

DermatoPDT

Thérapies photodynamiques en Dermatologie

ONCO-THAI

Thérapies Lasers Assistées
par l'Image pour l'Oncologie



Inserm



Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille



Université Lille 2
Droit et Santé

Unité Inserm ONCO-THAI

« Thérapies Lasers Assistées par l'Image en Oncologie »

L'Unité Inserm ONCO-THAI « Thérapies Lasers Assistées par l'Image en Oncologie » développe des thérapies minimalement invasives utilisant la lumière laser. Ces thérapies ont recours à l'imagerie multimodalité, en phases pré-opératoire (simulation, planification), per-opératoire (imagerie interventionnelle) ou post-opératoire (suivi, évaluation thérapeutique)

Les principaux programmes de recherche de l'unité concernent :

- d'une part les cancers localisés de certains organes : prostate, cerveau (glioblastome), col de l'utérus qui consistent à mettre en œuvre des **thérapies focales par laser interstitiel**
- d'autre part les cancers diffus des cavités péritonéale (carcinose) et pleurale (mésothéliome) qui conduisent à utiliser des **thérapies laser intra-cavitaires**.

En dermatologie, l'unité s'intéresse au traitement du champ de cancérisation, défini comme une

zone péri-tumorale comportant des anomalies infra cliniques, multifocales, pouvant être le lit de récives ou de nouvelles lésions néoplasiques.

Le projet de l'unité s'appuie sur des plateformes techniques (logicielles et matérielles) issues des travaux de recherche menés sur i) la modélisation mathématique de l'interaction lumière-tissu biologique, ii) l'imagerie médicale iii) les travaux de simulation, de planification et de suivi de traitement. Ces plateformes sont essentielles pour la réalisation des études pré-cliniques ou cliniques et à la base des transferts technologiques vers l'industrie.

ONCO

Contexte et enjeux

Les kératoses actiniques (KA) sont des lésions cutanées érythémato-squameuses, rugueuses à la palpation, présentes sur les zones photo-exposées (visage, nuque, cuir chevelu pour les patients chauves, dos des mains, jambes et avants bras). Elles atteignent plus volontiers les sujets âgés, de phototype clair, ayant travaillé à l'extérieur. Elles affectent la qualité de vie des patients de part leur retentissement sur le schéma corporel, elles sont parfois douloureuses et hémorragiques au contact, mais il s'agit surtout de lésions ayant la capacité d'évoluer vers un carcinome épidermoïde invasif.

Les KA sont des lésions fréquentes, 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. En raison du vieillissement de la population et de l'augmentation de l'exposition solaire, l'incidence des kératoses actiniques est en augmentation.

Les KA sont souvent multiples. 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'analyse biologique (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.

Les traitements actuels des kératoses actiniques

En raison de la prévalence élevée et de l'incidence croissante des KA, leur traitement représente un défi. Ce traitement doit être efficace, facile à réaliser, bien toléré, à moindre coût et engendrer un minimum de séquelles esthétiques. Les traitements utilisés en routine pour la prise en charge des KA sont la cryothérapie, la chimiothérapie locale et la photothérapie dynamique (PDT).

1 La cryothérapie

Il s'agit d'un traitement simple entraînant la destruction des lésions par application locale d'azote liquide. Ce traitement est davantage réservé aux lésions isolées.

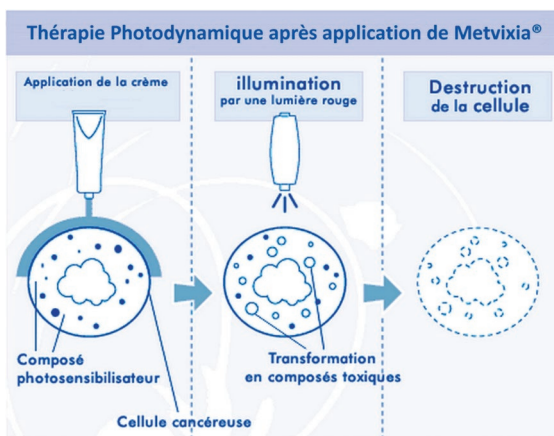
2 La chimiothérapie locale

L'imiquimod, le 5-FU et le mébuvate d'ingénol sont 3 molécules d'efficacité globalement équivalente dans le traitement topique des kératoses actiniques. Leurs mécanismes d'action et leurs schémas thérapeutiques sont différents. Systématiquement responsables d'effets indésirables locaux, ces traitements ne peuvent être utilisés que pour une zone de traitement limitée.

3 La photothérapie dynamique

D'une façon générale, la photothérapie dynamique repose sur l'interaction entre un photosensibilisateur s'accumulant sélectivement au sein des lésions, une lumière de longueur d'onde appropriée au photosensibilisateur et l'oxygène présent dans les cellules. Cette interaction entraîne la formation de dérivés actifs de l'oxygène à l'origine de la destruction des lésions.

Dans le cadre du traitement par PDT des kératoses actiniques, le photosensibilisateur est la protoporphyrine IX (PpIX). Ce photosensibilisateur résulte de la conversion par la voie de biosynthèse de l'hème du méthyl-aminolévulinate (MAL), contenu dans une crème appliquée sur la zone à traiter. La crème la plus communément utilisée en France est le Metvixia® (Galderma SA), crème contenant 16% de MAL, qui a obtenu l'AMM pour le traitement des KA fines non hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu. La source lumineuse la plus communément utilisée en Europe pour activer la PpIX est la lampe Aktelite CL 128 (Galderma SA). Cette lampe, constituée d'un panneau rigide de LED, émet une lumière rouge à une longueur d'onde de 630 nm et délivre une dose de lumière de 37J/cm².(75 mW/cm²).



La photothérapie dynamique est un traitement de 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.

Les limites actuelles de la photothérapie dynamique

Dans la littérature, des taux de réponse variant de 70 à 90 % sont reportés pour le traitement par PDT des KA. Différents éléments peuvent expliquer la disparité des résultats. On peut tout d'abord s'interroger sur l'efficacité de l'illumination. En effet, les panneaux rigides de LED ne permettent pas toujours une conformation optimale à la zone à traiter (exemple: le scalp et sa forme convexe) ce qui peut entraîner une illumination inhomogène et des zones insuffisamment traitées. Par ailleurs, la PDT requiert la présence de quantités suffisantes d'oxygène et de photosensibilisateur sans lesquelles la réaction ne peut avoir lieu. Or l'oxygène et le photosensibilisateur sont consommés pendant la réaction. Il se peut donc qu'au cours du traitement les quantités passent sous le

seuil minimal entraînant alors une diminution de l'efficacité du traitement.

Il est également important de souligner que cette méthode est souvent décrite comme douloureuse par les patients. La douleur, à type de brûlure cutanée, commence rapidement après le début de l'illumination et augmente au fur et à mesure du traitement. Elle est significativement plus importante pour les kératoses actiniques (comparativement aux carcinomes basocellulaires superficiels ou aux maladies de Bowen), pour des zones de traitement étendues et sur des localisations telles que la face et le scalp. La douleur mène parfois à un arrêt prématuré du traitement, ou un refus d'une deuxième séance lorsqu'elle est nécessaire.

Finalement, l'immobilisation du patient au cabinet du dermatologue (1/2 journée) ainsi que la disponibilité restreinte des équipements (coût, encombrement,...) tendent à diminuer le recours à cette thérapie. La recherche de nouveaux dispositifs et protocoles d'illumination devraient permettre de solutionner en partie ces limites.

Le protocole FLEXITHERALIGHT

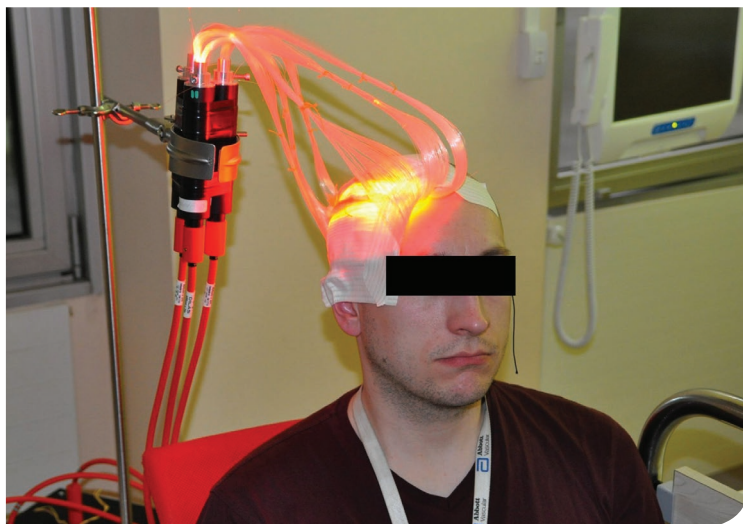
Dans l'optique d'optimiser et d'étendre le traitement des KA par PDT, l'unité INSERM U703 a, en collaboration avec l'ENSAIT (Ecole Nationale Supérieure des Arts et Industries Textiles) de Roubaix et le CHRU de Lille et avec le soutien de l'Agence nationale de la recherche (ANR), développé un nouveau dispositif d'illumination. Ce dispositif, dénommé Flexitheralight, est basé sur l'utilisation d'un textile lumineux souple conformable à la complexité de l'anatomie humaine et garantit une illumination homogène de l'ensemble des lésions (notamment au niveau du scalp). Par ailleurs, le textile lumineux se décompose en 3 parties illuminées séquentiellement en lumière rouge (635 nm). Le fractionnement de la dose de lumière ainsi obtenu devrait permettre un réapprovisionnement des lésions en oxygène et en photosensibili-

sateur et mener à une efficacité accrue du traitement.

D'autre part, aujourd'hui, la durée de traitement est minimisée et donc le débit de dose maximisé ce qui engendre de nombreuses douleurs pour le patient. Nous espérons dans un avenir proche pouvoir intégrer le textile lumineux dans un dispositif portable qui permettrait au patient d'être traité chez lui où la durée du traitement n'aurait plus d'importance. Le débit pourrait alors être considérablement diminué, avec comme bénéfice attendu une diminution des douleurs. Dans cet optique, notre dispositif d'illumination a été conçu de sorte à fournir un débit de dose faible (12 mW/cm^2).

Le dispositif Flexitheralight sera évalué dans la prise en charge des kératoses actiniques au cours d'une étude prospective, randomisée, menée au sein du service de dermatologie du CHRU de Lille. Une quarantaine de patients présentant au moins 10 KA seront inclus dans l'étude. Chaque patient sera son propre témoin; les kératoses seront réparties en 2 groupes: le 1er groupe sera traité par PDT classique (avec les panneaux rigides et un débit important : 75 mW/cm^2) alors que le second groupe sera traité avec le dispositif

Flexitheralight (tissu lumineux et débit plus faible: 12 mW/cm²). La réponse thérapeutique à 3 mois ainsi que la tolérance clinique seront évaluées pour les 2 méthodes et comparées. Les résultats attendus sont la non-infériorité et la meilleure tolérance du dispositif Flexitheralight par rapport à la PDT classique.



Dispositif Flexitheralight en évaluation au CHRU de Lille

Perspectives

La photothérapie dynamique a déjà une place reconnue dans le traitement des kératoses actiniques multiples. Elle présente à l'heure actuelle des limites auxquelles l'Unité 703 tente d'apporter des solutions via un nouveau dispositif d'illumination: le dispositif Flexitheralight. Ce dispositif devrait permettre d'améliorer l'efficacité et la tolérance du traitement. Il s'agit d'un projet unique en son genre qui sera la base d'un travail plus vaste, ouvrant la voie aux textiles thérapeutiques de demain.

Contacts

Laurent Mortier (laurent.mortier@chru-lille.fr)
Serge Mordon (serge.mordon@inserm.fr)
Nacim Betrouni (nacim.betrouni@inserm.fr)
Celine Lavogiez (celine.lavogiez@chru-lille.fr)
Eve Desmedt (eve.desmedt@chru-lille.fr)
Anne-Sophie Vignion (anne-sophie.vignion@inserm.fr)

Unité ONCO-THAI
Institut Hippocrate - CHRU de Lille
152, rue du Dr Yersin
59120 Loos

www.onco-thai.fr

Instituts
thématiques



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale