

# DermatoPDT

## Thérapies Photodynamiques en Dermatologie

### Contexte et enjeux

Les Kératoses Actiniques (KA) sont des lésions cutanées fréquentes, rugueuses à la palpation, et majoritairement présentes sur les zones photo-exposées. Leur prévalence aux USA et en Europe est estimée entre 11 et 25% de la population. En France, elles concernent 754/100.000 patients et représentent le premier motif de consultation en dermatologie. Elles atteignent plus volontiers les sujets âgés, de phototype clair, ayant travaillé à l'extérieur. Parfois douloureuses et hémorragiques au contact, il s'agit surtout de lésions ayant la capacité d'évoluer vers un carcinome épidermoïde invasif.

Les KA sont souvent multiples et la peau apparemment saine située entre les lésions présente des anomalies non visibles à l'œil nu mais mises en évidence à l'examen histologique et lors d'analyses biologiques (champ de cancérisation). On estime que pour un individu avec 7,7 KA, la probabilité qu'au moins une de ces lésions évolue vers un carcinome épidermoïde invasif sur une période de 10 ans est de 10%. Le potentiel malin et le caractère imprévisible de l'évolution des KA ont mené à un consensus sur la nécessité de les traiter.

La thérapie photodynamique (PDT) consiste en l'exposition à une lumière de longueur d'onde particulière de cellules tumorales préalablement photosensibilisées. En dermatologie, la photosensibilisation repose sur l'application topique de méthyl-aminolévulinate (MAL) contenu dans la crème Metvixia® (Galderma SA). Appliqué sur la zone à traiter, cet agent pharmacologique induit l'accumulation spécifique du photosensibilisant, la Protoporphyrine IX (PpIX), dans les cellules tumorales.



Illustration de la fixation sélective observée après application topique et incubation du méthyl-aminolévulinate (MAL). Les cellules tumorales, apparaissent nettement contrastées par rapport aux tissus sains avoisinants.

La source lumineuse la plus communément utilisée en Europe pour activer la PpIX est la lampe Aktillite CL 128 (Galderma SA). Cette lampe, constituée d'un panneau rigide de LEDs, émet une lumière rouge à une longueur d'onde de 630 nm et délivre une dose

de lumière de 37J/cm<sup>2</sup> (75 mW/cm<sup>2</sup>).

Bien que souvent décrite comme très douloureuse par les patients, la PDT reste un traitement de premier choix pour la prise en charge des kératoses actiniques multiples car elle permet de traiter de larges zones avec un taux de réponse satisfaisant et d'excellents résultats cosmétiques.

### Objectifs

L'objectif du programme DermatoPDT de l'unité ONCO-THAI est de développer de nouveaux dispositifs et protocoles d'illumination, qui devraient permettre de solutionner en partie ces limites.

Regroupant des plateformes techniques et logicielles, le programme intègre notamment des travaux de recherche sur la modélisation mathématique de l'interaction lumière - tissu biologique<sup>1</sup> et le développement de logiciels permettant l'analyse et la comparaison de sources lumineuses<sup>2</sup>.

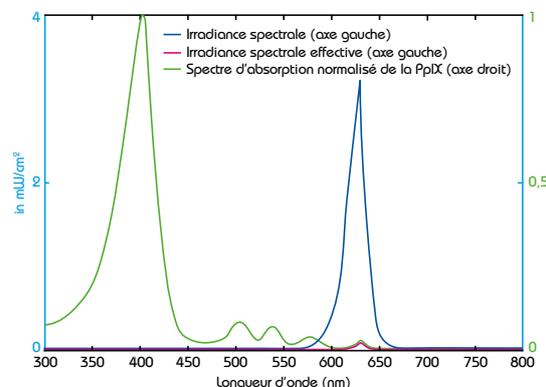


Illustration du spectre d'émission d'un dispositif classique d'illumination pour la PDT en dermatologie (en bleu), du spectre d'absorption normalisé de la PpIX (en vert), et de l'irradiance spectrale efficace (en violet).

Le programme de recherche DermatoPDT repose également sur le développement de nouveaux dispositifs, intégrant de nouvelles modalités d'illumination<sup>3</sup>.

Dans le cadre du projet ANR-12-EMMA-0018, l'unité ONCO-THAI a contribué au développement d'un nouveau dispositif d'illumination : Flexitheralight<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Vignon-Dewalle, A.S., et al., Comparison of three light doses in the photodynamic treatment of actinic keratosis using mathematical modeling. J Biomed Opt. 2015. 20(5) : p. 58001.

<sup>2</sup> Vignon-Dewalle, A.S., et al., A software for analyzing and comparing the light sources available for PDT in dermatology. EuroPDT Munich. 2017

<sup>3</sup> Mordon, S., et al., Light emitting fabric technologies for photodynamic therapy. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2015. 12(1) : p. 1-8

<sup>4</sup> Etude de phase II évaluant la non-infériorité du dispositif Flexitheralight par rapport à la photothérapie dynamique (PDT) classique\* : n° 2013-A01096-39\* – ID clinical trial : NCT03076918

Basé sur l'utilisation d'un textile lumineux souple conformable à la complexité de l'anatomie humaine, il garantit une illumination homogène de l'ensemble des lésions (notamment au niveau du scalp). Par ailleurs, le textile lumineux diffuse une lumière rouge (635 nm), avec un débit de dose faible (12 mW/cm<sup>2</sup>) de façon à minimiser les douleurs habituellement ressenties par les patients.



Photographies du dispositif Flexitheralight en cours d'utilisation pour le traitement des KA du scalp.

En 2013, l'unité ONCO THAI a initié le projet Européen CIP 621103 Phosistos, et son partenariat avec différents laboratoires et industriels européens, a abouti au développement d'un dispositif lumineux intégrant une technologie de textile lumineux mature, plus fonctionnelle et industrialisable<sup>5</sup>.



Photographie du dispositif Phosistos en cours d'utilisation pour le traitement des KA du scalp (à gauche).  
Illustration 3D du casque (à droite)

## Où en sommes-nous ?

En 2016, le dispositif Phosistos<sup>6</sup> a été évalué dans la prise en charge des kératoses actiniques au cours d'une étude de phase II, comparative, intra-individuelle, randomisée, menée au sein du service de dermatologie du CHRU de Lille et celui de Klinikum Vest en Allemagne. Les hypothèses principales de cette étude étaient la non dangerosité du dispositif Phosistos et de la modalité d'illumination, la non-infériorité en termes d'efficacité et la meilleure tolérance par rapport à la PDT classique.

Une quarantaine de patients présentant au moins 10 KA a été inclus dans cette étude. Les kératoses acti-

<sup>5</sup> (www.phosistos.com)

<sup>6</sup> Étude de phase II évaluant la non-infériorité du dispositif Phosistos par rapport à la photothérapie dynamique (PDT) classique : n° 2016-A00010-51 – ID clinical trial : NCT03076892

niques étaient réparties en 2 groupes : le 1<sup>er</sup> groupe recevait la PDT classique (Aktillite CL 128 et un débit important : 75 mW/cm<sup>2</sup>) alors que le second groupe était traité avec le dispositif Phosistos. La réponse thérapeutique à 3 mois ainsi que la tolérance clinique, étaient évaluées pour les 2 méthodes, puis comparées.

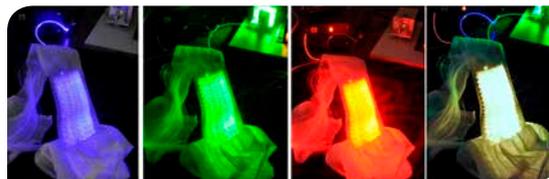
Les résultats montrent une efficacité du dispositif Phosistos comparable à la PDT classique, avec une douleur pratiquement nulle.

D'autres applications de ces dispositifs sont à l'étude, comme le Paget Extra-Mammaire, ou la Folliculite décalvante.



Photographie du dispositif Flexitheralight en cours d'utilisation pour le traitement d'un Paget vulvaire par PDT.

La technologie des textiles lumineux peut être associée à différentes sources de lumières et permet de délivrer différentes modalités d'illumination, en s'adaptant aux contraintes réglementaires (comme l'utilisation du Levulan<sup>®</sup> aux États-Unis, qui requiert une illumination à 417 nm) et cliniques.



Photographie du dispositif Flexitheralight couplé à diverses sources de lumière

## Contacts

**Serge Mordon**

serge.mordon@inserm.fr

**Elise Thecua**

elise.thecua@inserm.fr

**Anne-Sophie Vignion**

anne-sophie.vignion@inserm.fr

**Fabienne Lecomte**

fabienne.lecomte@inserm.fr

**Laurent Mortier**

laurent.mortier@chru-lille.fr