

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2003

THESE N° 139/11

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 112114 8

**TRAITEMENT DES CARCINOMES
BASOCELLULAIRES PAR PHOTOTHERAPIE
DYNAMIQUE TOPIQUE**

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 16 juin 2003

PAR

Franck HERVE

Né le 14 mai 1971 à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur BEDANE	- Président
M. le Professeur BONNETBLANC	- Juge
M. le Professeur CLAVERE	- Juge
M. le Professeur VANDROUX	- Juge
M. le Docteur CHARLES	- Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur LASKAR Marc

Monsieur le Professeur VALLEIX Denis

Monsieur le Professeur COGNE Michel

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS :

ROCHE Doriane

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOIGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (SUR)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S)	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (SUR)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LEGER Jean-Marie (SUR)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (SUR)	NEPHROLOGIE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE
MAUBON Antoine (C.S)	RADIOLOGIE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (SUR)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE

MOULIES Dominique (C.S)
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PARAF François
PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (C.S)
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
STURTZ Franck
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain (C.S)
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)

CHIRURGIE INFANTILE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
ANATOMIE PATHOLOGIQUE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE
INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
MEDECINE INTERNE
REANIMATION MEDICALE
CARDIOLOGIE
MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS :

BUCHON Daniel MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE :

BUISSON Jean-Gabriel MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

ALAIN Sophie
ANTONINI Marie-Thérèse
BOUTEILLE Bernard
CHABLE Hélène
DURAND-FONTANIER Sylvaine
ESCLAIRE Françoise

Bactériologie - virologie - hygiène hospitalière
Explorations Fonctionnelles Physiologiques
Parasitologie - mycologie
Biochimie et génétique moléculaire, chimie des Explorations fonctionnelles
Anatomie
Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de Biologie cellulaire et de la reproduction
Laboratoire d'hématologie
Biochimie et génétique moléculaire, chimie des Explorations fonctionnelles
Bactériologie - virologie - hygiène hospitalière
Anatomie et cytologie pathologiques
Bactériologie - virologie - hygiène hospitalière
Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de Biologie cellulaire et de la reproduction
Rhumatologie
Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de Biologie cellulaire et de la reproduction

JULIA Annie
LAPLAUD Paul
MOUNIER Marcelle
PETIT Barbara
PLOY Marie-Cécile
RONDELAUD Daniel

VERGNE-SALLE Pascale
YARDIN Catherine

A Monsieur le Professeur **Christophe BEDANE**,

Professeur des Universités de Dermatologie,

Médecin des Hôpitaux,

Chef de Service.

Vos enseignements nous guidèrent tout au long de nos études.
Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur **Jean-Marie BONNETBLANC**,

Professeur des Universités de Dermatologie,

Médecin des Hôpitaux.

Votre savoir et votre gentillesse resteront pour nous un exemple.
Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur **Pierre CLAVERE**,

Professeur des Universités de Cancérologie – Radiothérapie,

Praticien Hospitalier,

Chef de Service.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.
Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur **Jean-Claude VANDROUX**,

Professeur des Universités de Biophysique et de Traitement de l'Image,

Biologiste des Hôpitaux,

Chef de Service,

Doyen de la Faculté de Médecine.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.
Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A Monsieur le Docteur **Eric CHARLES**,

Chef de Clinique de Psychiatrie,

Assistant des Hôpitaux.

Tu fus le témoin et l'acteur de tous les moments importants.

Sois assuré de ma sincère amitié.

A mes parents, ma sœur et Christophe.

En témoignage de ma profonde affection.

A mes amis,

Pierre,

Valérie,

Béa,

Olivier,

Patty,

Caroline,

Fred,

Jérôme,

et tous les autres.

A tous ceux qui m'ont aidé,

tout particulièrement Madame Marie-France Labetoulle,
et Sonanda.

« Ce qu'il y a de plus profond dans l'homme c'est la peau. »

Paul Valéry.
Extrait de *L'idée fixe*.

**TRAITEMENT DES CARCINOMES
BASOCELLULAIRES PAR
PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE
TOPIQUE**

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	p 6
INTRODUCTION	p 7
CARCINOMES BASOCELLULAIRES	p 10
I. Epidémiologie, étiologie	p 11
I.1. Fréquence	p 11
I.2. Facteurs prédisposants et précurseurs	p 12
I.2.1. Exposition au rayonnement ultraviolet.....	p 12
I.2.2. Précancéroses épithéliales.....	p 12
I.2.3. Radiations ionisantes et radiothérapie.....	p 12
I.2.4. Traumatismes.....	p 13
I.2.5. Immunodépression.....	p 13
I.2.6. Arsénicisme.....	p 13
I.2.7. Génomatoses et malformations congénitales.....	p 13
I.3. Origine	p 15
II. Clinique	p 15
II.1. Description type	p 15
II.2. Les présentations cliniques sont multiples	p 15
II.3. Localisations	p 16
III. Examen anatomopathologique	p 17
IV. Evolution	p 18
V. Traitement	p 19
V.1. Chirurgie d'exérèse	p 19
V.2. Chirurgie micrographique de Mohs	p 19

V.3. Curetage-électrodessication.....	p 20
V.4. Laser.....	p 20
V.5. Cryochirurgie.....	p 21
V.6. Radiothérapie.....	p 22
V.7. Traitements médicamenteux.....	p 22
V.7.1. Chimiothérapie systémique.....	p 22
V.7.2. Chimiothérapie locale.....	p 22
V.7.3. Interféron.....	p 23
V.7.4. Imiquimod.....	p 23
V.7.5. Tazarotène.....	p 24
V.8. Photothérapie dynamique.....	p 24

PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE EN DERMATOLOGIE..... p 25

I. Généralités..... p 26

I.1. Historique..... p 26

I.2. Principes généraux..... p 28

I.2.1. Sélectivité de la PTD..... p 28

I.2.2. Les différents types de réaction..... p 29

I.2.3. Cibles de la PTD..... p 31

I.2.4. Photodiagnostic..... p 31

II. Photothérapie dynamique par voie systémique..... p 32

III. Photothérapie dynamique par voie topique..... p 34

III.1. Photosensibilisants topiques..... p 34

III.1.1. Acide 5-aminolévulinique (ALA)..... p 34

III.1.2. Les esters de l'ALA..... p 37

III.1.3. Autres photosensibilisants topiques..... p 38

III.2. Les sources lumineuses..... p 38

III.2.1. Rappels..... p 38

III.2.2. Les sources lumineuses en ALA-PTD..... p 41

III.3. Indications	p 43
III.3.1. Carcinomes basocellulaires.....	p 43
III.3.2. Kératoses actiniques.....	p 46
III.3.3. Maladie de Bowen.....	p 46
III.3.4. Carcinomes spinocellulaires.....	p 47
III.3.5. Autres tumeurs malignes cutanées.....	p 47
III.3.6. Dermatoses bénignes.....	p 47
III.4. Tolérance et effets secondaires	p 48
III.5. Contre-indications	p 48
 ESSAI CLINIQUE	 p 49
I. Matériels et méthodes	p 50
I.1. Descriptif de l'étude.....	p 50
I.2. But de l'étude.....	p 51
I.2.1. Hypothèse.....	p 51
I.2.2. Objectifs.....	p 51
I.3. Méthodologie.....	p 51
I.3.1. Patients.....	p 51
I.3.2. Matériel.....	p 53
I.3.3. Déroulement du traitement.....	p 53
I.3.4. Recueil des données.....	p 55
I.4. Analyse des données.....	p 56
I.4.1. Echantillon.....	p 56
I.4.2. Réponse au traitement.....	p 56
II. Résultats	p 58
III. Discussion	p 60
 CONCLUSION	 p 64
 BIBLIOGRAPHIE	 p 66

ANNEXES	p 82
Annexe 1 : stratégie thérapeutique initiale des carcinomes basocellulaires.....	p 83
Annexe 2 : stratégie thérapeutique des carcinomes basocellulaires récurrents.....	p 84
Annexe 3 : diagramme de Jablonski.....	p 85
ABSTRACT	p 86

ABREVIATIONS

ALA : acide 5-aminolévulinique.

ALA-PTD : photothérapie dynamique topique utilisant l'acide 5-aminolévulinique.

DMSO : diméthyl-sulfoxyde.

EDTA : acide éthylènediamine tétra-acétique.

Hp : hématorporphyrine.

HpD : hématorporphyrine dérivée.

mALA : méthylester de l'ALA

Metvix[®]-PTD : photothérapie dynamique topique utilisant le Metvix[®].

mTHPC : méso-tétra (hydroxyphényl) chlorine.

mTPPS : méso-tétra (phényl) porphyrine-sulfate tétrasodique.

Nd : YAG : Grenat d'Yttrium et d'Aluminium dopé au Néodyme.

PpIX : protoporphyrine IX.

PTD : photothérapie dynamique.

UV : ultraviolet.

INTRODUCTION

Les carcinomes basocellulaires sont certainement les cancers les plus souvent rencontrés dans les cabinets médicaux. Cette tendance ne semble pas devoir s'inverser, leur fréquence ayant presque doublé en une décennie dans une population s'exposant de plus en plus au soleil.

Bien que leur pronostic soit habituellement bon avec une mortalité inférieure à 1/1 000 et un risque métastatique inférieur à 1/10 000 [1], l'existence de formes étendues, multiples ou récidivantes, pose parfois des problèmes thérapeutiques difficiles, en particulier lorsque le devenir esthétique est en jeu.

C'est ainsi que la photothérapie dynamique, basée sur l'activation d'un médicament par la lumière, a été remise au goût du jour afin de compléter l'arsenal thérapeutique déjà existant. Cela a été en particulier possible par le développement de photosensibilisants topiques améliorant la tolérance et la facilité d'emploi.

Il convient de différencier la photothérapie dynamique des autres utilisations médicales de la lumière :

- La « photothérapie » englobe tous les traitements par la lumière (ex. : traitement de la dépression saisonnière [2]).
- La « photochimiothérapie » correspond à l'utilisation conjointe d'un médicament avec de la lumière (puvathérapie).
- La « photothérapie dynamique » (ou thérapie photodynamique ou PTD) combine médicament, lumière et présence d'oxygène.

Dans ce travail, après un rappel sur les carcinomes basocellulaires et les traitements les plus communément employés, nous décrivons le principe de la photothérapie dynamique et ses utilisations cliniques en insistant sur son emploi local en cancérologie cutanée.

Nous présenterons ensuite, les résultats d'un essai clinique de phase III réalisé dans une dizaine de centres européens parmi lesquels le Service de Dermatologie du CHU de Limoges. Cette étude avait pour objectif de montrer l'intérêt d'utiliser un nouveau photosensibilisant topique dans le traitement des carcinomes basocellulaires nodulaires.

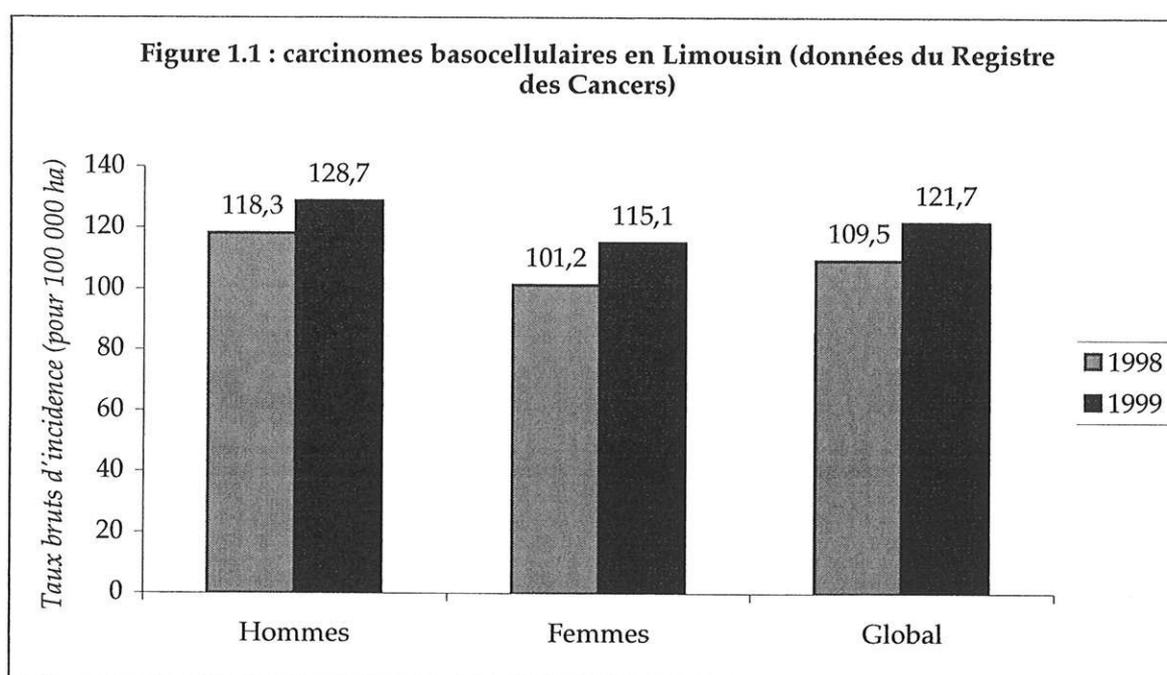
1^{ère} PARTIE

CARCINOMES BASOCELLULAIRES

I. Epidémiologie, étiologie.

I.1. Fréquence.

Les carcinomes basocellulaires sont les plus fréquents de tous les cancers cutanés mais aussi de tous les cancers (15 à 20 %) [3]. Leur fréquence semble s'accroître dans les pays occidentaux [4]. Cela est, en partie, lié à l'augmentation de l'exposition solaire de la population au cours du dernier siècle.



L'incidence varie en fonction de la latitude et du phototype prédominant de la région étudiée [5]. En France, elle est estimée à 70/100 000 [1]. Ce chiffre est plus important en Limousin (figure 1.1) sans doute en raison d'une population vieillissante et rurale plus exposée.

Leur survenue est rare mais possible avant 40 ans [6]. L'incidence des carcinomes basocellulaires augmente à partir de la quarantaine d'environ 10 % par décennie et le risque au cours de la vie est d'environ 30 % [7].

Il n'y a pas de différence de fréquence entre les 2 sexes [8].

I.2. Facteurs prédisposants et précurseurs.

I.2.1. Exposition au rayonnement ultraviolet.

L'exposition solaire cumulée est un facteur de risque certain : le carcinome basocellulaire survient le plus souvent chez des sujets ayant un phototype clair qui, à cause de leur profession ou de leurs loisirs, ont reçu d'importantes doses d'ultraviolets.

Ces sujets présentent alors des modifications cutanées prédominantes aux zones exposées et que l'on qualifie d'*héliodermie* : ridules et rides, peau épaissie par phénomène d'élastose, troubles pigmentaires. Cette *héliodermie* est un marqueur clinique du risque de survenue de carcinomes cutanés.

Les UVB sont responsables de mutations de l'ADN cellulaire. La déficience des systèmes de réparation de ces altérations génétiques peut conduire à la formation de tumeurs.

I.2.2. Précancéroses épithéliales.

Les kératoses actiniques ou solaires sont les lésions précarcinomateuses les plus fréquentes. Elles sont secondaires à l'exposition solaire chronique chez des sujets prédisposés à la peau claire. Cependant la filiation kératose actinique – carcinome basocellulaire reste une éventualité rare.

Des carcinomes basocellulaires peuvent apparaître également sur des lésions de radiodermite ou des cicatrices.

I.2.3. Radiations ionisantes et radiothérapie.

Des carcinomes basocellulaires peuvent apparaître, après des radiothérapies à visée antalgique ou, chez l'enfant, dans le champ d'irradiation d'une maladie de Hodgkin. De même, des carcinomes pagétoïdes multiples et des tumeurs de Pinkus s'observent parfois sur le tronc des sujets ayant eu des radiographies thoraciques répétées.

La radio induction doit faire rechercher systématiquement une instabilité chromosomique.

I.2.4. Traumatismes.

Le nombre de cas publiés est de l'ordre d'une centaine. Ces articles répertorient divers traumatismes responsables : coupures, brûlures, tatouages...

I.2.5. Immunodépression.

Elle favorise les carcinomes basocellulaires qui sont particulièrement fréquents chez les transplantés. On les observe également au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine ou VIH.

I.2.6. Arsénicisme.

L'intoxication chronique à l'arsenic est plus rare depuis que cet agent n'est plus utilisé en thérapeutique et qu'il est moins utilisé comme pesticide.

Elle se caractérise par des troubles pigmentaires, des kératoses palmaires et des carcinomes spino et basocellulaires (pagétoïdes).

I.2.7. Génodermatoses et malformations congénitales.

Syndrome de Gorlin ou nævomatose basocellulaire.

Cette génodermatose se caractérise par l'apparition précoce au cours de la vie de carcinomes basocellulaires développés à partir de lésions hamartomateuses présentes dès l'enfance, baptisées hamartomes basocellulaires.

Ce syndrome comporte aussi des kystes odontogéniques des maxillaires, de petites dépressions kératosiques palmo-plantaires (pits), des anomalies osseuses (spina-bifida occulta, anomalies costales et vertébrales, hypertélorisme), des kystes épidermiques cutanés et des calcifications de la faux du cerveau [9].

Il s'agit d'une génodermatose à transmission autosomique dominante causée par des mutations du gène *patched* localisé en 9q22-3. Ce gène joue un rôle suppresseur de tumeur dans les kératinocytes. Des mutations ont également été démontrées dans les carcinomes basocellulaires sporadiques [10].

Xeroderma pigmentosum.

Cette génodermatose se caractérise par une sensibilité cutanée anormale au rayonnement ultraviolet responsable d'une photosensibilité et du développement précoce d'éphélides (taches de rousseur) puis de lésions carcinomateuses (carcinomes baso et spinocellulaires) ainsi que de kérato-acanthomes et de mélanomes.

Ce syndrome comporte aussi des complications oculaires et parfois des anomalies neurologiques.

Il s'agit d'une maladie génétique à transmission autosomique récessive comprenant 7 groupes hétérogènes dits « de complémentation ». Chacun est caractérisé par des mutations portant sur différents gènes de protéines de réparation de l'ADN [11].

Autres syndromes.

D'autres syndromes plus rares (syndrome de Bazex-Dupré et Christol, syndrome de Muir-Torre, ROMBO syndrome) prédisposent aussi à la survenue des carcinomes basocellulaires.

Hamartome sébacé (ou naevus sébacé de Jadassohn).

Il s'agit d'une lésion hamartomateuse présente dès la naissance, le plus souvent sur le cuir chevelu, réalisant une plaque plus ou moins étendue à surface mamelonnée ou cérébriforme, rose orangée, alopécique. Cette lésion peut se compliquer à l'âge adulte de tumeurs cutanées variées et parfois de carcinomes basocellulaires.

I.3. Origine.

L'origine exacte des cellules tumorales est encore incertaine. Certains auteurs les rapprochent des cellules folliculaires indifférenciées qui se forment lors du cycle pilaire.

II. Clinique.

II.1. Description type.

Au début, il s'agit d'une petite papule translucide ou rosée, recouverte d'un épiderme fin parcouru de télangiectasies superficielles.

Cette papule s'étale progressivement, le centre se déprimant puis s'ulcérant (classique « *ulcus rodens* »). La bordure de cette lésion est dite « perlée », faite de la juxtaposition de papules translucides parfois seulement visibles à la loupe. C'est aussi à la loupe que de fines télangiectasies de surface, caractéristiques, sont habituellement observées ainsi que de petites zones de pigmentation.

II.2. Les présentations cliniques sont multiples.

Le carcinome basocellulaire nodulaire est une tumeur ferme, bien limitée, translucide, recouverte de fines télangiectasies. Il peut simuler une lésion kystique.

Le carcinome basocellulaire superficiel (plan cicatriciel) est ainsi dénommé car il s'étend superficiellement et de façon centrifuge en régressant dans sa partie centrale sur un mode cicatriciel. Le centre est souvent blanchâtre et atrophique, entouré d'une fine bordure surélevée plus ou moins perlée.

Les carcinomes basocellulaires pagétoïdes se développent également de façon superficielle et centrifuge. Ils se différencient de la forme précédente par l'absence de régression cicatricielle centrale, formant des plaques érythémateuses et croûteuses à bord net. Ils s'observent habituellement sur la face postérieure du tronc et peuvent être multiples.

Le carcinome basocellulaire sclérodermiforme est ainsi dénommé car une fibrose dense du stroma lui donne plus un aspect de plaque indurée que de tumeur. La surface est souvent lisse, blanchâtre, « ivoire ». Les limites exactes de la lésion sont difficiles à définir avec précision. Sa présentation trompeuse est responsable d'une reconnaissance souvent tardive, à un stade évolué. Il est aussi volontiers récidivant.

Les formes pigmentées (ou tatouées) peuvent en imposer pour des tumeurs pigmentaires du fait de leur contenu riche en mélanine. La distinction avec une lésion bénigne (kératose séborrhéique pigmentée) ou maligne (mélanome) n'est pas toujours possible cliniquement.

Le carcinome basocellulaire végétant se présente sous une forme bourgeonnante et ulcérée, simulant volontiers un carcinome spinocellulaire.

Le carcinome basocellulaire térébrant se caractérise par une extension en profondeur destructrice, pouvant atteindre le muscle et l'os sous-jacent. Histologiquement, il appartient souvent à la variété dite métatypique.

La tumeur de Pinkus est classiquement une tumeur ferme, exophytique, sessile, siégeant dans la région dorsolombaire.

II.3. Localisations.

La plupart des carcinomes basocellulaires se situent sur l'extrémité céphalique : 75 % de ces tumeurs sont localisées au-dessus d'une ligne allant du lobule de l'oreille à la commissure labiale. Ces régions peuvent poser des problèmes thérapeutiques en raison des reliefs et des limites anatomiques qui s'imposent à l'opérateur.

Bien que survenant avec prédilection sur les zones exposées à la lumière solaire, leur topographie n'est pas toujours corrélée à l'exposition maximale aux ultraviolets. Il existe des zones de prédilection qui sont les canthus internes, les paupières, la région rétro auriculaire, les sillons périnarinaux alors que le dos des mains et les avant-bras sont plus rarement atteints. La localisation sur les paumes et les plantes est exceptionnelle et ils épargnent toujours les muqueuses.

A noter, dans 2 % des cas, l'existence de carcinomes basocellulaires des jambes (surtout chez la femme) et dans une plus faible proportion, de localisations génitales (0,2 %).

Au cours de l'arsénicisme, les lésions sont toujours multiples et prédominent sur le tronc.

Les carcinomes basocellulaires sclérodermiformes siègent surtout sur le visage alors que les formes pagétoïdes sont rencontrées essentiellement sur le buste.

III. Examen anatomopathologique.

Il permet de faire le diagnostic avec certitude.

Les cellules tumorales ont un cytoplasme clair de petite taille, mal délimité et un noyau arrondi ou ovalaire très basophile. Elles sont groupées en boyaux denses, très basophiles, à limites nettes, arrondis ou irréguliers, plus ou moins anastomosés entre eux. En périphérie, la disposition des cellules est palissadique ; au centre de ces boyaux, elles n'ont pas d'orientation particulière. Ces amas cellulaires peuvent venir au contact de l'épiderme qui est parfois ulcéré ou de la gaine épithéliale externe d'un follicule pileux. Des variantes architecturales adénoïdes ou pseudo kystiques, ou kératinisantes peuvent s'observer.

Autour de la tumeur se constitue une stroma réaction inflammatoire comprenant des fibrocytes, des plasmocytes et des lymphocytes (en moyenne 10 % de lymphocytes B et 90 % de lymphocytes T en majorité CD4).

IV. Evolution.

Habituellement la tumeur progresse lentement, par extension périphérique, souvent sur plusieurs années.

Après traitement, une surveillance régulière est nécessaire, en raison du risque de rechute mais aussi de deuxième localisation.

En fonction du risque de récurrence, Sei [12] classe les carcinomes basocellulaires en quatre groupes :

- Risques très faibles : formes pagétoïdes et planes cicatricielles de taille indifférente, volontiers situées sur le tronc.
- Risques faibles : formes nodulaires de moins de 6 mm de diamètre, non localisées dans une zone à risque¹.
- Risques moyens : formes nodulaires de moins de 6 mm de diamètre dans une zone à risque ou tumeurs de 6 à 20 mm de diamètre de siège indifférent.
- Risques élevés : tumeurs de plus de 20 mm de diamètre ou les types ulcérés, infiltrants, sclérodermiformes et les tumeurs récidivantes.

Les carcinomes basocellulaires récurrents sont difficiles à reconnaître précocement car ils siègent souvent au sein de zones cicatricielles remaniées par le traitement initial. Le traitement de ces formes récidivantes est difficile et le taux de deuxième récurrence est alors très élevé (près de 50 % des cas).

La survenue de métastases ganglionnaires ou viscérales est une complication exceptionnelle (estimée à moins de 1/10 000). Elles apparaissent plutôt en cas de carcinomes basocellulaires négligés, volumineux, ulcérés, localement invasifs et récidivants.

¹ *Sillons périnarinaires, angles naso-orbitaires, régions rétro-auriculaires et plus généralement le nez, le front, le cuir chevelu, les paupières et les oreilles.*

V. Traitements (annexes 1 et 2).

Le traitement doit être curatif tout en permettant un résultat aussi esthétique que possible.

V.1. Chirurgie d'exérèse.

La chirurgie classique est largement utilisée car c'est une technique simple permettant l'analyse histologique de la pièce opératoire et de ses bords. Dans la plupart des cas, une marge latérale de 4 mm est nécessaire et suffisante pour traiter les tumeurs de moins de 2 cm. Wolf et al. [13] ont étudié les pourcentages d'exérèses complètes sur 117 carcinomes basocellulaires de 4 à 30 mm de diamètre en fonction des limites de l'excision chirurgicale. Ce pourcentage augmente avec la taille de la marge, passant de 5 % d'exérèses complètes pour 1 mm à 95 % pour 4 mm. En profondeur, la section chirurgicale doit aller jusqu'au pannicule graisseux, ou au plus près du périchondre, du périoste ou de la galéa. La rançon cicatricielle est le plus souvent acceptable.

Cette méthode se pratique sous anesthésie locale ; elle est donc contre-indiquée en cas d'allergie aux anesthésiques locaux. Elle nécessite également des précautions particulières chez les sujets prenant des anticoagulants.

Le geste initial peut être insuffisant si la tumeur est multicentrique, sclérodermiforme (82 % d'exérèses histologiquement complètes avec une marge de 5 mm) [14], mal limitée cliniquement ou s'il s'agit d'une récurrence. La fréquence des récurrences après une première excision est de 5 % en moyenne [1, 15].

Les complications sont surtout la surinfection ou la mauvaise cicatrisation.

V.2. Chirurgie micrographique de Mohs.

La chirurgie micrographique de Mohs [16] consiste en une excision chirurgicale avec analyse anatomopathologique immédiate de toute la périphérie tumorale. En fonction du résultat de cet examen histologique, le chirurgien multiplie les recoups de proche en proche jusqu'à l'obtention d'un tissu totalement sain.

Cette technique, longue et onéreuse, est surtout utilisée pour les carcinomes basocellulaires infiltrants, multicentriques, et les récidives.

Très pratiquée aux États-Unis, elle est assez peu répandue en France [17, 18]. Il s'agit pourtant d'une méthode très efficace avec 99 % de taux de guérisons à 5 ans [14, 19]. Pour les tumeurs récidivantes traitées par cette technique, le taux de récurrences est moins bon (5,6 %), mais reste inférieur aux résultats obtenus avec d'autres procédés (17,4 % pour la chirurgie simple, 40 % pour l'électrocoagulation curetage, 9,8 % pour la radiothérapie) [20].

V.3. Curetage-électrodessication.

Cette technique peu invasive consiste, après anesthésie locale, à enlever la lésion avec une curette tranchante. Le curetage est suivi d'une électrocoagulation de la cavité d'évidement, suivie d'un second curetage et d'une seconde électrodessication à visée surtout hémostatique.

Le taux global de récidives à 5 ans est de 26 % [21]. Mais ce chiffre peut chuter à 3 % si cette méthode est utilisée à bon escient [22, 23].

Telfer et al. [14] la réserve à des petits carcinomes basocellulaires primitifs n'ayant pas de critères histologiques de mauvais pronostic et dans des localisations qui ne sont pas à risque.

V.4. Laser.

Cette technique consiste, sous anesthésie locale, à vaporiser le carcinome en utilisant un laser Nd : YAG ou un laser CO₂ [24]. Les auteurs [25, 26] préconisent 3 passages de laser CO₂ (500 mJ, 2-4 W) ou d'aller jusqu'au derme profond pour éradiquer la tumeur.

Ce sont les formes superficielles qui se prêtent le mieux à ce type de traitement. Une étude récente sur 51 carcinomes basocellulaires pagétoïdes, nodulaires ou sclérodermiformes a ainsi montré, analyses histologiques post-

thérapeutiques à l'appui, que le traitement par laser CO₂ était surtout efficace sur les formes pagétoïdes [25].

Une publication plus ancienne trouve 3,7 % de récurrences à 6 ans sur 27 carcinomes des bords palpébraux traités par ce même type de laser [27].

V.5. Cryochirurgie.

Elle consiste à l'application d'azote liquide, sous anesthésie locale, par l'intermédiaire d'une cryode dont la taille est fixée par le diamètre de la tumeur avec une marge de sécurité de 3 à 5 mm. Le contrôle de la profondeur et de la température de congélation est effectué par impédancemétrie (une impédance de 500 kilo-ohms correspondant à une cristallisation intracellulaire totale) [28].

Cette technique s'adresse surtout aux carcinomes basocellulaires bien limités et d'épaisseur réduite. C'est une méthode peu invasive, particulièrement indiquée chez les sujets âgés ou chez les malades sous anticoagulants.

Elle laisse souvent une cicatrice dépigmentée mais se complique parfois de troubles de la cicatrisation plus gênants (cicatrices rétractiles des paupières, nécrose cartilagineuse...). On peut également lui reprocher l'absence de contrôle histologique.

Le taux de rémissions est de 94,5 % à 3 ans et de 91,5 % à 5 ans dans une étude française récente portant sur 395 carcinomes basocellulaires incluant 358 malades [29]. Ces résultats rejoignent ceux de Zacarian [30] qui a la plus importante série publiée.

D'une manière générale, les auteurs s'accordent à dire que la grande taille tumorale, les localisations à risque et le type sclérodermiforme sont des facteurs de mauvais pronostic et augmentent le taux de récurrences [14, 31].

V.6. Radiothérapie.

Cette technique donne des résultats carcinologiques satisfaisants. Seegenschmiedt et al. [32] ont récemment traité 127 carcinomes basocellulaires essentiellement situés sur la face, avec une radiothérapie fractionnée et des doses totales de 25 à 60 grays. Le suivi à 20 mois montre un taux de récurrences de 2 %. Un article plus ancien donne un chiffre de 4 % de rechutes à 2 ans [33]. Les résultats des études sur les récurrences tumorales à 5 ans vont de 7,4 % à 9,7 % [21, 34, 35].

La radiothérapie est cependant peu utilisée à cause de complications locales assez fréquentes : radiodermites, rétractions palpébrales ou cataractes dans le cas de tumeurs péri-oculaires, radionécroses, carcinomes radio-induits.

Elle est donc souvent indiquée en cas de refus ou de contre-indication chirurgicale. Elle est déconseillée dans la naéviomatose basocellulaire, les carcinomes térébrants avec métatypie histologique et, pour certains auteurs, dans les carcinomes sclérodermiformes [1].

En général, on utilise la radiothérapie superficielle pour des petits carcinomes de moins de 15 mm de diamètre, et l'électronthérapie pour les carcinomes plus infiltrants [36].

V.7. Traitements médicamenteux.

V.7.1. Chimiothérapie systémique.

La chimiothérapie systémique à base de cisplatine est réservée aux formes avancées ou aux rares cas de carcinomes basocellulaires métastatiques [37]. Malgré le traitement, le pronostic de ces patients reste sombre.

V.7.2. Chimiothérapie locale.

La chimiothérapie de contact utilise une préparation à base de 5-fluorouracile en application locale ou en injection intralésionnelle. Cette technique est toutefois peu usitée dans cette indication.

V.7.3. Interféron.

Les injections intralésionnelles d' α 2-interféron s'utilisent à la posologie de $1,5 \cdot 10^6$ UI par injection pour les carcinomes de moins de 2 cm^2 et de $3 \cdot 10^6$ UI par injection pour les carcinomes de 2 à 12 cm^2 , trois fois par semaine pendant 3 à 8 semaines [1].

Des effets secondaires à type de fièvre, céphalées ou nausées peuvent se rencontrer.

L'amélioration initiale est souvent prometteuse. Ainsi Greenway et al. [38] en 1986 ont publié 100 % de bons résultats sur 8 carcinomes basocellulaires traités par une dose totale de $13,5 \cdot 10^6$ UI d' α 2b-interféron. Depuis, d'autres études ont retrouvé des taux de guérisons à moyen terme variant de 67,1 % à 81 % [39, 40], ce qui est inférieur aux données de la chirurgie.

Malgré son coût, cette technique peut être utile dans certaines formes inopérables. Elle n'est pas appropriée à des carcinomes à haut risque comme le montre l'étude de Stenquist et al. avec seulement 27 % de guérisons concernant des carcinomes sclérodermiformes ou récidivants [41].

V.7.4. Imiquimod.

L'imiquimod (Aldara[®]) est un modificateur de la réponse immunitaire induisant la production d'interféron α et d'autres cytokines. Il est actuellement commercialisé pour le traitement des condylomes ano-génitaux de l'adulte sous la forme d'une crème dosée à 5 %.

Les résultats des premières études dans le traitement des carcinomes basocellulaires superficiels sont encourageants avec 100 % de rémissions complètes à la dose de deux applications par jour pendant 6 à 16 semaines [42, 43]. Ces travaux doivent être poursuivis afin d'évaluer l'efficacité au long cours de ce traitement et d'en adapter la posologie [44].

Les effets secondaires sont surtout locaux (prurit, sensation de brûlure, érythème, ...). Certains patients se plaignent également de réactions systémiques (céphalées, nausées, myalgies, ...).

V.7.5. Tazarotène.

Le tazarotène (Zorac®) est un rétinoïde acétylénique commercialisé sous forme de gel à 0,05 ou 0,1 % pour le traitement des plaques de psoriasis vulgaire.

Une étude a utilisé la forme gel à 0,1 % sur 30 carcinomes basocellulaires nodulaires ou superficiels à la posologie d'une application par jour pendant 8 mois [45]. Il y a eu 53 % de réussites cliniques avec seulement 16 % de réussites histologiques. Ces résultats sont donc peu concluants pour l'instant.

V.8. Photothérapie dynamique.

Elle fera l'objet de la deuxième partie de ce travail.

2^{ème} PARTIE

**PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE EN
DERMATOLOGIE**

I. Généralités.

La thérapie photodynamique est une technique en deux étapes qui utilise l'effet combiné d'une lumière et d'un médicament induisant une destruction localisée et sélective des tissus.

Dans un premier temps, le médicament (photosensibilisant) administré par voie intraveineuse, oralement ou de façon topique, va être retenu préférentiellement dans les tissus à indice mitotique élevé. Ces médicaments ne sont pas toxiques par eux-mêmes, mais sont activés (c'est la deuxième étape) par la lumière et entraînent des modifications biologiques dans les cellules aboutissant à la réponse thérapeutique.

Cette méthode a été initialement développée pour le traitement de tumeurs viscérales, puis plus récemment pour le traitement des tumeurs cutanées en particulier les carcinomes.

I.1. Historique.

Le principe de l'utilisation de la lumière à des fins thérapeutiques, et l'activation d'un colorant photosensible ne sont pas nouveaux. Déjà dans les civilisations anciennes, la photochimiothérapie était pratiquée. Il est rapporté l'utilisation en Inde d'extraits de *Psoralea corylifolia* (contenant des furocoumarines) dans le traitement du vitiligo par la lumière solaire.

Au début du XX^{ème} siècle, la réponse cytotoxique des photosensibilisants commence à susciter l'intérêt et Raab décrit la destruction de paramécies après une interaction photochimique entre la lumière et l'acridine orange.

En 1903, Von Tappeiner et Jesionek sont probablement les premiers à utiliser la PTD en oncologie, et introduisent le terme de thérapie photodynamique pour la destruction oxygène dépendante des tissus après irradiation lumineuse. Von Tappeiner fut le premier à tenter la thérapie photodynamique sur des tumeurs de la peau avec une solution d'éosine à 5 % en application topique. Il obtint une régression

d'un carcinome spinocellulaire du visage avec un bon résultat esthétique chez une femme de 70 ans.

Depuis 1913, des porphyrines comme l'hématoporphyrine (Hp) ont été administrées de façon systémique et ont montré une bonne captation dans différentes tumeurs avec un effet photodynamique suffisant après irradiation. En 1913, Meyer-Betz s'injecta lui-même de l'hématoporphyrine et fut le premier à décrire la photosensibilisation cutanée résultante avec des oedèmes sévères de la peau et des érythèmes. Cependant, la synthèse par Schwartz dans les années 1950 de l'hématoporphyrine dérivée (HpD), un mélange complexe de porphyrines ayant des propriétés de localisation tumorale, peut être considérée comme le commencement de la PTD moderne [46]. Au début des années soixante, Lipson et ses collaborateurs ont démontré que des tumeurs de rat pouvaient être détectées par fluorescence suite à une administration systémique d'HpD et à une irradiation dans l'ultraviolet. Cependant, la forte photosensibilisation induite par ce traitement était un effet secondaire trop important dans le cadre d'un but diagnostique.

Dans les années qui suivirent, des études expérimentales et cliniques pilotes ont évalué l'hématoporphyrine et l'HpD pour le diagnostic et le traitement des tumeurs malignes [47]. Un intérêt nouveau et plus répandu pour l'application thérapeutique de la PTD démarra dans les années soixante-dix avec les expériences de Dougherty dont les études concernant des séries de patients atteints de cancer et traités par cette technique sont apparues à partir de 1978 [48]. Depuis, la PTD a été l'objet de nombreuses études précliniques et cliniques en tant que nouvelle modalité de traitement en oncologie.

Plus récemment, l'administration du photosensibilisant par voie topique a donné un essor nouveau à l'utilisation de la PTD en cancérologie cutanée. Kennedy et al. furent les premiers à en décrire les modalités en 1990 [49].

I.2. Principes généraux.

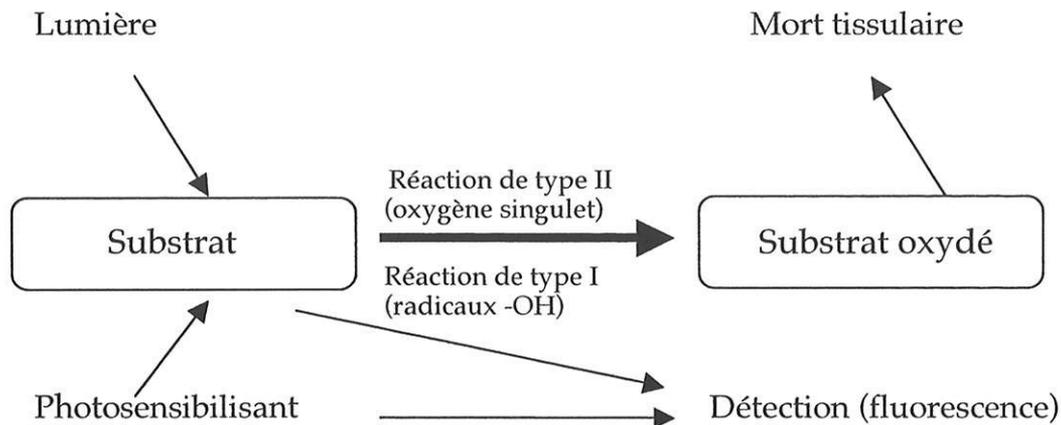


Figure 2.1 : mode d'action de la thérapie photodynamique.

La thérapie photodynamique est basée sur l'accumulation sélective d'un photosensibilisant dans les lésions à traiter. Après un certain laps de temps, cette zone est irradiée par une longueur d'onde spécifique (adaptée à la longueur d'onde d'absorption du photosensibilisant) ce qui entraîne des réactions photochimiques entre le photosensibilisant et les tissus. La présence d'oxygène dans le milieu joue un rôle crucial dans la phototoxicité.

L'accumulation préférentielle du photosensibilisant dans certains tissus permet également de faire de la détection par fluorescence.

I.2.1. Sélectivité de la PTD.

La PTD est souvent décrite comme doublement sélective.

Le premier mécanisme de sélectivité vient du photosensibilisant lui-même. La plupart des photosensibilisants sont captés préférentiellement par certains tissus, particulièrement les tissus néoplasiques. Les mécanismes de ce captage sont encore mal connus. L'hypervascularisation du tissu tumoral et un pH bas sont généralement considérés comme des facteurs favorisant cette pénétration sélective. De plus, l'élimination du photosensibilisant est souvent plus lente dans les tissus cancéreux [50]. L'utilisation d'une forme topique permet également de cibler au mieux les lésions dermatologiques.

Un second niveau de sélectivité provient de la lumière qui est délivrée uniquement dans la région à traiter, limitant ainsi l'activation de la drogue à cette zone.

En théorie, cette double sélectivité confère à la PTD une marge de sûreté importante par rapport aux autres traitements locaux comme les radiations ionisantes et la destruction thermique des tissus, beaucoup moins sélective.

I.2.2. Les différents types de réaction [51].

Après absorption d'un photon, le photosensibilisant initialement dans son état fondamental singulet est porté dans un état électronique singulet excité. Cet état présente une durée de vie très courte (annexe 3).

Deux processus peuvent alors entrer en compétition :

- Soit le photosensibilisant se désexcite rapidement en émettant de la fluorescence et retombe dans son état initial.
- Soit le photosensibilisant, après conversion intersystème, passe dans un état électronique triplet excité. La durée de vie de cet état étant plus longue, un transfert d'énergie peut se produire.

Nous ne détaillerons ici que cette seconde étape qui est responsable de la destruction des tissus.

A partir de cet état triplet, il peut survenir deux mécanismes d'oxydations : le mécanisme de type I avec production de radicaux libres et le mécanisme de type II avec production d'oxygène singulet.

La réaction de type I est une réaction directe qui implique un transfert d'électron ou d'hydrogène entre le photosensibilisant à l'état triplet excité et une molécule voisine, par exemple un lipide membranaire. Le radical résultant peut réagir avec l'oxygène pour générer un ion superoxyde, peroxyde ou un radical hydroxyle, à l'origine de réactions radicalaires en chaîne.

La réaction de type II implique un transfert d'énergie du photosensibilisant triplet vers l'oxygène moléculaire dans son état fondamental pour générer de l'oxygène singulet ($^1\text{O}_2$), une forme non radicalaire mais hautement réactive de l'oxygène [52]. L'interaction de l'oxygène singulet avec les cibles intracellulaires conduit à des dommages irréversibles aboutissant à la destruction des tissus.

En réalité, la réaction de type I joue un rôle mineur en PTD en raison de la compétition entre les substrats et l'oxygène et de la forte réactivité de l'oxygène singulet avec différentes biomolécules [53].

L'oxygène est indispensable au déclenchement de la réaction phototoxique. Si la concentration en oxygène moléculaire dans les tissus est inférieure à 2 %, la PTD est inefficace [54].

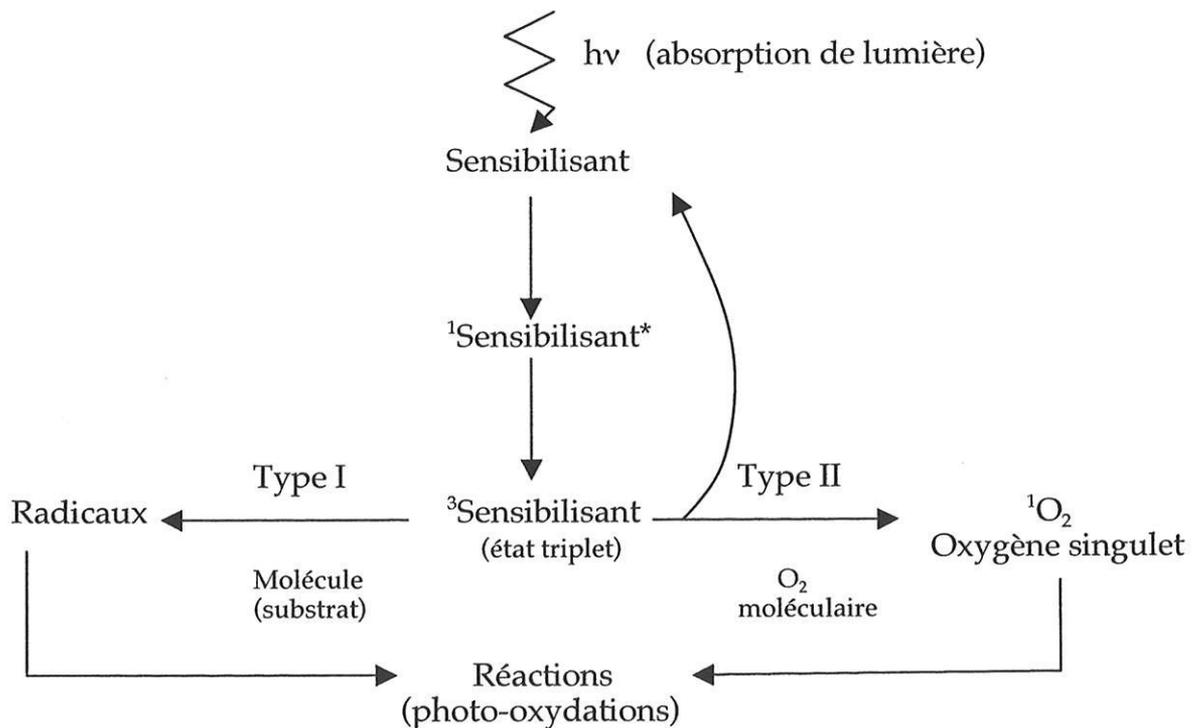


Figure 2.2 : les différents types de réactions photochimiques.

h : constante de Planck.

ν : fréquence.

I.2.3. Cibles de la PTD.

L'oxygène singulet est responsable de dommages aux niveaux des membranes des cellules et des organites cytoplasmiques (mitochondries, lysosomes, réticulum endoplasmique) [55]. Ces atteintes sont le résultat de l'oxydation des lipides et du cross-linking des acides aminés, inactivant les systèmes enzymatiques et affectant la perméabilité membranaire. Cela aboutit à la lyse cellulaire. La PTD engendre également des mécanismes d'apoptose jouant un rôle important dans la mort tissulaire.

Les dégâts nucléaires ne semblent pas être un facteur essentiel de la cytotoxicité induite par la PTD qui aurait, par conséquent, un faible potentiel carcinogène [51].

Les dégâts vasculaires générés par la PTD sont controversés [56]. Pour certains auteurs, elle serait responsable d'une dégradation des fonctions des cellules endothéliales aboutissant à une sténose et à une ischémie secondaire. Toutefois, les effets circulatoires lors de l'utilisation d'un photosensibilisant topique semblent négligeables, comme le suggère une étude mesurant la perfusion des sites traités [57].

L'ensemble de ces mécanismes est à l'origine de phénomènes inflammatoires et immunitaires contribuant à la destruction tissulaire.

I.2.4. Photodiagnostic.

Nous avons vu précédemment que le photosensibilisant après absorption d'un rayonnement d'une certaine longueur d'onde pouvait se désexciter en émettant de la fluorescence.

Du fait de l'accumulation sélective du produit dans les lésions néoplasiques et les tissus inflammatoires, ce phénomène peut être utilisé à des fins diagnostiques. Il est ainsi possible, de façon non invasive, de détecter les tumeurs et leurs marges, et de pronostiquer puis d'évaluer les résultats du traitement.

II. Photothérapie dynamique par voie systémique.

Elle a été utilisée préférentiellement dans les cancers des voies aérodigestives supérieures, les tumeurs cérébrales, les cancers du poumon et les tumeurs superficielles de la vessie. Ainsi le Photofrin® (un mélange de porphyrines) est autorisé en France depuis avril 1996 comme une alternative thérapeutique des néoplasies œsophagiennes ayant déjà fait l'objet d'un traitement locorégional et des rechutes des cancers bronchiques non à petites cellules.

En dermatologie, la PTD par voie systémique a été proposée pour le traitement des carcinomes cutanés. Son efficacité dans les carcinomes basocellulaires a été évaluée dans un certain nombre d'études aux résultats contrastés (tableau 2.1).

Références	Photosensibilisants (mg/kg)	Longueur d'onde (nm)	Fluence (J.cm ⁻²)	Patients	Réponses complètes (%)	Suivi (mois)
Dougherty [58]	HpD (5,0)	600 - 700	2 X 120	1	100 %	7
Tse et al. [63]	HpD (3,0)	600 - 700 630	38 -180	3	82,5 %	12-14
Pennington et al. [60]	HpD (5,0)	630	30	6	0 %	6
McCaughan et al. [64]	HpD (3,0) Photofrin® (2,0)	630	20 - 30	7	14,8 %	12
Calzavara et al. [65]	Hp (5,0) HpD (2,5 - 3,0)	600 - 700	25 - 225	?	58,8 %	> 6
Wilson et al. [59]	Photofrin® (1,0)	630	72 -288	37	88 %	20 - 43
Bass et al. [61]	mTHPC (0,1)	652	5 10 15	5	47 % 78 % 86 %	12

Tableau 2.1 : photothérapie dynamique par voie systémique dans le traitement des carcinomes basocellulaires (d'après Calzavara-Pinton et al. [66]).

Le premier à publier des conclusions prometteuses fut Dougherty. Il a obtenu la rémission complète d'une lésion traitée par une injection de 5 mg/kg d'hématoporphyrine dérivée (HpD) suivie de deux irradiations par un arc xénon (600-700 nm ; 120 J.cm⁻²) [58]. L'une des séries les plus importantes est celle de

Wilson et al. [59] portant sur 151 carcinomes basocellulaires chez 37 malades. Ils ont obtenu 88 % de rémissions complètes et 12 % de rémissions partielles. Le suivi de 20 à 43 mois a mis en évidence 18 % de récurrences, plus fréquemment observées en cas de basocellulaires sclérodermiformes ou de localisation nasale. Cependant, pour Pennington et al. sur une série de 21 lésions, les rechutes après traitement par PTD sont constantes avec 6 mois de recul [60].

Afin d'améliorer l'efficacité et de diminuer la durée de photosensibilisation (responsable de réactions allant du simple érythème à des lésions bulleuses sévères), des photosensibilisants dits de deuxième génération ont été développés. C'est le cas de la méso-tétra (hydroxyphényl) chlorine (mTHPC, Foscan[®]) qui a donné dans une publication récente des résultats encourageants [61] (tableau 2.1). Cette étude met également l'accent sur la nécessaire adéquation entre dose de photosensibilisant et de lumière pouvant, lorsqu'elle n'est pas obtenue, expliquer les mauvais résultats de certaines recherches (tableau 2.1).

La photothérapie par voie systémique est déconseillée en cas de porphyrie, de maladie hépatique ou rénale grave [62].

Elle est surtout indiquée dans les carcinomes basocellulaires multiples, peu pigmentés et de faibles épaisseurs, pour lesquels elle donne des résultats esthétiques satisfaisants.

L'avènement de la PTD par voie topique, aux effets secondaires moindres, semble devoir lui faire de l'ombre.

III. Photothérapie dynamique par voie topique.

III.1. Photosensibilisants topiques.

Un photosensibilisant doit posséder un certain nombre de propriétés pour son utilisation photochimique [67] :

- Une bonne définition chimique (substance pure et simple à reproduire).
- Un rendement quantique élevé en oxygène singulet.
- Une absorption maximale pour la longueur d'onde utilisée.
- Une pénétration suffisante et uniforme dans toute la lésion.
- Un rapport de concentration tissu lésionnel/tissu sain élevé.
- Un minimum d'effets secondaires.

III.1.1. Acide 5-aminolévulinique (ALA).

L'ALA est commercialisé sous la forme d'une poudre blanche de formule chimique $C_5H_9NO_3HCl$ et de poids moléculaire 167,6 g/mol. Il s'agit d'une substance hydrophile, mais de nombreux auteurs l'utilisent sous forme d'une émulsion « huile dans eau » à des concentrations de 10 à 20 % afin d'améliorer sa pénétration cutanée.

En thérapeutique, l'ALA peut être considéré comme une prodrogue car il n'est pas directement le photosensibilisant mais le précurseur d'un élément endogène photo-actif : la protoporphyrine IX (PpIX).

In vivo, l'ALA est le premier élément de la biosynthèse de l'hème dans l'organisme. Dans les conditions physiologiques, la production d'ALA dépend de la concentration d'hème libre qui exerce un rétrocontrôle sur la synthèse de l'ALA synthétase. Les autres enzymes étant en quantité non limitée, l'administration exogène d'ALA permet de contourner ce feedback et d'augmenter la concentration intracellulaire de PpIX secondairement catabolisée dans les 48 heures.

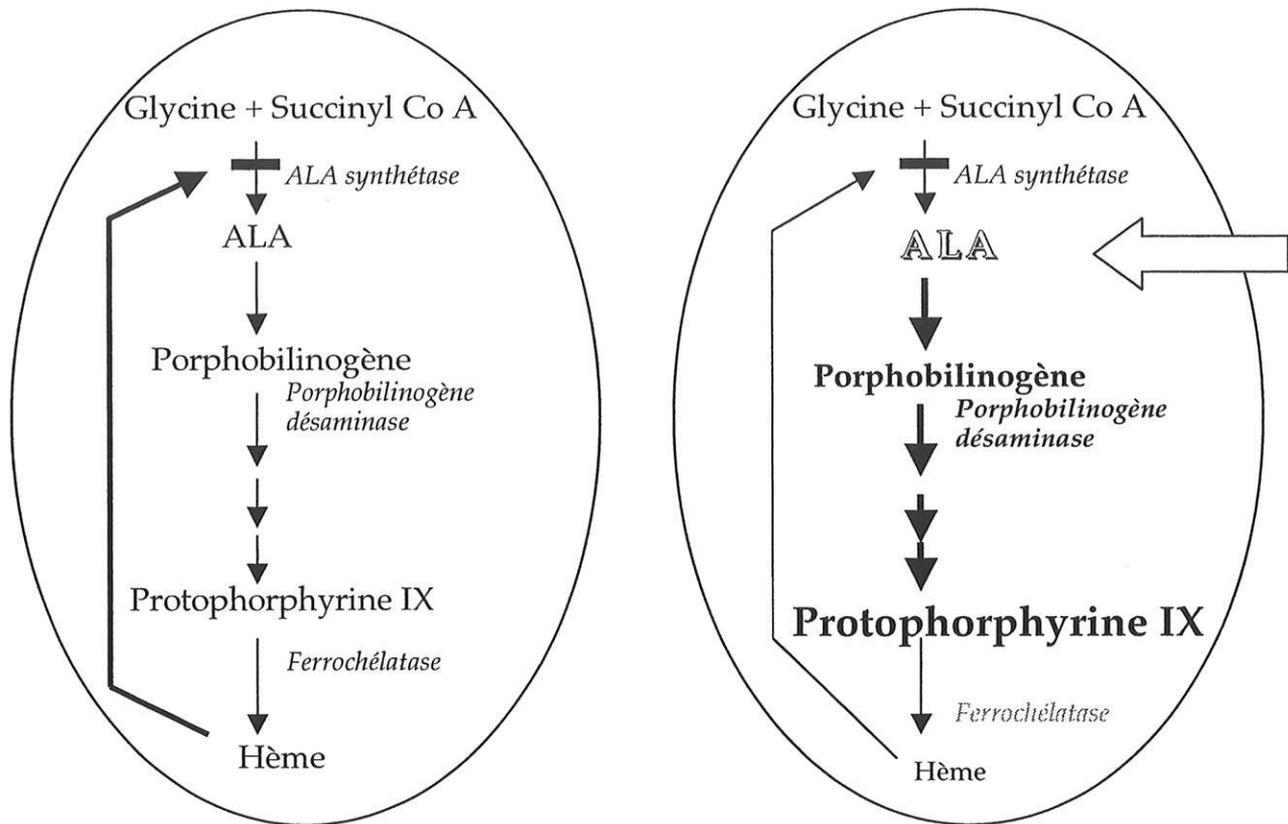


Figure 2.3 : la biosynthèse de l'hème dans les conditions physiologiques et lors de l'ALA-PTD [68].

La proportion de PpIX dans les lésions est plus importante que dans les tissus sains en raison d'une plus grande pénétration d'ALA à travers l'épiderme anormal des tissus néoplasiques² ou inflammatoires et de la modification de certains métabolismes dans les cellules tumorales (diminution de la ferrochélatase [69] et augmentation de la porphobilinogène désaminase).

La fluorescence de la PpIX (rose-rouge) permet de confirmer son accumulation sélective dans les lésions. Ainsi Svanberg et al. ont étudié la fluorescence émise par 94 lésions (55 carcinomes basocellulaires superficiels, 25 carcinomes basocellulaires

² Ce qui est le cas de la majorité des carcinomes basocellulaires superficiels mais pas des formes nodulaires où la surface cutanée est souvent respectée.

nodulaires, 10 maladies de Bowen et 4 lymphomes T cutanés) 4 à 6 heures après l'application topique d'ALA 20 % [70]. Ils ont mis en évidence un rapport tissu tumoral/tissu sain variant de 5/1 pour les lymphomes à 15/1 pour les carcinomes basocellulaires et les maladies de Bowen. Cependant, en raison de l'intense fluorescence de surface de l'épithélium tumoral, un rapport tumeur/derme de 2/1 serait plus proche de la réalité [71].

Le principe de fluorescence a également été utilisé sur les coupes histologiques afin de déterminer la distribution intra-lésionnelle de la PpIX. Szeimies et al. [72] ont retrouvé une fluorescence s'étendant jusqu'aux lobules tumoraux du derme profond 12 heures après une application d'ALA 10 % sur des carcinomes basocellulaires superficiels et nodulaires, alors qu'elle se limitait aux annexes de la peau après 4 heures d'exposition au photosensibilisant. La pénétration dépend donc de la durée d'application mais également du type histologique de la lésion comme l'ont démontré Martin et al. [73]. Dans leur étude portant sur 7 carcinomes basocellulaires superficiels et 9 carcinomes basocellulaires nodulaires, ils ont mis en évidence une fluorescence de l'ensemble de la tumeur, 3 à 18 heures après l'application d'ALA 20 %, dans respectivement 86 % et 44 % des cas.

Plusieurs méthodes ont été proposées afin d'améliorer la pénétration du photosensibilisant : emploi d'une lotion nanocolloïdale d'ALA [74], iontophorèse [75], injection intralésionnelle [76], usage concomitant de diméthyl-sulfoxyde (DMSO) [71], diminution de la masse tumorale par curetage préalable [77]. L'utilisation d'un chélateur du fer (déféroxamine, acide éthylènediamine tétra-acétique ou EDTA) peut également augmenter la concentration intracellulaire de PpIX en diminuant l'activité de la ferrochélatase [78, 79].

Bien que l'ALA représente une avancée significative dans la prise en charge dermatologique des lésions précancéreuses et cancéreuses, plusieurs défauts peuvent lui être reproché :

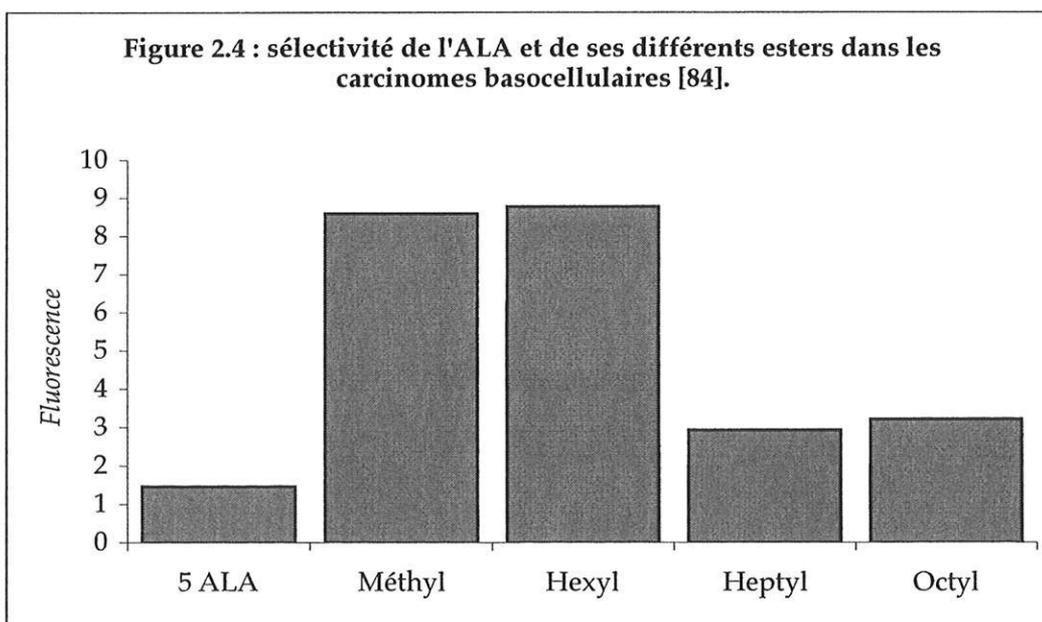
- Il s'agit d'une substance instable, deux molécules pouvant réagir en solution au niveau de leur groupement amine pour former des dérivés cycliques [80].

- Sa faible pénétration diminue son efficacité dans le traitement des carcinomes basocellulaires nodulaires.
- De par sa faible sélectivité, elle est responsable d'accumulation de porphyrine à distance du site d'application que ce soit dans la peau [81] ou certains organes.

III.1.2. Les esters de l'ALA.

L'estérification de l'ALA permet d'obtenir des dérivés lipophiles stables améliorant la pénétration du photosensibilisant à travers l'épiderme et les membranes cellulaires.

Des études pharmacologiques in vivo ont mis en évidence une plus grande phototoxicité de l'hexyl et du pentyl ester par rapport à l'ALA [82, 83].



Ces substances présentent une meilleure sélectivité tumorale (sans doute en raison de mécanismes de pénétration cellulaire spécifiques [85]) tout en diffusant moins dans la peau saine périphérique [86]. Ainsi le dérivé méthyle (mALA) induit une accumulation sélective accrue de PpIX dans les carcinomes basocellulaires (figure 2.4), avec une distribution homogène dans toute l'épaisseur des lésions [87].

Le méthylester de l'ALA est développé par la société PhotoCure (Oslo, Norvège) sous le nom de Metvix®. Il a fait l'objet de plusieurs études cliniques dans le traitement des kératoses actiniques et des carcinomes basocellulaires.

III.1.3. Autres photosensibilisants topiques.

Il s'agit du méso-tétra (phényl) porphyrine-sulfate tétrasodique (mTPPS) et de la méso-tétra (hydroxyphényl) chlorine (mTHPC) dont les effets phototoxiques se manifestent essentiellement par la rupture des lysosomes cytoplasmiques.

Dans une étude portant sur 292 carcinomes basocellulaires superficiels, l'application de mTPPS a permis 93,5 % de rémissions complètes avec 10 % de récurrences à 6 mois [88]. Cependant, son utilisation reste limitée en raison d'une photosensibilisation prolongée et d'une possible toxicité neurologique.

Les résultats obtenus avec la mTHPC [89] dans le traitement des maladies de Bowen et des carcinomes basocellulaires sont par contre décevants (32 et 28 % de rémissions complètes) malgré la possibilité d'utiliser une source lumineuse dont la longueur d'onde permet une meilleure pénétration tissulaire.

III.2. Les sources lumineuses.

III.2.1. Rappels.

Spectre électromagnétique.

La lumière visible est la partie du spectre électromagnétique qui correspond à la sensibilité de l'œil ; ces longueurs d'ondes sont comprises entre 400 et 780 nm environ.

Avant 400 nm se situent les ultraviolets (UV). Ce sont des rayons de courtes longueurs d'ondes et donc porteurs d'une forte énergie. Ils ont été décomposés en trois catégories (UV C, UV B et UV A) selon leurs effets biologiques.

A l'opposé du spectre par rapport à la lumière visible, les rayons infrarouges (780 - 10 000 nm) sont ceux qui atteignent le plus profondément les tissus.

Type de radiation et longueur d'onde	Effets
UV C (100 - 280 nm)	« Rayons abiotiques »
UV B (280 - 315 nm)	Photodommages directs « Coups de soleil »
UV A (315 - 400 nm)	Photosensibilisation
Visible (400 - 780 nm)	Vision Photosynthèse
Infrarouge (780 - 10 000 nm)	Effets caloriques †

Tableau 2.2 : principaux effets des différentes longueurs d'ondes sur les systèmes biologiques.

Interactions lumière – matière.

Les électrons occupent normalement les couches énergétiques les plus basses, l'atome est alors dans son état fondamental. Cependant, les électrons peuvent investir des niveaux d'énergie plus élevés, laissant ainsi les positions inférieures vacantes ou partiellement peuplées. La transition d'un état d'énergie à un autre peut se faire par absorption ou émission de lumière, les atomes passant de leur état fondamental à leur état excité ou inversement.

Le spectre d'absorption électronique des molécules correspond à une interaction entre une radiation électromagnétique qui fournit de l'énergie, et la matière qui transitoirement absorbe cette énergie. Il est nécessaire que les quanta d'énergie associés à la radiation correspondent à une différence entre deux niveaux énergétiques de la molécule irradiée (annexe 3).

Le spectre d'absorption de la protoporphyrine IX est décrit dans la figure 2.5. Bien que la bande principale soit dans le proche UV (bande de Soret entre 360 et 400 nm), il existe quatre bandes secondaires d'amplitude décroissante dans le visible (entre 480 et 650 nm) permettant l'activation de la PpIX par un laser ou une source lumineuse incohérente.

Dosimétrie.

La quantité d'énergie d'un faisceau de photon est exprimée en joules. Le flux énergétique correspond à la quantité d'énergie ramenée à l'unité de temps.

Ce qui nous intéresse plus particulièrement est le flux qui entre en interaction avec la matière. Ainsi la densité surfacique de puissance ou irradiance se définit comme le flux énergétique de l'onde par unité de surface (les effets photochimiques débutent à 50 mW.cm^{-2} et les premiers dommages hyperthermiques apparaissent à 150 mW.cm^{-2} [90]).

Cette dernière mesure peut être cumulée dans le temps pour aboutir à l'énergie totale qui a traversé une surface pendant la durée d'irradiation ; on parle alors de fluence énergétique.

Energie	Joule	J
Flux énergétique	Watt	W
Irradiance	Watt / m ²	W.m ⁻²
Fluence	Joule / m ²	J.m ⁻²

Tableau 2.3 : unités de mesure.

III.2.2. Les sources lumineuses en ALA-PTD.

La lumière utilisée en PTD doit avoir les caractéristiques suivantes :

- Sa zone d'illumination doit être bien délimitée.
- Son spectre doit être défini avec précision.

La plupart des sources lumineuses cherchent à utiliser le pic d'absorption dans le rouge (à 630 nm) de la PpIX afin d'obtenir la meilleure pénétration cutanée possible en particulier dans le traitement des carcinomes [91] (figure 2.5). Cependant, les lumières bleues et vertes donnent de bons résultats dans la prise en charge des kératoses actiniques [92, 93].

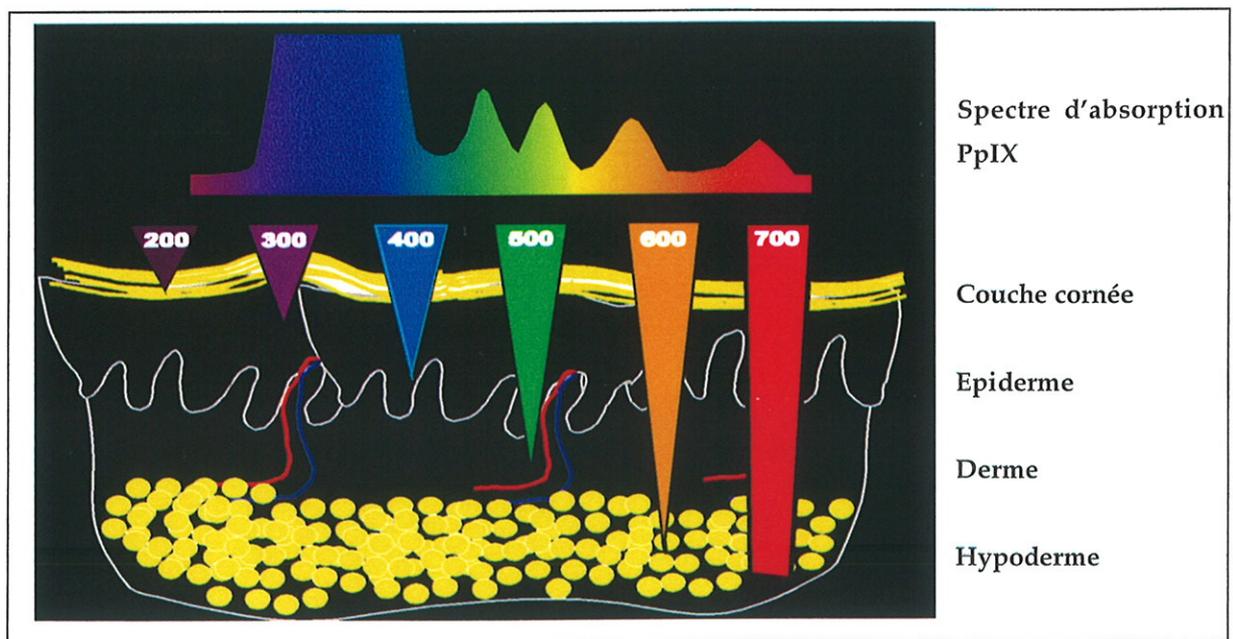


Figure 2.5 : longueurs d'ondes et pénétration cutanée.

- Ses paramètres énergétiques doivent être constants.

Bien qu'il n'existe aucun consensus concernant l'irradiance optimale à utiliser, elle est le plus souvent comprise entre 100 et 200 mW.cm⁻². Pour certains auteurs, des flux surfaciques de puissance plus faibles pourraient être employés avec des résultats similaires [94], voire supérieurs [95]. Une illumination fractionnée augmenterait l'efficacité de la PTD, en permettant la réoxygénation tissulaire [71]. Dans les articles relatifs aux carcinomes cutanés, les fluences appliquées varient entre 54 et 540 J.cm⁻².

Ainsi les sources lumineuses employées peuvent être divisées en deux grandes catégories (tableau 2.4) :

- ⊗ Les sources lumineuses incohérentes ou conventionnelles.
- ⊗ Les sources lumineuses cohérentes ou lasers.

Catégories		Types	Longueur d'onde (nm)	Irradiance (mW.cm ⁻²)	Champ Maximum (cm)
Sources incohérentes	Arc xénon filtré	<i>Paterson PTL</i>	630 ± 15	10 - 130	8
	Lampes halogènes	<i>Projecteur ⚡</i>	570 - 1100	< 200	~ 15
		<i>Waldmann 1200</i>	600 - 750	10 - 200	15
		<i>PhotoCure CureLight</i>	570 - 680	< 150	5,5
	Lampes fluorescentes	<i>DUSA Blu-U</i>	417 ± 5	10	> 20
Lampes à diodes électroluminescentes	<i>PRP 100</i>	630 ± 5	< 150	4	
Lasers		<i>Argon</i>	630	10 - 500	10
		<i>Vapeur de cuivre</i>	630	10 - 500	10
		<i>Nd :YAG</i>	630	10 - 500	10
		<i>Semiconducteurs</i>	630 ± 5	10 - 500	10

⚡ : émission d'infrarouges.

Nd : YAG = Grenat d'Yttrium et d'Aluminium dopé au Néodyme.

Tableau 2.4 : sources lumineuses en ALA-PTD (d'après Morton et al. [71]).

Il existe peu de données comparatives. Cependant, une étude retrouve des résultats similaires dans le traitement de carcinomes basocellulaires superficiels par ALA-PTD utilisant comme source lumineuse soit un laser à vapeur de cuivre soit une lampe halogène [96].

Dans l'état actuel des connaissances, le choix du matériel dépendra surtout des possibilités des équipes soignantes (coûts, locaux, utilisations).

III.3. Indications.

III.3.1. Carcinomes basocellulaires.

ALA-PTD.

Les résultats des études cliniques dépendent essentiellement du type histologique et de l'épaisseur des lésions traitées [71].

Les taux de réponses complètes des carcinomes basocellulaires superficiels varient de 79 à 100 % [49, 78, 97-102]. Dans le cas des tumeurs planes de moins de 1 mm d'épaisseur, trois études [94, 103, 104] ont évalué l'efficacité d'une ou plusieurs séances de PTD comportant une irradiation par une source lumineuse incohérente et l'application d'ALA pendant 4 à 6 heures. Elles retrouvent initialement des taux de rémissions complètes de 81 % (26 lésions sur 32), 100 % (36 lésions sur 36) et 95 % (59 lésions sur 62) et des récurrences respectivement dans 16 %, 6 % et 18 % des cas, après 12 à 24 mois de suivi. Pour les tumeurs de 1 à 2 mm d'épaisseur, un article de la littérature rapporte 100 % de rémissions complètes après un suivi de 6 à 16 mois [103]. Ces bons résultats dans le traitement des carcinomes basocellulaires superficiels sont assombris par deux publications concluant à des taux de réponses de l'ordre de 50 % [105³, 106]. La cause principale invoquée pour expliquer l'inefficacité thérapeutique est la distribution hétérogène du photosensibilisant d'une lésion à l'autre ou à l'intérieur d'une même lésion [73, 101, 107].

³ Par la suite, ces auteurs ont obtenu 96 % de rémissions complètes à 27 mois en effectuant systématiquement deux séances de PTD montrant ainsi l'intérêt de répéter la procédure [108].

Cela se vérifie particulièrement dans le cas des carcinomes basocellulaires nodulaires en raison de la faible pénétration de l'ALA [73, 109]. Ainsi les taux de réponses complètes de ces tumeurs sont compris entre 10 et 70 % [78, 99-101, 110]. Ces chiffres sont nettement améliorés par l'utilisation concomitante de DMSO et d'EDTA, passant de 67 à 90 % pour les carcinomes basocellulaires nodulaires de moins de 2 mm d'épaisseur et de 34 à 50 % au-delà de 2 mm, dans une étude non randomisée menée par Warloe et al. [111]. D'autres auteurs ont proposé de diminuer la masse tumorale par curetage préalable des lésions. C'est le cas de Thissen et al. qui ont retrouvé 92 % de réponses cliniques et histologiques complètes à 3 mois, sur 24 carcinomes basocellulaires nodulaires ayant bénéficié, 3 semaines avant la PTD, d'une excision partielle [77]. Soler et al. ont associé le curetage superficiel des lésions à l'application de DMSO et d'ALA afin d'obtenir, après 3 à 6 mois, 92 % de rémissions complètes sur 158 tumeurs d'une épaisseur de 2 mm ou plus, 95 % (113 sur 119) restant exemptes de signe de rechute après 12 à 26 mois de suivi [112].

Les carcinomes basocellulaires sclérodermiformes, riches en fibres collagènes, présentent une fluorescence faible et hétérogène après application d'ALA. Ils sont donc peu répondeurs à ce type de traitement [101].

Il en est de même pour les carcinomes basocellulaires tatoués où la présence de mélanine limite la pénétration de la lumière dans les tissus [101, 113]. Cependant, Itoh et al. ont obtenu 14 réponses cliniques complètes sur 16 lésions pigmentées, en combinant le curetage-électrodessication à plusieurs séances de PTD [114].

Il est à noter que de nombreux travaux ont inclus des patients présentant un syndrome de Gorlin dont les carcinomes basocellulaires multiples et récidivants pourraient être une indication de choix de l'ALA-PTD [97, 111].

Enfin, une étude de phase III a comparé la cryochirurgie à ce nouveau mode de traitement dans la prise en charge des carcinomes basocellulaires superficiels et nodulaires [115]. Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence significative entre ces deux techniques en termes d'efficacité lors du suivi à 12 mois. De plus, le peu d'effets secondaires et les résultats esthétiques satisfaisants étaient plutôt en faveur de l'ALA-PTD. Cependant, ces conclusions restent à confirmer sur 5 ans.

mALA-PTD.

Cette thérapeutique a démontré son efficacité dans la prise en charge des carcinomes basocellulaires au cours d'une étude de recherche de dose utilisant le Metvix® 160 mg/g appliqué pendant 1 à 18 heures [116]. Dans l'échantillon où l'exposition au photosensibilisant était de 3 heures, les taux de rémissions complètes, 3 mois après 1 ou 2 séances⁴ de PTD, étaient de 94 % pour les lésions superficielles et de 80 % pour les lésions nodulaires, avec des taux de récurrences à 12 mois respectivement de 11 % et 13 %. L'étude comprenant le plus grand échantillon a porté sur 782 patients et 1 002 carcinomes basocellulaires. Elle a retrouvé des taux de réponses complètes à 6 mois de 92 %, des récurrences à 10 mois de 3,3 % et des résultats esthétiques satisfaisants dans 97 % des cas. Une étude rétrospective donne 79 % de réussites cliniques à 3 ans ce qui correspond à la plus longue durée de suivi actuellement disponible dans la littérature pour cette nouvelle approche thérapeutique [117].

Une étude de phase II a eu pour objectif de déterminer la pertinence de la Metvix®-PTD comme traitement de certains carcinomes basocellulaires difficiles à soigner et présentant un fort risque de complications (localisation au visage et aux oreilles, lésions de plus de 2 cm, récurrences) [116]. Le taux de réponses histologiques complètes, 3 mois après deux séances réalisées à une semaine d'intervalle, était de 74 %. Les récurrences étaient alors retraitées selon le même protocole afin d'obtenir des taux de récurrences à 12 mois de 9 %. Les résultats esthétiques étaient considérés comme bons ou excellents chez 75 % des patients. Cependant, l'absence de recul ne permet pas de conclure de façon définitive.

Les données préliminaires d'une étude de phase III n'ont pas mis en évidence de différence significative entre la cryochirurgie et la Metvix®-PTD dans le traitement des carcinomes basocellulaires superficiels, avec des taux de réponses complètes à 3 mois respectivement de 95 % et 97 % et des taux de récurrences à 12 mois de 16 % et 8 % [116]. Par contre, 89 % des résultats de la PTD sont évalués comme bons ou excellents sur le plan esthétique contre seulement 50 % dans le cas de la cryochirurgie.

⁴ Une unique session permettait d'obtenir une réponse complète chez 90 % des patients.

Une autre étude s'est attachée à comparer cette nouvelle technique à la chirurgie d'exérèse dans la prise en charge des carcinomes basocellulaires nodulaires. Les conclusions initiales seront présentées et discutées dans la troisième partie de ce travail.

III.3.2. Kératoses actiniques.

Les taux de rémissions complètes obtenus avec l'ALA-PTD sur des lésions du visage et du cuir chevelu sont compris entre 71 et 100 % [71].

De moins bons résultats sont observés dans le cas de formes situées à l'extrémité des membres supérieurs (44 % de réponses cliniques complètes en moyenne [71]). Cependant, une étude randomisée a comparé l'efficacité de la photothérapie dynamique topique avec l'application locale de 5-fluorouracile sur des lésions des mains, sans mettre en évidence de différence significative entre ces deux modalités thérapeutiques [118].

Récemment, une étude de phase III incluant 699 lésions de faible épaisseur principalement localisées à l'extrémité céphalique, a retrouvé des résultats similaires entre Metvix[®]-PTD et cryochirurgie mais avec des effets esthétiques plus satisfaisants dans le premier groupe [116].

III.3.3. Maladie de Bowen.

Les conclusions des études sont globalement bonnes avec des taux de réponses complètes de l'ordre de 85 % (50 % à 100 % selon les séries) et des résultats esthétiques satisfaisants [62].

L'ALA-PTD est aussi efficace que la cryochirurgie ou l'application locale de 5-fluorouracile avec moins d'effets secondaires [119], [120].

Cette thérapeutique pourrait d'ailleurs offrir un certain nombre d'avantages par rapport aux techniques conventionnelles dans la prise en charge des lésions étendues, multiples ou localisées dans des zones habituellement difficiles à traiter [71].

III.3.4. Carcinomes spinocellulaires.

Dans une revue de la littérature, Morton et al. aboutissent à un taux initial de réponses complètes de 54 % à 100 % pour les formes superficielles, les lésions « nodulaires » donnant de plus faibles résultats [71].

Cependant, les récurrences fréquentes après ALA-PTD ne permettent pas de proposer actuellement cette technique comme traitement de routine d'une pathologie souvent agressive sur le plan carcinologique [71].

III.3.5. Autres tumeurs malignes cutanées.

L'ALA-PTD est inefficace dans les métastases cutanées de cancers du sein [105] ou de mélanomes [99].

Wolf et al. ont observé des réponses complètes persistantes 3 et 6 mois chez deux malades atteints de mycosis fungoïde [121].

III.3.6. Dermatoses bénignes.

La PTD par voie topique est actuellement en cours d'évaluation dans certaines dermatoses chroniques bénignes [71].

Des études ont principalement été menées au cours du psoriasis [122] et de l'acné [123]. Les immunodéprimés porteurs de verrues vulgaires multiples peuvent également bénéficier de cette technique [124].

III.4. Tolérance et effets secondaires.

L'application topique d'ALA n'entraîne pas de modification de la numération formule sanguine. Une très discrète élévation des porphyrines dans le plasma et les érythrocytes est observée, mais le taux revient à la normale en 24 heures [125]. Le risque de photosensibilisation après traitement est nul sur le plan général et localement de courte durée. Il a été signalé un cas d'allergie de contact à l'ALA [126].

Lors de l'irradiation, de nombreux malades signalent une brûlure ou une douleur modérée de la zone traitée, pouvant persister quelques heures, rarement quelques jours [71]. Ces effets secondaires peuvent être prévenus par l'utilisation systématique d'un anesthésique local de type Emla® [101]. Ces sensations, de même que le développement d'un érythème et d'un œdème, peuvent être considérés comme un signe de l'efficacité du traitement [116]. Parfois les réactions phototoxiques conduisent à une ulcération cutanée, mais le plus souvent il s'agit d'une simple érosion laissant la place à une croûte [71]. La guérison survient en 2 à 6 semaines sans cicatrice résiduelle, la plupart des hyper ou hypopigmentations étant résolutive quelques mois après l'irradiation [71]. Des cas d'alopecie permanente ont également été rapportés après ALA-PTD [127, 128].

Le risque carcinogène à long terme n'est pas connu. Un cas de mélanome sur la peau adjacente à une zone traitée ne permet pas d'exclure un événement fortuit [129].

III.5. Contre-indications.

Les principales contre-indications sont :

- Les carcinomes basocellulaires sclérodermiformes et pigmentés.
- Une allergie au photosensibilisant ou à l'un des excipients utilisés dans la formulation du produit appliqué.
- Des antécédents de porphyrie.

3^{ème} PARTIE

ESSAI CLINIQUE

I. Matériels et méthodes.

I.1. Descriptif de l'étude.

Cet essai clinique a été initié par la société PhotoCure (promoteur) et dirigé par le Professeur Lesley Rhodes (investigateur coordinateur) du Service de Dermatologie de l'Hôpital Universitaire Royal de Liverpool (Royaume-Uni). Les malades ont été recrutés dans environ *dix centres* dont le Service de Dermatologie du CHU de Limoges, le Professeur Christophe Bedane étant l'investigateur local.

Il s'agissait d'une étude *prospective de phase III* menée chez des patients présentant un ou plusieurs carcinomes basocellulaires nodulaires n'ayant jamais été traités. Elle s'est attachée à *comparer* la Metvix®-PTD à l'exérèse chirurgicale simple, thérapeutique de référence fréquemment employée. Cet essai était *randomisé*, chaque patient bénéficiant de l'un ou l'autre traitement de façon aléatoire. L'évaluation des résultats était en partie effectuée *en aveugle* par un comité indépendant se basant sur les documents photographiques réalisés aux différentes étapes de l'étude.

Ce travail devait déterminer :

- 3 mois après la fin de la prise en charge thérapeutique (PTD ou exérèse chirurgicale), le nombre de patients dont 75 % ou plus des lésions avaient répondu complètement (excellents répondeurs).
- 3 mois après la fin de la prise en charge thérapeutique (PTD ou exérèse chirurgicale), le nombre de patients dont moins de 75 % des lésions avaient répondu complètement, le nombre de lésions en rémission, les résultats esthétiques et les effets indésirables.

12 et 24 mois après la fin de la prise en charge thérapeutique (PTD ou exérèse chirurgicale), le nombre de récurrences.

I.2. But de l'étude.

I.2.1. Hypothèse.

Le postulat de départ envisageait que l'utilisation du Metvix® était aussi efficace que la chirurgie dans le traitement initial des carcinomes basocellulaires nodulaires de risque faible à modéré.

Les résultats de la PTD pouvaient être considérés comme probants si les taux d'excellents répondeurs à 3 mois n'étaient pas inférieurs de plus de 15 % à ceux de l'exérèse classique.

I.2.2. Objectifs.

Objectif principal.

Il s'agissait de comparer, 3 mois après le traitement, les taux de réponses complètes respectivement obtenus avec la Metvix®-PTD et la chirurgie d'exérèse.

Objectifs secondaires.

Il s'agissait de comparer ces 2 groupes thérapeutiques sur le plan :

- Des résultats esthétiques et de la tolérance à 3 mois.
- Des taux de récurrences et de l'aspect local à 1 et 2 ans.

I.3. Méthodologie.

I.3.1. Patients.

Recrutement.

Les patients susceptibles de participer à cette étude ont été recrutés dans plusieurs centres européens de septembre à décembre 1999.

Critères d'inclusion.

Un patient présentant un ou plusieurs carcinomes basocellulaires nodulaires n'ayant jamais fait l'objet d'aucun traitement pouvait participer à l'étude si :

- Il existait un diagnostic histologique de carcinome basocellulaire nodulaire.
- La ou les lésions pouvaient être traitées par exérèse chirurgicale.
- Il s'agissait d'un homme ou d'une femme de plus de 18 ans.
- Un consentement éclairé avait été préalablement signé.

Critères d'exclusion.

Un patient ou une lésion ne pouvait être inclus dans l'étude lorsque n'importe lequel des critères suivants était rempli :

- Un carcinome basocellulaire antérieurement traité.
- Un patient avec plus de 10 lésions éligibles.
- Un carcinome basocellulaire nodulaire situé dans la région médio-faciale, la zone périorbitaire ou sur les oreilles.
- Un carcinome basocellulaire nodulaire dont le plus grand diamètre faisait moins de 6 mm, plus de 15 mm au niveau du visage et du cuir chevelu, plus de 20 mm aux extrémités et au cou, plus de 30 mm sur le tronc.
- Un patient aux antécédents de porphyrie.
- Un patient présentant un syndrome de Gorlin.
- Des lésions pigmentées ou sclérodermiformes.
- Des lésions infiltrées.
- Des patients ayant un passé d'exposition à l'arsenic.
- Une allergie connue au Metvix[®], à un autre photosensibilisant ou à un excipient de la crème.
- La participation à d'autres études cliniques effectuées en parallèle ou terminées depuis moins de 30 jours.
- Une femme enceinte ou allaitante (toute femme en âge de procréer devait fournir un test de grossesse négatif et utiliser un moyen contraceptif pendant la durée du traitement et au moins 1 mois après).
- Des patients difficiles à soumettre aux contraintes du protocole.

Arrêt du protocole et perdus de vue.

Il était possible pour les patients de se retirer de l'expérimentation à n'importe quel moment sans préjudice dans la prise en charge ultérieure.

Les raisons de l'interruption du protocole pouvaient être le retrait du consentement, l'absence de suivi, les effets secondaires ou l'échec du traitement.

Les patients écartés de l'essai avant la première évaluation des résultats à 3 mois n'étaient pas remplacés.

I.3.2. Matériel.

Photosensibilisant.

La crème Metvix® 160 mg/g est fabriquée par Penn Pharmaceuticals (Royaume-Uni). Il s'agit d'un produit de couleur jaune pâle conditionné en tube de deux grammes à conserver au réfrigérateur entre 2 et 8° C. La substance active est le méthylester de l'acide 5-aminolévulinique.

Sources lumineuses.

CureLight™ est équipée d'une lampe halogène de 150 W émettant une lumière rouge de longueur d'onde comprise entre 570 et 680 nm. Son champ d'illumination réalise une zone circulaire de 30 à 55 mm de diamètre. L'irradiance, de 70 à 150 mW.cm⁻², est contrôlée par un détecteur placé sur la peau.

I.3.3. Déroulement du traitement.

Les carcinomes basocellulaires devaient être traités au plus tard 14 jours après la visite d'évaluation.

Metvix®-PTD.

En premier lieu, la lésion devait être préparée en utilisant une curette ou la pointe d'une aiguille afin d'exposer le tissu tumoral et ainsi faciliter la pénétration du photosensibilisant et de la lumière.

Puis la crème Metvix® était appliquée à la surface de la lésion sur environ 1 mm d'épaisseur avec un débord de 5 mm sur le tissu normal environnant. Cette zone était ensuite recouverte d'un pansement adhésif (par exemple du Tegaderm™). Après 3 heures d'exposition au photosensibilisant, l'occlusif était enlevé et la crème en excès doucement nettoyée avec une solution saline.

La région traitée était immédiatement exposée à la lumière dont la fluence était fixée à 75 J.cm⁻². Pour les lésions proches de l'œil, le sujet portait des lunettes de protection.

Tous les patients traités par Metvix®-PTD bénéficiaient d'un cycle complet soit 2 traitements consécutifs à 1 semaine d'intervalle. En cas de réponse incomplète lors de la première évaluation, un second cycle était réalisé avant de réapprécier les résultats 3 mois plus tard soit 6 mois après le premier traitement.

Exérèse chirurgicale.

L'exérèse chirurgicale simple était réalisée selon les méthodes pratiquées dans le centre investigateur mais toujours avec des marges de 5 mm.

Si la lésion ne présentait pas une réponse complète à 3 mois, une reprise chirurgicale était possible. Une nouvelle évaluation du résultat était alors effectuée 3 mois plus tard (6 mois après le traitement initial).

I.3.4. Recueil des données.

Le déroulement de l'essai pour les patients traités par Metvix®-PTD est résumé dans les deux tableaux suivants. En ce qui concerne l'exérèse chirurgicale, les différentes étapes étaient superposables.

	Evaluation	1 ^e PTD	2 ^e PTD	Tél. ¹	Suivi	Suivi	Suivi
Semaine(s) / Mois	≤ 2 sem.	0 sem.	1 sem.	3 sem.	12 sem.	12 mois	24 mois
N° visite	1	2	3	4	5	9	10
Consentement	×						
Antécédents	×						
Inclusion / Exclusion	×						
Evaluation lésion(s)	× ²				×	×	×
Photographies	×				×	×	×
Traitement		×	×				
Aspect esthétique					×	×	×
Effets secondaires		×	×	×	×		

Tableau 3.1 : organigramme pour les lésions requérant un seul traitement (c'est-à-dire en rémission complète à 3 mois).

	Evaluation	1 ^e PTD	2 ^e PTD	Tél. ¹	3 ^e PTD	4 ^e PTD	Tél. ¹	Suivi	Suivi	Suivi
Semaine(s) / Mois	≤ 2 sem.	0 sem.	1 sem.	3 sem.	12 sem.	13 sem.	15 sem.	6 mois	12 mois	24 mois
N° visite	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Consentement	×									
Antécédents	×									
Inclusion / Exclusion	×									
Evaluation lésion(s)	× ²				×			×	×	×
Photographies	×				×			×	×	×
Traitement		×	×		×	×				
Aspect esthétique								×	×	×
Effets secondaires		×	×	×	×	×	×	×		

Tableau 3.2 : organigramme pour les lésions requérant deux traitements (c'est-à-dire absence de rémission complète à 3 mois).

¹ Contact téléphonique.

² Diagnostic histologique.

I.4. Analyse des données.

I.4.1. Echantillon.

Afin d'obtenir des résultats statistiquement interprétables, la taille de l'échantillon devait être d'environ 50 patients dans chacun des 2 groupes traités. Pour compenser les données non évaluables, il a finalement été décidé d'inclure 110 malades.

A Limoges, 6 sujets ont participé à l'étude (4 dans le groupe Metvix[®]-PTD et 2 dans le groupe chirurgie).

I.4.2. Réponse au traitement.

Clinique.

Une lésion était considérée en réponse complète lorsqu'elle avait totalement disparu (évaluation par l'investigateur local et en aveugle par un comité indépendant). En cas de doute de récurrence, un examen histologique était réalisé.

Ainsi chaque patient était classé en 4 catégories en fonction de la réponse clinique :

- Non répondeur : 0 à 24 % des lésions avaient répondu complètement 3 mois après le dernier cycle de Metvix[®]-PTD ou geste chirurgical.
- Faible répondeur : 25 à 49 % des lésions avaient répondu complètement 3 mois après le dernier cycle de Metvix[®]-PTD ou geste chirurgical.
- Bon répondeur : 50 à 74 % des lésions avaient répondu complètement 3 mois après le dernier cycle de Metvix[®]-PTD ou geste chirurgical.
- Excellent répondeur : 75 à 100 % des lésions avaient répondu complètement 3 mois après le dernier cycle de Metvix[®]-PTD ou geste chirurgical.

Esthétique.

Les résultats esthétiques étaient évalués par l'investigateur local, en aveugle par un comité indépendant et par les patients eux-mêmes, chez les sujets excellents répondeurs. Seules les lésions présentant une réponse complète étaient prises en compte.

Le résultat esthétique était classé comme :

- Excellent : pas de cicatrice, d'atrophie ou d'induration, pas ou peu de rougeur ou de changement de pigmentation.
- Bon : pas de cicatrice, d'atrophie ou d'induration mais rougeur modérée ou changement de pigmentation.
- Moyen : cicatrices, atrophies ou indurations légères à modérées.
- Faible : importantes cicatrices, atrophies ou indurations.

Effets secondaires.

Un effet indésirable grave est un événement médical susceptible d'aboutir à la mort du patient, de mettre sa vie en danger, de provoquer ou de prolonger une hospitalisation, de conduire à une anomalie congénitale, d'entraîner une incapacité ou une invalidité. La survenue d'un tel effet secondaire devait rapidement faire l'objet d'une déclaration auprès des autorités compétentes et du promoteur.

Dans cet essai, un effet secondaire était un événement médical fâcheux survenant au décours du traitement, mais sans nécessairement une relation de cause à effet. Tout événement indésirable devait être décrit par sa durée (date de début et de fin), sa sévérité et sa possible imputabilité à la thérapeutique employée.

Ces effets secondaires pouvaient être gradués comme :

- Faibles : les effets secondaires sont transitoires et facilement tolérables.
- Modérés : les effets secondaires sont responsables d'une gêne interrompant les activités habituelles du patient.
- Sévères : les effets secondaires interfèrent grandement avec les activités habituelles du patient, peuvent être invalidants ou mettre sa vie en danger.

La relation entre effet secondaire et traitement était laissée à l'appréciation de l'investigateur :

- Non : un effet secondaire clairement dû à une cause exogène (maladie, environnement, etc).
- Incertain : un effet secondaire ayant sans doute peu de rapport avec le traitement sans pouvoir conclure avec certitude.
- Oui : un effet secondaire étant certainement en relation avec la thérapeutique utilisée.

II. Résultats.

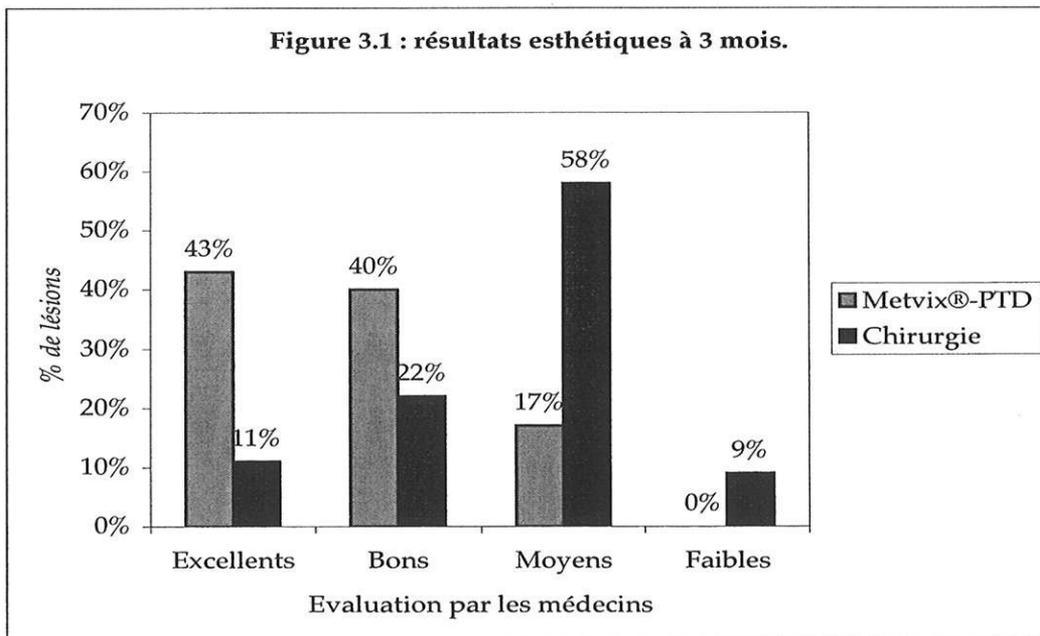
Les résultats à 3 et 12 mois, obtenus sur 101 patients (49 dans le groupe chirurgie et 52 dans le groupe Metvix[®]-PTD), ont été analysés. Les deux échantillons étaient similaires sur le plan de l'âge, du sexe, du phototype et de la taille des lésions. La plupart des sujets présentaient un unique carcinome basocellulaire nodulaire (94 % dans le groupe Metvix[®]-PTD, 88 % dans le groupe chirurgie), le plus souvent de moins de 15 mm de diamètre et localisé sur le visage, le cuir chevelu, le tronc ou le cou.

Les taux de réponses complètes à 3 mois étaient élevés dans les deux groupes quels que soient le site ou la taille des lésions. Surtout, il n'a pas été mis en évidence de différences significatives entre Metvix®-PTD et chirurgie d'exérèse en termes d'efficacité.

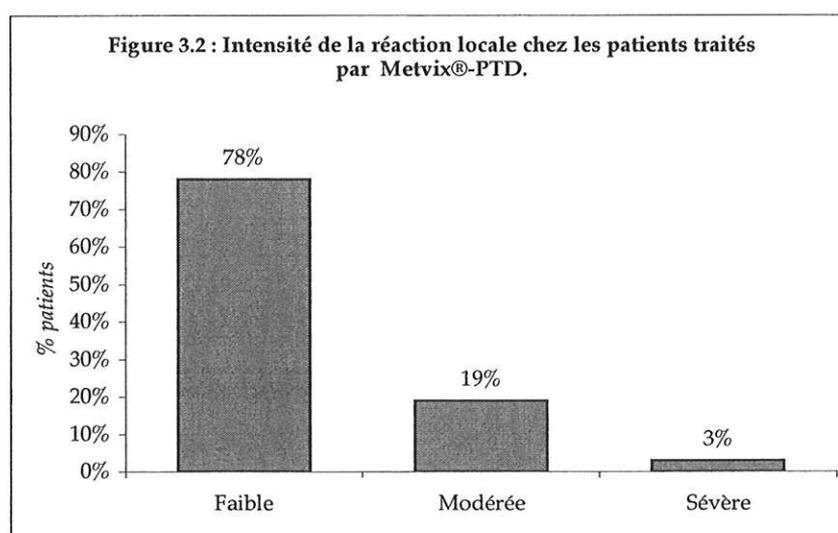
	Metvix®-PTD <i>Lésions (%)</i>	Chirurgie <i>Lésions (%)</i>
Réponses complètes à 3 mois	48/53 (91 %)	51/52 (98 %)
Récurrences à 1 an	2/46 (4 %)	0/50 (0 %)

Tableau 3.3 : résultats.

Les résultats esthétiques à 3 mois étaient nettement supérieurs dans le groupe Metvix®-PTD (figure 3.1). Ces données étaient identiques lors du suivi à 12 mois.



27 patients ayant bénéficié d'une photothérapie dynamique ont présenté des effets secondaires, contre seulement 14 dans le groupe chirurgie. La plupart des réactions correspondaient à une sensation de brûlure, à une douleur ou à un érythème. Elles étaient souvent de faible intensité (figure 3.2) et disparaissaient en moins de 24 heures. Un patient a ressenti une brûlure importante ayant nécessité l'arrêt du traitement. Toutefois, la douleur s'est amendée le jour même, sans qu'il soit nécessaire de prescrire un antalgique. 3 patients ont présenté une infection locale à la suite du geste chirurgical. Aucun événement de ce type n'a été signalé dans le groupe Metvix®-PTD. Aucun effet indésirable grave n'a de même été rapporté.



III. Discussion.

Avec 91 % de réponses cliniques complètes à 3 mois et 4 % de récurrences à 1 an, les résultats de cette étude sont en accord avec les précédents travaux utilisant la Metvix®-PTD comme traitement de première intention des carcinomes basocellulaires nodulaires de risque faible à modéré [117].

Ces conclusions sont par contre supérieures aux données obtenues dans cette même indication lors de l'usage de l'ALA-PTD simple (10 à 70 % de réponses complètes). En effet, l'estérification du photosensibilisant permet la synthèse d'une

substance plus efficace car plus stable, plus sélective, et se distribuant de façon homogène à l'ensemble du tissu tumoral [84, 86].

Il est important de noter que chaque patient dans le groupe Metvix[®] a au moins bénéficié de deux traitements à 1 semaine d'intervalle. De précédentes études ont mis l'accent sur l'intérêt de multiplier les séances de photothérapie dynamique topique afin d'améliorer les taux de réponses [71]. De plus, la préparation préalable de la lésion par curetage superficiel peut être assimilée à une excision partielle qui a démontré son efficacité comme technique adjuvante de l'ALA-PTD [77, 112].

La photothérapie dynamique topique est comparable en termes de résultats à la chirurgie d'exérèse et à la cryochirurgie [115], deux thérapeutiques de référence utilisées dans le traitement des carcinomes basocellulaires nodulaires de risque faible à modéré (annexes 1 et 2). Par contre, le devenir esthétique est souvent supérieur avec la PTD.

Pour cet essai, seuls les résultats à 12 mois sont actuellement disponibles. Peu d'études évaluant la PTD topique dans le traitement des carcinomes basocellulaires ont suivi les patients à long terme. Dans une méta analyse relative aux résultats des thérapeutiques conventionnelles, Rowe et al. ont constaté que seulement 30 % des récurrences surviennent au cours de la première année alors que 82 % se sont manifestées 5 ans après le geste initial [35]. Il semble donc nécessaire d'avoir au moins 5 années de recul pour pouvoir apprécier l'efficacité de cette technique.

La Metvix[®]-PTD présente donc de nombreux avantages :

- C'est une technique non invasive pouvant être répétée avec succès.
- Plusieurs lésions peuvent être traitées en même temps.
- Elle est hautement sélective, ciblant la tumeur tout en épargnant le tissu normal environnant.
- La guérison est rapide avec d'excellents résultats esthétiques.
- Elle ne nécessite pas d'anesthésie locale.

- Elle présente peu d'effets secondaires avec, en particulier, un risque de photosensibilisation seulement local, disparaissant en 24 heures. Aucun effet indésirable grave n'a été pour l'instant rapporté. Il ne semble pas exister non plus d'interaction médicamenteuse.

Cependant, cette technique présente quelques inconvénients dont le temps d'attente nécessaire à la pénétration du photosensibilisant et l'absence de contrôle histologique.

Au terme de cette étude, il apparaît donc possible de mieux appréhender la pertinence de cette nouvelle approche thérapeutique et de répondre à la question suivante :

Dans quelles circonstances est-il possible de traiter un carcinome basocellulaire par photothérapie dynamique topique (annexes 1 et 2) ?

La photothérapie dynamique utilisant un photosensibilisant topique a montré son efficacité dans le traitement initial des carcinomes basocellulaires superficiels au cours d'études de phase II et III. Aux vues de ces travaux, elle peut être proposée dans cette indication, sur des lésions de taille indifférente et situées dans une zone non à risque. Elle trouvera toute sa place dans la prise en charge des tumeurs pour lesquelles la thérapeutique classiquement employée met en jeu le pronostic esthétique. Cependant, elle ne devrait pas immédiatement détrôner les techniques de référence dont la facilité d'utilisation et le faible coût sont des atouts majeurs.

Pour les carcinomes basocellulaires nodulaires n'ayant jamais fait l'objet d'aucun traitement, le problème est plus complexe. Le développement de nouveaux photosensibilisants comme le Metvix[®] et/ou l'utilisation de procédés adjuvants semblent permettre d'obtenir des taux de réponses comparables à ceux des techniques jusqu'à présent les plus communément utilisées. Cependant, devant l'absence de données à long terme, il est préférable de réserver cette nouvelle thérapeutique à des cas simples (lésion de petite taille et située dans une zone non à risque).

La PTD topique reste contre-indiquée dans le cas de carcinomes basocellulaires sclérodermiformes ou pigmentés. De même, dans l'état actuel des

connaissances, il semble peu raisonnable de proposer cette technique pour le traitement des récurrences.

Par contre, elle peut se montrer utile en cas de lésions multiples, d'allergie à l'anesthésique local ou d'un refus par le patient du geste chirurgical.

CONCLUSION

L'augmentation de l'incidence des carcinomes basocellulaires au cours des dernières décennies, sans doute en rapport avec le vieillissement de la population et le « culte du soleil » de nos sociétés occidentales, nécessite d'optimiser la prise en charge de ces tumeurs d'évolution locale.

- D'une part, le médecin généraliste doit pouvoir dépister les lésions suspectes ce qui nécessite une formation médicale initiale et continue adaptée.
- D'autre part, le spécialiste doit proposer le traitement le plus pertinent pour chaque patient. Or l'existence de formes étendues, multiples ou au devenir esthétique incertain, pose parfois des problèmes thérapeutiques difficiles.

La photothérapie dynamique topique paraît être une alternative intéressante dans certaines situations. Il s'agit d'une technique non invasive, basée sur l'activation par la lumière d'un photosensibilisant endogène dont l'accumulation sélective est secondaire à l'application d'acide 5-aminolévulinique. L'estérification de cette prodrogue a permis d'en améliorer l'usage et l'efficacité.

Au terme de ce travail et à la lumière de récentes études comparatives avec des thérapeutiques depuis longtemps éprouvées, il paraît possible de proposer la PTD, avec souvent de très bons résultats esthétiques et peu d'effets secondaires, dans le traitement initial des carcinomes basocellulaires :

- Superficiels de taille indifférente mais plutôt situés dans une zone non à risque.
- Nodulaires de petite taille et situés dans une zone non à risque.

Elle reste cependant une méthode à évaluer au long cours et dans la prise en charge des récurrences et des localisations difficiles.

Ainsi, pour reprendre la formule de Richard Anderson, l'un des pionniers de la photothérapie dynamique en dermatologie, n'y aurait-il pas « une justice à traiter les cancers cutanés avec de la lumière » ?

BIBLIOGRAPHIE

1. GROSSHANS E. - Carcinomes basocellulaires. - *Encycl. Méd. Chir., Dermatologie*, 98-620-A-10, 1999, 8 p.
2. CHARLES E. - Évaluation diagnostique et stratégies thérapeutiques dans le trouble affectif saisonnier. Thèse de doctorat en médecine. - Lille : Université de Lille II, 2002.
3. GUILLAUME J.C. - Carcinomes basocellulaires. In : SAURAT J.H., GROSSHANS E., LACHAPELLE J.M., et al. *Dermatologie et MST*. - Paris : Masson, 1998.
4. KO C.B., WALTON S., KECZKES K., et al. - The emerging epidemic of skin cancer. - *Br. J. Dermatol.*, 1994, 130, 269-272.
5. GOLDBERG L.H. - Basal cell carcinoma. - *Lancet*, 1996, 347, 663-667.
6. COX N.H. - Basal cell carcinoma in young adults. - *Br. J. Dermatol.*, 1992, 127, 26-29.
7. LACOUR J.P. - Carcinome basocellulaire. - *Rev. Prat.*, 1999, 49, 824-828.
8. SCRIVENER J.N. - Évolution des carcinomes basocellulaires à Strasbourg de 1967 à 1996 : étude épidémiologique descriptive. Thèse de doctorat en médecine. - Strasbourg : Université de Strasbourg, 1998.
9. KIMONIS V.E., GOLDSTEIN A.M., PASTAKIA B., et al. - Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. - *Am. J. Med. Genet.*, 1997, 69, 299-308.
10. ASZTERBAUM M., ROTHMAN A., JOHNSON R.L., et al. - Identification of mutations in the human PATCHED gene in sporadic basal cell carcinomas and in patients with the basal cell nevus syndrome. - *J. Invest. Dermatol.*, 1998, 110, 885-888.
11. STARY A., SARASIN A. - Xeroderma pigmentosum. - *Presse Med.*, 1997, 26, 1992-1997.

12. SEI J.F. - Marges d'exérèse et reprises dans les carcinomes cutanés. - *Ann. Dermatol. Venereol.*, 1997, 124, 421-426.
13. WOLF D.J., ZITELLI J.A. - Surgical margins for basal cell carcinoma. - *Arch. Dermatol.*, 1987, 123, 340-344.
14. TELFER N.R., COLVER G.B., BOWERS P.W. - Guidelines for the management of basal cell carcinoma. - *Br. J. Dermatol.*, 1999, 141, 415-423.
15. SILVERMAN M.K., KOPF A.W., BART R.S., et al. - Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 3: surgical excision. - *J. Dermatol. Surg. Oncol.*, 1992, 18, 6, 471-476.
16. DRAKE L.A., DINEHART S.M., GOLTZ R.W., et al. - Guidelines of care for Mohs micrographic surgery. - *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1995, 33, 271-278.
17. DEROIDE F., ZIMMERMAN U., SEI J.F., et al. - Chirurgie micrographique de Mohs : réalisation pratique en France. - *Ann. Dermatol. Venereol.*, 2000, 127, Suppl. 4, 212-213.
18. SEI J.F., STAROZ F., TCHAKERIAN A., et al. - Chirurgie micrographique de Mohs et carcinomes basocellulaires en France. - *Ann. Dermatol. Venereol.*, 2000, 127, 675-676.
19. THISSEN M.R., NEUMANN M.H., SCHOUTEN L.J. - A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas. - *Arch. Dermatol.*, 1999, 135, 10, 1177-1183.
20. ROWE D.E., CARROLL R.J., DAY C.L. JR. - Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. - *J. Dermatol. Surg. Oncol.*, 1989, 15, 4, 424-431.
21. DUBIN N., KOPF A.W. - Multivariate risk score for recurrence of cutaneous basal cell carcinomas. - *Arch. Dermatol.*, 1983, 119, 5, 373-377.

22. SILVERMAN M.K., KOPF A.W., GRIN C.M., et al. - Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 2: curettage-electrodesiccation. - *J. Dermatol. Surg. Oncol.*, 1991, 17, 9, 720-726.
23. SPILLER W.F., SPILLER R.F. - Treatment of basal cell epithelioma by curettage and electrodesiccation. - *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1984, 11, 5 Pt 1, 808-814.
24. LANDTHALER M., SZEIMIES R.M., HOHENLEUTNER U. - Laser therapy of skin tumors. - *Recent Results Cancer Res.*, 1995, 139, 417-421.
25. HORLOCK N., GROBBELAAR A.O., GAULT D.T. - Can the carbon dioxide laser completely ablate basal cell carcinomas ? A histological study. - *Br. J. Plast. Surg.*, 2000, 53, 4, 286-293.
26. HUMPHREYS T.R., MALHOTRA R., SCHARF M.J., et al. - Treatment of superficial basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in situ with a high-energy pulsed carbon dioxide laser. - *Arch. Dermatol.*, 1998, 134, 10, 1247-1252.
27. BANDIERAMONTE G., LEPERA P., MOGLIA D., et al. Laser microsurgery for superficial T1-T2 basal cell carcinoma of the eyelid margins. - *Ophthalmology*, 1997, 104, 7, 1179-1184.
28. GAUDISSERT-AMBLARD I. - Traitement des carcinomes basocellulaires, des maladies de Bowen et des kératoses par cryochirurgie : expérience grenobloise concernant 634 lésions. Thèse de doctorat en médecine. - Grenoble : Université de Grenoble, 2002. - 65 p.
29. BERNARDEAU K., DERANCOURT C., CAMBIE M., et al. - Cryochirurgie des carcinomes basocellulaires : étude de 358 malades. - *Ann. Dermatol. Venereol.*, 2000, 127, 175-179.
30. ZACARIAN S.A. - Cryosurgery of cutaneous carcinomas: an 18-year study of 3022 patients with 4228 carcinomas. - *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1983, 9, 6, 947-956.

31. TUPPURAINEN K. - Cryotherapy for eyelid and periocular basal cell carcinomas: outcome in 166 cases over an 8-year period. - Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 1995, 233, 4, 205-208.
32. SEEGENSCHMIEDT M.H., OBERSTE-BEULMANN S., LANG E., et al. - Radiotherapy for basal cell carcinoma. Local control and cosmetic outcome. - Strahlenther. Onkol., 2001, 177, 5, 240-246.
33. HALL V.L., LEPPARD B.J., MCGILL J., et al. - Treatment of basal-cell carcinoma: comparison of radiotherapy and cryotherapy. - Clin. Radiol., 1986, 37, 1, 33-34.
34. SILVERMAN M.K., KOPF A.W., GLADSTEIN A.H., et al. - Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 4: X-ray therapy. - J. Dermatol. Surg. Oncol., 1992, 18, 7, 549-554.
35. ROWE D.E., CARROLL R.J., DAY C.L. JR. - Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. - J. Dermatol. Surg. Oncol., 1989, 15, 3, 315-328.
36. GRIEP C., DAVELAAR J., SCHOLTEN A.N., et al. - Electron beam therapy is not inferior to superficial x-ray therapy in the treatment of skin carcinoma. - Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1995, 32, 5, 1347-1350.
37. GOLDBERG H., TSALIK M., BERNSTEIN Z., et al. - Cisplatin-based chemotherapy for advanced basal and squamous cell carcinomas. - Harefuah, 1994, 127, 7-8, 217-221, 286.
38. GREENWAY H.T., CORNELL R.C., TANNER D.J., et al. - Treatment of basal cell carcinoma with intralesional interferon. - J. Am. Acad. Dermatol., 1986, 15, 3, 437-443.
39. CORNELL R.C., GREENWAY H.T., TUCKER S.B., et al. - Intralesional interferon therapy for basal cell carcinoma. - J. Am. Acad. Dermatol., 1990, 23, 4 Pt 1, 694-700.

40. CHIMENTI S., PERIS K., DI CRISTOFARO S., et al. - Use of recombinant interferon alfa-2b in the treatment of basal cell carcinoma. - *Dermatology*, 1995, 190, 3, 214-217.
41. STENQUIST B., WENNBERG A.M., GISSLEN H., et al. - Treatment of aggressive basal cell carcinoma with intralesional interferon: evaluation of efficacy by Mohs surgery. - *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1992, 27, 1, 65-69.
42. BEUTNER K.R., GEISSE J.K., HELMAN D., et al. - Therapeutic response of basal cell carcinoma to the immune response modifier imiquimod 5% cream. - *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1999, 41, 6, 1002-1007.
43. MARKS R., GEBAUER K., SHUMACK S., et al. - Imiquimod 5% cream in the treatment of superficial basal cell carcinoma: results of a multicenter 6-week dose-response trial. - *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2001, 44, 5, 807-813.
44. GEISSE J.K., RICH P., PANDYA A., et al. - Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study. - *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2002, 47, 3, 390-398.
45. PERIS K., FARGNOLI M.C., CHIMENTI S. - Preliminary observations on the use of topical tazarotene to treat basal-cell carcinoma. - *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, 23, 1767-1768.
46. DOUGHERTY T.J., HENDERSON B.W., SCHWARTZ S., et al. - Historical perspective. In : HENDERSON B.W., DOUGHERTY T.J. *Photodynamic therapy, basic principles and clinical applications*. - New York : Dekker, 1992, 1-18.
47. GREGORIE H.B. JR., HORGER E.O., WARD J.L. - Hematoporphyrin-derivative fluorescence in malignant neoplasms. - *Ann. Surg.*, 1968, 167, 6, 820-828.
48. DOUGHERTY T.J., KAUFMAN J.E., GOLDFARB A., et al. - Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors. - *Cancer Res.*, 1978, 38, 8, 2628-2635.

49. KENNEDY J.C., POTTIER R. H., PROSS D. - Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. - *J. Photochem. Photobiol. B*, 1990, 6, 1-2, 143-148.
50. DOUGHERTY T. J. - Photosensitizers: therapy and detection of malignant tumors. - *Photochem. Photobiol.*, 1987, 45, 6, 879-889.
51. LANG K., LEHMANN P., BOLSEN K., et al. - Aminolevulinic acid: pharmacological profile and clinical indication. - *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2001, 10, 6, 1139-1156.
52. WEISHAUP T.K., GOMER C.J., DOUGHERTY T.J. - Identification of singlet oxygen as the cytotoxic agent in photoinactivation of a murine tumor. - *Cancer Res.*, 1976, 36, 7 Pt 1, 2326-2329.
53. PASS H.I. - Photodynamic therapy in oncology: mechanisms and clinical use. - *J. Natl. Cancer Inst.*, 1993, 85, 6, 443-456.
54. MITCHELL J.B., MCPHERSON S., DEGRAFF W., et al. - Oxygen dependence of hematoporphyrin derivative-induced photoinactivation of Chinese hamster cells. - *Cancer Res.*, 1985, 45, 5, 2008-2011.
55. MOAN J.K., BERG K., KVAM E., et al. - Intracellular localization of photosensitizers. - *Ciba Found. Symp.*, 1989, 146, 95-111.
56. CARRE J. - Photochimiothérapie des cancers : étude de facteurs influençant la synthèse de la protoporphyrine IX induite par l'acide delta-aminolévulinique dans les cellules cancéreuses. Thèse de doctorat d'université. - Nantes : Université de Nantes, 2001. - 127 p.
57. WANG I., ANDERSSON-ENGELS S., NILSSON G.E., et al. - Superficial blood flow following photodynamic therapy of malignant non-melanoma skin tumours measured by laser Doppler perfusion imaging. - *Br. J. Dermatol.*, 1997, 136, 2, 184-189.

58. DOUGHERTY T.J. - Photoradiation therapy for cutaneous and subcutaneous malignancies. - *J. Invest. Dermatol.*, 1981, 77, 1, 22-24.
59. WILSON B.D., MANG T.S., STOLL H., et al. - Photodynamic therapy for the treatment of basal cell carcinoma. - *Arch. Dermatol.*, 1992, 128, 12, 1597-1601.
60. PENNINGTON D.G., WANER M., KNOX A.M. - Photodynamic therapy for multiple skin cancers. - *Plast. Reconstr. Surg.*, 1988, 82, 6, 1067-1071.
61. BAAS P., SAARNAK A.E., OPPELAAR H., et al. - Photodynamic therapy with meta-tetrahydroxyphenylchlorin for basal cell carcinoma: a phase I/II study. - *Br. J. Dermatol.*, 2001, 145, 1, 75-78.
62. GUILLOT B., DANDURAND M. - Photothérapie dynamique externe en dermatologie. In : AUBIN F., HUMBERT P. *Rayonnement ultraviolet et peau.* - Montrouge : John Libbey Eurotext, 2001, 262-266.
63. TSE D.T., KERSTEN R.C., ANDERSON R.L. - Hematoporphyrin derivative photoradiation therapy in managing nevoid basal-cell carcinoma syndrome. A preliminary report. - *Arch. Ophthalmol.*, 1984, 102, 7, 990-994.
64. MCCAUGHAN J.S. JR., GUY J.T., HICKS W., et al. - Photodynamic therapy for cutaneous and subcutaneous malignant neoplasms. - *Arch. Surg.*, 1989, 124, 2, 211-216.
65. CALZAVARA F., TOMIO L. - Photodynamic therapy: clinical experience at the Department of Radiotherapy at Padova General Hospital. - *J. Photochem. Photobiol. B*, 1991, 11, 1, 91-95.
66. CALZAVARA-PINTON P.G., SZEIMIES R.M., ORTEL B., et al. - Photodynamic therapy with systemic administration of photosensitizers in dermatology. - *J. Photochem. Photobiol. B*, 1996, 36, 2, 225-231.

67. MOAN J. - Properties for optimal PDT sensitizers. - *J. Photochem. Photobiol. B*, 1990, 5, 3-4, 521-524.
68. KALKA K., MERK H., MUKHTAR H. - Photodynamic therapy in dermatology. - *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2000, 42, 3, 389-413.
69. CAPPUGI P., CAMPOLMI P., MAVILIA L., et al. - Topical 5-aminolevulinic acid and photodynamic therapy in dermatology: a minireview. - *J. Chemother.*, 2001, 13, 5, 494-502.
70. SVANBERG K., ANDERSSON T., KILLANDER D., et al. - Photodynamic therapy of non-melanoma malignant tumours of the skin using topical delta-aminolevulinic acid sensitization and laser irradiation. - *Br. J. Dermatol.*, 1994, 130, 6, 743-751.
71. MORTON C.A., BROWN S.B., 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.
72. SZEIMIES R.M., SASSY T., LANDTHALER M. - Penetration potency of topical applied delta-aminolevulinic acid for photodynamic therapy of basal cell carcinoma. - *Photochem. Photobiol.*, 1994, 59, 1, 73-76.
73. MARTIN A., TOPE W.D., GREVELINK J.M., et al. - Lack of selectivity of protoporphyrin IX fluorescence for basal cell carcinoma after topical application of 5-aminolevulinic acid: implications for photodynamic treatment. - *Arch. Dermatol. Res.*, 1995, 287, 7, 665-674.
74. HURLIMANN A.F., HANGGI G., PANIZZON R.G. - Photodynamic therapy of superficial basal cell carcinomas using topical 5-aminolevulinic acid in a nanocolloid lotion. - *Dermatology*, 1998, 197, 3, 248-254.
75. RHODES L.E., TSOUKAS M.M., ANDERSON R.R., et al. - Iontophoretic delivery of ALA provides a quantitative model for ALA pharmacokinetics and PpIX phototoxicity in human skin. - *J. Invest. Dermatol.*, 1997, 108, 1, 87-91.

76. 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, 12, 1494-1495.
77. THISSEN M.R., SCHROETER C.A., NEUMANN H.A. - Photodynamic therapy with delta-aminolaevulinic acid for nodular basal cell carcinomas using a prior debulking technique. - *Br. J. Dermatol.*, 2000, 142, 2, 338-339.
78. FIJAN S., HONIGSMANN H., ORTEL B. - Photodynamic therapy of epithelial skin tumours using delta-aminolaevulinic acid and desferrioxamine. - *Br. J. Dermatol.*, 1995, 133, 2, 282-288.
79. HANANIA J., MALIK Z. - The effect of EDTA and serum on endogenous porphyrin accumulation and photodynamic sensitization of human K562 leukemic cells. - *Cancer. Lett.*, 1992, 65, 2, 127-131.
80. BUNKE A., ZERBE O., SCHMID H., et al. - Degradation mechanism and stability of 5-aminolevulinic acid. - *J. Pharm. Sci.*, 2000, 89, 10, 1335-1341.
81. SORENSEN R., JUZENAS P., IANI V., et al. - Formation of protoporphyrin IX in mouse skin after topical application of 5-aminolevulinic acid and its methyl ester. - *SPIE*, 1998, 3563, 77-81.
82. GERSCHER S., CONNELLY J.P., GRIFFITHS J., et al. - Comparison of the pharmacokinetics and phototoxicity of protoporphyrin IX metabolized from 5-aminolevulinic acid and two derivatives in human skin in vivo. - *Photochem. Photobiol.*, 2000, 72, 4, 569-574.
83. GERSCHER S., CONNELLY J.P., BEIJERSBERGEN VAN HENEGOUWEN G.M., et al. - A quantitative assessment of protoporphyrin IX metabolism and phototoxicity in human skin following dose-controlled delivery of the prodrugs 5-aminolaevulinic acid and 5-aminolaevulinic acid-n-pentylester. - *Br. J. Dermatol.*, 2001, 144, 5, 983-990.

84. PENG Q. - Basis for selective porphyrin formation in skin lesions. - [en ligne].
In : PhotoCure ASA, Norvège. Site disponible sur :
<http://www.photocure.com/professionals/display.asp?xmlID=165>.
(Page consultée le 01/03/2003).
85. RUD E., GEDERAAS O., HOGSET A., et al. - 5-aminolevulinic acid, but not 5-aminolevulinic acid esters, is transported into adenocarcinoma cells by system BETA transporters. - *Photochem. Photobiol.*, 2000, 71, 5, 640-647.
86. FRITSCH C., HOMEY B., STAHL W., et al. - Preferential relative porphyrin enrichment in solar keratoses upon topical application of delta-aminolevulinic acid methylester. - *Photochem. Photobiol.*, 1998, 68, 218-221.
87. PENG Q., SOLER A.M., WARLOE T., et al. - Selective distribution of porphyrins in skin thick basal cell carcinoma after topical application of methyl 5-aminolevulinate - *J. Photochem. Photobiol. B.*, 2001, 62, 3, 140-145.
88. SANTORO O., BANDIERAMONTE G., MELLONI E., et al. - Photodynamic therapy by topical meso-tetraphenylporphinesulfonate tetrasodium salt administration in superficial basal cell carcinomas. - *Cancer. Res.*, 1990, 50, 15, 4501-4503.
89. GUPTA G., MORTON C.A., WHITEHURST C., et al. - Photodynamic therapy with meso-tetra(hydroxyphenyl) chlorin in the topical treatment of Bowen's disease and basal cell carcinoma. - *Br. J. Dermatol.*, 1999, 141, 2, 385-386.
90. SVAASAND, L.O. - Photodynamic and photohyperthermic response of malignant tumors. - *Med. Phys.*, 1985, 12, 4, 455-461.
91. HENDERSON B.W., DOUGHERTY T.J. - How does photodynamic therapy work ? - *Photochem. Photobiol.*, 1992, 55, 1, 145-157.
92. FRITSCH C., STEGE H., SAALMANN G., et al. - Green light is effective and less painful than red light in photodynamic therapy of facial solar keratoses. - *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.*, 1997, 13, 5-6, 181-185.

93. ORMROD D., JARVIS B. - Topical aminolevulinic acid HCl photodynamic therapy. - *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2000, 1, 2, 133-141.
94. LANGMACK K., MEHTA R., TWYMAN P., et al. - Topical photodynamic therapy at low fluence rates. Theory and practice. - *J. Photochem. Photobiol. B*, 2001, 60, 1, 37-43.
95. HENDERSON B.W., BUSCH T.M., VAUGHAN L.A., et al. - Photofrin photodynamic therapy can significantly deplete or preserve oxygenation in human basal cell carcinomas during treatment, depending on fluence rate. - *Cancer. Res.*, 2000, 60, 3, 525-529.
96. SOLER A.M., ANGELL-PETERSEN E., WARLOE T., et al. - Photodynamic therapy of superficial basal cell carcinoma with 5-aminolevulinic acid with dimethylsulfoxide and ethylenediaminetetraacetic acid: a comparison of two light sources. - *Photochem. Photobiol.*, 2000, 71, 6, 724-729.
97. WARLOE T., PENG Q., MOAN J., et al. - Photochemotherapy of multiple basal cell carcinoma with endogenous porphyrins induced by topical application of 5-aminolevulinic acid. In : SPINELLI P., DAL FANTE M., MARCHESINI R. *Photodynamic therapy and biochemical lasers* - Amsterdam : Elsevier, 1992, 449-453.
98. KENNEDY J.C., POTTIER R.H. - Endogenous protoporphyrin IX, a clinically useful photosensitizer for photodynamic therapy. - *J. Photochem. Photobiol. B*, 1992, 14, 4, 275-292.
99. 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, 1, 17-21.

100. CALZAVARA-PINTON P.G. - Repetitive photodynamic therapy with topical d-aminolaevulinic acid as an appropriate approach to the routine treatment of superficial non-melanoma skin tumours. - *J. Photochem. Photobiol. B*, 1995, 29, 53-57.
101. PENG Q., WARLOE T., BERG K., et al - 5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy. Clinical research and future challenges. - *Cancer*, 1997, 79, 12, 2282-2308.
102. FRITSCH C., GOERZ G., RUZICKA T. - Photodynamic therapy in dermatology. - *Arch. Dermatol.*, 1998, 134, 2, 207-214.
103. MORTON C.A., MACKIE R.M., WHITEHURST C., et al. - Photodynamic therapy for basal cell carcinoma: effect of tumor thickness and duration of photosensitizer application on response. - *Arch. Dermatol.*, 1998, 134, 2, 248-249.
104. VARMA S., WILSON H., KURWA H.A., 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, 3, 567-574.
105. CAIRNDUFF F., STRINGER M.R., HUDSON E.J., et al. - Superficial photodynamic therapy with topical 5-aminolaevulinic acid for superficial primary and secondary skin cancer. - *Br. J. Cancer*, 1994, 69, 3, 605-608.
106. 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, 6, 737-738.
107. ROBERTS D.J., CAIRNDUFF F. - Photodynamic therapy of primary skin cancer: a review. - *Br. J. Plast. Surg.*, 1995, 48, 6, 360-370.
108. HALLER J.C., CAIRNDUFF F., SLACK G., et al. - Routine double treatments of superficial basal cell carcinomas using aminolaevulinic acid-based photodynamic therapy. - *Br. J. Dermatol.*, 2000, 143, 6, 1270-1275.

109. PENG Q., WARLOE T., MOAN J., et al. - Distribution of 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins in noduloulcerative basal cell carcinoma. - *Photochem. Photobiol.*, 1995, 62, 5, 906-913.
110. WENNBERG A.M. - Basal cell carcinoma. New aspects of diagnosis and treatment - *Acta Derm. Venereol. Suppl. (Stockh.)*, 2000, 209, 5-25.
111. WARLOE T., HEYERDAHL H., PENG Q., et al. - Photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid induced porphyrins and skin penetration enhancer for basal cell carcinoma. - *SPIE*, 1994, 2371, 226-235.
112. SOLER A.M., WARLOE T., TAUSJO J., et al. - Photodynamic therapy by topical aminolevulinic acid, dimethylsulphoxide and curettage in nodular basal cell carcinoma: a one-year follow-up study. - *Acta Derm. Venereol.*, 1999, 79, 3, 204-206.
113. TOSCA A.D., BALAS C.J., STEFANIDOU M.P., et al. - Photodynamic treatment of skin malignancies with aminolevulinic acid. Emphasis on anatomical observations and in vivo erythema visual assessment. - *Dermatol. Surg.*, 1996, 22, 11, 929-934.
114. ITOH Y., HENTA T., NINOMIYA Y., et al. - Repeated 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy following electro-curettage for pigmented basal cell carcinoma. - *J. Dermatol.*, 2000, 27, 1, 10-15.
115. WANG I., BENDSOE N., KLINTEBERG C.A., et al. - Photodynamic therapy vs. cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a phase III clinical trial. - *Br. J. Dermatol.*, 2001, 144, 4, 832-840.
116. KERNLAND K., KARRER S., SZEIMIES R.M., et al. - Clinical PDT in dermatology - [en ligne]. In : *PhotoCure ASA*, Norvège. Site disponible sur : <http://www.photocure.com/professionals//display.asp?xmlID=169>. (Page consultée le 03/04/2003).

117. SOLER A.M., WARLOE T., BERNER A., et al. - A follow-up study of recurrence and cosmesis in completely responding superficial and nodular basal cell carcinomas treated with methyl 5-aminolaevulinate-based photodynamic therapy alone and with prior curettage. - *Br. J. Dermatol.*, 2001, 145, 3, 467-471.
118. KURWA H.A., YONG-GEE S.A., SEED P.T., et al. - A randomized paired comparison of photodynamic therapy and topical 5-fluorouracil in the treatment of actinic keratoses. - *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1999, 41, 3 Pt 1, 414-418.
119. MORTON C.A., WHITEHURST C., MOSELEY H., et al. - Comparison of photodynamic therapy with cryotherapy in the treatment of Bowen's disease. - *Br. J. Dermatol.*, 1996, 135, 5, 766-771.
120. SALIM A, MORTON CA. - Comparison of photodynamic therapy with topical 5-fluorouracil in Bowen's disease. - *Br. J. Dermatol.*, 2000, 114, Suppl. 57, 114.
121. WOLF P., FINK-PUCHES R. CERRONI L., et al. - Photodynamic therapy for mycosis fungoides after topical photosensitization with 5-aminolevulinic acid. - *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1994, 31, 4, 678-680.
122. COLLINS P., ROBINSON D.J., STRINGER M.R., et al. - The variable response of plaque psoriasis after a single treatment with topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy. - *Br. J. Dermatol.*, 1997, 137, 5, 743-749.
123. ITOH Y., NINOMIYA Y., TAJIMA S., et al. - Photodynamic therapy of acne vulgaris with topical delta-aminolaevulinic acid and incoherent light in Japanese patients. - *Br. J. Dermatol.*, 2001, 144, 3, 575-579.
124. BONNETBLANC J.M. - Traitement photodynamique des verrues - *Ann. Dermatol. Venereol.*, 2001, 128, 10, 1110.
125. FRITSCH C., VERWOHLT B., BOLSEN K., et al. - Influence of topical photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid on porphyrin metabolism. - *Arch. Dermatol. Res.*, 1996, 288, 9, 517-521.

126. GNIAZDOWSKA B., RUEFF F., HILLEMANN P., et al. - Allergic contact dermatitis from delta-aminolevulinic acid used for photodynamic therapy. - *Contact Dermatitis*, 1998, 38, 6, 348-349.
127. MORTON C.A., BURDEN A.D. - Treatment of multiple scalp basal cell carcinomas by photodynamic therapy. - *Clin. Exp. Dermatol.*, 2001, 26, 1, 33-36.
128. MORTON C.A., WHITEHURST C., MCCOLL J.H., et al. - Photodynamic therapy for large or multiple patches of Bowen disease and basal cell carcinoma. - *Arch. Dermatol.*, 2001, 137, 3, 319-324.
129. WOLF P., FINK-PUCHES R., REIMANN-WEBER A., et al. - Development of malignant melanoma after repeated topical photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid at the exposed site. - *Dermatology*, 1997, 194, 1, 53-54.

ANNEXES

**Annexe 1 : stratégie thérapeutique initiale des carcinomes basocellulaires d'après
Telfer et al. [14].**

Carcinome Basocellulaire • Type • Taille • Zone	PTD topique	Curetage - électrodessiccation	Radiothérapie	Cryochirurgie	Chirurgie d'exérèse	Chirurgie de Mohs
superficiel < 2 cm non à risque	***	**	?	**	?	✗
nodulaire < 2 cm non à risque	**	**	?	**	***	✗
sclérod. < 2 cm non à risque	✗	*	*	*	***	?
superficiel ≥ 2 cm non à risque	**	**	*	***	*	?
nodulaire ≥ 2 non à risque	?	**	**	**	***	?
sclérod. ≥ 2 cm non à risque	✗	--	*	*	***	**
superficiel < 2 cm à risque	*	*	**	**	***	*
nodulaire < 2 cm à risque	--	*	**	**	***	**
sclérod. < 2 cm à risque	✗	--	*	*	**	***
Superficiel ≥ 2 cm à risque	?	--	*	*	**	**
nodulaire ≥ 2 cm à risque	✗	✗	✗	*	**	***
sclérod. ≥ 2 cm à risque	✗	✗	✗	✗	*	***

(sclérod. = sclérodermique).

***	Excellent	?	Possible
**	Bon	--	Insuffisant
*	Acceptable	✗	Déconseillé

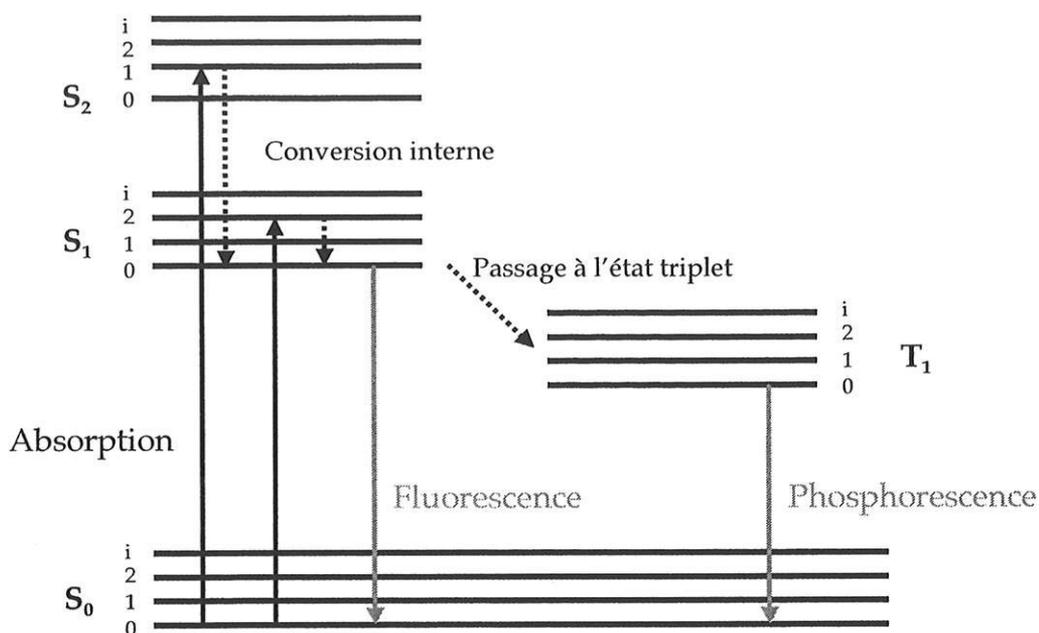
**Annexe 2 : stratégie thérapeutique des carcinomes basocellulaires récurrents
d'après Telfer et al. [14].**

Carcinome Basocellulaire • Type • Taille • Zone	PTD topique	Curetage - électrodessiccation	Radiothérapie	Cryochirurgie	Chirurgie d'exérèse	Chirurgie de Mohs
superficiel < 2 cm non à risque	?	*	*	**	***	?
nodulaire < 2 cm non à risque	--	**	**	**	***	?
sclérod. < 2 cm non à risque	×	--	**	**	***	*
superficiel ≥ 2 cm non à risque	--	*	**	***	*	*
nodulaire ≥ 2 cm non à risque	×	--	*	*	***	*
sclérod. ≥ 2 cm non à risque	×	--	*	*	**	**
superficiel < 2 cm à risque	×	--	*	*	**	**
nodulaire < 2 cm à risque	×	--	*	*	***	**
sclérod. < 2 cm à risque	×	×	*	*	**	***
Superficiel ≥ 2 cm à risque	×	×	*	--	**	**
nodulaire ≥ 2 cm à risque	×	×	--	--	**	***
sclérod. ≥ 2 cm à risque	×	×	--	--	*	***

(sclérod. = sclérodermiforme).

***	Excellent	?	Possible
**	Bon	--	Insuffisant
*	Acceptable	×	Déconseillé

Annexe 3 : diagramme de Jablonski.



S_0 , S_1 et S_2 désignent respectivement l'état fondamental singulet, le premier état excité singulet et le deuxième état excité singulet. T_1 est le premier état excité triplet. Pour chacun de ces états d'énergie plusieurs états vibrationnels notés 0, 1, 2, i... peuvent exister.

Le processus d'absorption d'énergie lumineuse (photon) porte la molécule de son état fondamental S_0 à un niveau singulet excité S_1 ou S_2 . A température ambiante, elle redescend rapidement vers l'état de vibration le plus bas de S_1 : ce processus est appelé conversion interne.

Plusieurs évolutions sont alors possibles :

- La molécule retombe vers l'état fondamental S_0 et émet un photon de fluorescence.
- La molécule passe vers l'état triplet T_1 par une transition non radiative. Le retour de T_1 à S_0 peut s'accompagner de l'émission d'un photon de phosphorescence. Cependant, ce processus n'est pas favorisé, S_0 et T_1 étant deux états de multiplicité de spin différente. La durée de vie de l'état triplet est donc suffisamment longue pour permettre à la substance d'agir comme photosensibilisant.
- La molécule revient dans son état fondamental sans émission de photon.

TOPICAL PHOTODYNAMIC THERAPY FOR BASAL CELL CARCINOMAS

The increasing incidence of basal cell carcinoma (BCC) has led to the development of new treatment options, including topical photodynamic therapy (PDT).

This modality is based on activation by visible light of an endogenous photosensitizer following selective accumulation of this photosensitizer induced by application of 5-aminolevulinic acid (ALA).

This technique has been demonstrated to be effective in the treatment of superficial BCC.

In order to improve its efficacy, particularly in nodular forms, a new substance, the methyl ester of ALA (Metvix[®]), has been developed.

The Limoges Department of Dermatology participated in a phase III clinical trial comparing surgical excision and the use of Metvix[®] in the management of nodular BCC.

This study showed that topical PDT was as effective in this indication as the reference treatment, while providing better cosmetic results.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

TRAITEMENT DES CARCINOMES BASOCELLULAIRES PAR PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE TOPIQUE

RESUME :

L'augmentation de l'incidence des carcinomes basocellulaires a conduit les praticiens à proposer de nouvelles options thérapeutiques parmi lesquelles la photothérapie dynamique topique.

Elle est basée sur l'activation par la lumière d'un photosensibilisant endogène dont l'accumulation sélective est secondaire à l'application d'acide 5-aminolévulinique.

Cette technique a démontré son intérêt dans le traitement des carcinomes basocellulaires superficiels.

Afin d'améliorer son efficacité, en particulier dans les formes nodulaires, une nouvelle substance, le méthylester de l'acide 5-aminolévulinique (Metvix®), a été développée.

Ainsi, le Service de Dermatologie de Limoges a participé à un essai clinique de phase III comparant l'exérèse chirurgicale à l'utilisation du Metvix® dans la prise en charge des carcinomes basocellulaires nodulaires.

Cette étude a montré que la photothérapie dynamique topique était aussi efficace dans cette indication que le traitement de référence tout en permettant d'obtenir de meilleurs résultats esthétiques.

DISCIPLINE : MEDECINE GENERALE

MOTS CLES : essai clinique, carcinome basocellulaire, photothérapie dynamique, acide 5-aminolévulinique.

Faculté de Médecine - 2, rue du Docteur Marcland - 87025 LIMOGES CEDEX