf P, Kerl H : Photodynamic therapy of superficial basal cell carcinoma by instillation of aminolevulinic acid and irradiation with visible light. Arch Dermatol 1997 ; 133 : 1494-5
38. Fritsch C, Stege H, Saalman G, Goerz G, Ruzicka T, Krutmann J : Green light is effective and less painful than red light in photodynamic therapy of facial solar keratoses. Photodermatol Photoimmunol Photomed 1997 ; 13 : 181-5
39. Jeffes EW, McCullough JL, Weinstein GD et al : Photodynamic therapy of actinic keratosis with topical 5-aminolevulinic acid. A pilot dose-ranging study. Arch Dermatol 1997 ; 133 : 727-32
40. Fijan S, Hoenigsmann H, Ortel B : Photodynamic therapy of epithelial skin tumors using delta-aminolevulinic acid and desferrioxamine. Br J Dermatol 1995 ; 133 : 282-8

41. Calzavara-Pinton PG : Repetitive photodynamic therapy with topical delta-aminolevulinic acid as an appropriate approach to the routine treatment of superficial non-melanoma skin tumors. *J Photochem Photobiol B* 1995 ; 29 : 53-7
42. Rhodes LE, de Rie M, Enstrom Y et al : Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate vs surgery for nodular basal cell carcinoma : results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol* 2004 ; 140 : 17-23
43. Horn M, Wolf P, Wulf HC et al : Topical methylaminolevulinate photodynamic therapy in patients with basal cell carcinoma prone to complications and poor cosmetic outcome with conventional treatment. *Br J Dermatol* 2003 ; 149 : 1242-9
44. Hurlimann AF, Hanggi G, Panizzon RG : Photodynamic therapy of superficial basal cell carcinomas using topical 5-aminolevulinic acid in a nanocolloid lotion. *Dermatology* 1998 ; 197 : 248-54
45. Haddad R, Cohen M, Kaplan O, Greenberg R, Kashtan H : Photodynamic therapy of nasal basal cell carcinoma. *Harefuah* 2001 ; 140 : 25-7
46. Soler AM, Warloe T, Berner A, Giercksky KE : A follow-up study of recurrence and cosmesis in completely responding superficial and nodular basal cell carcinomas treated with methyl 5-aminolevulinate-based photodynamic therapy alone and with prior curettage. *Br J Dermatol* 2001 ; 145 : 467-71
47. Haller JC, Cairnduff F, Slack G et al : Routine double treatments of superficial basal cell carcinomas using aminolevulinic acid-based photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 2000 ; 143 : 1270-5
48. Thissen MR, Schroeter CA, Neumann HA : Photodynamic therapy with delta-aminolevulinic acid for nodular basal cell carcinomas using a prior debulking technique. *Br J Dermatol* 2000 ; 142 : 338-9
49. Harth Y, Hirshowitz B, Kaplan B : Modified topical photodynamic therapy of superficial skin tumors, utilizing aminolevulinic acid, penetration enhancers, red light, and hyperthermia. *Dermatol Surg* 1998 ; 24 : 723-6
50. Morton CA, McKie RM, Whitehurst C, Moore JV, McColl JH : Photodynamic therapy for basal cell carcinoma : effect of tumor thickness and duration of photosensitizer application on response. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 248-9
51. Wennberg AM, Lindholm LE, Alpsten M, Larko O : Treatment of superficial basal cell carcinomas using topically applied delta-aminolevulinic acid and a filtered xenon lamp. *Arch Dermatol Res* 1996 ; 288 : 561-4
52. Svanberg K, Anderson T, Killander D et al : Photodynamic therapy of non-melanoma malignant tumours of the skin using topical d-aminolevulinic acid sensitisation and laser irradiation. *Br J Dermatol* 1994 ; 130 : 743-51
53. Shanler SD, Wan W, Whitaker JE et al : Topical d-aminolevulinic acid for photodynamic therapy of cutaneous carcinomas and cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1993 ; 101 : 406a
54. Wilson BD, Mang TS, Stoll H, Jones C, Cooper M, Dougherty TJ : Photodynamic therapy for the treatment of basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 1597-601
55. Warloe T, Peng Q, Moan J, Qvist HL, Giercksky KE : Photochemotherapy of multiple basal cell carcinoma with endogenous porphyrins induced by topical application of 5-aminolevulinic acid. In : Spinelli P, Fante MD, Marchesini R, eds. *Photodynamic therapy and biomedical lasers*. Amsterdam, Elsevier Science, 1992 : 449-53
56. Wang I, Bendsoe N, Klinteberg CA et al : Photodynamic therapy vs cryosurgery of basal cell carcinomas : results of a phase III clinical trial. *Br J Dermatol* 2001 ; 144 : 832-40
57. Wolf P, Kerl H : Photodynamic therapy in a patient with xeroderma pigmentosum. *Lancet* 1991 ; 337 : 1613-4
58. Rifkin R, Reed B, Hetzel F, Chen K : Photodynamic therapy using SnET2 for basal cell nevus syndrome : a case report. *Clin Ther* 1997 ; 19 : 639-41
59. Lui H, Salasche S, Kollias N et al : Photodynamic therapy of nonmelanoma skin cancer with topical aminolevulinic acid : a clinical and histologic study. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 737-8
60. Robinson PJ, Carruth JAS, Fairris GM : Photodynamic therapy : a better treatment for widespread Bowen's disease. *Br J Dermatol* 1988 ; 119 : 59-61
61. Jones CM, Mang T, Cooper M, Wilson BD, Stoll HL Jr : Photodynamic therapy in the treatment of Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 27 : 979-82
62. Morton CA, Whitehurst C, Moseley H, McColl HM, Moore JV, McKie RM : Comparison of photodynamic therapy with cryotherapy in the treatment of Bowen's disease. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 766-71
63. Cairnduff F, Stringer MR, Hudson EJ, Ash DV, Brown SB : Superficial photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid for superficial primary and secondary skin cancer. *Br J Cancer* 1994 ; 69 : 605-8
64. Wolf P, Fink-Puches R, Cerroni L, Kerl H : Photodynamic therapy for mycosis fungoides after topical photosensitization with 5-aminolevulinic acid. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 31 : 678-80
65. Khan SA, Dougherty TJ, Mang TS : An evaluation of photodynamic therapy in the management of cutaneous metastases of breast cancer. *Eur J Cancer* 1993 ; 23A : 1686-90
66. Stender IM, Wulf HC : Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid in the treatment of actinic cheilitis. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 454-6
67. Stables GI, Stringer MR, Robinson DJ, Ash DV : Erythroplasia of Queyrat treated by topical aminolevulinic acid photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 1999 ; 140 : 514-7
68. Henta T, Itoh Y, Kobayashi M, NinoMiya Y, Ishibashi A : Photodynamic therapy for inoperable vulval Paget's disease using delta-aminolevulinic acid : successful management of a large skin lesion. *Br J Dermatol* 1999 ; 141 : 343-9
69. Webber J, Kessel D, Fromm D : Side effects and photosensitization of human tissues after aminolevulinic acid. *J surg Res* 1997 ; 68 : 31-7
70. Wolf P, Fink-Puches R, Reimann-Weber A, Kerl H : Development of malignant melanoma after repeated topical photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid at the exposed site. *Dermatology* 1997 ; 194 : 53-4
71. Morton CA, Brown SB, Collins S et al : Guidelines for topical photodynamic therapy : a report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* 2002 ; 146 : 552-67

Correspondance et tirés à part :

P. VEREECKEN
Avenue Nellie Melba 17
1070 Bruxelles

Travail reçu le 15 mars 2004 ; accepté dans sa version définitive le 21 juin 2004.