

# DERMATOLOGIE

## Conférences Scientifiques<sup>MC</sup>

TEL QUE PRÉSENTÉ LORS DES

CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES DE LA

DIVISION DE DERMATOLOGIE,

CENTRE UNIVERSITAIRE DE SANTÉ MCGILL

### Le traitement photodynamique en dermatologie : accent mis sur le traitement photodynamique à base d'acide 5-aminolévulinique

PAR MARNIE B FISHER, M.D., ARI DEMIRJIAN, M.D., FRCPC

#### Qu'est-ce que le traitement photodynamique?

Le traitement photodynamique (TPD) consiste en l'administration d'un agent photosensibilisant localisant la tumeur ou fait intervenir le métabolisme d'un promédicament photosensibilisant (acide 5-aminolévulinique [ALA]) et son activation subséquente par la lumière à une longueur d'onde appropriée<sup>1</sup>. Ce traitement entraîne une séquence de processus photochimiques et photobiologiques qui causent des lésions irréversibles des tissus cibles. Le terme « photodynamique » indique que de l'oxygène est consommé dans la réaction photochimique. L'utilisation de produits chimiques photosensibilisants (psoralènes dérivés de plantes) et de la lumière pour obtenir des effets thérapeutiques est connue et on y a recours pour traiter le psoriasis et le vitiligo depuis des temps anciens<sup>2</sup>.

Les porphyrines sont des structures naturelles formées d'un noyau tétrapyrrolique et des molécules précurseurs de l'hème incorporées dans l'hémoglobine, la myoglobine et les cytochromes. On a observé que les porphyrines se concentraient dans les tissus tumoraux et favorisaient également la destruction des tissus dans les cas de porphyrie où des concentrations sériques élevées sont dues à une dysfonction enzymatique<sup>1</sup>. Ces deux observations et les travaux novateurs de Dougherty et Kennedy ont mené à l'utilisation clinique expérimentale des hématorporphyrines et de la lumière visible dans le traitement des cancers de la peau<sup>3</sup>. Au cours des 25 dernières années, la recherche moléculaire, *in vitro* (dans les laboratoires) et clinique dans ce domaine s'est intensifiée progressivement en vue de déterminer la localisation sub-cellulaire, la physiopathologie de la destruction, les paramètres optimaux de l'administration du TPD ainsi que la réponse clinique au TPD, les taux de récurrence et les indications de ce traitement<sup>4</sup>. Les indications cliniques et l'utilisation du TPD à base d'ALA augmentent rapidement.

#### Optimisation des paramètres

##### Les agents photosensibilisants

Il existe des douzaines d'agents photosensibilisants et de promédicaments utilisés expérimentalement. Chaque molécule a des propriétés pharmacocinétiques uniques comprenant la voie d'administration, les excipients pour son application topique et sa capacité à se concentrer dans les tissus cibles. Les molécules commercialisées et expérimentales et la classe à laquelle elles appartiennent sont présentées au tableau 1<sup>5</sup>.

Lorsque ces molécules sont administrées par voie générale, leur demi-vie d'élimination tissulaire est un facteur très important, étant donné qu'une photosensibilité indésirable pourrait empêcher son utilisation clinique potentielle. L'administration topique élimine la photosensibilité indésirable, mais la profondeur de la pénétration tissulaire est alors limitée<sup>6</sup>. L'agent photosensibilisant doit être capté ou retenu sélectivement dans les tissus cibles et non dans les tissus normaux adjacents. Pour ce faire, on doit déterminer expérimentalement les valeurs absolues ou relatives pour chaque agent. L'écart maximal dans les concentrations de médicament dépend généralement de la période d'incubation qui est de 1 à 24 heures, selon l'agent photosensibilisant utilisé<sup>2</sup>. Les molécules qui ont une structure différente ont également des spectres d'absorption et d'émission différents, c'est-à-dire des longueurs d'onde de la lumière différentes qui sont absorbées et émises<sup>6</sup>. Les émissions de fluorescence peuvent être stimulées et visualisées *in situ* dans les tissus cibles tout comme les bacilles *Corynebacteria* sur la peau peuvent être stimulés pour produire une fluorescence rouge corail à l'aide d'une lampe de Wood portable. Si l'agent photosensibilisant cible la tumeur de façon sensible et spécifique, ces propriétés peuvent avoir une valeur clinique en tant que méthode de photodétection<sup>4</sup>.

#### Membres de la Division de dermatologie

Alfred Balbul, MD  
Alain Brassard, MD  
Judith Cameron, MD  
Wayne D. Carey, MD  
Ari Demirjian, MD  
Anna Doellinger, MD  
John D. Elie, MD  
Odette Fournier-Blake, MD  
Roy R. Forsey, MD  
William Gerstein, MD  
David Gratton, MD  
Raynald Molinari, MD  
Brenda Moroz, MD  
Khue Huu Nguyen, MD  
Elizabeth A. O'Brien, MD  
Maria Rozenfeld, MD  
Denis Sasseville, MD  
Directeur et rédacteur  
Wendy R. Sissons, MD  
Marie St-Jacques, MD  
Beatrice Wang, MD  
Ralph D. Wilkinson, MD



Centre universitaire  
de santé McGill

McGill University  
Health Centre

Centre universitaire de santé McGill  
Division de dermatologie  
Hôpital Royal Victoria  
687, avenue Pine, Ouest  
Bureau A 4.17  
Montréal, Québec H3A 1A1  
Tél. : (514) 934-1934, poste 34648  
Fax : (514) 843-1570

Le contenu rédactionnel de  
*Dermatologie – Conférences scientifiques*  
est déterminé exclusivement par  
la Division de dermatologie,  
Centre universitaire de  
santé McGill

Disponible sur Internet  
[www.dermatologieconferences.ca](http://www.dermatologieconferences.ca)

Tableau 1: Agents photosensibilisants utilisés cliniquement et expérimentalement (liste non exhaustive)		
	Indications diagnostiques	Agent photosensibilisant
Approuvé		
	Kératose actinique – 14 pays européens	Metvix <sup>MC</sup> (TPD-méthyl-5-aminolévulinate)
	CBC – pour lequel le traitement conventionnel n'est pas applicable – É.-U.	Metvix <sup>MC</sup> TPD-ALA
	Kératose actinique – É.-U.	Levulan <sup>MC</sup> et Blu-U (TPD-ALA)
	Cancer de la vessie – Canada, É.-U., cancer du poumon, de l'œsophage, de l'estomac et du col	Porfimère sodique-Photofrin <sup>MC</sup>
Expérimental- bonne réponse		
	CBC superficiel, maladie de Bowen	<i>Précurseurs de la porphyrine</i> : ALA, propyl-ALA, méthyl-ALA, éthylester-ALA, <i>Porphyrines</i> : Photofrin, métallotétra-azaporphyrine, tétra-sodium-méso-tétraphénylporphyrinsulfonate
Expérimental		
	Kératoses actiniques, maladie de Bowen, CBC, CSC	<i>Phtalocyanines</i> : AlPcTS, Pc4, Pc de zinc (II), Pc sulfoné d'aluminium, Si-Pc, <i>Dérivés de la chlorine</i> : noyau A de monoacide dérivé de la benzo-porphyrine (BPDma <sup>MC</sup> ), N-Aspartyl chlorine e6, diaspartyl chlorine e6, bactériochlorine a, anadyl-chlorine e6, bactériochlorine a, anadyl-chlorine e6
	Verrues, acné, psoriasis, LTC	TPD-ALA
	Métastases cutanées, maladie de Paget extramammaire, hirsutisme, alopecie en aires, sclérodermie, lichen scléreux, condylome, néoplasme intraépithélial vulvaire	TPD-ALA
		<i>Phéophorbides</i> : phéophorbide a, bactériophéophorbide. <i>Autres</i> : fluorescéines, anthracènes, furocoumarines, dérivés de la chlorophylle, pur purines (étiopurpurine d'étain), phénothiazines, bleu de méthylène, rose Bengal, hypocreline, rhodamine 123, bleu/violet/vert de méthylène, verding, tétrachlorosalicylanilide

CBC = carcinome basocellaire, CSC = carcinome spino-cellulaire; LTC = lymphome T cutané, ALA = acide 5-aminolévulinique

### Source de lumière

En général, toute source de lumière visible ayant des caractéristiques spectrales appropriées et un débit élevé au pic d'absorption de l'agent photosensibilisant peut être utilisée dans le TPD. Les lasers offrent des taux de fluence adéquats, mais ils sont souvent limités par la dimension de la zone couverte. Dans le passé, l'utilisation de lasers était également limitée par leur coût élevé. Les sources de lumière incohérente sont supérieures pour le traitement de grandes lésions cutanées, étant donné qu'elles contiennent une large bande de longueurs d'onde qui peut être partiellement active dans le processus du TPD, mais elles peuvent nécessiter un temps d'exposition plus long pour produire une irradiance suffisante. La profondeur de la pénétration d'une longueur d'onde donnée dans le tissu cible détermine également l'efficacité du traitement et ses indications<sup>7</sup>.

L'utilisation de façon exceptionnelle de deux paramètres pour contrôler et optimiser les résultats du traitement afin qu'ils soient reproductibles a entraîné des difficultés pour comparer les nombreux essais cliniques recensés dans les écrits scientifiques. Cela signifie également que la *Food and Drug Administration* (FDA) et la *Direction générale de la protection de la santé* (DGPS) évalueront le médicament, les paramètres d'administration et l'exposition à une source de lumière globalement en tant qu'instrument thérapeutique médical.

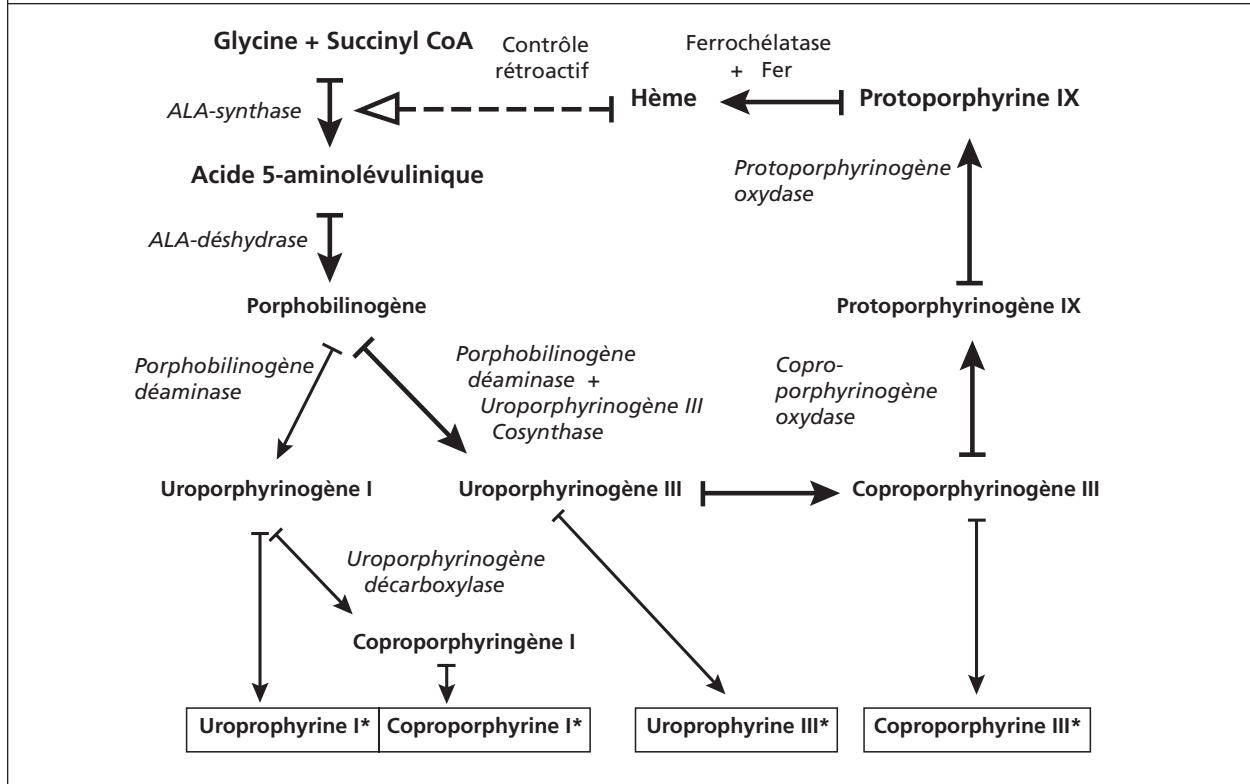
### Médicaments et mode d'action

Les voies d'administration générale pour les agents photosensibilisants peuvent entraîner une photosensibilité prolongée qui dure de plusieurs heures à plusieurs jours. Par exemple, il faut 24 heures et 30 jours, respectivement, pour que le 8-méthoxy-psoralène et le dérivé de l'hématoporphrine (DHP) par voie orale soient éliminés des tissus cutanés et surtout des tissus rétinien<sup>3</sup>. Cependant, lorsque le médicament est appliqué topiquement, il est métabolisé et éliminé très rapidement et la zone localisée est facilement protégée. Les molécules lipophiles et les systèmes d'administration topique dans des liposomes permettent la pénétration et l'accumulation accrues des agents photosensibilisants<sup>4</sup>.

Il existe des données convaincantes indiquant que la voie biosynthétique de l'hème ainsi que l'activité de nombreuses autres enzymes sont altérées dans les cellules malignes<sup>1</sup>. On a émis l'hypothèse que les altérations de l'activité enzymatique entraînant de nouvelles étapes cinétiquement déterminantes constituaient les mécanismes intervenant dans la perturbation de la voie de l'hème<sup>6</sup>. Des quantités anormales de protoporphyrine IX (Pp IX) peuvent s'accumuler en réponse à deux anomalies différentes de la voie de biosynthèse de l'hème. Un blocage partiel entre la Pp IX et l'hème entraîne une accumulation de Pp IX dans les mitochondries où elle est formée<sup>1</sup>, alors qu'un blocage partiel entre la Pp IX et le protoporphyrinogène

**Figure 1 : Voie biosynthétique simplifiée de l'hème**

La voie biosynthétique principale de l'ALA, le premier précurseur déterminé, à l'hème est indiquée par les flèches noir foncé. La Pp IX est le précurseur immédiat de l'hème et sa conversion nécessite la présence de l'enzyme ferrochélatase et du substrat de fer ferreux. La Pp IX et les types de porphyrine marqués d'un astérisque sont des molécules fluorescentes ayant des structures cycliques de résonance. La concentration intracellulaire d'hème libre inhibe l'enzyme ALA synthase qui contrôle la production de l'ALA agissant comme un mécanisme de rétroaction négative. Deux modifications possibles des étapes dans cette voie pourraient possiblement entraîner l'accumulation de Pp IX : 1) le passage de la Pp IX à l'hème, catalysé par la ferrochélatase en présence de fer et 2) celui du protoporphyrinogène IX à la Pp IX catalysé par la protoporphyrinogène oxydase.



peut causer la diffusion de ce dernier à l'extérieur des mitochondries et son entrée dans le cytosol où il peut être converti en Pp IX par les enzymes associées aux membranes (figure 1). Un blocage complet de la voie est mortel.

La synthèse de l'ALA est régie par la concentration de l'hème libre dans une boucle de rétroaction négative. L'addition de quantités exogènes d'ALA dans la voie de biosynthèse de l'hème permet d'éviter cette rétroaction négative et l'ALA est converti librement dans la chaîne synthétique<sup>4</sup>. L'étape cinétiquement limitante est apparemment l'addition de fer à la Pp IX; ainsi la Pp IX s'accumule indépendamment du cycle cellulaire ou du taux de prolifération cellulaire<sup>1,6</sup>. La différence dans l'accumulation de la Pp IX dans les tissus cancéreux et normaux constitue la base du TPD dans lequel la Pp IX est induite par l'ALA thérapeutique.

La localisation intracellulaire spécifique des agents photosensibilisants est un facteur important permettant non seulement de déterminer la méthode de destruction des cellules, mais également les effets indésirables à long terme sur les cellules survivantes<sup>6</sup>. Le 8-méthoxypsoralène est connu pour s'intégrer à l'ADN avant l'exposition au rayonnement ultraviolet A (PUVA thérapie). Vingt-cinq années d'expérience avec la PUVA thérapie révèlent qu'elle entraîne un risque accru de carcinome basocellulaire, de carcinome spino-cellulaire et plus récemment, de mélanome, en particulier chez les patients recevant plus de 300 séances de

traitement<sup>2</sup>. Cependant, la Pp IX ne s'accumule pas dans les noyaux et par conséquent, il existe peu de risque de lésions directes de l'ADN, de mutations ou de carcinogénèse<sup>6</sup>.

L'ALA peut être administré par voie intraveineuse, intrapéritonéale ou intradermique, par voie orale ou topique avec pour conséquence l'accumulation rapide de la Pp IX dans les tissus cutanés. Les porphyrines sont des molécules planaires polycycliques qui consistent en 4 tétrapyrroles liés à des ponts de méthane<sup>6</sup>. Toutes les porphyrines non métallifères sont des agents photosensibilisants fluorescents. Les spectres d'absorption, d'excitation et d'émission (fluorescence) des porphyrines endogènes ont été bien caractérisés. Le spectre d'absorption de la Pp IX comprend une bande Soret d'absorption maximale à 400-410 nm et plusieurs pics d'absorption moins élevés (bandes q) entre 500 et 635 nm<sup>7</sup>. Lorsque l'agent photosensibilisant organique absorbe un photon, il est excité à un niveau électronique passant plus élevé ( $10^{-11}$ ). Les processus de conversion et de relaxation sans rayonnement entraînent la formation d'oxygène singulet qui est extrêmement toxique pour les systèmes organiques<sup>7</sup>. La décroissance du rayonnement peut produire une fluorescence dans le spectre visible où la couleur de la lumière correspond à l'énergie libérée dans le processus. Des photoproduits sont également générés et demeurent actifs sur le plan photodynamique, mais à des pics d'absorption différents<sup>8</sup>. La mesure quantitative de la fluorescence

(690 nm, rouge cerise) est une méthode de détection de l'accumulation de la Pp IX dans les tissus. Elle est également utilisée expérimentalement pour la photodétection de cellules ou de tissus anormaux à la périphérie de la lésion maligne, où il est difficile de déterminer la marge de la tumeur<sup>4</sup>.

La Pp IX induite par l'ALA est produite et s'accumule dans les mitochondries<sup>3</sup>. Lors de son excitation par la lumière, l'oxygène singulet libéré endommage rapidement les mitochondries, entraînant la mort cellulaire oxydative directe et l'apoptose cellulaire. La réponse apoptotique ne dépend pas des voies intermédiaires de signalisation ou des cycles cellulaires et par conséquent est souvent efficace contre les cellules néoplasiques résistantes aux médicaments<sup>4</sup>. Certaines études montrent une réduction du taux des protéines de stress et des marqueurs apoptotiques à une distance accrue des lits vasculaires et à des taux réduits d'oxygène dans les masses tumorales<sup>8</sup>. La dégradation des phospholipides et la destruction des mitochondries peuvent déclencher une forte réaction inflammatoire qui est un événement central dans le mécanisme de la destruction de la tumeur par le TPD<sup>8</sup>. Le facteur de nécrose des tumeurs, l'IL-1 $\beta$ , l'IL-2, les neutrophiles, les macrophages, les lymphocytes cytotoxiques, les cellules NK et les lymphocytes B sont activés par le TPD<sup>4</sup>.

### Indications du TPD en dermatologie

Il n'existe pas de schéma thérapeutique standard pour le TPD topique<sup>6</sup>. Les paramètres du traitement tels que le type et la posologie des agents photosensibilisants, la source de lumière, la dose d'irradiation et le nombre de séances de TPD varient considérablement<sup>8</sup>. Une réponse complète correspond à l'absence de signes cliniques/histologiques de lésion(s) après le traitement; une réponse partielle correspond à une réduction > 50 % de la taille ou du nombre des lésions et l'absence de réponse serait < 50 % des mêmes indices. L'ALA topique à 5-30 % dans une base d'huile ou d'eau, avec une incubation de 3 à 12 heures, et une exposition à la lumière de 40-200 J/cm<sup>2</sup> (lumière à large bande > 600 nm ou à bande étroite 630 nm ou 410 nm) est très souvent utilisé dans les études recensées dans les écrits scientifiques. Morton et coll. et les membres du British Photodermatology Group ont récemment publié des lignes directrices concernant l'utilisation clinique du TPD à base d'ALA en Grande-Bretagne<sup>8</sup>.

### Les kératoses actiniques

Les kératoses actiniques (KA) sont apparemment très sensibles au TPD et au TPD à base d'ALA. Dans les écrits scientifiques, l'ALA à 20 % et des doses de lumière de 30-500 J/cm<sup>2</sup> ont entraîné une réponse complète de 81-100 % chez des patients traités atteints de KA. Le traitement des lésions hyperkératosiques épaisses et des lésions tronculaires est moins efficace. On peut essayer d'administrer des traitements répétés après 1 à 2 semaines. Le taux de guérison avec le TPD à base d'ALA chez les patients atteints de KA est égal à celui noté avec les modalités thérapeutiques standards (cryothérapie et 5-fluorouracil topique)<sup>9,10</sup>. Cependant, le TPD à base d'ALA est plus efficace pour traiter les KA disséminées et donne d'excellents résultats esthétiques<sup>11</sup>.

### La maladie de Bowen

Le TPD donne des résultats positifs dans la maladie de Bowen (MB). Les études évaluant le TPD à base d'ALA dans la MB utilisaient généralement de l'ALA à 20 % dans une base pour application topique. Cependant, de nombreuses sources de lumière différentes ont été utilisées cliniquement pour irradier la Pp IX *in situ*. Les taux de réponse complète lorsqu'on utilise des sources de lumière incohérente varient de 50 à 100 % et de 89 à 100 % lorsqu'on utilise des sources laser<sup>2,4,9</sup>. Récemment, une comparaison directe entre le TPD à base d'ALA et la cryothérapie pour le traitement de 40 lésions chez un patient atteint de la MB a montré que le TPD à base d'ALA était plus efficace<sup>12</sup>. Le TPD à base d'ALA semble être particulièrement utile dans le traitement des grandes plaques, d'un grand nombre de lésions disséminées et dans les régions anatomiques où il est important de préserver autant de tissu que possible<sup>12</sup>.

### Le carcinome basocellulaire

Le carcinome basocellulaire (CBC) est la tumeur maligne cutanée la plus fréquente, et celle pour laquelle on utilise très souvent le TPD. Dans les écrits scientifiques, l'application topique d'ALA à 20 % sur les tissus cibles avec des périodes d'incubation de 4 à 6 heures, suivie de doses de lumière de 30,5 à 540 J/cm<sup>2</sup>, était le régime thérapeutique standard utilisé dans les études cliniques<sup>2,4</sup>. On a obtenu le meilleur taux de réponse complète, qui variait de 79 à 100 %, pour les CBC superficiels<sup>2,10,13,14</sup>. Cependant, les CBC nodulaires et nodulo-ulcéreux ne répondent pas aussi bien au traitement, le taux de réponse complète étant de 10 à 50 %<sup>10,13,15</sup>. Les traitements répétés ou l'addition de diméthylsulfoxyde (DMSO) et d'acide éthylène diamine tétracétique (EDTA) à l'ALA augmente le taux de réponse complète à 100 % et 77 %, respectivement<sup>2,14</sup>. Les explications théoriques de ce taux accru de réponse complète sont la pénétration accrue de l'ALA et probablement une concentration accrue de Pp IX plus profondément dans la tumeur et la destruction cellulaire plus profonde grâce à des traitements répétés. Morton et coll. ont constaté une corrélation inverse entre l'épaisseur de la tumeur et le taux de réponse dans le traitement des CBC superficiels<sup>16</sup>. Les types sclérodermiformes et les CBC pigmentés ne répondent pas aussi bien que le type superficiel, probablement en raison de la pénétration de la lumière réduite due à l'absorption et à la diffusion accrues de la lumière dans ces tissus spécifiques<sup>4</sup>. Le TPD à base d'ALA est sûr et efficace pour le CBC superficiel, mais les taux de récurrence sont plus bas avec les modalités chirurgicales standards (p. ex. excision 10,1 %, curetage et électro-dessication 7,7 %, radiothérapie 8,7 %, azote liquide 7,5 % et chirurgie micrographique de Mohs 1 %) qu'avec le TPD (18 %) <sup>17,18</sup>. Le TPD à base d'ALA est une modalité expérimentale, mais c'est une alternative raisonnable pour les patients souffrant de CBC superficiel disséminé, pour ceux qui ont subi antérieurement une radiothérapie, pour ceux qui sont inopérables pour diverses raisons ou pour le traitement/le contrôle constant du développement de la tumeur chez les patients atteints du syndrome de Gorlin.

## Le carcinome spinocellulaire

Dans les écrits scientifiques, les études cliniques sur le TPD à base d'ALA dans le carcinome spinocellulaire (CSC) invasif au stade précoce utilisaient l'ALA à 20 % et des sources de lumière incohérente et cohérente de 30-540 J/cm<sup>2</sup>.<sup>2,4</sup> Le taux de réponse complète variait de 40 à 100 % pour un ou plusieurs traitements. Cependant, la période de suivi moyenne de 3 mois ne fournit pas de preuve de l'efficacité à long terme du traitement<sup>1,19</sup>. Dans une étude récente, l'utilisation de l'ALA à 20 % et d'un laser pompé à colorants de 60-80 J/cm<sup>2</sup> a entraîné une réponse complète de 84 % pendant une période de suivi de 24 à 36 mois<sup>13</sup>.

## Indications du TPD dans les lésions autres que le carcinome cutané

### Verrues

Des études visant à évaluer le TPD à base d'ALA dans les cas de verrues récalcitrantes chez des patients immunocompétents et immunodéprimés ont donné des résultats prometteurs. Récemment, Fabbrocini et coll. ont signalé un schéma thérapeutique adopté pour le TPD à base d'ALA (ALA à 20 % pendant 5 heures, exposition à 50 J/cm<sup>2</sup> avec une lampe tungstène 400-700 nm à 50 mW/cm<sup>2</sup>) par rapport à un TPD placebo associé à l'administration d'un agent kératolitique léger suivie de curetage chez 67 patients<sup>20</sup>. Parmi les 121 verrues traitées, 75 % ont disparu avec le TPD à base d'ALA comparativement à 22,8 % dans le groupe ayant reçu le TPD placebo<sup>20</sup>. Les effets indésirables comprenant une sensation de brûlure et des douleurs étaient fréquents. Un résumé des études antérieures conclut que le TPD à base d'ALA est plus efficace que la cryothérapie ou un TPD placebo pour traiter les verrues récalcitrantes<sup>21</sup>. Cependant, le TPD à base d'ALA a été moins efficace pour le traitement des verrues dans la population des patients immunodéprimés. La douleur et la sensation de brûlure pendant le traitement peuvent limiter son utilisation dans la population pédiatrique.

### L'acné

*Propionibacterium acnes* contient des porphyrines endogènes que l'on peut détecter par fluorescence après une excitation appropriée. Après plusieurs rapports préliminaires insatisfaisants, une étude sur le TPD à base d'ALA à faible dose (ALA à 20 % pendant 4 heures, et laser pulsé excimère à colorants 635 nm à 5,1 J/cm<sup>2</sup><sup>22</sup> ou source halogène à large bande 600-700 nm 13 J/cm<sup>2</sup> à 17 mW/cm<sup>2</sup>)<sup>23</sup> a signalé une amélioration qui s'est maintenue pendant une période aussi longue que 8 mois après un traitement. Des recherches plus approfondies doivent être effectuées pour optimiser le TPD à base d'ALA dans des études randomisées et le comparer à des traitements de référence<sup>23</sup>.

### Le psoriasis

Dans une étude initiale menée auprès de 22 patients, 10 des 36 sites ont été guéris après un TPD à base d'ALA (ALA à 20 % pendant 4 heures, irradiation avec un projecteur de diapositives modifié 400-650 nm à 25 mW/cm<sup>2</sup> et jusqu'à 16 J/cm<sup>2</sup>); cependant, toutes

les lésions ont récidivé après 2 semaines seulement<sup>24</sup>. D'autres études ont essayé d'optimiser les concentrations de Pp IX et les gammes de doses d'ALA et de rayonnement ultraviolet A<sup>21</sup>. Les effets indésirables comprenaient une douleur intense associée au traitement et une réponse imprévisible au traitement. Des recherches plus approfondies sont nécessaires pour clarifier le rôle du TPD à base d'ALA dans le psoriasis.

### Le lymphome T cutané (LTC)

Il existe suffisamment de données dans les écrits scientifiques, *in vitro* et *in vivo*, pour démontrer l'accumulation de Pp IX dans les cellules lymphoïdes malignes après l'incubation de l'ALA. Les études cliniques utilisant le TPD à base d'ALA dans les cas de LTC au stade de plaques et de tumeurs ne sont pas faciles à comparer du fait qu'elles ne démontrent pas toutes une réponse histologique et clinique<sup>2,4</sup>. Les schémas thérapeutiques pour le LTC comprenaient l'ALA pendant 4 à 16 heures et diverses sources de lumière telles qu'un projecteur de diapositives modifié 40 J/cm<sup>2</sup>, une fréquence doublée Nd : YAG 630 nm à 60 J/cm<sup>2</sup> et le TPD de Waldman 1200 600-730 nm à 20-180 J/cm<sup>2</sup> avec 20-265 mW/cm<sup>2</sup><sup>2,4</sup>. Dans une étude, 7 des 9 plaques traitées ont disparu cliniquement et ont montré une régression histologique après 2 à 11 traitements<sup>25</sup>. Des études cliniques de plus grande envergure sont nécessaires pour optimiser le traitement et le comparer aux traitements standards.

### Effets indésirables

Le traitement photodynamique a des effets indésirables passagers relativement peu nombreux, en particulier si on le compare aux modalités thérapeutiques standards. Pendant l'irradiation, les patients éprouvent une douleur ressemblant à une brûlure immédiate et/ou retardée, des démangeaisons ou une sensation de piqûre dans la zone activée<sup>1,2,6</sup>. Cette sensation gênante disparaît habituellement après quelques minutes pendant le traitement ou lorsque l'irradiation cesse. Les prémédications ou les anesthésiques locaux peuvent aider à estomper ces effets, mais ne sont pas nécessaires<sup>4</sup>. On peut s'attendre à un érythème et à un œdème après le traitement qui peuvent être soulagés avec des corticostéroïdes topiques. La guérison se manifeste par la présence de croûtes et de squames après 2 à 8 semaines, selon le degré de la nécrose<sup>2</sup>. On a démontré les très bons résultats esthétiques du TPD<sup>1,2,4</sup>. Les cicatrices sont minimales ou non existantes; une hyperpigmentation ou une hypopigmentation peuvent apparaître, mais elles disparaissent habituellement dans un délai de 6 mois.

La photosensibilité est un problème lorsqu'on utilise des agents photosensibilisants par voie générale pour le TPD. Toutes les lumières visibles (lumière du soleil, projecteur, photocopieurs, flash d'appareil photo, etc.) doivent être bloquées par des moyens physiques pendant la période prévue de sensibilité potentielle, selon l'agent photosensibilisant. Le TPD topique produit généralement une photosensibilité passagère et contre laquelle on peut facilement se protéger.

## Orientations futures

Le TPD à base d'ALA offre plusieurs avantages intéressants pour certains patients :

- Cicatrices minimes ou inexistantes
- Traitement non invasif
- Zone traitée localisée
- Sûr
- Les lésions multiples peuvent être traitées simultanément
- Traitement en consultation externe
- Les traitements répétés sont possibles en raison de la guérison rapide.

Le TPD à base d'ALA peut finalement jouer un rôle dans la réduction du volume de la tumeur avant que l'on traite des tumeurs inopérables ou en tant que traitement d'appoint pour traiter les marges de base ou chirurgicales avant que l'on ferme l'incision chirurgicale. La fluorescence de Pp IX induite par l'ALA détectée dans les cellules anormales ou tumorales dans une région cible localisée peut aider les chirurgiens à localiser des marges tumorales qui seraient autrement indétectables avant ou pendant l'excision chirurgicale. Il existe des possibilités attrayantes de faire du TPD à base d'ALA un outil cliniquement utile et bénéfique.

### Références

1. Kennedy JC, Pottier RH, Pross DA. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B* 1990;6:143-148.
2. Kalka K, Merk J, Mukhtar H. Photodynamic therapy in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:389-412.
3. Dougherty TJ. Photodynamic therapy. *Photochem Photobiol* 1993; 58:895-900.
4. Peng Q, Warloe T, Berg C, et al. 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy: clinical research and future challenges. *Cancer* 1997;79: 2282-308.
5. Fritsch C, Goerz G, Ruzicka T. Photodynamic therapy in dermatology. *Arch Dermatol* 1998;134(2):207-214.
6. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, et al. Photodynamic Therapy. *J Natl Can Inst* 1998;90:889-905.
7. Epstein JH. Photomedicine. In: *The Science of Photobiology*, 2<sup>e</sup> édition, New York: Plenum Publishing; 1989:155-192.
8. Morton CA, Brown SB, Collins S, et al. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* 2002;146(4):552-567.
9. Kennedy JC, Pottier RH. Endogenous protoporphyrin IX, a clinically useful photosensitizer for photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B* 1992;14:275-92.
10. 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.
11. 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.
12. Morton CA, Whitehurst H, McColl HM, Moore JV, MacKie RM. Comparison of photodynamic therapy with cryotherapy in the treatment of Bowen's disease. *Br J Dermatol* 1996;135:766-71.
13. Calzavara-Pinton PG. Repetitive photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid as an appropriate approach to the routine treatment of superficial non-melanoma skin tumours. *J Photochem Photobiol B* 1995; 29:53-7.
14. Svanberg K, Andersson T, Kellander D, et al. Photodynamic therapy of non-melanoma malignant tumours of the skin using topical 5-aminolevulinic acid sensitization and laser irradiation. *Br J Dermatol* 1994;130:743-51.
15. Fijan S, Hoenigsmann H, Ortel B. Photodynamic therapy of epithelial skin tumours using 5-aminolevulinic acid and desferrioxamine. *Br J Dermatol* 1995; 133:282-8.
16. Morton CA, MacKie 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.
17. Rowe DE, Carrol RJ, Day CL. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15:315-28.
18. Wang I, Bendsoe N, Klinteberg CAF, et al. Photodynamic therapy vs. cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a phase III clinical trial. *Br J Dermatol* 2001;144:832-40.
19. Lui H, Salasche S, Ariz T, et al. Photodynamic therapy of non-melanoma skin cancer with topical aminolevulinic acid: a clinical and histologic study. *Arch Dermatol* 1995;131:737-8.
20. Fabbrocini G, Costanzo M, Riccardo A, et al. Photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid for the treatment of plantar warts. *J Photochem Photobiol B* 2001;61:30-4.
21. Ibbotson SH. Topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of skin conditions other than non-melanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2002;146:178-188.
22. Itoh Y, Ninomiya Y, Tajima S, Ishibashi A. Photodynamic therapy for acne vulgaris with topical 5-aminolevulinic acid. *Arch Dermatol* 2000;136: 1093-5.
23. Itoh Y, Ninomiya Y, Tajima S, Ishibashi A. Photodynamic therapy of acne vulgaris with topical 5-aminolevulinic acid and incoherent light in Japanese patients. *Br J Dermatol* 2001;144(2):575-9.
24. Collins P, Robinson DJ, Stringer MR, Stable GI, Sheehan-Dare RA. The variable response of plaque psoriasis after a single treatment with topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 1997;137: 743-9.
25. Edstrom D, Porwit A, Ros A. Photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid for mycosis fungoides: clinical and histological response. *Acta Derm Venereol* 2001;81:184-8.

## Réunions scientifiques à venir

15 au 17 novembre 2002

8<sup>e</sup> réunion annuelle de la Canadian Association of Wound Care

Vancouver, C.-B.

Renseignements : Tél. : 1 877-288-7018

Fax : 1 877-881-0713

Site Web : cawc.net

14 au 17 novembre 2002

3<sup>rd</sup> Annual Las Vegas Dermatology Seminar

Las Vegas, NV, É.-U.

Renseignements : Skin Disease Education Foundation

Fax : 312-988-7759

www.SDEFderm.com

21 au 23 novembre 2002

7<sup>e</sup> Congrès de l'European Society for Paediatric Dermatology

Barcelone, Espagne

Renseignements : Tél. : 34 43 227-5400

Fax : 34 43 227-5438

rgrimalt@medicina.ub.es

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement pour *Dermatologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Dermatologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus.

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

**Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.**

© 2002 Division de dermatologie, Centre universitaire de santé McGill, Montréal, seule responsable du contenu de cette publication. Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de l'éditeur ou du commanditaire, mais sont celles de l'établissement qui en est l'auteur et qui se fonde sur la documentation scientifique existante. Édition : SNELL Communication Médicale Inc. avec la collaboration de la Division de dermatologie, Centre universitaire de santé McGill. *Dermatologie – Conférences scientifiques* est une marque de commerce de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. Tout recours à un traitement thérapeutique décrit ou mentionné dans *Dermatologie – Conférences scientifiques* doit être conforme aux renseignements d'ordonnance reconnus au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.