

TRAITEMENTS PAR LA LUMIÈRE

C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (1), F. HENRY (2), G.E. PIÉRARD (3)

RÉSUMÉ : Certaines maladies cutanées peuvent être traitées par la lumière selon des modalités bien précises. La balnéothérapie, la photothérapie UVB, la PUVAthérapie, la photothérapie TL 01, la photochimiothérapie extracorporelle et la photothérapie dynamique externe en sont les représentants.

MOTS-CLÉS : *Photothérapie - PUVA thérapie - Thérapie photodynamique - Photochimiothérapie*

BALNÉOTHÉRAPIE

L'exposition solaire, associée à la balnéothérapie ou à la crénothérapie, est particulièrement bénéfique dans le traitement de quelques dermatoses. Elle est souvent plus efficace au bord de la mer, là où le rayonnement solaire comporte davantage d'UVA, ce qui permet une exposition prolongée sans craindre le coup de soleil. C'est une des raisons de l'efficacité des cures anti-psoriasiques au bord de la Mer Morte. A ce niveau 400 mètres sous celui des océans, le rayonnement solaire comporte une très grande proportion d'UVA par rapport aux longueurs d'onde plus courtes.

TOLÉRANCE IMMUNITAIRE PHOTO-INDUITE

La capacité des UV à inhiber le système immunitaire est incontestable. De faibles doses d'UV entraînent une inhibition locale de la sensibilisation à un antigène de contact appliqué sur la zone irradiée. Il peut même se développer une tolérance à cet allergène de contact puisque toute tentative ultérieure visant à sensibiliser contre cet allergène est vouée à l'échec. Cette tolérance est médiée par des lymphocytes T suppresseurs spécifiques. L'inhibition quantitative et fonctionnelle des cellules dendritiques de Langerhans et la réduction de l'expression d'ICAM-1 participent également à l'état d'immunosuppression. De plus, les UV induisent la production d'IL-10 qui module l'immunosuppression car elle détourne la réponse cellulaire de type Th1 vers le phénotype Th2. L'acide cis-urocanique produit par photo-isomérisation et divers médiateurs immuno-supresseurs sont également libérés par les kératinocytes photo-irradiés. Ils amplifient le déficit immunitaire local.

De fortes doses d'UV peuvent empêcher la sensibilisation à des allergènes de contact même

TREATMENTS BY LIGHT

SUMMARY : Some cutaneous disorders can be treated by light under specific modalities. Balneotherapy, UVA phototherapy, PUVAtherapy, TL 01 phototherapy, extracorporeal photochemotherapy and external photodynamic therapy are representatives of this group of treatment modalities.

KEYWORDS : *Phototherapy - PUVAtherapy - Photodynamic therapy - Photochemotherapy*

lorsqu'ils sont appliqués à distance de la zone irradiée. Il s'agit donc d'une immunosuppression systémique.

PHOTOTHÉRAPIE UVB

A) PRINCIPE

L'action thérapeutique des UVB en dermatologie repose sur l'inhibition de la synthèse d'ADN, l'immunodépression locale et l'interférence avec divers médiateurs intracutanés.

Les sources artificielles d'UVB sont variées. La photothérapie selective (SUP) associant des UVB longs et des UVA a progressivement perdu son importance. Actuellement, une irradiation totale et uniforme du corps est souvent produite dans des cabines équipées de lampes à vapeur de mercure à basse pression (lampes fluorescentes). Il existe des lampes UVB à large spectre du type TL 12 et les lampes UVB à spectre étroit du type TL 01 (1,2). Les lampes conventionnelles étaient des tubes UVB à large spectre (280-350 nm). La longueur d'onde en UV la plus efficace dans le traitement du psoriasis sans psoralènes se situe à 311 nm. Les lampes fluorescentes UVB à spectre étroit (311-313 nm) possèdent une efficacité identique ou supérieure à celle de la photothérapie UVB à spectre large, tout en étant moins érythémogènes. Cela permet en conséquence des temps d'irradiation plus longs.

La dose d'exposition initiale aux UVB est basée sur la détermination de la DEM. La dose initiale est généralement de l'ordre de 70% de la DEM. Une irradiation quotidienne est possible, car un éventuel surdosage se manifeste au plus tard après 24 h, et dès lors avant l'irradiation suivante. Une photoprotection oculaire est requise pendant chaque exposition. Dans la plupart des cas, la dose d'UV est augmentée de 10 à 40 % lors de chaque séance de photothérapie à large spectre ou à spectre étroit. En cas d'érythème localisé, celui-ci est couvert pendant l'irradiation suivante. En cas d'érythème plus étendu, la dose

(1) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, (2) Assistant de Recherche, (3) Chargé de Cours, Chef de Service, CHU du Sart Tilman, Service de Dermatopathologie

est soit répétée sans être augmentée, soit diminuée; les irradiations peuvent aussi être interrompues jusqu'à la disparition du phénomène.

Une toute nouvelle technologie permet actuellement l'irradiation locale de lésions limitées sur le tégument, comme le psoriasis en plaques ou certains cas de vitiligo, par de hautes doses d'UVB, délivrées par fibre optique (B. Clear®).

b) INDICATIONS

Psoriasis

Le psoriasis est une dermatite érythémato-squameuse chronique d'origine génétique. Il est souvent révélé par divers facteurs de stress, infectieux ou environnementaux. Un désordre immunitaire cutané est responsable d'une hyperplasie particulière de l'épiderme avec prolifération accrue des kératinocytes et développement de foyers parakératosiques infiltrés de polynucléaires neutrophiles. De nombreux types cliniques ont été décrits selon l'aspect et la localisation des lésions sur le corps. Le psoriasis peut débuter à tout âge, mais survient surtout chez l'adolescent et l'adulte jeune. Il persiste généralement toute la vie, évoluant par poussées imprévisibles, dont la durée varie de plusieurs semaines à plusieurs mois, avec une fréquence très variable.

L'action bénéfique du Soleil sur la plupart des formes de psoriasis est connue de longue date. Il existe cependant un type exceptionnel appelé psoriasis photosensible qui réagit de manière inverse.

La photothérapie classique par UVB (290-320 nm) a été longtemps utilisée pour traiter le psoriasis. Elle est soit administrée seule à doses subérythémato-gènes, soit associée à l'application topique de goudron de houille (traitement de Goeckerman) ou de dithranol (traitement d'Ingram). Elle est actuellement souvent remplacée par la photothérapie par UVB à spectre étroit TL 01, qui permet de diminuer le risque d'induction d'un érythème et de limiter la quantité d'énergie délivrée (3-6). Cette photothérapie apporte 60 à 80 % de très bons résultats après une vingtaine de séances. La photothérapie UVB à large spectre serait un peu moins efficace, mais bénéficierait de l'application topique d'un corps gras avant l'irradiation.

Prurit

La photothérapie UVB est le traitement de choix pour les cas graves de prurit de l'insuffisance rénale chronique. Les lampes UVB à large spectre améliorent le prurit de plus de 80% chez 70 à 90 % des patients. La durée des rémissions s'échelonne de 1 mois à 5 ans. De bons résultats

ont également été obtenus avec la photothérapie SUP.

La photothérapie UVB à large spectre a aussi été utilisée avec succès dans le traitement d'autres types de prurit, tels que ceux de la cirrhose biliaire et de type paranéoplasique, celui lié à l'infection par le VIH et certains cas de prurit gestationnel.

Photodermatoses

La photothérapie UVB à large spectre ou à spectre étroit peut être utilisée pour la prévention de la lucite polymorphe, de la lucite estivale bénigne, de l'urticaire solaire et des manifestations cutanées de la protoporphyrine érythropoïétique (7). La photothérapie UVB à spectre étroit serait également bénéfique dans certains cas de prurigo actinique et d'hydroa vacciniforme.

Ictère du nouveau-né

La photothérapie UVB est classiquement utilisée pour combattre les formes sévères d'ictère du nouveau-né (8).

Dermatite atopique

La photothérapie UVB à spectre étroit et celle à large spectre apportent des résultats inconstants dans la dermatite atopique. Les mécanismes d'action des UVB sont probablement multiples. L'effet pourrait être potentialisé par les UVA.

Vitiligo

La photothérapie UVB à spectre étroit a été comparée à la PUVATHérapie dans le vitiligo. Le pourcentage de repigmentation et la meilleure tolérance incitent actuellement à proposer à ces patients les UVB TLO1 plutôt que la PUVATHérapie.

c) EFFETS SECONDAIRES

Les risques d'une photothérapie UVB sont en principe les mêmes que ceux d'une exposition intense au Soleil. L'effet secondaire le plus fréquent consiste en un érythème par surdosage d'UV, qui atteint son maximum après 24 h. La pigmentation induite par la photothérapie UVB n'est pas souvent très intense. Les autres effets secondaires principaux sont présentés dans le tableau I.

PUVATHÉRAPIE

a) PRINCIPE

La PUVATHérapie, encore appelée photochimiothérapie, est définie par l'utilisation

TABLEAU I : EFFETS SECONDAIRES DE LA PHOTOTHÉRAPIE UVB

- Augmentation de la 5-S-cystéinyl-dopa sérique
- Bulles sur les plaques de psoriasis (TL01)
- Conjonctivite
- Kéратite
- Herpès
- Zona
- Exacerbation de la maladie de Darier
- Peau râche, xérotique
- Pigmentation longitudinale des ongles
- Porokératose actinique disséminée superficielle
- Prurit et douleurs
- Vieillissement de la peau.
- Cancers cutanés, particulièrement génitaux
- Mélanome cutané et sous-unguéal

conjointe des UVA et de psoralènes agissant en tant que chromophores sensibilisants. Les molécules pharmacologiquement actives sont le 5-méthoxypsoralène (5-MOP), le 8-méthoxypsoralène (8-MOP) et le triméthylpsoralène. Leur spectre d'absorption se situe essentiellement dans les UVA avec un pic majeur à 365 nm. Selon sa forme galénique, le psoralène est administré par voie orale pour la PUVAthérapie systémique, en applications topiques pour la PUVAthérapie locale, ou en bain complet ou partiel pour la balnéoPUVAthérapie.

La PUVAthérapie utilise des lampes à vapeur de mercure à basse pression, des tubes fluorescents UVA, comme les lampes Philips Cleo Performance ou les lampes Waldmann F85/100 W-PUVA. La plupart des cabines comportent au moins 27 lampes UVA. Ces lampes doivent être remplacées après environ un millier d'heures d'irradiation parce que l'intensité des UVA diminue, ce qui nécessite des temps d'irradiation prolongés. L'intensité des UVA est mesurée par un UVAmètre lorsque le malade est dans la cabine. La dosimétrie UVA est entachée d'une grande variation de précision entre les différents appareils UVAmètres.

PUVAthérapie systémique

Le 5-MOP et le 8-MOP se distinguent par leurs caractéristiques pharmacocinétiques, leur efficacité et leurs effets secondaires. Le dosage dépend du psoralène et du poids du patient. L'intervalle entre la prise du médicament et l'exposition UVA dépend aussi de la molécule administrée.

Le 5-MOP existe sous forme de comprimés de Psoraderm 5® dosés à 20 mg. Cette préparation est la moins efficace, mais la mieux tolérée. Elle est surtout utile pour un premier traitement PUVA de patients jeunes au phototype clair, des personnes plutôt maigres et se plaignant d'une gêne gastrique. Le dosage est d'environ 1,2 mg/kg. Les comprimés sont absorbés de préférence à jeun avec un peu de liquide. Pour une efficacité maximale, l'intervalle entre la prise du médicament et l'exposition UVA est de l'ordre de 3 h.

Le 8-MOP est disponible sous forme de comprimés de Méladinine® ou de Mopsoralen® dosés à 10 mg. Administré par voie orale, le 8-MOP est absorbé au niveau intestinal, puis métabolisé par le foie et éliminé en totalité en 24 h. Pour une posologie standard de 0,6 mg/kg, le pic plasmatique est obtenu 1 à 3 h après l'ingestion. Cependant, les concentrations plasmatiques sont sujettes à d'importantes variations inter- et intra-individuelles en fonction de l'absorption intestinale du psoralène et de son métabolisme hépatique. Ce médicament est indiqué pour des patients qui ont déjà suivi une PUVAthérapie antérieure, des phototypes plus foncés, des patients adipeux et tous ceux pour lesquels le 5-MOP n'a pas été efficace. Les comprimés doivent être avalés à jeun avec un peu de liquide. En cas de nausées, il est indiqué d'absorber un peu de nourriture et de réduire le dosage. Le 8-MOP en solution buvable provoque plus fréquemment des nausées. L'exposition aux UVA est réalisée environ une heure après l'ingestion.

BalnéoPUVAthérapie

Une solution de 8-MOP à une concentration entre 0,5% et 2% dans l'éthanol doit être diluée dans l'eau du bain à raison de 3 ml pour 15 l d'eau tiède. La solution alcoolique doit être conservée à l'abri de la lumière. La concentration finale devrait être de 1 mg/l de 8-MOP, c'est-à-dire 0,0001%. Le patient plonge la partie du corps à traiter ou se baigne pendant 15 à 20 minutes. Pour une efficacité optimale, l'exposition aux UVA doit se faire dans les 30 minutes après la sortie du bain.

PUVAthérapie locale

Une solution alcoolique de 8-MOP dosée à 0,25% est badigeonnée sur le site à traiter. L'exposition aux UVA se fait après 20 minutes environ. Une autre variante de la PUVAthérapie locale consiste à irradier une zone limitée du tégument après prise orale de psoralènes.

RéPUVATHérapie

La réPUVATHérapie est indiquée dans le traitement du psoriasis. Elle associe la PUVATHérapie à la prise orale d'un rétinoïde, l'acitrétine. Ce médicament est administré à la dose quotidienne d'environ 20 mg pendant deux semaines avant le début de l'irradiation, et pendant toute la période de la réPUVATHérapie. Cette association permet de réduire la dose d'UVA et de poursuivre éventuellement le rétinoïde en traitement d'entretien après l'arrêt des irradiations.

b) EFFETS BIOLOGIQUES

Les effets biologiques de la PUVATHérapie sont très diversifiés dans la peau (9,10). Cette méthode inhibe la synthèse d'ADN, augmente l'épaisseur de la couche cornée, induit une pigmentation, une immunosuppression, des lésions vasculaires et exerce un effet létal sur des cellules anormales. En outre, une partie importante des lymphocytes circulant dans la peau est irradiée.

Certains de ces effets apportent un bénéfice thérapeutique à quelques dermatoses. D'autres effets sont indésirables et dépendent de la réactivité individuelle sans rapport avec la maladie. Le contrôle de ces derniers est indispensable pour atteindre le bénéfice optimal de la PUVATHérapie. Dès lors, la sensibilité doit être prédictive de manière individuelle avant d'entreprendre une PUVATHérapie systémique ou une balnéo-PUVATHérapie. En revanche, la PUVATHérapie locale ne requiert pas la même exploration.

Le test consiste à exposer 6 sites du bas du dos afin de déterminer la dose individuelle d'UVA provoquant un érythème ou une pigmentation chez le patient. Ce procédé est plus fiable que la préiction basée sur le phototype. Les résultats du test permettent de déterminer la dose initiale d'UVA et l'accroissement individuel de la dose. Les zones testées doivent être examinées après 3 et 5 jours afin de déceler un éventuel érythème et une pigmentation. La dose phototoxique minimale (DPM) est la dose la plus faible d'UVA pour laquelle la peau présente un faible érythème après 3 jours. Ce paramètre permet de déterminer la dose initiale d'UVA. L'index de phototoxicité et de photopigmentation (IPP) exprime la capacité de la peau à réagir par un érythème ou une pigmentation sous l'influence de la PUVATHérapie. Il est la somme de toutes les réactions érythémateuses après 3 et 5 jours divisée par la somme des réponses pigmentées. Un petit IPP indique peu d'érythème et beaucoup de pigmentation. En revanche, un IPP élevé signifie beaucoup d'érythème et peu de pigmentation.

c) INDICATIONS

Psoriasis

La PUVATHérapie est indiquée pour les psoriasis graves et étendus (5,6). Le 8-MOP est en général recommandé, car le 5-MOP nécessite une dose cumulative d'UVA plus élevée pour obtenir un effet thérapeutique équivalent. En revanche, les effets secondaires, tels que des nausées, un érythème phototoxique et un prurit sont moins fréquents avec le 5-MOP qu'avec le 8-MOP. Un blanchiment complet, à l'exception du cuir chevelu et des ongles, est obtenu chez 80 à 90% des patients. Si l'effet thérapeutique n'est pas satisfaisant après 10 à 15 séances d'UVA, la dose de 8-MOP ou de 5-MOP peut être accrue, tandis que la dose d'UVA est diminuée de 10 à 30 % afin d'éviter un surdosage. Cela apporte un meilleur bénéfice thérapeutique plutôt que d'accroître la dose d'UVA jusqu'à un maximum de 20 J/cm².

Mycosis fongoïde

La PUVATHérapie permet le blanchiment des macules de parapsoriasis en plaques et de lésions superficielles de mycosis fongoïde. Des rémissions prolongées peuvent être obtenues par cette méthode.

Lichen

Le lichen grave est amélioré par la PUVATHérapie orale, à l'exception du lichen hypertrophique. Entre 30 et 40 séances sont souvent nécessaires pour blanchir les lésions. De bons résultats ont aussi été rapportés avec la balnéo-PUVATHérapie.

Photodermatoses

La PUVATHérapie orale, administrée 3 fois par semaine pendant 10 à 20 sessions, est très efficace comme traitement prophylactique de la lucite estivale bénigne, de la lucite polymorphe et de la protoporphyrine érythropoïétique (7). En outre, c'est un des traitements les plus efficaces après 20 ou 30 séances pour la dermatite actinique chronique. L'urticaire solaire, le prurigo actinique et l'hydroa vacciniforme sont d'autres indications, mais la protection obtenue reste d'une durée relativement courte. Un traitement d'entretien s'avère donc nécessaire.

Vitiligo

La PUVATHérapie nécessite dans le vitiligo des traitements prolongés. Les résultats sont cependant globalement décevants avec une repigmentation esthétique chez seulement 15% des patients.

Autres indications

La pelade, la sclérodermie localisée, l'eczéma de contact entre autres sont des indications occasionnelles de la PUVAthérapie.

D) EFFETS SECONDAIRES

La PUVAthérapie orale peut être responsable du déclenchement d'un prurit. Une douleur intermittente évoquant des piqûres d'aiguilles peut aussi se manifester sur des zones de peau apparemment normale. Elle peut être localisée à un dermatome ou être diffuse. Cette douleur peut persister longtemps après l'arrêt de la PUVAthérapie et peut s'avérer très rebelle au traitement. Les formes localisées peuvent être soulagées par la physiothérapie. Les formes diffuses, qui sont plus fréquentes, peuvent bénéficier d'un blocage des voies sympathiques.

En cas de traitement intense et prolongé, une lentiginose actinique peut apparaître (11). Elle peut être punctiforme ou en petites macules (Fig. 1 a, b)

L'effet secondaire majeur à long terme est le risque de cancers cutanés, en particulier la maladie de Bowen et le carcinome spinocellulaire (12,13). Le risque dépend du phototype du patient, éventuellement d'une prise antérieure d'arsenic, et surtout de la dose totale cumulative d'UVA (Fig. 2). Ainsi, des traitements d'entretien sont à éviter. Les néoplasies génitales induites par photochimiothérapie chez l'homme sont plus agressives que les autres cancers cutanés. La protection des organes génitaux chez l'homme est dès lors une nécessité pendant les irradiations UVA. Une augmentation de l'incidence du mélanome cutané a également été rapportée.

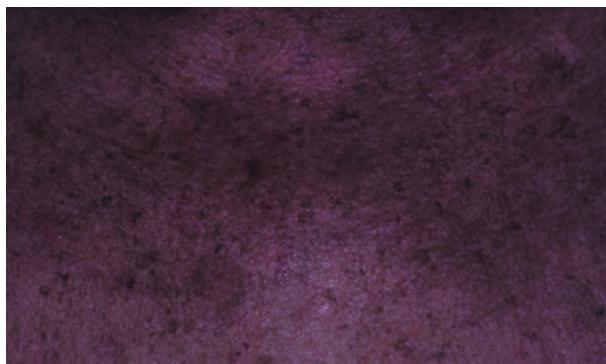


Fig. 1a : Lentiginose induite par PUVA thérapie : punctiforme

PHOTOCHIMIOTHÉRAPIE EXTRACORPORELLE*A) PRINCIPE*

La photochimiothérapie extracorporelle ou photophérèse combine la leucaphérèse et la PUVAthérapie. Le but de cette thérapie est d'induire *ex vivo* une modulation de la réponse immunitaire cellulaire comparable à celle observée après PUVAthérapie *in vivo*. Les deux paramètres principaux qui en modulent les effets thérapeutiques sont la concentration du psoralène dans la poche de leucaphérèse et la dose d'UVA délivrée aux cellules mononucléées. Le 8-MOP est administré par voie orale 2 h avant la séance de photophérèse, ou directement dans la poche de leucaphérèse. La concentration minimale efficace de 8-MOP doit être supérieure à 60 ng/ml. La dose optimale d'UVA doit être comprise entre 1 et 2 J/cm². La dose d'UVA dépend de la source, de la durée d'irradiation et de la valeur de l'hématocrite dans la poche de traitement. En effet, les hématies font écran et diminuent la dose d'UVA délivrée aux lymphocytes et monocytes. Il est donc important que la poche de traitement contienne un minimum d'hématies, ce qui est obtenu par la leucaphérèse en flux discontinu. La durée moyenne de la procédure est de 2 h 1/2. La photochimiothérapie extracorporelle est habituellement réalisée à raison de deux séances en deux jours consécutifs selon une périodicité mensuelle.

B) EFFETS BIOLOGIQUES

Le mécanisme d'action des psoralènes fait intervenir des photoréactions sur des cibles



Fig. 1b : Lentiginose induite par PUVA thérapie : en petites macules



Fig. 2 : Multiples kératoses et mélanome chez un patient traité par une PUVAthérapie intense et prolongée

moléculaires du noyau, du cytoplasme et des membranes des lymphocytes et des monocytes. Une immunomodulation en est vraisemblablement la conséquence. Il existe une potentialisation des effets antitumoraux de la photochimiothérapie extracorporelle par l'administration d'interféron α .

Prolifération cellulaire

Les produits de photo-addition avec l'ADN nucléaire entraînent une désorganisation de la structure de l'ADN à l'origine d'une inhibition de sa réplication. Des mutations et des anomalies de la transcription génique peuvent également survenir. La prolifération des lymphocytes traités est ainsi freinée ou abolie.

Cytokines et effets immunomodulateurs

Sous l'influence de la photochimiothérapie extracorporelle, les leucocytes produisent de grandes quantités de TNF- α , d'IL-1, d'IL-6 et d'IL-12. Le TNF- α pourrait être impliqué dans les effets anti-tumoraux et cytotoxiques. De plus, les monocytes circulants obtenus chez des patients atteints du syndrome de Sézary présentent un profil sécrétatoire des cytokines différent après photochimiothérapie extracorporelle. Cette technique augmente l'expression des molécules HLA de classe I et II à la surface des monocytes, favorisant ainsi la présentation des antigènes et la stimulation immunitaire. La photochimiothérapie extracorporelle induit une réponse suppressive spécifique par la production de lymphocytes CD8+ cytotoxiques dirigés contre les lymphocytes pathologiques. L'induction d'une auto-vaccination anti-idiotypique a été également évoquée. Selon cette hypothèse, la partie idiotype du récepteur des lymphocytes T anormaux

pourrait être modifiée sous l'effet des altérations physico-chimiques induites par la photochimiothérapie extracorporelle. Elle deviendrait alors immunogène et déclencherait une réponse immunitaire par des cellules portant des récepteurs anti-idiotypiques du clone anormal concerné.

c) INDICATIONS CLINIQUES

Lymphomes T

Le syndrome de Sézary est la principale indication de la photochimiothérapie extracorporelle. Des rémissions complètes ont été rapportées. Chez d'autres patients, la qualité de vie a été améliorée et la survie a été allongée. En revanche, l'efficacité de la photochimiothérapie extracorporelle est controversée dans le cadre du traitement des autres lymphomes T cutanés. Les bons résultats rapportés initialement chez certains patients atteints de mycosis fongoïde tumoral n'ont pas été confirmés. Sur un plan global, les facteurs prédictifs d'une bonne réponse sont la présence de cellules de Sézary circulantes et la courte durée d'évolution de la maladie avant le début du traitement.

Maladies auto-immunes et dermatites sévères

La photochimiothérapie extracorporelle peut entraîner une amélioration précoce avec peu d'effets secondaires chez les patients atteints de sclérodermie systémique agressive d'installation récente. L'utilisation de ce traitement dans la sclérodermie systémique reste cependant très controversée. Les manifestations systémiques établies restent en fait inchangées.

L'effet bénéfique de la photochimiothérapie extracorporelle a été suggéré dans diverses dermatoses. Des rapports anecdotiques encouragent les recherches dans les dermatoses bulleuses auto-immunes, le lichen buccal érosif, la dermatite atopique, le lupus érythémateux systémique, la dermatomyosite et la polyarthrite rhumatoïde.

Rejets d'organe et maladie du greffon contre l'hôte

L'intérêt prophylactique et adjuvant de la photochimiothérapie extracorporelle dans le traitement des rejets après greffe cardiaque, pulmonaire ou rénale a été souligné lorsque le rythme des séances est élevé. Cette méthode serait également utile dans le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte chronique et résistante aux traitements habituels. Elle semble améliorer surtout l'atteinte cutanée, bien que des améliorations viscérales aient été rapportées.

D) EFFETS SECONDAIRES

La photochimiothérapie extracorporelle est bien tolérée. Les plus fréquents des effets secondaires sont des nausées faisant suite à la prise orale de 8-MOP. Ces effets peuvent être réduits par la diminution ou le fractionnement de la dose de 8-MOP. Ces effets ne surviennent pas avec l'administration du 8-MOP soluble dans la poche de traitement *ex vivo*. Dans ce cas, le 8-MOP est indétectable dans le sérum après la réinjection. Une hypotension peut survenir lors de la leucaphérèse, surtout chez les patients traités par antihypertenseurs ou diurétiques. Une fièvre peut apparaître dans les 4 à 12 h suivant la réinjection des cellules traitées chez les patients atteints d'un lymphome T cutané. Cet épisode fébrile est parfois associé à une sévérité accrue de l'erythrodermie. La libération des cytokines pyrogènes, TNF- α et IL-6, par les monocytes serait probablement responsable de cette fièvre.

Aucune modification immédiate n'apparaît dans le nombre des lymphocytes circulants et les polynucléaires conservent leurs propriétés. En revanche, une anémie progressive non régénérative peut être induite par l'activation de cellules inhibitrices de l'erythropoïèse. Aucune infection opportuniste n'a été rapportée. La photochimiothérapie extracorporelle n'altère pas la réponse de rappel à la toxine tétanique.

PHOTOTHÉRAPIE DYNAMIQUE

A) PRINCIPE

La photothérapie dynamique combine l'effet de la lumière et d'un chromophore photosensibilisant pour entraîner des modifications biologiques cellulaires de nature létale vis-à-vis d'une néoplasie. La sélectivité de la destruction repose sur la captation préférentielle du chromophore par les cellules anormales. L'activation du chromophore photosensibilisant administré par voie locale ou systémique est obtenue par une source lumineuse de forte puissance dont la longueur d'onde émise correspond à un pic d'absorption du chromophore photosensibilisant. Les sources laser spécifiques sont idéales. Les sources lumineuses cohérentes font appel au laser Argon, au laser à colorants continus ou au laser à vapeur d'or dont le spectre d'émission se situe aux alentours de 630 nm. Les sources incohérentes telles qu'une lampe de projecteur de diapositives font appel au spectre du visible. L'absorption de la lumière entraîne un état d'excitation de cette molécule qui peut perdre ou accepter un électron. Cette réaction photochimique aboutit à la formation d'oxygène singulet et d'autres ERO en

grandes quantités qui ont un effet toxique pour la cellule tumorale et provoquent sa destruction.

Les chromophores photosensibilisants doivent avoir une biodisponibilité suffisante, ne pas être intrinsèquement toxiques et être captés préférentiellement par le tissu tumoral. L'hypervascularisation du tissu tumoral et un pH bas sont généralement considérés comme des facteurs favorisant la pénétration sélective du chromophore. Le composé administré doit être hautement réactif pour l'oxygène et produire une grande quantité d'oxygène singulet. Il doit enfin être photolabile afin d'éviter une accumulation trop importante dans l'organisme.

Les chromophores photosensibilisants sont administrés par les voies systémique ou topique. Les dérivés de l'hématoporphyrine, en particulier l'ester de dihématoporphyrine, sont le plus souvent employés par voie systémique. Le pic maximum d'absorption lumineuse se situe à 400 nm, mais le pouvoir de pénétration de cette longueur d'onde est faible. Une irradiation puissante à 630 nm, qui est une bande mineure d'absorption du chromophore, permet une pénétration tissulaire plus profonde et, donc, une meilleure destruction. La persistance prolongée du photosensibilisant après traitement dans la peau ou le sérum impose une photoprotection très stricte et prolongée pendant 4 à 6 semaines.

D'autres photosensibilisants sont utilisés par voie systémique. Parmi eux, des chlorines ont un spectre d'absorption situé entre 640 et 700 nm. La chlorine 6, dérivé de la chlorophylle, atteint un pic de concentration 2 h après l'injection. Des phtalocyanines (mTHPC) ont une captation plus rapide et plus sélective, ce qui augmente le taux de réponse. Une élimination rapide du produit évite les risques de photosensibilisation prolongée.

Le principal photosensibilisant topique est l'acide δ -5-aminolévulinique (5-ALA). Il s'agit d'un précurseur naturel des porphyrines produites au cours de la synthèse de l'hème qui conduit à l'accumulation tissulaire de protoporphyrine IX. La bande d'absorption principale est située à 410 nm, mais le 5-ALA peut être activé par une irradiation à 630 nm. Cette activation est généralement réalisée 4 à 6 h après application sous occlusion du chromophore sur la peau à la concentration de 10 à 30 % pendant 3 à 5 h. La pénétration intracutanée est faible et la rémanence de l'ordre de 24 h, ce qui limite les risques de photosensibilisation après traitement.

L'oxygène est indispensable au déclenchement de la réaction phototoxique. Sa concentration dans le tissu cible doit être supérieure à 2%

afin de permettre les réactions de photo-oxydation et la production d'oxygène singulet ou d'autres ERO.

b) INDICATIONS CLINIQUES

Photothérapie dynamique systémique

La photothérapie dynamique est utilisée par voie systémique pour le traitement des tumeurs profondes, en particulier certains cancers mammaires, bronchiques, œsophagiens, génito-urinaires et du système nerveux central.

En dermatologie, la photothérapie dynamique a été proposée pour traiter des carcinomes. Les rémissions cliniques apparemment complètes des carcinomes basocellulaires sont fréquentes. Cependant, le taux de récidive peut s'avérer élevé (entre 30 et 65 %) après 6 mois. Les succès thérapeutiques à court terme sont 50% moins bons pour le carcinome spinocellulaire infiltrant.

Les tumeurs cutanées de la maladie de Kaposi et les métastases cutanées de carcinomes mammaires pourraient bénéficier d'un traitement par photothérapie dynamique de type systémique. Les mélanomes cutanés sont résistants à la photothérapie dynamique alors que la majorité des mélanomes de l'uvée bénéficiaient d'une rémission complète à un an.

Photothérapie dynamique topique

La régression complète des carcinomes basocellulaires et spinocellulaires par photothérapie dynamique topique avec le 5-ALA est incertaine. Le caractère superficiel et de petite étendue du néoplasme est un caractère prédictif de bons résultats (14-18). Les chances de guérison induites par cette méthode diminuent nettement lorsque la lésion mesure plus de 1 mm d'épaisseur. Les récidives sont fréquentes. Ces résultats décevants s'expliquent en partie par la discordance anatomo-clinique. En effet, près de la moitié des lésions cliniquement guéries renferment encore des boyaux tumoraux intradermiques décelables à l'examen histologique. Les kératoses actiniques et la maladie de Bowen bénéficient d'un taux de guérison de 70 à 90 %. Des lésions superficielles de mycosis fongoïde peuvent s'effacer transitoirement. La photothérapie dynamique topique est inefficace contre le mélanome et des métastases cutanées de carcinomes.

Le schéma optimal n'est pas encore clairement défini. L'utilisation d'adjvant comme le diméthylsulfoxyde (DMSO) ou l'administration concomitante de desféroxamine, qui permettent une meilleure pénétration du 5-ALA, améliorent les résultats cliniques.

c) EFFETS SECONDAIRES

L'effet secondaire le plus important lié à la photothérapie dynamique systémique est le risque de photosensibilisation après le traitement, ce qui nécessite une photoprévention stricte. Ce risque persiste 6 à 8 semaines, se manifestant par un érythème parfois compliqué de lésions bulleuses sévères. Pour accélérer la dégradation du photosensibilisant, les malades ne doivent cependant pas être confinés dans une ambiance sombre, mais ils doivent suivre des conseils de photoprotection stricts tels que l'utilisation d'écrans solaires à très fort indice de protection, une photoprotection vestimentaire ou l'abstention des expositions solaires. Des céphalées et des troubles digestifs à type de nausées ou de vomissements sont des éventualités. Des douleurs et des zones de nécroses cutanées sont possibles. La photothérapie dynamique systémique est enfin contre-indiquée en cas de porphyrie, de maladie hépatique ou rénale grave et au cours d'un traitement par doxorubicine. De même, la zone traitée par photochimiothérapie dynamique ne doit pas être le siège d'une radiothérapie.

Les effets secondaires de la photothérapie dynamique topique sont peu nombreux. L'application de 5-ALA ne modifie pas le taux des hématies. Une très discrète élévation transitoire des porphyrines dans le plasma et les érythrocytes se normalise en 24 h. Le risque de photosensibilisation après traitement est nul. Dans les heures qui suivent l'irradiation, certains malades signalent un prurit voire une sensation de brûlure ou de douleur sur la zone traitée. Ces effets secondaires peuvent être contrôlés par l'utilisation préventive d'un anesthésique topique. L'allergie de contact au 5-ALA est exceptionnellement rare. Le risque carcinogène à long terme n'est pas connu.

RÉFÉRENCES

1. el-Ghorr AA, Norval M.— Biological effects of narrow-band (311 nm TL01) UVB irradiation : a review. *J Photochem Photobiol B*, 1997, **38**, 99-106.
2. Cameron H, Yule S, Moseley H et al.— Taking treatment to the patient : development of a home TL01 ultraviolet phototherapy service. *Br J Dermatol*, 2002, **147**, 957-965.
3. Cameron H, Dawe RS, Yules S, et al.— A randomized, observer-blind trial of twice daily vs three times weekly narrow-band ultraviolet B phototherapy for chronic plaque type psoriasis. *Br J Dermatol*, 2002, **147**, 973-978.
4. Dawe RS.— A quantitative review of studies comparing the efficacy of narrow-band broad band UVB for psoriasis. *Br J Dermatol*, 2003, **149**, 669-672.
5. Markham T, Rogers S, Collins P.— Narrow-band UVB (TL01) phototherapy vs oral 8-methoxysoralen-UVA for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol*, 2003, **139**, 325-328.

6. Snellman E, Klimenko T, Rantanen T.— Randomized half-side comparison of narrowband UVB and trimethylpsoralen bath plus UVA treatments for psoriasis. *Acta Dermatol Venereol*, 2004, **84**, 132-137.
7. Bisland D, Geroge SA, Gibbs NK et al.— A comparison of narrow band phototherapy (TL-01) and photochemotherapy (PUVA) in the management of polymorphic light eruption. *Br J Dermatol*, 1993, **129**, 708-712.
8. Tan KL.— Phototherapy for neonatal jaundice. *Clin Perinatol*, 1991, **18**, 423-439.
9. Piérard-Franchimont C, Nickels-Read D, Ben Mosbah T, et al.— Early dermatopathological signs related to bath PUVA therapy. *J Pathol*, 1990, **161**, 227-231.
10. Piérard GE, Nikkels A, Arrese Estrada J, et al.— Dermal dendrocytes and photochemotherapy. *Virchows Arch A*, 1991, **418**, 311-314.
11. Nikkels A, Ben Mosbah T, Piérard-Franchimont C, et al.— Comparative morphometry study of eruptive PUVA-induced and chronic sun-induced lentigines of the skin. *Anal Quant Cytol Histol*, 1991, **13**, 23-26.
12. Nijsten TEC, Stern RS.— The increase risk of skin cancer is persistent after discontinuation of psoralen + UVA : a pilot study. *J Invest Dermatol*, 2003, **121**, 252-258.
13. Nijsten TEC, Stern RS.— Oral retinoid use reduces cutaneous squamous cell carcinoma risk in patients with psoriasis treated with psoralen UVA : A nested cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2003, **49**, 644-650.
14. Jeffes EW, McCullough JL, Wunstein GD, et al.— Photodynamic therapy of actinic keratoses with topical aminolevulinic acid hydrochloride and fluorescent blue light. *J Am Acad Dermatol*, 2001, **45**, 96-104.
15. Brown SB.— The role of light in the treatment of non-melanoma skin cancer using methyl aminolevulinate. *J Dermatol Treat*, 2003, **14**, 11-14.
16. Foley P.— Clinical efficacy of methyl aminolevulinate (Metvix*) photodynamic therapy. *J Dermatol Treat*, 2003, **14**, 15-22.
17. Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM, et al.— Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis : results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol*, 2003, **48**, 227-232.
18. Vrouenraets MB, Visser GW, Snow GB et al.— Basic principles, applications in oncology and improved selectivity of photodynamic therapy. *Anticancer Res*, 2003, **23**, 505-522.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège.
E-mail : gerald.pierard@ulg.ac.be