

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE

École doctorale Biologie Santé de Lille

**Année : 2019**

**THESE D'UNIVERSITE**

Évaluation de dispositifs d'illumination textiles permettant d'améliorer l'efficacité et la tolérance de la Thérapie Photodynamique en Dermatologie : modèle des kératoses actiniques

Présentée et soutenue publiquement le 17 décembre 2019

Par Claire Vicentini

**Thèse dirigée par Monsieur le Professeur Laurent Mortier**

**Travail de recherche réalisé au sein de l'Unité INSERM ONCO-THAI U1189**

---

**Président du Jury :**

*Monsieur le Professeur Serge Mordon*

**Rapporteurs :**

*Monsieur le Professeur Christophe Bédane*

*Madame le Docteur Céline Frochot*

**Membre du Jury :**

*Madame le Professeur Nicole Basset-Seguin*

---

### **Liste des abréviations**

AKASI	Actinic Keratosis Area Severity Index
ALA	Acide aminolévulinique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
CBC	Carcinome basocellulaire
C-PDT	Photothérapie dynamique conventionnelle (LED)
DL-PDT	Photothérapie dynamique en lumière du jour
iCEC	Carcinome épidermoïde invasif
J	Joules
KAs	Kératoses actiniques
LED	Diode électroluminescente
MAL	Methyl-aminolévulinate
OLED	Diode électroluminescente organique
PDT	Photothérapie dynamique
PGA	Physician Global Assessment
PpIX	Protoporphyrine IX
PS	Photosensibilisateur
W	Watts

## Sommaire

<b>I. Introduction</b>	<b>4</b>
<b>A. Les kératoses actiniques et la notion de champs de cancérisation</b>	<b>4</b>
1. Épidémiologie et facteurs de risque	4
2. Clinique, histologie et profil évolutif	5
<b>B. Prise en charge des kératoses actiniques</b>	<b>8</b>
1. Exérèse chirurgicale	8
2. Méthodes de destruction physique	8
3. Méthodes de destruction chimique	9
4. Stratégie thérapeutique	10
<b>C. La Thérapie Photodynamique</b>	<b>12</b>
1. Le photosensibilisateur	13
2. La lumière	17
3. L'oxygène	24
4. Éléments de physiologie	25
5. Modalités thérapeutiques	31
6. Les effets secondaires	36
7. Problématiques de la Thérapie Photodynamique en Dermatologie	39
<b>II. Article 1</b>	<b>46</b>
<b>A. Abstract</b>	<b>47</b>
<b>B. Introduction</b>	<b>48</b>
<b>C. Patients and methods</b>	<b>49</b>
1. Study design	49
2. Patients	49
3. The Flexitheralight protocol	50
4. Treatment	51
5. Randomization	52
6. Endpoints	52
<b>D. Data analysis</b>	<b>52</b>
<b>E. Results</b>	<b>54</b>
1. Population study	54
2. Efficacy	56

3.	Tolerability .....	57
<b>F.</b>	<b>Discussion .....</b>	<b>59</b>
<b>G.</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>61</b>
<b>H.</b>	<b>References .....</b>	<b>63</b>
<b>III.</b>	<b>Article 2.....</b>	<b>67</b>
<b>A.</b>	<b>Abstract .....</b>	<b>69</b>
<b>B.</b>	<b>Introduction .....</b>	<b>70</b>
<b>C.</b>	<b>Patients, materials and methods.....</b>	<b>71</b>
1.	Study design .....	71
2.	Ethical considerations.....	71
3.	Study registration .....	71
4.	Study population .....	71
5.	The Phosistos protocol (P-PDT) .....	72
6.	Treatment .....	72
7.	Randomization.....	73
8.	Endpoints.....	73
<b>D.</b>	<b>Data analysis .....</b>	<b>74</b>
<b>E.</b>	<b>Results .....</b>	<b>75</b>
1.	Population study.....	75
2.	Efficacy.....	77
3.	Tolerability .....	80
<b>F.</b>	<b>Discussion .....</b>	<b>83</b>
<b>G.</b>	<b>References .....</b>	<b>85</b>
<b>IV.</b>	<b>Discussion.....</b>	<b>89</b>
<b>A.</b>	<b>Discussion du schéma de traitement .....</b>	<b>89</b>
1.	Incubation courte du précurseur.....	89
2.	Illumination à basse irradiance.....	90
3.	Illumination à une fluence réduite .....	93
4.	Illumination fractionnée .....	93
<b>B.</b>	<b>Discussion des résultats de tolérance .....</b>	<b>95</b>
<b>C.</b>	<b>Discussion des résultats d'efficacité.....</b>	<b>96</b>

D.	Discussion des modalités d'évaluation de l'efficacité .....	98
E.	Discussion des modalités d'évaluation de la sévérité des KAs.....	101
F.	Discussion des résultats de qualité de vie.....	106
V.	<i>Développements en cours</i> .....	107
VI.	<i>Conclusion</i> .....	112
VII.	<i>Bibliographie</i> .....	113
VIII.	<i>Annexes</i> .....	127
A.	Annexe 1. Article paru dans l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale .....	128
B.	Annexe 2. Article paru dans Photodermatology, Photoimmunology and Photomedicine..	129
C.	Annexe 3 : Echelle Visuelle Analogique.....	130
D.	Annexe 4 : AKASI .....	131
E.	Annexe 5 : DLQI – Questionnaire de qualité de vie en dermatologie.....	132
F.	Annexe 6 : Actinic Keratosis Quality of Life .....	135
G.	Annexe 7. Résultats cliniques du traitement par PDT textile d'une maladie de Paget Vulvaire	136

## **I. Introduction**

### **A. Les kératoses actiniques et la notion de champs de cancérisation**

#### **1. Épidémiologie et facteurs de risque**

##### *a) Épidémiologie*

Les kératoses actiniques (KAs) représenteraient 10% des motifs de consultation en Dermatologie, faisant de cette pathologie chronique un des motifs de consultation les plus fréquents (1).

L'essentiel des données épidémiologiques concernant les kératoses actiniques est issu d'études menées en Australie et aux USA, avec une prévalence allant jusqu'à 60% en Australie et 11 à 26% aux USA (2).

Les résultats des études européennes sont hétérogènes. La prévalence des KAs variait entre 1,4% dans une cohorte italienne de patients âgés de plus de 45 ans et 31% dans une cohorte Autrichienne de 4449 patients de plus de 30 ans (3). En Angleterre, la prévalence des KAs chez les patients de plus de 70 ans était de 34% chez les hommes et 18% chez les femmes (4).

Concernant les données françaises, la prévalence des KAs était de 69.4% dans une cohorte de 209 patients âgés de 74 à 81 ans (5). L'examen systématique des patients hospitalisés en service de médecine gériatrique aigüe mettait en évidence la présence de KAs chez environ un tiers d'entre eux (6).

La prévalence élevée des KAs et l'augmentation de leur incidence en font un enjeu de santé publique et médico-économique. En France, près de 700 000 consultations par an mènent au diagnostic de KAs, et le coût du traitement est estimé à 85 euros par patient et par trimestre. Aux États-Unis, il est estimé que 920 millions d'euros sont dépensés chaque année pour le traitement des KAs (7).

##### *b) Facteurs de risque*

Les études s'accordaient sur les facteurs de risques identifiés, à savoir : l'âge, le sexe masculin, le phototype clair, l'exposition solaire cumulée, l'immunodépression (8).

## 2. Clinique, histologie et profil évolutif

### a) Clinique

Les KAs sont rarement uniques. Elles surviennent sur les zones photoexposées où elles sont fréquemment associées à des signes de photovieillessement (télangiectasies, élastose solaire, rides, hyperpigmentation).

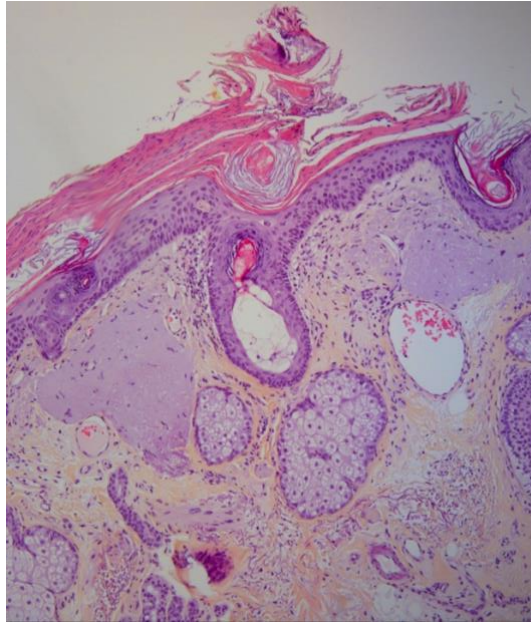
L'aspect clinique est celui d'une macule, papule ou plaque érythémateuse, parfois pigmentée, à surface squameuse et rugueuse (Figure 1). Leur épaisseur est variable, allant de la lésion palpable mais à peine visible, à la KA hypertrophique. Elles mesurent de quelques millimètres à plusieurs centimètres, et sont parfois regroupées en nappes coalescentes. Les KAs sont le plus souvent asymptomatiques, mais peuvent entraîner un prurit, voire une sensibilité au contact (9).



Figure 1 : KAs multiples du front (Clichés du service de Dermatologie du CHU de Lille)

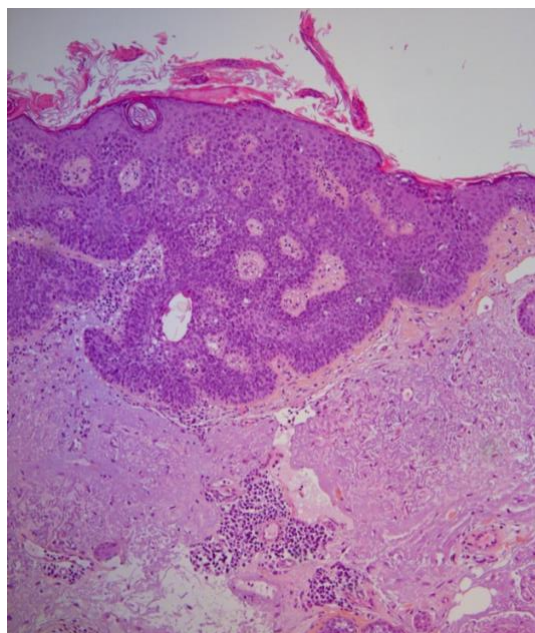
### b) Histologie

Le diagnostic de la KA est clinique. Lorsqu'une biopsie est réalisée, le diagnostic histologique de la KA repose sur la mise en évidence d'atypies kératinocytaires (perte de polarité des kératinocytes, dyskératose, acantholyse) avec maturation désordonnée et augmentation des mitoses. Il existe une hyperkératose variable et une dégénérescence actinique du derme (10) (Figure 2).



*Figure 2 : Coupe histologique d'une kératose actinique, coloration HES x100, iconographie service d'anatomopathologie du CHU de Lille*

Les anomalies kératinocytaires concernent en particulier les couches basales de l'épiderme, contrairement au carcinome épidermoïde in situ où elles vont intéresser toute la hauteur de l'épiderme (Figure 3). Dans le carcinome épidermoïde cutané invasif (iCEC), on observe une invasion du derme par les cellules atypiques (Figure 4).



*Figure 3 : Coupe histologique d'un carcinome épidermoïde in situ, coloration HES x100, iconographie service d'anatomopathologie du CHU de Lille*



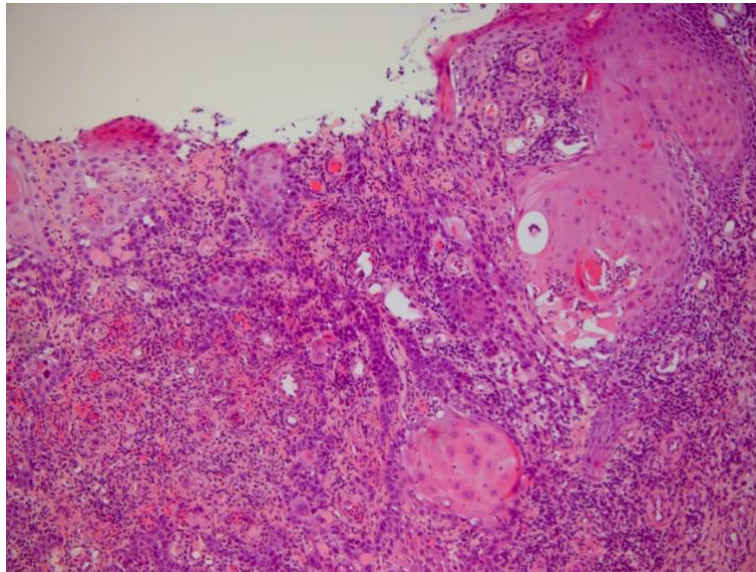


Figure 4 : Coupe histologique d'un carcinome épidermoïde invasif, coloration HES x100, iconographie service d'anatomopathologie du CHU de Lille

#### c) Profil évolutif

Les KAs peuvent régresser spontanément, persister en l'état, voire évoluer vers un iCEC (11). Chez les patients immunocompétents, ce risque est estimé entre 0,025 et 16% par an (12). Le suivi d'une cohorte de 1689 patients sur 5 ans mettait en évidence un taux de transformation des KAs en iCEC inférieur à 1/1000 lésions par an (4). Cette notion de transformation des KAs en iCEC reste controversée, et les KAs sont peut-être à considérer comme un témoin des dommages cellulaires UV induits. Cependant, on notait la présence de KA dans plus de 80% des iCEC sur zones exposées (13). Chez les patients immunodéprimés, les KAs sont jusqu'à 250 fois plus fréquentes que chez les patients immunocompétents, et les iCEC seraient jusqu'à 100 fois plus fréquents et avec un potentiel plus invasif (14)(15).

#### d) Notion de champ de cancérisation

Le champ de cancérisation est un terme qui décrit la présence d'anomalies génétiques dans un tissu chroniquement exposé à un carcinogène (le rayonnement ultraviolet dans le cas de la peau) (16).

Ces anomalies génétiques sont responsables de la présence de multiples lésions cliniques et infra-cliniques, ce qui explique les risques accrus de multiples cancers sur

cette zone (Figure 5). La multiplicité des lésions et l'étendue de la zone influencent alors la décision de traitement (17).



*Figure 5 : Illustration clinique de la notion de champs de cancérisation (Cliché du service de Dermatologie du CHU de Lille)*

## **B. Prise en charge des kératoses actiniques**

### **1. Exérèse chirurgicale**

L'exérèse chirurgicale des KAs n'est pas un traitement de première intention, elle est surtout indiquée si un contrôle histologique de la lésion est nécessaire.

### **2. Méthodes de destruction physique**

La cryothérapie par vaporisation d'azote liquide sur la lésion est une technique efficace, simple et rapide d'utilisation. La durée optimale de congélation n'est pas connue et son efficacité semble variable selon l'opérateur. Il s'agit de la méthode la plus simple et la plus utilisée pour le traitement des KAs.

Le curetage-électrocoagulation (18) ou la cryochirurgie ont l'avantage de hauts taux de réponse, même pour les KAs hypertrophiques (19). Ces méthodes sont efficaces, simples et rapides à mettre en œuvre. Elles nécessitent une anesthésie locale préalable et peuvent se compliquer de douleur, dyschromies, infections, cicatrices.

Les méthodes de destruction physique sont indiquées en cas de traitement de lésions isolées, mais elles ne sont pas adaptées à la prise en charge du champ de cancérisation.

### 3. Méthodes de destruction chimique

#### a) *Les topiques*

Les méthodes de destruction chimiques comme le 5 fluoro-uracile (5FU), l'imiquimod, l'ingénol mébutate et le diclofénac disodique, sont indiquées en cas de lésions isolées ou multiples.

L'utilisation de ces topiques est limitée à une surface entre 25 cm<sup>2</sup> pour l'ingénol mébutate et 500 cm<sup>2</sup> pour le 5FU.

L'ensemble de ces traitements se complique systématiquement d'effets secondaires inflammatoires locaux (érythème, croûtes, douleur) dont il faut avertir le patient pour ne pas risquer une interruption prématurée du traitement.

L'observance des traitements topiques des KAs était très limitée dans une revue de la littérature. L'inobservance pouvait en effet être de l'ordre de 80% dans les études en vraie vie, principalement en raison de la durée du traitement à appliquer, de la sévérité et de la persistance des effets cutanés, mais également d'un problème de compréhension du schéma thérapeutique (20).

#### b) *La Thérapie Photodynamique*

La Thérapie Photodynamique (PDT) a depuis 2006 l'AMM pour le traitement des kératoses actiniques non hypertrophiques, non pigmentées du visage et du cuir chevelu avec des taux de réponse élevés (70-90% de réponse complète à 3 mois) (21)(22). Le schéma thérapeutique recommandé pour les kératoses actiniques est d'une séance répétée à 3 mois si nécessaire. Il s'agit d'une technique simple, comportant peu de contre-indications (grossesse, allaitement, porphyrie, dermatose photosensible ou hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients du Metvixia® incluant l'huile d'arachide) (23). Le tube de 2 g de Metvixia est vendu 204,32 euros en France. Il est remboursé à 65% par la sécurité sociale pour les indications de l'AMM. La rémunération de l'acte a été récemment simplifiée par la parution au Journal Officiel de la République Française du 22 mars 2017 d'une codification dédiée au traitement par PDT dans le cadre des indications de l'AMM. La destruction par PDT de lésion(s) sur une surface <10 cm<sup>2</sup> est rémunérée 49,84 euros (code QZNP086) ou sur une surface >10 cm<sup>2</sup> 87,58 euros (code QZNP259). Le Forfait Sécurité Dermatologie doit systématiquement être ajouté (rémunéré 40 euros).

#### 4. Stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique entre les différentes méthodes chimiques n'est pas clairement établie. La prescription prendra en compte l'efficacité thérapeutique, la tolérance et l'acceptabilité du traitement, mais devra également s'appuyer sur des considérations médico-économiques.

Une étude incluait 624 patients atteints d'au moins 5 KAs réparties sur 25 à 100 cm<sup>2</sup>. Le maintien de la réponse thérapeutique à 1 an était observée chez 74,7% des patients traités par 5FU, versus 53,9% pour l'imiquimod ; 37,7% pour la PDT et 28,9% pour l'ingénol mébutate. Le 5-FU topique paraît donc être le traitement le plus efficace, avec une satisfaction et une amélioration la plus importante de la qualité de vie (24). L'observance du traitement par 5FU était très élevée dans cet essai clinique (de l'ordre de 90%) alors que l'on sait qu'elle peut être limitée en pratique quotidienne, notamment en raison du schéma d'application et des effets secondaires locaux (20).

Il est intéressant de souligner que le 5-FU est rarement inclus dans les études de coût/efficacité, alors qu'il présente d'excellents résultats dans ce domaine. Pour le traitement de surfaces supérieures à 100 cm<sup>2</sup>, le traitement par C-PDT s'avérait moins coûteux que les traitements topiques par ingénol mébutate, imiquimod et diclofenac sodique. En effet, la C-PDT permettait le traitement en une séance d'un champ de 200 cm<sup>2</sup>, lorsque 224 jours de traitement étaient nécessaires pour le traitement par imiquimod de la même surface (25).

Au regard des données ci-dessus, le traitement par PDT trouve toute sa place pour le traitement des KAs multiples et il existe désormais un consensus concernant la place de la PDT pour le traitement du champ de cancérisation (26) (17).

La PDT reste en effet un traitement avec un rapport coût/efficacité satisfaisant, sans limite de surface à traiter. La PDT est simple d'application et rapide à mettre en place. Il n'y a pas problème d'observance ou de compréhension des modalités thérapeutiques puisque le traitement est réalisé par un praticien. Ce traitement permet un excellent résultat cosmétique, avec des effets secondaires locaux transitoires.

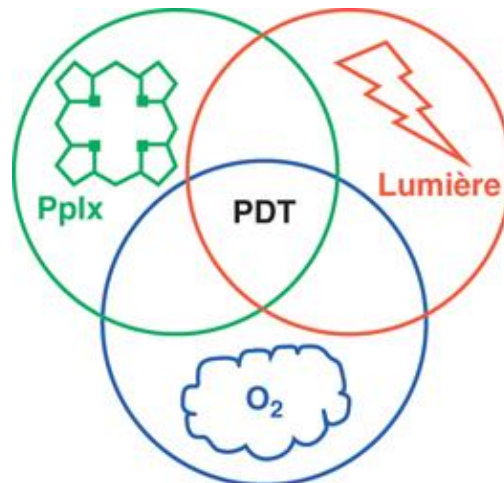
Enfin, il existe un effet prophylactique probable, en cours de documentation dans la littérature.

Pour l'ensemble de ces raisons, la PDT peut être envisagée comme un traitement de première ligne pour les champs de cancérisation.

### C. La Thérapie Photodynamique

La PDT repose sur l'interaction entre une molécule photoactivable (ou photosensibilisateur, PS) et une source lumineuse de longueur d'onde adaptée en présence d'oxygène (Figure 6).

Le PS s'accumule au sein du tissu pathologique. Pendant l'illumination, se produit une réaction photodynamique en présence d'oxygène, aboutissant à la genèse d'espèces réactives de l'oxygène responsables d'altérations moléculaires et tissulaires entraînant la destruction des lésions. Il existe également un effet sur les vaisseaux sanguins et une modulation du système immunitaire ; l'ensemble de ces phénomènes va aboutir à la destruction des cellules cibles.



*Figure 6 : Les éléments nécessaires à la PDT*

Cette introduction au travail de Thèse a fait l'objet d'une publication dans l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale, disponible en Annexe 1.

## 1. Le photosensibilisateur

### a) La synthèse du PS

Le PS utilisé en dermatologie est la protoporphyrine IX (PpIX), une molécule endogène qui constitue une étape intermédiaire du cycle de synthèse de l'hème (Figure 7).

Un précurseur de la PpIX est appliqué sur les lésions sous la forme d'un topique. Il s'agit d'une substance lipophile qui va traverser la barrière cutanée et pénétrer les cellules cibles où il sera métabolisé en PpIX. Le précurseur le plus utilisé est l'acide aminolévulinique (ALA).

L'ALA et la PpIX sont des substrats de la voie de synthèse de l'hème qui comporte deux mécanismes de régulation principaux (Figure 2) :

- l'ALA-synthétase : transforme une molécule de glycolle et de succinyl-Coenzyme A en ALA
- la ferrochélatase : intègre le Fer dans la PpIX pour former l'hème

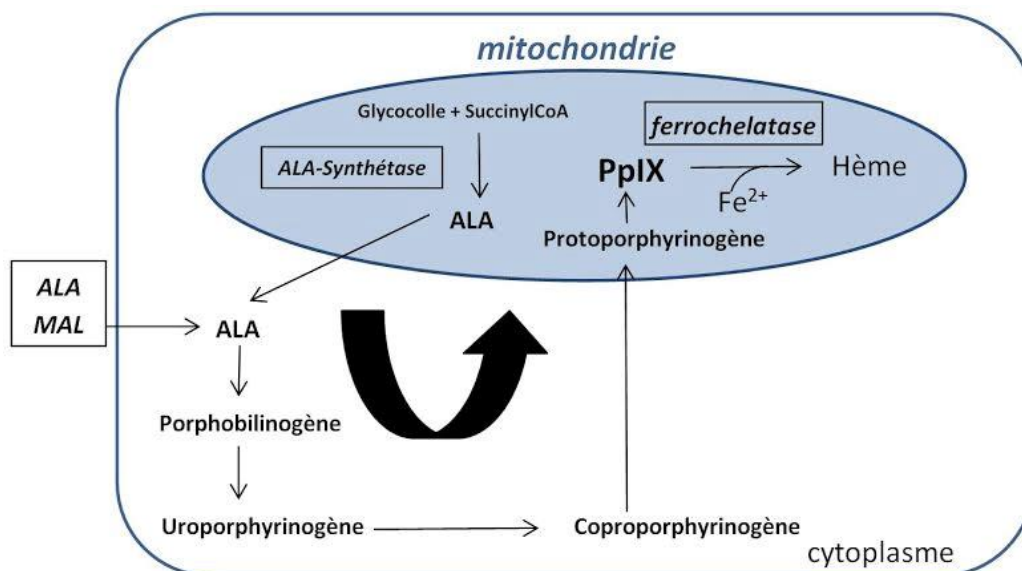


Figure 7: Biosynthèse de la PpIX, d'après (27)

Les précurseurs pénètrent préférentiellement les cellules lésées en raison de leur métabolisme accéléré et d'altérations de la couche cornée. On observe également dans ces cellules un déficit en ferrochélatase. Dans ces conditions, on met en évidence une accumulation sélective de PpIX au sein des cellules cibles.

### b) Les caractéristiques du PS

Le PS doit présenter plusieurs caractéristiques :

- substance pure et stable, facilement synthétisable
- substance inerte et non toxique à l'obscurité
- sélectivité pour le tissu tumoral dans un délai optimal
- excitation à une longueur d'onde pénétrant bien le tissu
- rendement élevé en oxygène singulet
- clairance rapide du tissu sain pour minimiser les effets secondaires

Un PS se définit par ses spectres d'absorption et d'émission (Figure 8). Le spectre d'absorption de la PpIX comporte plusieurs pics dans la lumière visible : le pic le plus large, appelé bande de Soret, est observé à 410 nm (lumière bleue), et on observe également des pics de moindre amplitude à 505 nm, 540 nm, 580 nm et à 630 nm (lumière rouge), les bandes QIV, QIII, QII et QI.

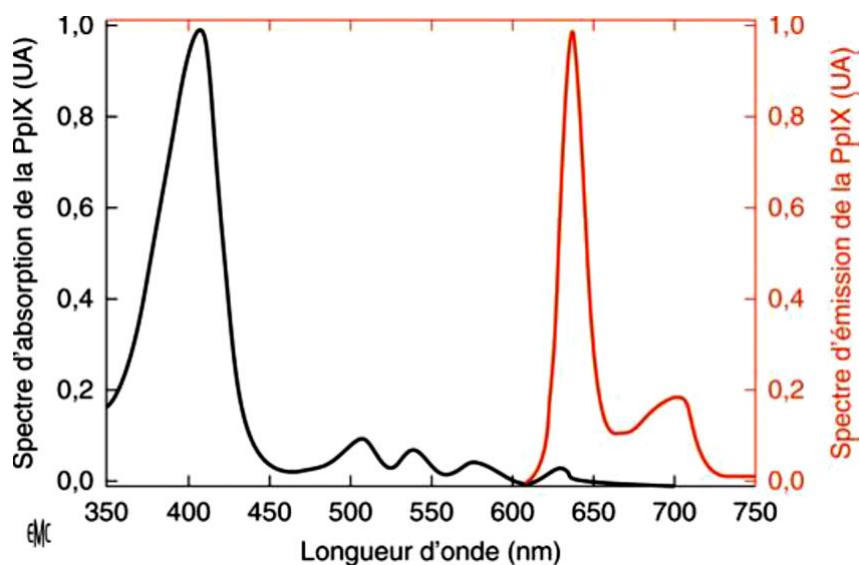


Figure 8 : Spectre d'absorption (en noir) et d'émission (en rouge) de la PpIX , d'après



(28) obtenu dans l'éthanol

c) *La fluorescence*

En plus d'être un PS, la PpIX est également un fluorophore. Lorsqu'elle est éclairée en lumière bleue, la PpIX émet une fluorescence rouge à un pic de 635-705 nm (Figure 3). L'intensité de la fluorescence varie selon la concentration de PpIX dans les tissus. La mesure de la fluorescence pourrait refléter la quantité de PpIX accumulée dans les lésions cibles (29) et permettrait de réaliser des cartographies lésionnelles (Figure 9).

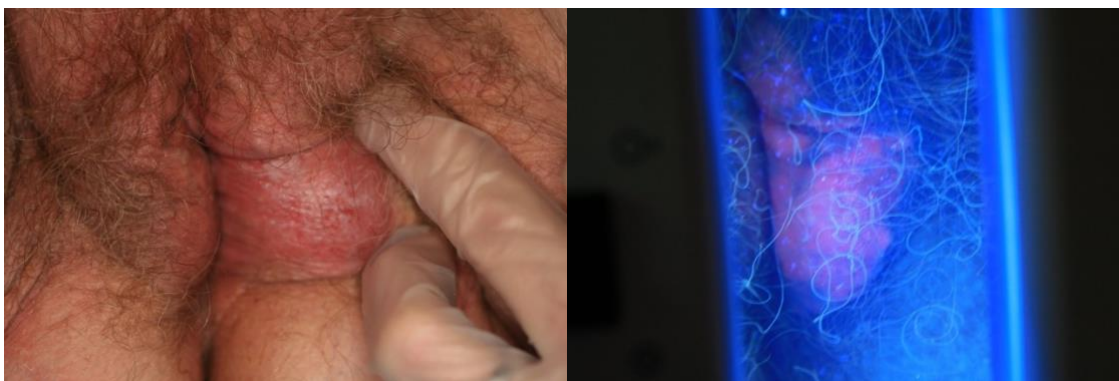


Figure 9 : Maladie de Paget vulvaire à gauche, fluorescence de la PpIX intra-lésionnelle à droite (Clichés du Service de Dermatologie de Lille)

d) *Précurseurs disponibles*

Le précurseur le plus utilisé à l'échelle mondiale est l'acide aminolévulinique (ALA), mais c'est le méthyl-aminolévulinate (MAL) qui a l'AMM en France en raison de son caractère plus stable et plus sélectif.

(1) *L'acide aminolévulinique (ALA)*

L'ALA est une petite molécule, instable dans les formulations aqueuses. Sa pénétration dans les milieux lipophiles (et donc la couche cornée) est limitée (30). Cette pénétration pourrait être améliorée par la formulation de nano-émulsions comme le BF-200 ALA (31).

Aux Etats-Unis, c'est l'ALA qui est le plus répandu, utilisé avec de la lumière bleue et

disponible sous forme de crème (Levulan®, DUSAPharma).

L'ALA a également été approuvé en Europe sous la forme d'une nanoémulsion (Ameluz®, Biofrontera Bioscience) ou d'un patch adhésif (Alacare® ou Effala®, Spirig Pharma). Ils sont recommandés pour un traitement avec de la lumière rouge.

## (2) *Le méthyl-aminolévulinate (MAL)*

Le MAL a un poids moléculaire plus élevé et il s'agit d'une molécule plus lipophile que l'ALA. Cela permettrait une meilleure pénétration et accumulation dans les tissus avec une affinité plus grande pour les cellules lésées et glandes sébacées.

Le MAL est commercialisé à une concentration de 16% sous la forme d'une crème Metvixia® (Galderma International, France). Ce médicament a obtenu l'AMM en France en 2006 (23). Il se dénomme Metvix® dans le reste de l'Europe et en Australie.

## 2. La lumière

### a) Principes

La source lumineuse doit être de longueur d'onde adaptée au spectre d'absorption du PS (Figure 8) et avoir une bonne pénétration au sein du tissu cible. La pénétration de la lumière dans le tissu est dépendante de sa longueur d'onde (Figure 10). La lumière rouge permet une pénétration dans la peau jusqu'à 2 mm de profondeur, justifiant son utilisation en France.

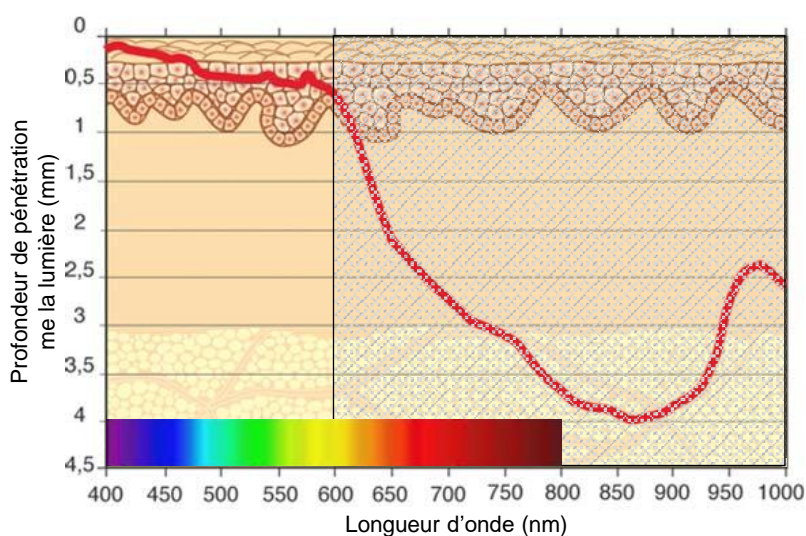


Figure 10 : Profondeur de pénétration de la lumière dans la peau en fonction de sa longueur d'onde, d'après (32)

### b) Paramètres d'illumination

Une bonne connaissance des paramètres d'illumination permet au clinicien de s'assurer du bon déroulement du traitement.

#### (1) Longueur d'onde

La longueur d'onde est une grandeur physique correspondant à la distance parcourue par l'onde entre deux oscillations maximales, caractéristique d'une onde monochromatique dans un milieu homogène (Figure 11).

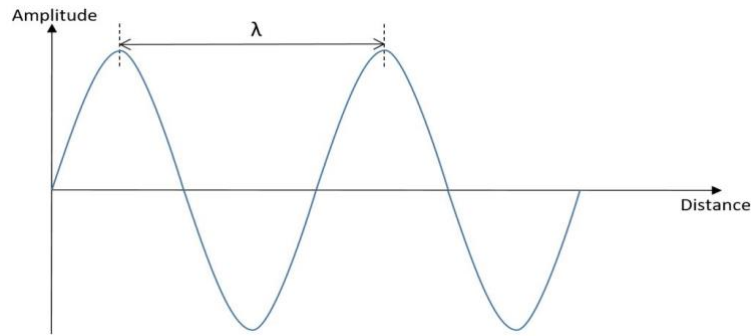


Figure 11 : Représentation de la longueur d'onde avec  $\lambda$  en nanomètres

### (2) Irradiance

L'irradiance définit la puissance d'un rayonnement par unité de surface et s'exprime en Watts (W) par  $\text{cm}^2$ . On pourrait la définir comme un « débit de lumière ».

### (3) Fluence

La fluence est l'intensité d'un déplacement de particules rapportée au temps, il s'agit d'une unité fondamentale en dosimétrie, exprimée en Joules (J) par  $\text{cm}^2$ .

La fluence est donc liée à l'irradiance par la formule suivante :

Fluence = Irradiance x Durée d'illumination

Avec : Fluence en  $\text{J}/\text{cm}^2$

Irradiance en  $\text{W}/\text{cm}^2$

Durée d'illumination en heures

L'irradiance et la durée d'illumination peuvent facilement être recueillies, permettant de retrouver la fluence qui correspondrait donc à la « dose de lumière » délivrée au cours du traitement.

### (4) Taille du champ d'illumination

La taille du champ d'illumination est propre à chaque source lumineuse et doit être connue de l'utilisateur et adaptée à l'indication de traitement.

## c) Les sources lumineuses disponibles

### (1) Diodes électroluminescentes

La diode électroluminescente (LED) est un dispositif qui transforme un signal électrique en un signal lumineux non cohérent.

Le dispositif d'illumination en PDT le plus répandu en France est la lampe Aktilite CL128® (Galderma International, France) (33). Il s'agit d'un panneau rigide de LEDs rouges, centrées sur 630 nm. Il est monté sur un bras articulé qui va permettre de l'orienter facilement dans l'espace (Figure 12).

Ce dispositif délivre une fluence de 37 J/cm<sup>2</sup> en 7 à 10 minutes. En raison de l'irradiance élevée (autour de 75 mW/cm<sup>2</sup> lors d'une illumination à 10 cm de la surface à traiter), l'utilisation de ce dispositif implique le port de lunettes protectrices adaptées pendant toute la procédure d'illumination pour le patient et l'opérateur.



Figure 12 : Lampe Aktilite® CL 128 (Documentation fournie par Galderma)

### (2) OLED

Les diodes électroluminescentes organiques (OLED) permettent de concevoir des systèmes lumineux souples. Un dispositif de traitement ambulatoire est commercialisé sous le nom d'Ambulight® (Figure 13) au Royaume-Uni (Ambicare Health). L'illumination est caractérisée par un spectre étendu de 550 à 750 nm avec un pic à 620 nm et une irradiance faible (5 mW/cm<sup>2</sup>). L'Ambulight® permet le traitement sans douleur de lésions cutanées de moins de 2 cm de diamètre (34).



Figure 13 : Dispositif Ambulight® en cours d'utilisation. (Documentation fournie par Ambicare Health). D'après (34)

### (3) PDT en lumière du jour

Tous les pics d'absorption de la PpIX se trouvent dans le spectre visible de la lumière du jour qui peut donc être utilisée pour la PDT (Figure 3).

Une équipe danoise a mis en évidence une accumulation importante de PpIX au terme des 3 heures d'incubation lors d'un traitement « classique » par dispositif LED. L'accumulation de PpIX était quasiment nulle pendant une exposition solaire, témoignant que la lumière du jour était suffisante pour activer en continu la PpIX (Figure 14). Cette modalité d'illumination avait une efficacité similaire au traitement par le dispositif LED, mais était associée à une meilleure tolérance (35).

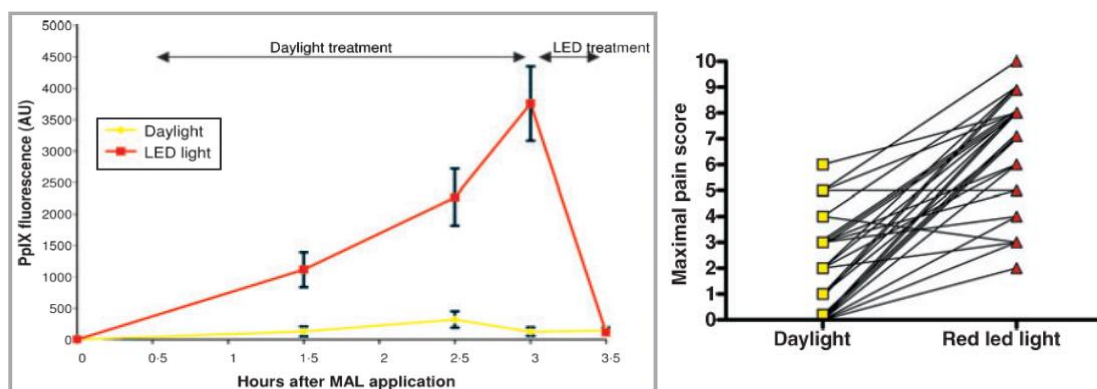


Figure 14 : Évolution de la fluorescence de la PpIX et de l'EVA au cours des phases d'incubation et d'illumination lors du traitement par dispositif LED (courbe rouge) ou par DL-PDT (courbe jaune), d'après (35)

Ces travaux ont permis le développement de la PDT en lumière du jour (DL-PDT) qui a obtenu l'AMM en 2016 pour le traitement des KAs du scalp et front non pigmentées et non hypertrophiques.

Des taux de réponse de 70% ont été mis en évidence dans le traitement des KAs par DL-PDT versus 74% pour les KAs traitées par PDT par lampe LED. La tolérance était significativement meilleure avec une EVA moyenne de 0,7 versus 4,4 (36). Ces résultats étaient similaires dans de nombreuses études (37).

En pratique, trente minutes après l'application du précurseur, le patient est exposé à la lumière du jour pendant deux heures (Figure 15). Cette méthode nécessite l'application d'un écran organique au préalable pour bloquer les rayons UV et leurs effets néfastes. Les filtres minéraux, qui bloquent la lumière visible, sont à proscrire dans la DL-PDT.



Figure 15 : a) patient en cours de traitement par PDT en lumière du jour. Résultat clinique à 2 jours pour la PDT en lumière du jour (b) et PDT par dispositif Atilite® (c).

D'après (35)

La DL-PDT est réalisable partout en France d'avril à octobre (Figure 16), sous réserve que le ciel soit dégagé, qu'il ne pleuve pas et que la température extérieure soit

supérieure à 10°C et inférieure à 30°C (38). Il est recommandé au patient de s'exposer dans un endroit ombragé, en évitant l'ombre dense des bâtiments.

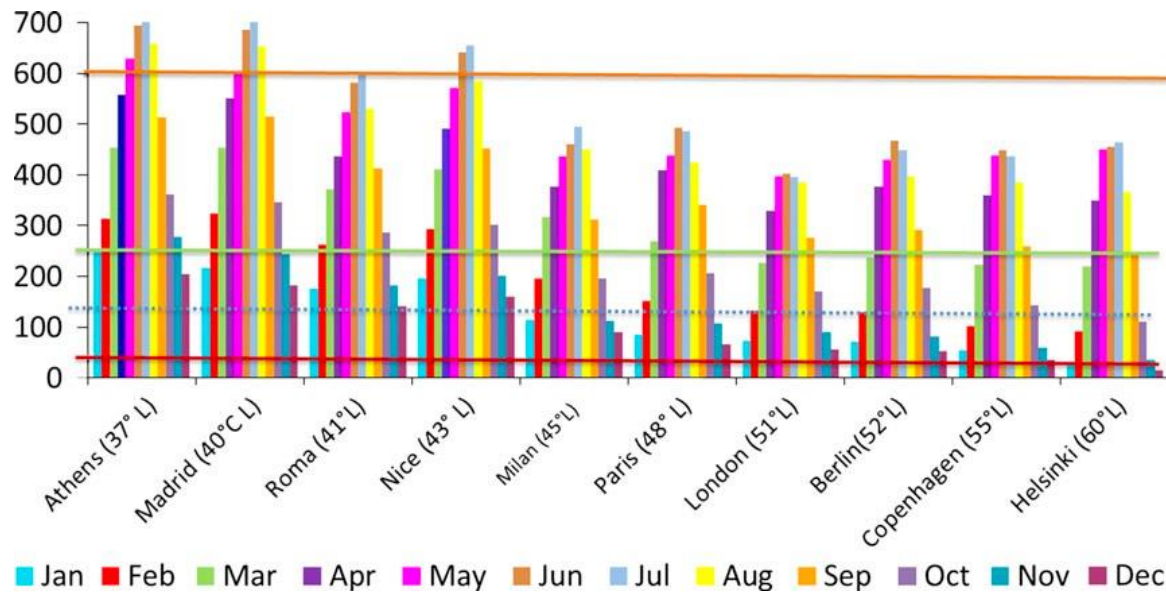


Figure 16 : Intensités lumineuses : minimale (tracé rouge), maximale (tracé orange) et moyenne (tracé vert) observées dans l'étude Européenne COMET2 (en mW/cm<sup>2</sup>), permettant d'établir la période optimale d'exposition solaire, d'après (39)

Cette technique très séduisante permet de réduire la durée des soins et de pratiquer la PDT sans investir dans un équipement coûteux.

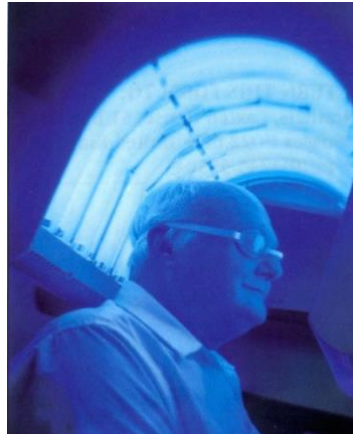
Cependant, la DL-PDT présente certains inconvénients. Elle n'est pas applicable toute l'année ni dans toutes les circonstances météorologiques. Elle s'adresse en priorité à des patients valides capables d'être exposés à la lumière du jour pendant deux heures. L'AMM concerne pour le moment les KAs du scalp, mais toutes les zones anatomiques ne sont pas aussi facilement exposables. Enfin, il peut exister des problèmes de reproductibilité du traitement puisque les conditions d'exposition sont laissées à l'appréciation du prescripteur (voire du patient) et qu'il n'existe pas à ce jour d'évaluation dosimétrique.

Le développement de dispositifs d'illumination fiables et bien tolérés reste donc un sujet d'actualité.



#### (4) Autres sources

On peut souligner l'utilisation, notamment aux USA, du dispositif Blu-U Blue Light® (DUSA Pharmaceuticals, Etats-Unis) (Figure 17). Il est composé de tubes fluorescents agencés en forme de U et émettant de la lumière bleue. Ce dispositif est utilisé avec l'ALA comme précurseur et permet l'illumination de larges surfaces.



*Figure 17 : Dispositif Blu-U Blue Light® en cours de traitement (Documentation fournie par DUSA Pharmaceuticals)*

A noter également l'existence des lampes halogènes Waldman 450L® (lumière bleue) et 1200L® (lumière rouge) commercialisées par la compagnie Waldman en Allemagne (Figure 18).



*Figure 18 : Dispositifs Waldman 1200L® à gauche et Waldman 450 L® à droite (Documentation fournie par Waldman)*

### 3. L'oxygène

L'oxygène est le troisième élément indispensable au déroulement de la réaction photodynamique. L'oxygène va recevoir l'énergie excédentaire de la PpIX excitée pour mener à la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ERO).

L'oxygène est approvisionné par les vaisseaux sanguins dermiques et dans une moindre mesure par l'air ambiant. Il pourrait être un facteur limitant de la réaction photodynamique, ce qui expliquerait le bénéfice de schémas d'illumination fractionnée permettant notamment la ré-oxygénation des tissus cibles.

#### 4. Éléments de physiologie

##### a) *La réaction photodynamique*

En absorbant de la lumière de longueur d'onde correspondant à son spectre d'absorption, la PpIX passe de son état fondamental ( $S_0$ ) à un état excité ( $S_n$ ). Cet état d'énergie supérieur  $^1PS_n$  est un état instable et va rapidement revenir à un état excité  $^1PS_1$  (40).

A partir de cet état  $^1PS_1$ , la PpIX va revenir à son état fondamental par 3 moyens (Figure 19) :

- Désexcitation non radiative par conversion interne
- Désexcitation radiative et émission d'un photon par fluorescence
- Le passage à un état excité triplet  $^3PS_1$  qui a une durée de vie relativement longue (jusqu'à 1 seconde), lui permettant d'interagir avec l'oxygène du milieu pour mener à la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ERO).

La PpIX dans son état  $^3PS_1$  peut interagir de deux manières avec l'oxygène (41) :

- Réaction de type I : Transfert d'un électron ou d'un atome d'hydrogène menant à la formation d'espèces radicalaires,
- Réaction de type II : Interactions avec Transfert d'énergie à l'oxygène menant à la formation d'oxygène singulet  $^1O_2$ .

L'une ou l'autre de ces voies est favorisée selon la nature du PS et la teneur en oxygène du milieu. C'est la réaction de type II qui prédomine dans le cas de l'utilisation de PpIX comme PS.

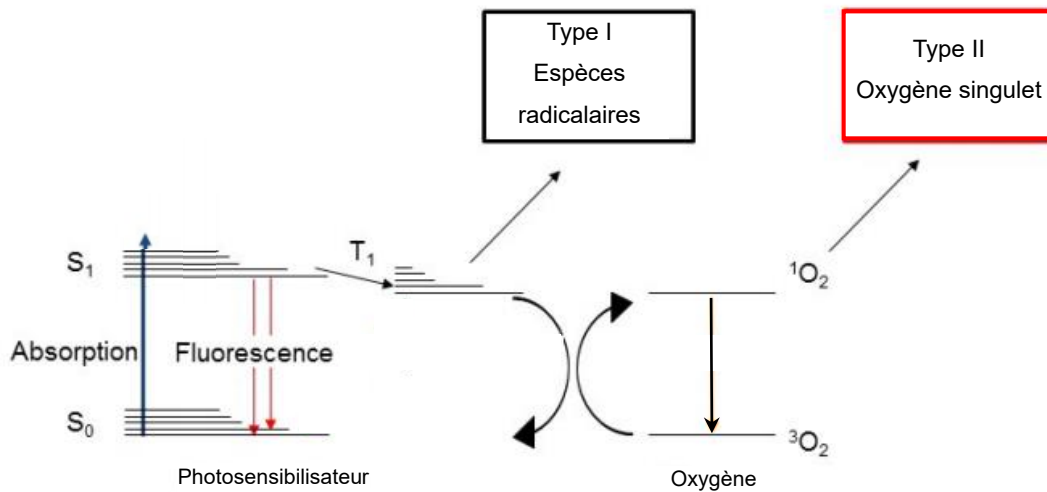


Figure 19 : Schématisation de la réaction photodynamique selon le diagramme de Jablonski (40)

$^1\text{O}_2$  a une durée de vie très courte, de l'ordre de 40 nanosecondes et interagit avec les composants cellulaires de son environnement sur un rayon de 20 nanomètres (42). Cela explique le caractère sélectif de la PDT et de son action qui dépendra donc de la localisation intracellulaire du PS.

$^1\text{O}_2$  est une molécule très réactive et très toxique qui cible les lipides membranaires, les acides aminés et les acides nucléiques (43).

## *b) Les mécanismes de destruction cellulaire*

### *(1) Mécanismes directs*

La destruction cellulaire est un phénomène qui est en partie directement lié à la réaction photodynamique. En effet, la PpIX a une localisation dynamique dans la cellule et l'oxygène singulet va cibler les membranes mitochondriales et cellulaires pour induire l'apoptose, la nécrose et l'autophagie des cellules cibles (43).

#### **(a) La nécrose**

Il s'agit d'une mort cellulaire « accidentelle » (soit non programmée) liée à des dommages physiques ou chimiques. Il s'agit d'un processus rapide et brutal qui serait plus fréquent en cas d'illumination à haute irradiance (44). Lors de la nécrose, on observe un gonflement du cytoplasme, la dégradation des lipides membranaires et des organites. La perméabilité de la cellule augmente jusqu'à son éclatement. Le contenu cellulaire est alors déversé dans le tissu environnant, déclenchant une réaction inflammatoire.

#### **(b) L'apoptose**

C'est un processus d'élimination cellulaire génétiquement prédéterminé permettant le renouvellement cellulaire. Il s'enclenche en cas de dommages causés aux organites (45). On observe alors une condensation de la chromatine, suivie de la fragmentation de la cellule en corps apoptotiques. La cellule en apoptose émet des signaux permettant la phagocytose des corps apoptotiques par les macrophages, n'entraînant donc pas d'inflammation.

La PDT provoque l'apoptose principalement par deux voies :

#### *Voie mitochondriale :*

Cette voie est activée lorsque le PS est localisé et excité dans les mitochondries. Elles effectuent alors un relargage du cytochrome C permettant la formation du complexe apoptosome (46).

#### *Voie « des récepteurs de mort » :*

Le PS peut se lier aux récepteurs pro-apoptotiques, entraînant une cascade de

réactions conduisant à l'apoptose de la cellule sans intervention de la réaction photodynamique (45). La PDT va également favoriser cette voie via l'expression de TNF $\alpha$  (47) capable de se lier aux récepteurs pro-apoptotiques.

### (c) Autophagie

Cette voie de destruction cellulaire induite par la PDT a été identifiée plus récemment (48). Elle est mise en jeu en cas de dommages causés aux organites par l'oxygène singulet (réticulum endoplasmique, mitochondrie ou lysosome).

Son action est alors double (49) :

- Survie cellulaire : mise en place de mécanismes de réparation des organites lésés en vue de la survie cellulaire.
- Induction de la mort cellulaire si les mécanismes de réparation sont dépassés et que l'apoptose de la cellule est inhibée. Il s'agit alors d'une autodigestion programmée de la cellule par le biais des lysosomes.

## (2) Mécanismes indirects

### (a) Mécanismes vasculaires

La réaction photodynamique induit des lésions des cellules endothéliales qui sont le point de départ d'une série de phénomènes en cascade : agrégation plaquettaire, attraction leucocytaire et modification de la perméabilité vasculaire. Il en résulte des phénomènes de vasoconstriction avec diminution du flux sanguin et de thromboses de la microvascularisation tumorale. Ces phénomènes mènent à la nécrose des cellules dysplasiques par anoxie (50). Ces dommages vasculaires sont observés en cas d'apport systémique du précurseur mais également topique (51).

### (b) Mécanismes inflammatoires et immunitaires

- **Réponse inflammatoire immédiate et immunité innée**

En détruisant les cellules tumorales, la PDT entraîne le relargage de motifs

moléculaires associés aux dégâts cellulaires (DAMPs) (52) et une augmentation de la transcription de NFκB induite par le stress oxydant (53) permettant le recrutement de macrophages, lymphocytes, polynucléaires neutrophiles et cellules dendritiques sur le site de traitement.

- **Immunité adaptative**

Les antigènes tumoraux sont exposés après PDT et pris en charge par les cellules dendritiques. Les cellules dendritiques matures et activées vont présenter ces antigènes aux lymphocytes T au sein des ganglions lymphatiques (Figure 20) (phénomène de « Homing »). Il en résulte l'activation de lymphocytes T cytotoxiques capables de reconnaître et détruire les cellules tumorales. Les données témoignant de la mémoire immunitaire après PDT (54) ouvrent la perspective du développement de vaccins anti-tumoraux utilisant la PDT (55) ou de traitements combinés avec l'imiquimod (56). Une collaboration sur la thématique de l'immunomodulation après PDT a été initiée entre l'unité INSERM U1189 et l'Institut Pasteur de Lille.

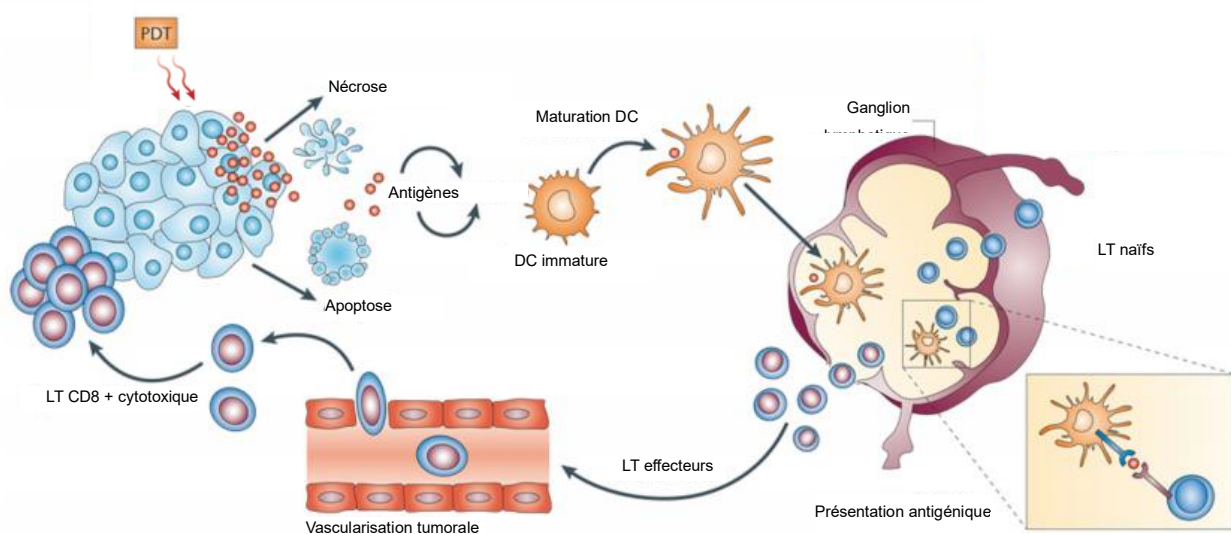


Figure 20 : Schématisation des mécanismes immunitaires induits après PDT, d'après (54), avec lymphocytes T (LT) et cellules dendritiques (DC)

### (3) Synthèse

La prépondérance de l'un ou l'autre de ces mécanismes dans la destruction cellulaire après PDT dépend du PS, de la nature du tissu et des modalités de PDT. Ils sont probablement combinés et interagissent entre eux (57) (Figure 21).

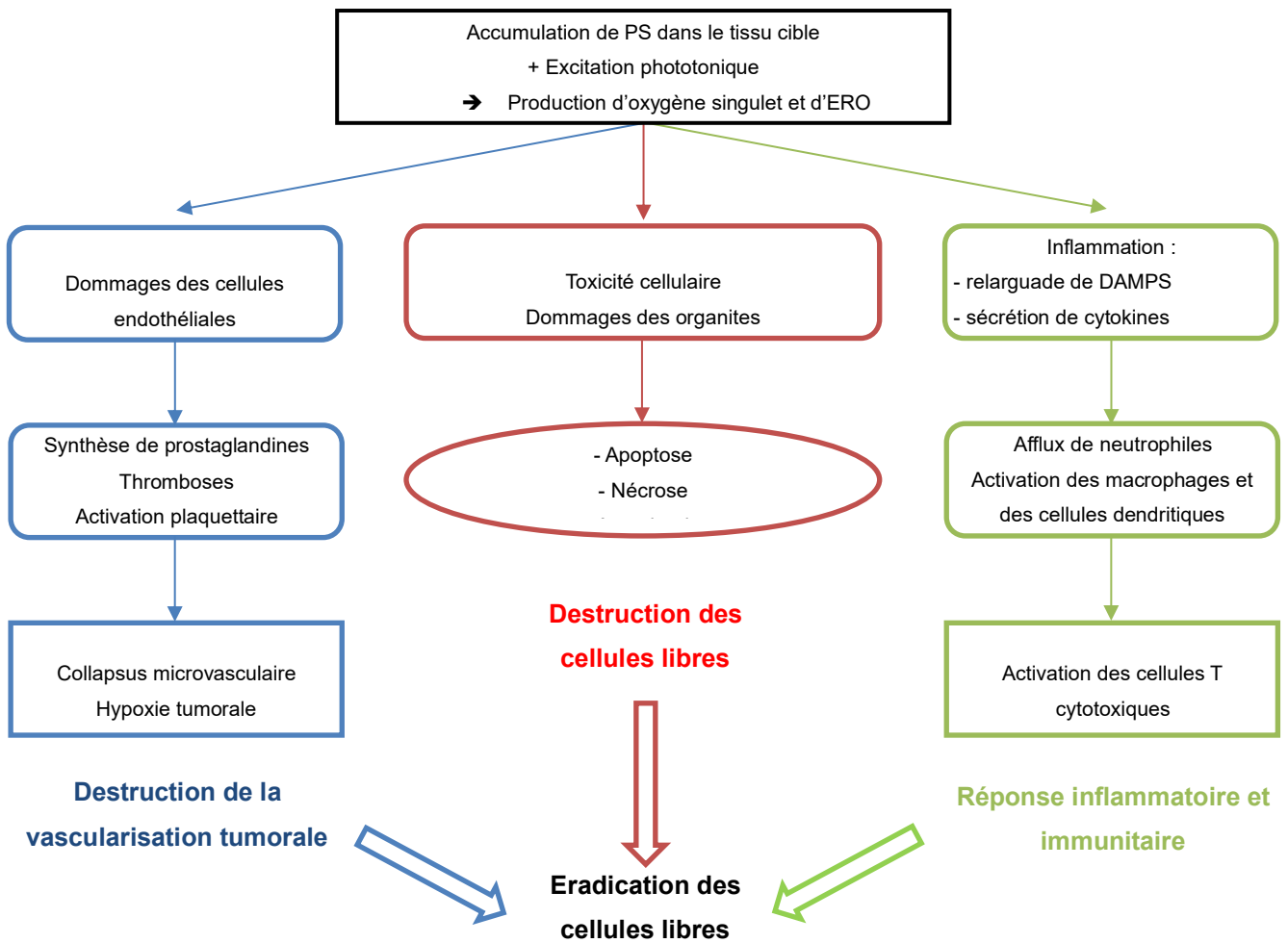


Figure 21 : Mécanismes de destruction tumorale après PDT, d'après (57), avec espèces réactives de l'oxygène (ERO)



## 5. Modalités thérapeutiques

### a) *Préparation de la peau*

#### (1) *Recommandations*

La première étape du traitement est la préparation de la peau afin de favoriser la pénétration du précurseur au sein des cellules cibles (58). On peut recommander l'application d'un topique kératolytique les jours précédents le traitement et la réalisation d'un curettage doux de la zone kératosique le jour du traitement.

#### (2) *Evolution des pratiques*

Les modalités de réalisation et l'impact de cette étape de préparation sont toujours le sujet d'études. Sur une série de 16 lésions, il n'était pas mis en évidence de différence significative dans l'intensité de la fluorescence ou la réponse clinique à 12 mois entre les lésions non préparées et les lésions préparées par curettage doux ou dermabrasion (59). Le curettage doux dans 3 axes reste cependant la règle (60).

Des techniques de préparation de la peau par LASER, microneedling, ont récemment été décrites et permettent d'augmenter l'accumulation de PpIX dans les tissus (61). Ces techniques nécessitent un équipement complémentaire et alourdissent la procédure en termes d'effets secondaires et de coût.

### b) *Application du précurseur*

#### (1) *Recommandations*

Le précurseur est appliqué sur les lésions en débordant sur la peau saine périphérique de 5 mm à 1 cm. Il est recommandé d'appliquer une épaisseur de crème de 1 mm (23).

## *(2) Evolution des pratiques*

L'application de 1 mm de crème est difficilement réalisable et contrôlable. Il est récemment admis que l'application d'une couche fine de précurseur permet d'obtenir une métabolisation de PpIX suffisante à la réalisation du traitement (62). En pratique clinique, l'utilisation d'un tube de Metvixia permet le traitement d'un scalp ou d'un visage.

### *c) Incubation*

#### *(1) Recommandations*

On applique ensuite un pansement occlusif et les lésions sont protégées de la lumière. Après 3 heures d'incubation, le précurseur est rincé à l'aide d'une solution saline et on procède à l'illumination des lésions (22).

#### *(2) Evolution des pratiques*

L'occlusion après application du précurseur est controversée et n'est plus recommandée en cas de traitement par la lumière du jour.

Il n'était pas mis en évidence de différence significative en terme d'efficacité lors du traitement par PDT de KAs mises en incubation pendant 1h, 2h et 3h (63). Des résultats comparables étaient mis en évidence lors du traitement de KAs par une illumination de 33 minutes, démarrée immédiatement après l'application du précurseur (64). La réduction du temps d'incubation a l'avantage de permettre l'amélioration de la tolérance du traitement et de raccourcir la durée de la procédure. Des investigations complémentaires sont nécessaires pour confirmer l'efficacité de ces protocoles d'incubation.

L'efficacité de la PDT sur les extrémités est plus faible. Une équipe a mis en évidence chez 17 sujets une amélioration de la clairance des kératoses actiniques du dos des mains en cas d'élévation de la température pendant la phase d'incubation (41,2°C)

(65). La température pourrait être un facteur de variabilité dans la réponse clinique à la PDT. Les hypothèses avancées sont celles d'une métabolisation accrue de la PDT ou encore un apport d'oxygène supérieur par la vasodilatation des vaisseaux sanguins dermiques sous l'influence de la température.

*d) Illumination*

*(1) Recommandations*

**(a) Dispositif LED**

Le dispositif LED est placé au-dessus de la zone à traiter à une certaine distance (le repère de 4 travers de doigts est souvent utilisé en pratique). La dose de lumière est délivrée en 7 à 10 minutes selon la programmation du dispositif. Le patient et le praticien doivent porter des lunettes de protection pendant toute la durée de l'illumination en raison de l'irradiance élevée.

**(b) PDT en lumière du jour**

Lors de l'étape de préparation de la peau, il est recommandé d'appliquer un écran solaire non minéral afin de bloquer la lumière UV mais pas la lumière visible. Après 30 minutes d'incubation, le patient doit s'exposer à l'extérieur pour une durée de 2 heures. Cette technique peut être réalisée globalement de mai à septembre dans le Nord de la France, mais n'est pas recommandée en cas de pluie, temps couvert, de température inférieure à 10°C ou supérieure à 30°C (66).

*(2) Évolution des pratiques*

Le début de l'illumination à faible concentration de PpIX et l'utilisation de schémas d'illumination à basse irradiance sont efficaces et mieux tolérés (35). Les études laissent penser qu'une dose de lumière très faible suffit pour la réaction photodynamique (67) et certaines équipes pratiquent la DL-PDT tout au long de l'année, après avoir contrôlé l'intensité lumineuse (68).

e) *Suivi de la réaction photodynamique*

(1) *Recommandations*

Le bon déroulement de la réaction photodynamique peut-être attesté par la constatation, après l'illumination, d'effets secondaires (érythème, œdème). Il n'existe pas à ce jour de recommandation concernant l'attitude à adopter en l'absence de signes de réaction phototoxique.

(2) *Évolution des pratiques*

La fluorescence de la PpIX permet d'évaluer la quantité de PpIX accumulée dans les lésions cibles (29) par le biais de différents appareils de mesure non invasifs. Il semblerait que l'intensité du photoblanchiment (correspondant à la dégradation de la PpIX) soit corrélée à la réponse inflammatoire post-acte et au résultat clinique (69). Le suivi de la réaction photodynamique serait donc possible de manière non-invasive, ouvrant la voie d'une PDT « personnalisée » et donc optimisée.

f) *Suivi post-acte*

Après l'illumination, la zone traitée peut être laissée à l'air libre. Les lésions suintantes peuvent être couvertes par un pansement absorbant. Un traitement antiseptique systématique n'est pas nécessaire, la PDT présentant des propriétés antimicrobiennes. Les patients peuvent poursuivre la brumisation d'eau fraîche. Une photoprotection stricte de la zone traitée est recommandée pendant 48 heures, et des précautions en cas d'exposition solaire seront à instaurer jusqu'à un mois après l'acte.

g) *Application des recommandations actuelles*

L'étude PDT-France a dévoilé l'important « mésusage » de la PDT par rapport aux recommandations : en effet, 25% des praticiens modifiaient un ou plusieurs paramètres du traitement (durée d'application de la crème, durée d'illumination,

nombre de séances) (33). Ce « mésusage » peut répondre à des contraintes logistiques mais est aussi soutenu par de nombreuses données de la littérature.

Devant les recommandations actuelles concernant la PDT topique en dermatologie et les nombreuses variations que les praticiens sont susceptibles de leur appliquer, il apparaît que des études complémentaires restent nécessaires (modalités de préparation de la zone à traiter, modalités et temps d'incubation du précurseur, dosimétrie de la lumière) afin d'optimiser le traitement.

## 6. Les effets secondaires

### a) *La douleur*

La douleur est le principal frein au traitement par PDT et sera développée dans la partie « Problématiques de la PDT ».

### b) *Réaction phototoxique*

L'érythème et l'œdème post-acte sont observés dans 90 à 100% des cas. L'application de dermocorticoïdes avant et après PDT permet de diminuer l'intensité de cette réaction inflammatoire locale sans altérer l'efficacité du traitement (70). Le recours systématique à cette procédure n'est pas recommandé.

Des réactions urticariennes au cours de l'illumination liées à la réaction phototoxique ont été décrites sur le site de traitement. Elles concerneraient 0,9% (56) à 34% (72) des traitements selon les séries. La prescription d'un traitement anti-histaminique a été proposée par certains auteurs mais non évaluée (72).

Un prurit, une desquamation fine voire la formation de croûtes sont également fréquemment rapportés dans les suites du traitement (73).

Les patients doivent être prévenus de ces effets attendus. La résolution est complète et sans séquelle en quelques jours.

### c) *Surinfection*

L'impétiginisation post-acte est rare (73), ce qui peut s'expliquer par l'effet antibactérien de la PDT. Elle est constatée surtout en cas de manipulation des lésions. Elle peut se compliquer de la survenue d'érosions du scalp. Devant une surinfection bactérienne, on prescrira une antibiothérapie locale ou générale selon la sévérité de l'atteinte et la présence de signes généraux.

#### d) *Allergie*

Les réactions allergiques au MAL sont rares, elles concerneraient 1% des patients. Le risque de sensibilisation au MAL pourrait cependant être plus élevé et concerner un tiers des patients à partir de 5 sessions de PDT (74).

Le tableau clinique le plus fréquent est celui d'un eczéma de contact sévère sur les zones de traitement. Un cas de réaction généralisée a également été rapporté (75).

Un tableau clinique compatible doit mener à la réalisation de Patch-tests précoces et à une contre-indication du traitement si l'allergie est confirmée (76). En cas d'allergie au MAL, il n'est pas mis en évidence d'allergie croisée à l'ALA de manière significative (74)(73)(72)(77) (78).

#### e) *Dyschromie*

Une hyperpigmentation transitoire peut être observée, notamment chez les sujets de phototype foncé, avec une résolution spontanée en quelques mois. Cet effet secondaire peut être prévenu par une photoprotection de la zone traitée pendant 6 semaines (79).

#### f) *Pustulose érosive du cuir chevelu*

De rares cas de pustulose érosive du scalp ont été rapportés dans les suites de la PDT (80) (81). Cette dermatose doit être connue et évoquée devant l'apparition de pustules stériles et un tableau érosif d'évolution chronique. Le traitement est mal codifié, il repose sur l'application de dermocorticoïdes, voire l'introduction de dapsone ou de rétinoïdes.

### *g) Onycholyse*

De rares cas d'onycholyse ont été rapportés après PDT lors du traitement de verrues péri-unguéales ou de KAs des mains (82). Les traitements étaient alors très douloureux. La résolution était complète après trois mois, mais cette notion peut justifier des précautions complémentaires en cas de traitement des extrémités.

### *h) Effets à long terme de la PDT*

Il existe une controverse quant à la majoration du risque de cancer cutané sur peau traitée par PDT. Une série récente s'est penchée sur l'évolution de maladies de Bowen chez 105 patients, dont l'âge moyen était de 75 ans. Cette étude a mis en évidence que 11,1% des maladies de Bowen traitées par PDT ont évolué à 1 an vers un carcinome épidermoïde (83) contre un taux de transformation de 3 à 5% dans la littérature. Il reste à ce jour difficile d'évaluer l'imputabilité de la PDT car il n'est pas exclu que la maladie de Bowen était déjà focalement micro-invasive avant la PDT. Cet apparent sur-risque d'évolution en carcinome épidermoïde peut également simplement refléter le terrain à risque des patients de l'étude puisque 24% d'entre eux étaient immunodéprimés et 37% d'entre eux présentaient au moins un antécédent de carcinome épidermoïde. Il reste nécessaire de colliger les cas de lésions invasives développées rapidement sur champs de traitement pas PDT.



## 7. Problématiques de la Thérapie Photodynamique en Dermatologie

### a) *Douleur et stratégies de prise en charge*

#### (1) *La douleur*

Le principal effet indésirable de la PDT est la douleur, souvent décrite par les patients comme une sensation de brûlure (84). Elle est intense dans près d'un tiers des cas avec une EVA  $\geq 6/10$  (85). La douleur commence rapidement après le début de l'illumination, atteint son paroxysme en quelques minutes et peut persister plusieurs heures après son interruption. Les mécanismes impliqués ne sont pas élucidés à ce jour.

La douleur semble être plus importante pour les KAs, pour les lésions céphaliques et pour les surfaces cutanées étendues (86). Le traitement des champs de cancérisation du scalp doit donc être l'objet d'une attention particulière en termes de gestion de la douleur. De nombreuses stratégies de prise en charge antalgique ont été étudiées.

#### (2) *Les stratégies de prise en charge antalgique*

On retiendra les techniques de brumisation d'eau fraîche (87) et d'insufflation d'air froid (88), qui n'altèrent pas l'efficacité du traitement et sont facilement utilisables en pratique clinique. Cependant, ces procédures seules sont rarement suffisantes pour soulager les patients.

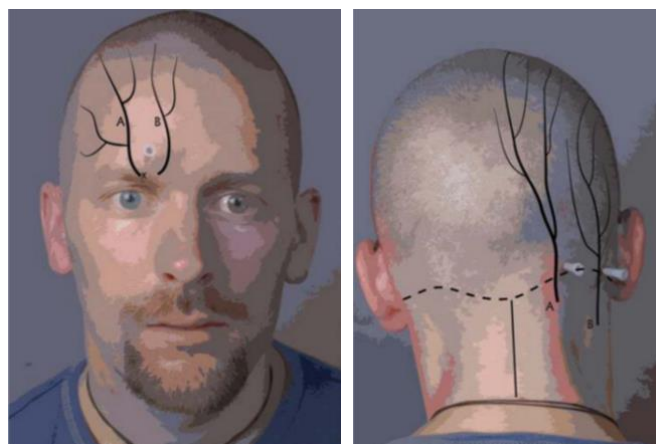
L'application d'anesthésiques topiques et l'administration d'antalgiques par voie systémique ne semble pas être une solution pour la prise en charge de la douleur lors de l'illumination (84). Une EVA moyenne de  $7,3 \pm 1,1$  était observée chez des patients ayant reçu un antalgique par voie intraveineuse versus  $8,4 \pm 2,0$  lors de l'insufflation d'air froid seule (89).

Les systèmes de stimulation nerveuse électrique transcutanée (TENS), permettent une diminution modérée des scores de douleur (EVA moyenne 6,2 versus 8,1 pour le contrôle) (90). L'utilisation de ce type d'équipement, qui nécessite un investissement financier, ne semblerait donc pas justifiée à ce jour.

L'hypnose a fait l'objet de peu d'études concernant la gestion de la douleur au cours

de la PDT. Une EVA moyenne de 2,9/10 était rapportée chez 12 patients (dont 2 patients traités pour des lésions génitales) (91). Cette technique doit être réalisée par du personnel qualifié et elle allonge la durée de la procédure. De plus, il existe de nombreux facteurs responsables de variabilité de la sensibilité à l'hypnose, comme la presbyacousie, l'adhésion à cette méthode ou encore l'expérience douloureuse antérieure.

La réalisation de bloc nerveux permet une diminution significative des scores de douleur ( EVA moyenne  $2,1 \pm 1,3$  versus  $8,4 \pm 2,0$  lors de l'insufflation d'air froid seule) (89). Cette technique nécessite une formation du praticien mais est facilement réalisable. L'innervation sensitive du scalp est principalement sous le contrôle du grand nerf occipital d'Arnold C2, du nerf occipital C3, du nerf supra-orbital et du nerf supra-trochléaire qui peuvent être bloqués par deux points d'injection sans repérage échographique préalable (Figure 22). Les procédures décrites sont variables mais l'attitude la plus fréquemment rapportée consiste en l'injection 10 à 15 minutes avant le traitement de 2 à 5 ml de lidocaïne adrénalinée à 10mg/mL ou de mépivacaïne à 10mg/mL. L'injection est suivie d'un massage de la zone pour favoriser la diffusion de l'anesthésique. Les effets secondaires décrits avec cette technique sont les hématomes post-injection par lésion vasculaire. Les effets secondaires systémiques des anesthésiques locaux sont exceptionnels en raison de la faible quantité injectée.



*Figure 22 : Points d'injection pour la réalisation du bloc nerveux d'un hémiscalp, d'après (92)*

Ces stratégies antalgiques ne sont pas toutes applicables facilement en pratique clinique et sont parfois invasives. Leur mise en œuvre ne paraît pas justifiée quand plus simplement, il a été prouvé qu'un traitement à faible irradiance permet une diminution significative des scores de douleur (34). Le constat était similaire pour une illumination après un temps d'incubation du précurseur plus court, comme c'est le cas dans la DL-PDT (35). Les schémas d'illumination des dispositifs actuels sont donc remis en cause par ces données.

## b) *Reproductibilité du traitement*

### (1) *Traitement par LED*

Il a été mis en évidence une hétérogénéité de la lumière lors de l'illumination de surfaces planes par le dispositif LED Aktelite CL 128 (Galderma) (Figure 23).

71	72	74	78	78	78	79	84	86	86	82
85	85	88	91	91	87	87	93	95	93	87
88	89	93	93	89	87	88	94	96	92	86
87	90	95	93	87	<b>86</b>	89	97	100	96	88
86	90	94	93	89	88	93	99	100	98	92
82	83	86	88	86	86	91	96	95	93	88
75	75	79	81	77	78	82	88	86	80	73

Figure 23 : Distribution relative de l'irradiance lors de l'illumination d'une surface plane par le dispositif LED Aktelite CL128® (Galderma international) (100% correspond à l'irradiance recommandée de 75mW/cm<sup>2</sup>), d'après (93)

Cette hétérogénéité était encore majorée lors du traitement de 114 kératoses actiniques du scalp. Selon la localisation des lésions dans le champ d'irradiation, nous observons des irradiances entre 0,25 et 60 mW/cm<sup>2</sup>, soit une irradiance moyenne de 31,94 mW/cm<sup>2</sup> (SD 17,7 mW/cm<sup>2</sup>). Il n'était pas mis en évidence dans notre étude de lien entre l'irradiance et l'efficacité du traitement (94). La dose de lumière minimale nécessaire au traitement par PDT n'est à ce jour pas connue, mais elle serait donc beaucoup plus faible que la dose actuellement recommandée.

### (2) *Traitement par DL-PDT*

La DL-PDT a permis de résoudre la problématique de la douleur, mais présente également certains inconvénients. Elle n'est pas applicable toute l'année ni dans toutes les circonstances météorologiques. Elle s'adresse en priorité à des patients valides capables de comprendre et respecter le protocole de traitement, ainsi que d'être exposés à la lumière du jour pendant deux heures. L'AMM concerne pour le

moment les KAs du scalp, mais toutes les zones anatomiques ne sont pas aussi facilement exposables. Enfin, il peut exister des problèmes de reproductibilité du traitement puisque les conditions d'exposition sont laissées à l'appréciation du prescripteur (voire du patient) et qu'il n'existe pas à ce jour d'évaluation dosimétrique.

c) *Le développement du dispositif d'illumination textile*

Le développement de dispositifs d'illumination efficaces, bien tolérés, utilisables en toutes circonstances, reste donc un enjeu dans la prise en charge des KAs, condition fréquente et chronique.

Un textile lumineux a été développé en collaboration avec l'École Nationale des Arts et Industries textiles de Roubaix (95). Ce dispositif est composé de fibres optiques tricotées entre elles, permettant une fuite de lumière contrôlée et homogène sur toute la hauteur du tissu. Il est complètement flexible et peut s'adapter à toutes les surfaces à traiter en y garantissant une illumination homogène et reproductible (96) qu'il s'agisse de lésions génitales (97) ou de kératoses actiniques du scalp et du front avec le développement d'un casque lumineux (Figure 24).

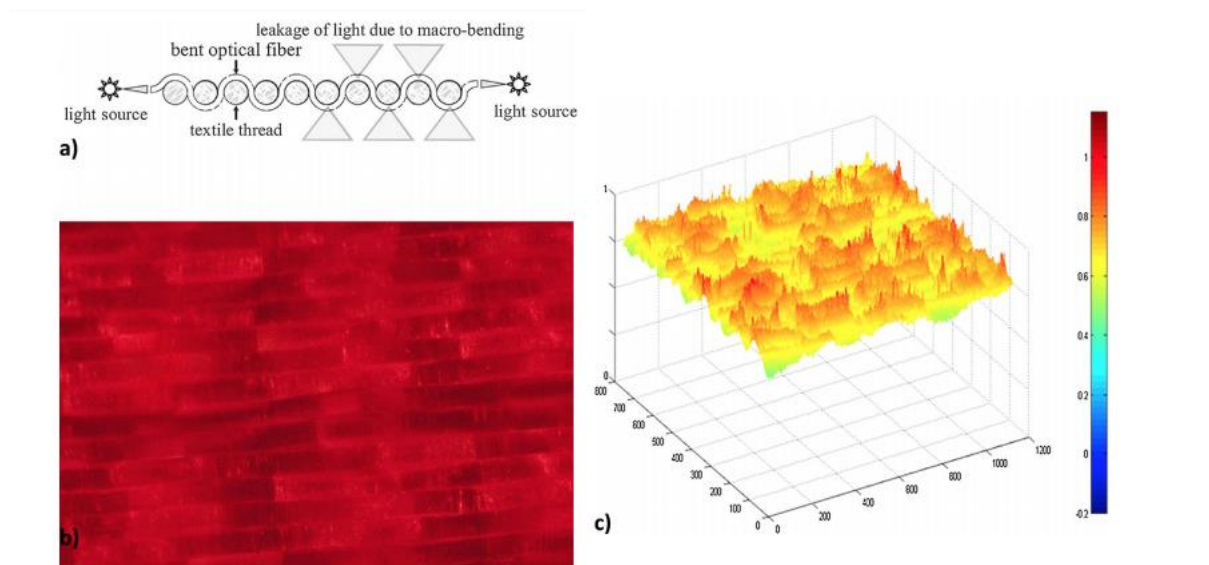


Figure 24 : a) principes de la fabrication du textile lumineux, b) textile lumineux connecté à une source lumineuse c) distribution de la lumière à la surface du textile d'après (96)

Les textiles lumineux peuvent être connectés à des sources lumineuses de longueur d'onde variable. L'illumination à basse irradiance permet d'améliorer la tolérance. (Figure 25).

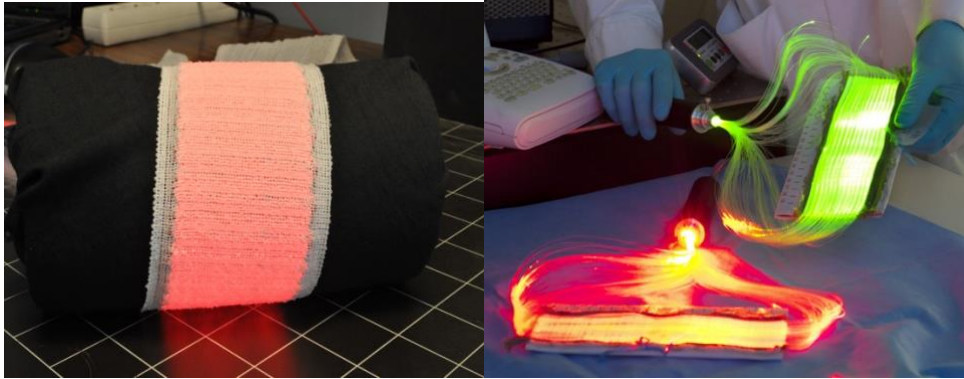


Figure 25 : Bandes de textiles connectées à différents dispositifs d'illumination (Clichés Unité INSERM U1189 – Pr Mordon)

Le développement d'un dispositif d'illumination reproductible, bien toléré et utilisable en ambulatoire permettrait d'alléger les coûts de traitement par PDT.

Ce dispositif lumineux textile a permis le développement des dispositifs Flexitheralight et Phosistos (Figure 26) ayant fait l'objet d'une évaluation clinique dans le traitement des KAs par PDT.

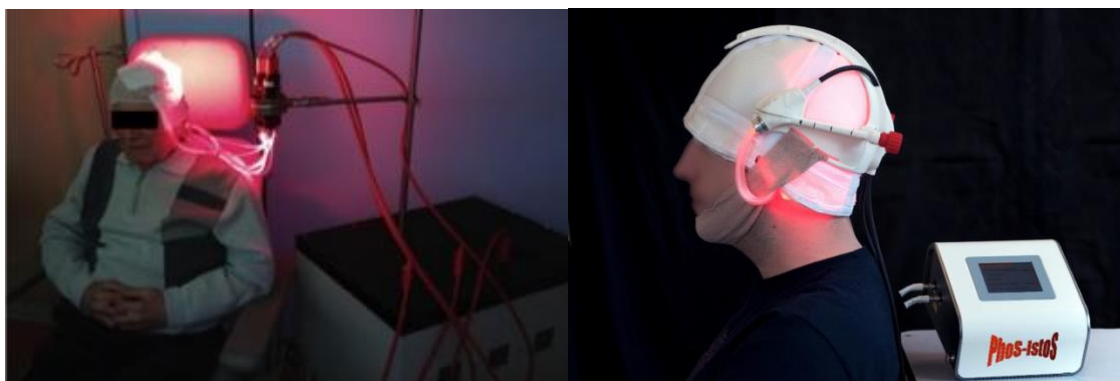


Figure 26 : A gauche, le dispositif d'illumination de l'étude Flexitheralight, à droite le dispositif d'illumination du projet européen Phosistos (Clichés Unité INSERM U1189 – Pr Mordon)

L'objectif principal de nos études était de montrer la non-infériorité des dispositifs

d'illumination Flexitheralight et Phosistos dans le traitement des KAs du scalp et du front comparé au traitement par le dispositif conventionnel LED Aktilite CL128® (Galderma) dans le cadre de deux études cliniques. Ces études ont fait l'objet d'une publication dans le British Journal of Dermatology et sont présentées dans le corps de ce travail de Thèse.

## II. Article 1

**Photodynamic therapy for actinic keratosis of the forehead and scalp: a randomized, controlled, phase II clinical study evaluating the non-inferiority of a new protocol involving irradiation with a light-emitting, fabric-based device (the Flexitheralight protocol) compared with the conventional protocol involving irradiation with the Aktilite CL 128 lamp.**

**A new protocol using a light-emitting fabric for PDT of AK.**

C. Vicentini<sup>1, 2, ,</sup> AS. Vignion-Dewalle<sup>1</sup>, E. Thecua<sup>1</sup>, F. Lecomte<sup>1</sup>, C. Maire<sup>1, 2</sup>, P. Deleporte<sup>1</sup>, H. Béhal<sup>3</sup>, D. Kerob<sup>4</sup>, A. Duhamel<sup>3</sup>, S. Mordon<sup>1</sup>, L. Mortier<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Univ. Lille, INSERM, CHU Lille, U1189 – ONCO-THAI – Image Assisted Laser Therapy for Oncology, F-59000 Lille, France

<sup>2</sup>Department of Dermatology, CHU Lille, F-59000 Lille, France

<sup>3</sup>Univ. Lille, CHU Lille, EA 2694 – Santé Publique : épidémiologie et qualité des soins, Unité de Biostatistiques, F-59000 Lille, France

<sup>4</sup>Galderma International SAS, F-92927 La Défense, France

### **Funding sources:**

This work was supported by the French National Research Agency (ANR) through the Flexitheralight project (Projet-ANR-12-EMMA-0018) (<http://www.flexitheralight.com/>). Metvixia cream (168 mg of MAL/g) was graciously supplied by Galderma R&D (France).



## A. Abstract

**Background:** Photodynamic therapy is an effective treatment for actinic keratosis, particularly for patients with large areas of field cancerization. Among the approved protocols in Europe, the most widely used requires irradiation with the Aktelite CL 128 lamp. However, pain during irradiation and the suboptimal adaptability of the lamp relative to the treatment area are two limiting factors of this protocol. To overcome these limits, a new protocol (referred to as the Flexitheralight protocol) involving irradiation with a light-emitting, fabric-based device was developed.

**Objectives:** This paper aims to assess the non-inferiority, in terms of photodynamic therapy efficacy for treating actinic keratosis, of the Flexitheralight protocol compared with the conventional protocol, which requires irradiation with the Aktelite CL 128 lamp.

**Methods:** A monocentric, randomized, controlled, phase II clinical study was performed. Twenty-five patients with grade I-II actinic keratoses of the forehead and scalp were treated with methyl aminolevulinate photodynamic therapy in two symmetrical areas. One area was treated with the conventional protocol (n=154 actinic keratoses), whereas the other area was treated with the Flexitheralight protocol (n=156 actinic keratoses). The primary endpoint was the lesion complete response rate at three months (an absolute non-inferiority margin of -10% was used). The secondary endpoints included patient-reported pain at the end of the irradiation.

**Results:** At three months, the lesion complete response rate with the Flexitheralight protocol was non-inferior to that obtained with the conventional protocol (66.0% vs. 59.1%, respectively; absolute difference, 6.9%; 95% confidence interval, -0.6% to 14.5%). Patient-reported pain was significantly lower with the Flexitheralight protocol than with the conventional protocol (mean  $\pm$  standard deviation: 0.4  $\pm$  0.6 vs. 5.0  $\pm$  2.6;  $p < 0.0001$ ).

**Conclusions:** The Flexitheralight protocol is non-inferior in terms of efficacy and superior in terms of tolerability to the conventional protocol for treating actinic keratoses of the forehead and scalp.

**Trial registration:** ClinicalTrials.gov identifier: NCT03076918.

## B. Introduction

Visible actinic keratoses (AK) are often associated with subclinical lesions on the surrounding skin, resulting in areas of field cancerization <sup>1,2</sup>. Photodynamic therapy (PDT) using 5-aminolevulinic acid nanoemulsion (BF-200-ALA) (BF-200-ALA-PDT) or methyl aminolevulinate (MAL) (MAL-PDT) is an effective therapeutic option to treat AK and field cancerization <sup>2-6</sup>. Topical application of BF-200-ALA or MAL induces selective accumulation of the photosensitizer protoporphyrin IX (PpIX) in AK; subsequent PpIX activation by specific wavelengths of light generates reactive oxygen species, which causes tissue injury and AK destruction <sup>7</sup>.

In Europe, activation with red light using the Atilite CL 128 (Galderma SA, Lausanne, Switzerland) and a total light dose of 37 J/cm<sup>2</sup> after 3 hours of incubation with MAL is the conventional PDT protocol used to treat AK <sup>8-10</sup>. Although effective <sup>8-10</sup>, this protocol (hereafter referred to as C-PDT) is known to be painful, and concurrent use of cold air analgesia, hypnosis, and local anaesthesia with nerve blocks may be required to relieve discomfort and pain <sup>9,10</sup>.

Recently, several protocols applying irradiation with daylight have been reported to be equally as effective as C-PDT. Because a maximum of 30 minutes was allowed for MAL incubation, allowing continuous activation of small amounts of PpIX, these protocols are better tolerated by patients than C-PDT <sup>11-16</sup>. Nonetheless, using daylight as the irradiation source is not realistic for all weather conditions (e.g., different temperatures or rain, among others) <sup>17</sup> and is also not suitable for all patients or all anatomical sites. Furthermore, the dermatologist is unable to control the total light dose.

The Flexitheralight protocol, developed within the Flexitheralight project supported by the French National Research Agency (ANR) (Projet-ANR-12-EMMA-0018) (<http://www.flexitheralight.com/>), uses a 30-minute MAL incubation followed by 2.5 h of irradiation with a light-emitting, fabric-based device. Due to the short incubation time, the Flexitheralight protocol (FLEXI-PDT) provides a nearly pain-free, year-round alternative to C-PDT. Moreover, the high flexibility of the light-emitting, fabric-based device ensures optimal adaptability to the treatment area, offering clear advantages

over other protocols.

The aim of this study was to assess the efficacy and tolerability of FLEXI-PDT compared to C-PDT for treating patients with AK on the forehead and scalp. The primary hypothesis was that FLEXI-PDT was non-inferior to C-PDT in terms of lesion complete response rate at three months.

## C. Patients and methods

### 1. Study design

This study was a monocentric, randomized, controlled, non-inferiority, phase II clinical study that compared two PDT protocols to treat AK.

This study was performed in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki (2008) and the International Conference on Harmonisation - Good Clinical Practices (ICH-GCP) and in compliance with article L. 1121-4 of the French Public Health Code. The study design was reviewed and approved by the French National Agency for the Safety of Medicines and Health Products (ANSM) (authorization number: 2013-A01096-39) and the French Ethics Committee (CPP) (authorization number: CPP-03/051/2013).

### 2. Patients

Patients aged 18 years or older with 10 to 14 non-pigmented grade I or II AK lesions on the forehead and/or scalp were recruited from patients referred to the Department of Dermatology, Lille University Hospital. Patients with clinically diagnosed AK that were symmetrically distributed over the forehead and/or scalp were enrolled and treated from September 2014 to January 2017 and followed for six months. All of the patients gave written informed consent before entering the study, which is registered at ClinicalTrials.gov (Identifier: NCT03076918).

The exclusion criteria included pregnancy; immunosuppression; use of topical corticosteroids within the last 2 weeks; use of cryotherapy, curettage or PDT within the last 30 days; use of topical or systemic retinoids, urea, alpha-hydroxy acids, chemotherapy or immunotherapy within the last four weeks; use of topical ingenol mebutate, 5-fluoro-uracil, imiquimod or diclofenac within the last 3 months; contra-indication to PDT and patients included in a clinical trial within the last 30 days.

At the screening visit, each patient's demographic characteristics, medical history, current medications and Fitzpatrick skin type were recorded, and a physical examination including general appearance, regional lymph nodes and dermatologic examination of the skin was performed.

Follow-up visits were scheduled at 7 days, 3 months and 6 months.

### 3. The Flexitheralight protocol

FLEXI-PDT, which includes a 30-minute incubation with MAL cream under transparent occlusive dressing (Tegaderm, 3M, London Ontario, Canada), applies irradiation with a light-emitting, fabric-based device without removing the transparent occlusive dressing. As illustrated in Figure 1, this device consists of a power and control unit including three 5 W laser diodes, each connected to a flexible, light-emitting fabric sample of size 21.5 cm × 5 cm that is made of biocompatible optical fibres<sup>18</sup>. The fabric samples, which were sewn together (total area: 3 × 21.5 cm × 5 cm = 322.5 cm<sup>2</sup>), sequentially emit 635 nm red light at a low fluence rate (12.3 mW/cm<sup>2</sup>) for one minute, such that fractionated irradiation (1 minute of light, 2 minutes of darkness) is achieved. An irradiation time of two and a half hours delivers a total light dose of approximately 37 J/cm<sup>2</sup> anywhere in the treated area (12.3 mW/cm<sup>2</sup> × 9000 s × 1 minute of light / (1 minute of light + 2 minutes of darkness)). The device has been tested and classified into the exempt risk group in accordance with IEC 60601-2-57/2012.

FLEXI-PDT has two main features. First, the short incubation time should allow for continuous activation of small amounts of porphyrins during their formation and reduced patient-reported pain, similarly to protocols in which irradiation is applied using daylight. In addition, the fabrics are flexible and allow optimal adaptability to the treatment area, providing more homogeneous irradiation than that delivered by standard rigid light sources.



*Figure 1. The three flexible, light-emitting optical fibre-based fabrics used for FLEXI-PDT sequentially emit 635 nm red light for 1 minute, resulting in fractionated irradiation (1 minute of light, 2 minutes of darkness).*

#### 4. Treatment

The treatment regimen included one mandatory PDT session and a second identical session if at least one AK (among the included AK) remained at three months after the first PDT session. This second PDT session was performed within the three weeks following the 3-month follow-up visit.

For each patient on the day of treatment, AK lesions were graded, photographed and divided into two areas, with both the same number of lesions and the same grades of lesions in each area. The protocol used for each area was assigned according to randomization.

The two areas were prepared by removing crusts and gently scraping the lesion surface. Approximately 2 to 4 g of MAL cream (Metvixia, Galderma) was applied in a 1 mm thick layer to the lesions and the surrounding normal skin (5-10 mm margin) of both areas. The area randomized to receive FLEXI-PDT was covered with a transparent occlusive dressing (Tegaderm, 3M, London Ontario, Canada), whereas both a transparent occlusive dressing (Tegaderm, 3M, London Ontario, Canada) and a lightproof dressing (aluminium foil) were applied over the area randomized to receive C-PDT. The light-emitting, fabric-based device used for FLEXI-PDT was immediately applied to the corresponding assigned area. After 30 minutes, the device was switched on, and irradiation was performed. Two and a half hours later, the treatment was

completed, and the treated area was protected with aluminium foil. MAL was then removed from the area randomized to receive C-PDT with a saline solution. Finally, the Aktelite CL 128 was placed between 8 and 10 cm from the area to be treated (illumination surface of the Aktelite CL 128: 144 cm<sup>2</sup>) and was programmed to deliver 37 J/cm<sup>2</sup> over 10 minutes.

## 5. Randomization

The randomization schedule was generated by the statistician using the PROC PLAN procedure of SAS (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) with a 1:1 allocation ratio and a block size of six. Allocation was concealed using sequentially numbered, opaque, sealed envelopes that were opened sequentially by the investigator at the beginning of the treatment.

## 6. Endpoints

The primary endpoint was the lesion complete response rate at three months. Lesion response (complete response vs. incomplete response) was clinically assessed by the investigator. Lesion localization was performed using photographs taken on the day of treatment (before treatment).

The secondary endpoints were multiple and included evaluation of treatment tolerability at the end of irradiation, evaluation of lesion complete response rate at six months, evaluation of cosmetic outcome at three and six months, estimation of the number of patients with AK reduction higher than 75% at three and six months, and evaluation of patient satisfaction seven days after treatment. Adverse events and pain were used as criteria for treatment tolerability. Pain was assessed using a visual analogue scale (0: no pain, 10: worst pain). The cosmetic outcome was evaluated as “excellent”, “good”, “fair”, or “poor” using a standardized scale. Patient satisfaction was assessed with a standard questionnaire.

## D. Data analysis

The study was designed to have a statistical power of 80% with a one-sided alpha level of 0.025 to demonstrate non-inferiority in terms of lesion complete response rate at three months of FLEXI-PDT compared to C-PDT. A split-cluster design was adopted, and a design effect was assumed for the sample size calculation to account for both

the correlation between lesions within the same patient (cluster) (intra-cluster correlation (ICC) of 0.011) and the correlation between lesions within the same area (period) (inter-period correlation (IPC) of 0.0022). Assuming a mean lesion number per patient per area of six (which, with the above-set ICC and IPC, led to a design effect of 1.0528), a lesion complete response rate of 75% in both areas, and an absolute non-inferiority margin of -10%, the number of required lesions per area was 245. This corresponds, based on the above-assumed six lesions per patient per area, to 42 patients.

Continuous variables were expressed as the mean and standard deviation (SD), and categorical variables were expressed as the frequency and percentage. The normality of the distribution was assessed graphically and using the Shapiro-Wilk test.

The non-inferiority of FLEXI-PDT compared to C-PDT was assessed by estimating a two-sided 95% confidence interval of the absolute difference in lesion complete response rates at three months. This estimation was performed using a generalized estimating equation (GEE) model with a binomial distribution and identity link function to account for repeated measures from individual patients. Treatment area was included as a covariate. If the lower limit of the 95% confidence interval was high than the pre-stated absolute margin of non-inferiority, FLEXI-PDT was declared non-inferior to C-PDT, and a two-sided superiority test was performed at an alpha level of 0.05.

The two-sided 95% confidence interval of the absolute difference in lesion complete response rates at six months between FLEXI-PDT and C-PDT was estimated using the GEE model as above. Depending on the lower limit of this confidence interval, declaration of non-inferiority at six months and a subsequent superiority test were performed.

The difference between FLEXI-PDT and C-PDT in pain levels reported at the end of each protocol was assessed using a linear mixed model with patients as random effects (the significance level was set at a two-sided alpha level of 0.05).

Finally, the difference between FLEXI-PDT and C-PDT regarding the rates of patients

with at least 75% reduction in AK at three and six months was assessed using the GEE model to account for intra-patient correlation among areas (the significance level was set at a two-sided alpha level of 0.05).

All of the statistical analyses were performed using SAS software version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA).

## E. Results

### 1. Population study

Twenty-seven patients were enrolled in the study. Two patients dropped out for personal reasons before treatment, resulting in a final study sample of 25 patients. These 25 patients with a total of 310 AK lesions underwent treatment and were examined three months after treatment. The ICC and IPC were estimated to be 0.08 and 0.036, respectively. Due to 116 remaining AK, a second treatment session was required for 20 patients who had exhibited a total of 252 AK at the first treatment session. This second treatment session was performed within the three weeks following the 3-month follow-up visit. Between three and six months following the first treatment session, one patient dropped out due to a serious adverse event not related to the treatment, and one patient did not return for the 6-month visit for personal reasons. Therefore, twenty-three patients with 286 AK lesions completed the study at 6 months. The study flow diagram is shown in Figure 2.

Patient and lesion characteristics are reported in Table 1. All of the treated patients were men with a mean age of 70.6 years (range, 51 to 87); most had phototype II (76.0%). A total of 156 AK lesions, 42.9% and 57.1% of which were grade I or II, respectively, were treated with FLEXI-PDT. Overall, 154 AK lesions (grade I: 42.9%; grade II: 57.1%) received C-PDT.



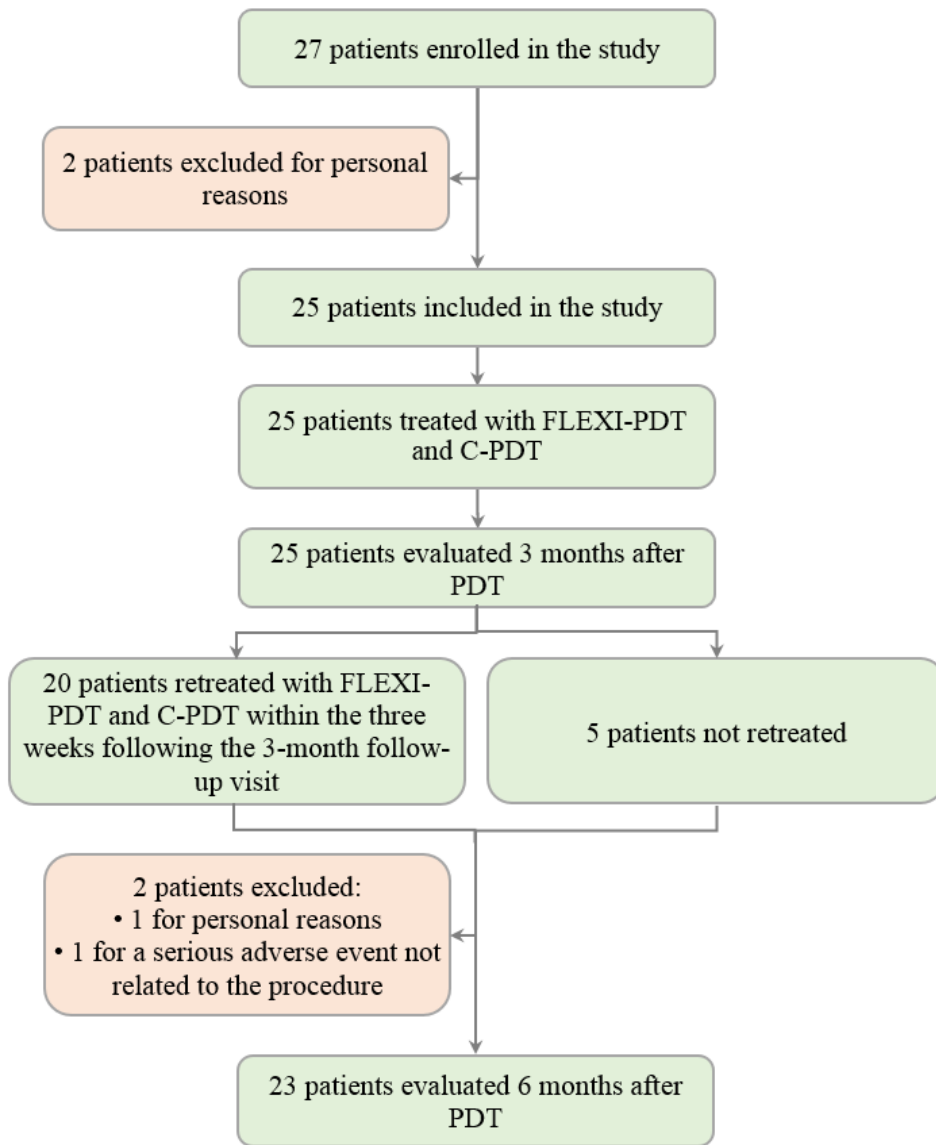


Figure 2. Study flow diagram (SCC: Squamous cell carcinoma)

		Total (n=25)
Age (years)		
Mean ± SD		70.6 ± 9.7
Range		51-87
Sex (%)		
Male		25 (100.0)
Female		0 (0.0)
Fitzpatrick skin phototype (%)		
I		2 (8.0)
II		19 (76.0)
III		4 (16.0)
	FLEXI-PDT	C-PDT
Number of total treated AK lesions	156	154
Severity of total treated lesions (%)		
Grade I	67 (42.9)	66 (42.9)
Grade II	89 (57.1)	88 (57.1)

Table 1: Demographics and clinical characteristics on the day of treatment.

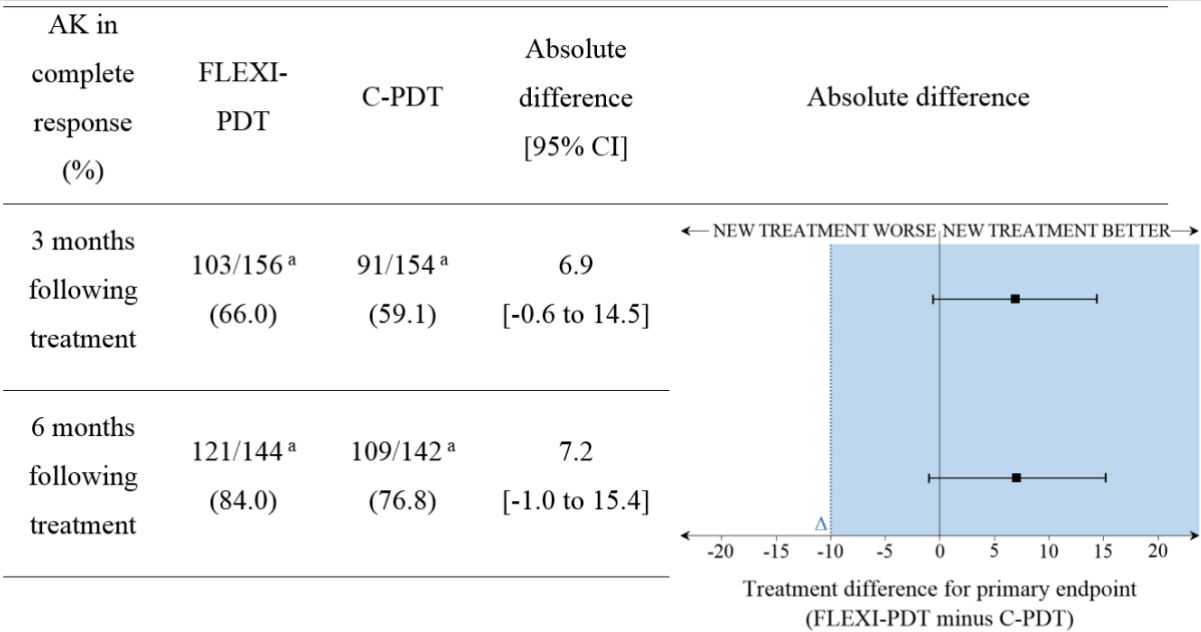
## 2. Efficacy

With 91 AK lesions exhibiting a complete response and 63 AK lesions showing an incomplete response, C-PDT achieved a lesion complete response rate of 59.1% at three months, which is lower than the 66.0% achieved with FLEXI-PDT (absolute difference, 6.9%; 95% confidence interval, -0.6% to 14.5%). Because the lower limit was above the pre-stated absolute margin of non-inferiority (-10%), the non-inferiority of FLEXI-PDT compared to C-PDT was supported (Figure 3). However, with a p-value of 0.07, FLEXI-PDT was not superior to C-PDT, in terms of efficacy at three months.

Six months following treatment, the lesion complete response rate achieved for the 23 patients who completed the study (286 AK lesions) was 84.0% with FLEXI-PDT vs. 76.8% with C-PDT (absolute difference, 7.2%; 95% CI -1.0% to 15.4%). The non-inferiority of FLEXI-PDT compared to C-PDT was therefore demonstrated, although the superiority test was not significant (p=0.09) (Figure 3).

The response rate at six months was approximately 1.3 times higher than that at three months for both FLEXI-PDT and C-PDT.

Regarding the rates of patients with at least 75% reduction in AK, there was no significant difference between the two protocols at three months (p=0.71) or six months (p=1.00).



<sup>a</sup> Due to the dropout of two patients between three and six months following the first treatment session, 286 AK lesions from 23 patients (156 treated with FLEXI-PDT and 154 with C-PDT) were clinically assessed at six months compared with 310 AK lesions from 25 patients (144 treated with FLEXI-PDT and 142 with C-PDT) at three months.

Figure 3. AK lesion complete response comparing FLEXI-PDT and C-PDT. The absolute differences in lesion complete response rates between FLEXI-PDT and C-PDT and the associated 95% confidence intervals (CI) were estimated from the GEE model, accounting for repeated measures from individual patients and including treatment area as a covariate. Error bars indicate the two-sided 95% CI. The blue dashed line indicates the absolute non-inferiority margin, while the blue tinted region indicates the zone of inferiority.

### 3. Tolerability

#### a) Pain

As shown in Figure 4, the patient-reported pain level at the end of irradiation was significantly lower (almost non-existent) for FLEXI-PDT (mean ± SD: 0.4 ± 0.6 for the

first treatment session and  $0.2 \pm 0.5$  for the second) than for C-PDT (mean  $\pm$  SD:  $5.0 \pm 2.6$  for the first treatment session and  $5.0 \pm 2.2$  for the second) ( $p < 0.0001$  for both treatment sessions).

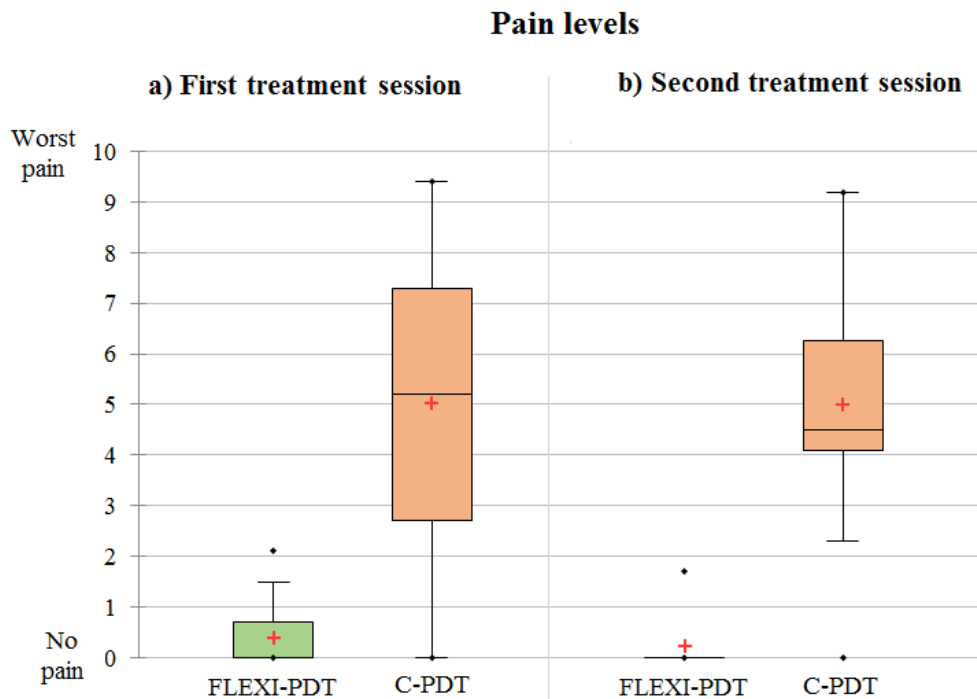


Figure 4. Box plot of pain levels. The red crosses correspond to the mean pain levels, and the central horizontal bars are the median pain levels. The lower and upper limits of the boxes are the first and third quartiles, respectively. Points above or below the upper and lower bounds of the whiskers can be considered outliers. The ends of the whiskers represent the minimum and maximum pain levels when excluding outliers.

#### b) Adverse events

Similar local side effects, such as erythema and oedema, were observed with both FLEXI-PDT and C-PDT. In dermatological PDT practice, these effects typically do not require special care.

One patient experienced scalp impetiginisation caused by *Staphylococcus aureus* in both areas 2 days after treatment. Neither fever nor adenopathy were detected. This grade I adverse event was treated with systemic antibiotic therapy.

One patient with multiple risk factors for retinal detachment and a history of retinal detachment experienced retinal detachment in one eye a few minutes after the

beginning of FLEXI-PDT. This adverse event was reported by the patient only at the end of FLEXI-PDT during the completion of the questionnaire about satisfaction. The evolution was favourable with resolution of the detachment by laser therapy and partial recovery of visual acuity. No relation between this grade III adverse event and the treatment was found.

One patient with ischaemic heart disease, high blood pressure and diabetes had heart and kidney failure a few days after the three-month follow-up visit; therefore, neither the second treatment session nor the six-month follow-up visit were performed. No relation between this grade IV adverse event and the study was assumed.

*c) Cosmetic outcome and patient satisfaction*

For each patient evaluated, the cosmetic outcomes three or six months following treatment were identical for both protocols. Three months following treatment, the overall cosmetic outcome was good in almost two-thirds of patients (62.5%), fair in one-third of patients (33.3%) and excellent in one patient (4.2%). A higher rate of patients with an excellent cosmetic outcome (13.1%) was achieved at the 6-month follow-up visit, while the rates of patients with fair or good cosmetic outcomes were slightly lower (30.4% and 56.5%, respectively).

Including all protocols, 13/23 (56.5%) patients were very satisfied with the treatment, 9/23 (39.1%) patients were satisfied, and 1/23 (4.4%) patient was very dissatisfied. Two patients did not respond to the questionnaire.

Of the 24 patients who responded to the treatment choice question, 15 (62.5%) preferred FLEXI-PDT, three (12.5%) preferred C-PDT, and six patients (25%) expressed no preference.

**F. Discussion**

In this study, we demonstrated that FLEXI-PDT was significantly non-inferior to C-PDT for treating AK of the forehead and scalp. FLEXI-PDT showed a lesion complete response rate at three months of 66.0% vs. 59.1% for C-PDT. Moreover, we found that FLEXI-PDT was significantly better tolerated than C-PDT, particularly in terms of patient-reported pain (mean patient-reported pain: 0.4 for FLEXI-PDT vs. 5.0 for C-

PDT).

Based on studies that found no association between the complete response rate and irradiance <sup>19,20</sup>, FLEXI-PDT, with a light dose (37 J/cm<sup>2</sup>) equal to C-PDT and an irradiance (12.3 mW/cm<sup>2</sup>) more than five times lower <sup>21</sup>, was expected to be non-inferior to C-PDT. The light dose delivery method might even boost FLEXI-PDT into superiority over C-PDT. Indeed, FLEXI-PDT combines two features that have been demonstrated to improve the efficacy of PDT to treat AK. On the one hand, there is fractionated irradiation, which allows the reoxygenation of tissues and photosensitizer relocalization during the dark periods and reperfusion injury with the release of free radicals causing tissue damage during light periods <sup>22-24</sup>. On the other hand, the flexible, light-emitting fabric exhibits optimal adaptability to the area to be treated, which results in more homogeneous irradiation than that delivered by standard rigid light sources such as the Aktelite CL 128 lamp used in C-PDT <sup>25</sup>. Despite these two features, FLEXI-PDT unfortunately demonstrated no significant superiority. Nonetheless, p-values for superiority, which are slightly higher than 0.05, can be accepted as representing a tendency to superiority for FLEXI-PDT and indicate the need for additional study with more patients.

Furthermore, with a short MAL incubation of 30 minutes and a low irradiance of 12.3 mW/cm<sup>2</sup>, FLEXI-PDT allows for a balance between the development and photodegradation of PpIX (the PpIX molecules are photoactivated/photodegraded as quickly as they are formed), thus ensuring low PpIX accumulation. This low accumulation reduces patient-reported pain and enables FLEXI-PDT to be nearly pain-free (mean patient-reported pain: 0.4) without the use of strategies to cope with pain, similar to protocols involving irradiation with daylight <sup>11-16</sup>. However, in contrast to those protocols, FLEXI-PDT can be conducted in all weather conditions, in any geographic location, and year-round (subject to sufficient temperature) and always delivers a light dose of 37 J/cm<sup>2</sup>. FLEXI-PDT could become the treatment of choice for AK, particularly for patients with large field cancerization, as the size of the treated area is the strongest pain predictor, and the most sensitive areas to treat include the face and the scalp <sup>26</sup>.

The lesion complete response rate at three months for C-PDT, which was 59.1% in this

study, is lower than most rates reported in the literature, which usually range from 70% to 90%<sup>8-10,14,16,27</sup>. This lower lesion complete response rate can be explained by the difference in AK grade across studies; in the present study, 57.1% of AK were grade II, whereas most previous studies<sup>8,9,14,16</sup> involved a large majority of grade I AK, which are known to exhibit better response to MAL-PDT than grade II AK<sup>8,10,28</sup>. The use of multiple treatment sessions to increase treatment efficiency, as in previous studies<sup>9,10</sup>, may also have contributed to this difference in the lesion complete response rate. Nevertheless, other studies (on the current use of MAL-PDT in France<sup>29</sup> or performed by Kessels et al.<sup>30</sup>) have shown similar “low” lesion complete response rates for C-PDT.

Due to the initiation of the PHOSISTOS clinical study (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03076892) that aimed to assess the non-inferiority of the PHOSISTOS protocol compared to C-PDT, this study was stopped earlier than planned. Like FLEXI-PDT, the PHOSISTOS protocol is a protocol for PDT that applies irradiation with a light-emitting fabric-based device to treat AK. However, compared to FLEXI-PDT, the device is more compact, and the illumination parameters (irradiance: 1.3 mW/cm<sup>2</sup>; light dose: 12 J/cm<sup>2</sup>; irradiation time: 2 h 30) are different. Given the premature termination of the Flexitheralight study, only 25 patients were included instead of the planned 42. Although this reduction in sample size resulted in a reduction in the a priori statistical power of the study for the primary endpoint, our sample of 25 patients was sufficient to demonstrate the statistical non-inferiority and higher tolerability of FLEXI-PDT compared with C-PDT. Nevertheless, this reduction in statistical power may have led to upward-biased estimates of the treatment effect. In addition to avoiding the risk of biased estimates, the recruitment of more patients might have allowed us to demonstrate the above-discussed superiority of FLEXI-PDT to C-PDT.

The use of the light-emitting, fabric-based device has already been extended to PDT treatment for vulvar Paget's disease<sup>31</sup>. This extension was motivated by the low pain levels experienced by patients during FLEXI-PDT, and extension to other medical indications is currently under investigation.

## G. Conclusion

This randomized controlled clinical study demonstrated that PDT using the

Flexitheralight protocol is non-inferior to PDT using the conventional protocol in terms of efficacy at three months and is better tolerated. Furthermore, PDT using the Flexitheralight protocol can be performed in all weather conditions, in any geographic location, year-round and could therefore become the treatment of choice for AK.



## H. References

- 1 Ibrahim SF, Brown MD. Actinic keratoses: a comprehensive update. *J Clin Aesthet Dermatol* 2009; **2**: 43-8.
- 2 Szeimies RM, Torezan L, Niwa A *et al.* Clinical, histopathological and immunohistochemical assessment of human skin field cancerization before and after photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 2012; **167**: 150-9.
- 3 Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguin N *et al.* Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology, 2005. *J Am Acad Dermatol* 2007; **56**: 125-43.
- 4 Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE *et al.* Guidelines for topical photodynamic therapy: update. *Br J Dermatol* 2008; **159**: 1245-66.
- 5 Morton C, Szeimies RM, Sidoroff A *et al.* European Dermatology Forum Guidelines on topical photodynamic therapy. *Eur J Dermatol* 2015; **25**: 296-311.
- 6 Wiegell SR. Update on photodynamic treatment for actinic keratosis. *Curr Probl Dermatol* 2015; **46**: 122-8.
- 7 Plaetzer K, Krammer B, Berlanda J *et al.* Photophysics and photochemistry of photodynamic therapy: fundamental aspects. *Lasers Med Sci* 2009; **24**: 259-68.
- 8 Morton C, Campbell S, Gupta G *et al.* Intraindividual, right-left comparison of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study. *Br J Dermatol* 2006; **155**: 1029-36.
- 9 Pariser D, Loss R, Jarratt M *et al.* Topical methyl-aminolevulinate photodynamic therapy using red light-emitting diode light for treatment of multiple actinic keratoses: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2008; **59**: 569-76.
- 10 Szeimies RM, Matheson RT, Davis SA *et al.* Topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy using red light-emitting diode light for multiple actinic keratoses: a randomized study. *Dermatol Surg* 2009; **35**: 586-92.
- 11 Wiegell SR, Fabricius S, Gniadecka M *et al.* Daylight-mediated photodynamic therapy of moderate to thick actinic keratoses of the face and scalp: a randomized multicentre study. *Br J Dermatol* 2012; **166**: 1327-32.

- 12 Wiegell SR, Fabricius S, Stender IM *et al.* A randomized, multicentre study of directed daylight exposure times of 1(1/2) vs. 2(1/2) h in daylight-mediated photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in patients with multiple thin actinic keratoses of the face and scalp. *Br J Dermatol* 2011; **164**: 1083-90.
- 13 Wiegell SR, Haedersdal M, Eriksen P *et al.* Photodynamic therapy of actinic keratoses with 8% and 16% methyl aminolaevulinate and home-based daylight exposure: a double-blinded randomized clinical trial. *Br J Dermatol* 2009; **160**: 1308-14.
- 14 Wiegell SR, Haedersdal M, Philipsen PA *et al.* Continuous activation of PpIX by daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses; a randomized, controlled, single-blinded study. *Br J Dermatol* 2008; **158**: 740-6.
- 15 Wiegell SR, Wulf HC, Szeimies RM *et al.* Daylight photodynamic therapy for actinic keratosis: an international consensus: International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; **26**: 673-9.
- 16 Rubel DM, Spelman L, Murrell DF *et al.* Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional photodynamic therapy in actinic keratosis treatment: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2014; **171**: 1164-71.
- 17 Wiegell SR, Fabricius S, Heydenreich J *et al.* Weather conditions and daylight-mediated photodynamic therapy: protoporphyrin IX-weighted daylight doses measured in six geographical locations. *Br J Dermatol* 2013; **168**: 186-91.
- 18 Cochrane C, Mordon SR, Lesage JC *et al.* New design of textile light diffusers for photodynamic therapy. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2013; **33**: 1170-5.
- 19 Langmack K, Mehta R, Twyman P *et al.* Topical photodynamic therapy at low fluence rates--theory and practice. *J Photochem Photobiol B* 2001; **60**: 37-43.
- 20 Apalla Z, Sotiriou E, Panagiotidou D *et al.* The impact of different fluence rates on pain and clinical outcome in patients with actinic keratoses treated with photodynamic therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2011; **27**: 181-5.

- 21 GALDERMA. Tailored for PDT - Galderma. Available at: [http://www.galderma.se/Portals/3/images/2014/files/Brochure%204p\\_AKTILIT E\\_201303.pdf](http://www.galderma.se/Portals/3/images/2014/files/Brochure%204p_AKTILIT E_201303.pdf) 2013.
- 22 Curnow A, Haller JC, Bown SG. Oxygen monitoring during 5-aminolaevulinic acid induced photodynamic therapy in normal rat colon. Comparison of continuous and fractionated light regimes. *J Photochem Photobiol B* 2000; **58**: 149-55.
- 23 de Haas ER, de Vijlder HC, Sterenborg HJ *et al.* Fractionated aminolevulinic acid-photodynamic therapy provides additional evidence for the use of PDT for non-melanoma skin cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; **22**: 426-30.
- 24 Sotiriou E, Apalla Z, Chovarda E *et al.* Single vs. fractionated photodynamic therapy for face and scalp actinic keratoses: a randomized, intraindividual comparison trial with 12-month follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; **26**: 36-40.
- 25 Vicentini C, Vignion-Dewalle A, Thecua E *et al.* PDT of AK with the Aktilite CL128: irradiance distribution and impact of light dose on the treatment efficacy. *EuroPDT Nice* 2018.
- 26 Halldin CB, Gillstedt M, Paoli J *et al.* Predictors of pain associated with photodynamic therapy: a retrospective study of 658 treatments. *Acta Derm Venereol* 2011; **91**: 545-51.
- 27 Kim BS, Kim JY, Song CH *et al.* Light-emitting diode laser versus pulsed dye laser-assisted photodynamic therapy in the treatment of actinic keratosis and Bowen's disease. *Dermatol Surg* 2012; **38**: 151-3.
- 28 Tarstedt M, Rosdahl I, Berne B *et al.* A randomized multicenter study to compare two treatment regimens of topical methyl aminolevulinate (Metvix)-PDT in actinic keratosis of the face and scalp. *Acta Derm Venereol* 2005; **85**: 424-8.
- 29 Farhi D, Bedane C, Savary J *et al.* The France-PDT study: a national prospective observational cohort survey on the use of methyl-aminolevulinate photodynamic therapy in France, with up to 6-month follow-up. *Eur J Dermatol* 2013; **23**: 68-76.

- 30 Kessels JP, Nelemans PJ, Mosterd K *et al.* Laser-mediated Photodynamic Therapy: An Alternative Treatment for Actinic Keratosis? *Acta Derm Venereol* 2016; **96**: 351-4.
- 31 Vicentini C, Carpentier O, Lecomte F *et al.* Treatment of a vulvar Paget's disease by photodynamic therapy with a new light emitting fabric based device. *Lasers Surg Med* 2017; **49**: 177-80.

### III. **Article 2**

Suite aux résultats de l'étude Flexitheralight, il a été développé un casque intégrant le dispositif lumineux textile, évalué dans l'étude Phosistos. Ce dispositif était connecté à une source lumineuse miniaturisée, et s'avérait plus maniable et compact que celui de l'étude Flexitheralight, s'approchant d'un dispositif utilisable en pratique clinique. Les paramètres lumineux ont été réévalués au regard des résultats de la DL-PDT, permettant d'envisager une réduction de l'irradiance et de la fluence.

Cet article est présenté dans mon corpus de Thèse, bien que je ne sois pas premier auteur, en raison de mon implication lors de la plupart des étapes de cette étude, à savoir en phase de rédaction, sélection, prise en charge et suivi des patients, représentation de l'équipe de Dermatologie à la Commission Européenne, relecture et présentation des résultats en congrès international.

L'intégration de cette 2<sup>ème</sup> étude au corpus de Thèse nous permettra notamment de discuter des paramètres d'illumination au regard de données de la littérature, pour optimiser la tolérance et l'efficacité du traitement. Ce type de résultat clinique pourrait mener à rediscuter les recommandations actuellement validées par l'AMM. L'étude Phosistos a permis la commercialisation d'un dispositif disponible pour les dermatologues libéraux et hospitaliers.

**The conventional protocol versus a protocol including illumination with a fabric-based biophotonic device (the Phosistos protocol) in photodynamic therapy for actinic keratosis: a randomized, controlled, non-inferiority clinical study**

**A new protocol using a biophotonic device for MAL-PDT of AK.**

S. Mordon<sup>1</sup>, AS. Vignion-Dewalle<sup>1</sup>, H. Abi-Rached<sup>1, 2</sup>, E. Thecua<sup>1</sup>, F. Lecomte<sup>1</sup>, C. Vicentini<sup>1, 2</sup>, P. Deleporte<sup>1</sup>, H. Béhal<sup>3</sup>, D. Kerob<sup>4</sup>, T. Hommel<sup>5</sup>, A. Duhamel<sup>3</sup>, RM. Szeimies<sup>5, \*</sup>, L. Mortier<sup>1, 2, \*</sup>

<sup>1</sup>Univ. Lille, INSERM, CHU Lille, U1189 – ONCO-THAI – Image Assisted Laser Therapy for Oncology, F-59000 Lille, France

<sup>2</sup>Department of Dermatology, CHU Lille, F-59000 Lille, France

<sup>3</sup>Univ. Lille, CHU Lille, EA 2694 – Santé Publique: épidémiologie et qualité des soins, Unité de Biostatistiques, F-59000 Lille, France

<sup>4</sup>Galderma International SAS, F-92927 La Défense, France

<sup>5</sup>Department of Dermatology and Allergology, Klinikum Vest GmbH, D-45657 Recklinghausen, Germany

### **Funding sources:**

This work was supported by the European Commission under the Competitiveness and Innovation Framework Programme (CIP) (Project identifier: CIP-ICT-PSP-2013-7-621103).

Metvixia cream (168 mg of MAL/g) was graciously supplied by Galderma R&D (France).

### **What's already known about this topic?**

- Topical photodynamic therapy using methyl aminolevulinate is effective for treating actinic keratosis.
- In Europe, the conventional protocol involves illumination with a red-light lamp. Unfortunately, pain is often experienced by patients undergoing this protocol.
- An alternative protocol that uses daylight illumination has recently been shown to be as effective as the conventional protocol while being nearly painless. However, this alternative protocol can be conducted only in suitable weather conditions.

### **What does this study add?**

- The Phosistos protocol is demonstrated to be as effective as the conventional protocol, as nearly painless as the daylight protocols and suitable year-round for treatment of actinic keratosis.

## A. Abstract

**Background:** Topical photodynamic therapy (PDT) using methyl aminolevulinate is a non-invasive treatment option suitable to treat clinical and subclinical actinic keratosis (AK) over a large area (field cancerization). The most widely used, conventional protocol in Europe includes illumination with a red-light lamp. This illumination commonly causes pain, and patients often cannot complete the treatment.

**Objectives:** The aim of this paper is twofold. The first aim is to introduce a novel protocol, the Phosistos protocol (P-PDT), which includes illumination with a fabric-based biophotonic device. The second and major aim is to assess the non-inferiority, in terms of efficacy for PDT of AK, of P-PDT compared to the conventional protocol (C-PDT).

**Methods:** A randomized, controlled, multicentre, intra-individual clinical study was conducted. Forty-six patients with grade I-II AK of the forehead and scalp were treated with P-PDT on one area (n=280 AK lesions) and with C-PDT on the contralateral area (n=280 AK lesions). The primary endpoint was the lesion complete response (CR) rate at three months, with an absolute non-inferiority margin of -10%. Secondary endpoints included pain scores, incidence of adverse effects and cosmetic outcome.

**Results:** Three months following treatment, the lesion CR rate of P-PDT was non-inferior to that of C-PDT (79.3% vs. 80.7%, respectively; absolute difference, -1.6%; one-sided 95% confidence interval, -4.5% to infinity). The non-inferiority of P-PDT to C-PDT in terms of the lesion CR rate remained at the six-month follow-up visit (94.2% vs. 94.9%, respectively; absolute difference, -0.6%; one-sided 95% confidence interval, -2.7% to infinity). Moreover, the pain score at the end of illumination was significantly lower for P-PDT than for C-PDT (mean±standard deviation: 0.3±0.6 vs. 7.4±2.3; p<0.0001).

**Conclusions:** P-PDT is non-inferior to C-PDT in terms of efficacy for treating AK of the forehead and scalp and resulted in much lower pain scores and fewer adverse effects.

**Trial registration:** ID-RCB number: 2016-A00010-51, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03076892.

## B. Introduction

Photodynamic therapy (PDT), which is an effective, approved treatment for thin and non-pigmented AK on the face and scalp, is increasingly used to treat field cancerization <sup>1-3</sup>. However, the conventional approved PDT protocol in Europe (C-PDT), involving illumination with 37 J/cm<sup>2</sup> of red light after 3 hours of methyl 5-aminolevulinate (MAL) incubation <sup>4-6</sup>, is associated with high pain scores <sup>4,7,8</sup>. Another protocol, consisting of MAL under occlusion for a maximum of 30 minutes followed by a 2-hour exposure to daylight, is also approved in Europe <sup>9</sup>. This protocol is as effective as C-PDT <sup>8</sup> and is better tolerated by patients <sup>8,10,11</sup>. Nonetheless, the 2-hour daylight exposure cannot be performed year-round in all weather conditions <sup>12</sup>. Alternative protocols designed to be as effective as C-PDT, nearly painless, and usable irrespective of the weather and the time of the year are therefore emerging <sup>11,13-16</sup>.

Among these alternative protocols is the Flexitheralight protocol (FLEXI-PDT) that we have recently published <sup>16</sup>. Consisting of an illumination with a light-emitting, fabric-based device for 2.5 hours beginning 30 minutes after applying MAL under occlusion, FLEXI-PDT has been shown to be non-inferior in efficacy to C-PDT while being nearly painless.

Following on from this successful result, we propose a new protocol heavily inspired by FLEXI-PDT. Referred to as the Phosistos protocol (P-PDT), this new protocol indeed applies illumination with a fabric-based biophotonic device. P-PDT differs significantly from FLEXI-PDT in the illumination parameters; the irradiance has been reduced from 12.3 mW/cm<sup>2</sup> to 1.3 mW/cm<sup>2</sup>, and the light dose from 37 J/cm<sup>2</sup> to 12 J/cm<sup>2</sup>. Furthermore, the device has been redesigned to be more ergonomic and compact.

The aim of this study was to assess the efficacy and tolerability of P-PDT compared to that of C-PDT in treating patients with AK of the forehead and scalp. The primary hypothesis was that P-PDT was non-inferior to C-PDT in terms of the lesion complete response (CR) rate at three months.



## C. Patients, materials and methods

### 1. Study design

This was a randomized, controlled, multicentre, intra-individual, non-inferiority study comparing two protocols for PDT of AK. Two centres took part in the study: the department of dermatology at the Lille University Hospital in France and the Klinikum Vest in Germany.

### 2. Ethical considerations

This study was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki and the International Conference on Harmonization Guidelines for Good Clinical Practice.

The study design was reviewed and approved by the French Ethics Committee (CPP), the French National Agency for the Safety of Medicines and Health Products (ANSM), the Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) and the Ethics committee of the University of Münster.

All patients provided written informed consent before entering the study.

### 3. Study registration

The study was registered at ANSM on January 4, 2016 (ID-RCB: 2016-A00010-51) and at ClinicalTrials.gov on March 9, 2017 (Identifier: NCT03076892).

### 4. Study population

Patients were recruited from the patient population of the two centres from September 2016 to March 2017.

Patients over 18 years of age diagnosed with 10 to 14 non-pigmented, non-hyperkeratotic, grade I or II (according to the classification of Olsen et al. 17), AK lesions on the forehead and scalp were enrolled in the study. These patients were required to have two treatment areas with a similar number and grade of AK lesions.

The main exclusion criteria consisted of any previous treatment of AK on the face or scalp within the last 30 days; porphyria; pregnancy; immunosuppression; use of topical

corticosteroids within the last 2 weeks; contra-indication to PDT and participation in a clinical trial within the last 30 days.

#### 5. The Phosistos protocol (P-PDT)

Developed within the Phosistos project funded by the European Commission (Project identifier: CIP-ICT-PSP-2013-7-621103) (<http://www.phosistos.com/>), P-PDT involves the application of MAL cream under a transparent occlusive dressing for 30 minutes followed by 2.5 hours of illumination with a fabric-based biophotonic device. The illumination is performed without removing the dressing. As illustrated in Figure 1, the device consists of a power control unit distributing 635 nm red light to a light-emitting fabric that lines the inside of a cap. Constructed from bent optical fibres, this fabric is biocompatible, flexible and provides homogeneous illumination at low irradiance (1.3 mW/cm<sup>2</sup>) without heat generation<sup>18</sup>. Furthermore, an ergonomic helmet holds the cap in place during the treatment. The device, classified as an exempt risk group according to IEC 60601-2-57/2012, is configured to automatically start illumination 30 minutes after it is turned on and to stop 2.5 hours later such that a total dose of approximately 12 J/cm<sup>2</sup> is delivered. Due to the transparent occlusive dressing, the device is kept completely isolated from the patient's skin and therefore is reusable.



*Figure 1. The fabric-based biophotonic device used for P-PDT: red light is emitted by an optical fibre-based fabric that lines the inside of a cap, which is held in place by an ergonomic helmet.*

#### 6. Treatment

The treatment regimen included one mandatory PDT session and a second PDT session, identical to the first, in the case of at least one remaining AK lesion among the

included lesions at three months after the first PDT session. Follow-up visits were scheduled at 7 days, 3 months and 6 months after the first PDT session. If required, the second PDT session was performed within three weeks following the 3-month follow-up visit.

At the screening visit, the patient's information was recorded, and a physical examination was performed.

On the day of treatment, AK lesions were counted, graded and divided into two areas with a similar number and grade of lesions. For accurate AK localization and follow-up, AK lesions were traced on a transparent sheet. Randomization was performed. Both the areas were then prepared by removing crusts and gently scraping the lesion surface. Approximately 1 to 2 g of MAL cream (Metvixia, Galderma, France) was applied under a transparent occlusive dressing (Tegaderm, 3M, London Ontario, Canada) in a 1-mm-thick layer to the lesions and surrounding normal skin (5-10 mm margin) in each area. In the area randomized to receive C-PDT, aluminium foil was placed over the transparent occlusive dressing. The cap for P-PDT was then immediately set up and fixed by the helmet, and the power control unit was switched on so that the illumination required for P-PDT started thirty minutes later. After two and a half hours, P-PDT was completed. The cap, helmet, and all dressings were removed, and the MAL cream was washed off with saline solution. The area that received P-PDT was then protected with aluminium foil, while an Aktelite CL 128 lamp (Galderma SA, Lausanne, Switzerland) was placed 5 to 8 cm from the area that was randomized to receive C-PDT and programmed to deliver 37 J/cm<sup>2</sup> in seven to 10 minutes.

## 7. Randomization

The randomization sequence, stratified by centre, was generated by an independent statistician using the PROC PLAN procedure of SAS (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA). The allocation ratio was 1:1, and the block size was four. The allocation was concealed in sequentially numbered, opaque, sealed envelopes.

## 8. Endpoints

The primary endpoint was the lesion CR rate at three months.

The secondary endpoints included pain scores at the end of illumination, incidence of adverse effects at 7 days, lesion CR rate at 6 months, cosmetic outcome at 3 and 6 months and patient satisfaction throughout the study.

The lesion CR (“CR”, “incomplete response”) and skin appearance (“excellent”, “good”, “fair”, or “poor”), from which the cosmetic outcome was derived, were clinically assessed by the investigator. The cosmetic outcome was defined as the change in skin appearance and ranged from -3 to +3 (e.g., +3 indicated an improvement from “poor” at the screening visit to “excellent” at the current visit).

Pain was assessed using a visual analogue scale ranging from 0 (no pain) to 10 (worst pain). Patient satisfaction was assessed with a standard questionnaire.

#### D. Data analysis

The study was designed to have a statistical power of 80% to demonstrate non-inferiority in the primary endpoint of P-PDT compared to C-PDT with a one-sided alpha level of 5%. A split-cluster design was adopted. The sample size was calculated assuming a design effect to account for the correlation between lesions within the same patient (intra-cluster correlation (ICC): 0.011) as well as the correlation between lesions within the same area (inter-period correlation (IPC): 0.0022). Assuming a primary endpoint of 75% in both areas, an absolute non-inferiority margin of -10% and a mean lesion number per patient per area of six (which, associated with the above-set ICC and IPC, yielded a design effect of 1.0528), 245 lesions per area were required. Considering a possible sample loss of 10%, this number was increased to 270 lesions per area (i.e., 45 patients).

Continuous variables are expressed as the means and standard deviations (SD), and categorical variables are expressed as frequencies and percentages. The normality of the distribution was assessed graphically and using the Shapiro-Wilk test.

Non-inferiority of P-PDT compared to C-PDT was assessed by estimating a one-sided 95% confidence interval (CI) of the absolute difference in lesion CR rates at three

months between the two protocols. This estimation was performed using a generalized estimating equation (GEE) model with a binomial distribution and identity link function to account for repeated observations within patients. The treatment area was included as a covariate. If the lower limit of the one-sided 95% CI was higher than the pre-stated absolute margin of non-inferiority (i.e., -10%), P-PDT would be declared non-inferior to C-PDT, and a two-sided superiority test would be performed at an alpha level of 5%. A GEE model with a binomial distribution and log link function was also used to estimate the two-sided 95% CI of the relative risk of lesion CR. Furthermore, a subgroup analysis according to the severity of AK lesions (grade I vs. grade II) was performed and heterogeneity test was conducted.

The lesion CR data at six months were subject to the same statistical analysis as the lesion CR data at three months.

The differences in pain scores reported at the end of illumination between P-PDT and C-PDT were assessed using a linear mixed model with patients as random effects (the significance level was set at a two-sided alpha level of 0.05).

Finally, the cosmetic outcomes at 3 and 6 months of follow-up were compared between C-PDT and P-PDT using the Wilcoxon signed-rank test.

All statistical analyses were performed using SAS software version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA).

## E. Results

### 1. Population study

Forty-seven patients were included in the study. One patient withdrew consent and did not receive treatment. Forty-six patients with a total of 560 AK lesions were treated in a split-face manner with C-PDT (280 AK lesions) and P-PDT (280 AK lesions) and were evaluated at 3 months of follow-up. Due to at least one remaining AK lesion, 19 patients were required to undergo a second PDT session. Of these, one patient dropped out for fear of pain as intense as that experienced with C-PDT during the first PDT session. As a result, 18 patients (for a total of 104 remaining AK lesions of the 220 initial AK

lesions at the first treatment session) were retreated. Forty-five patients completed the study at 6 months. The study flow diagram is shown in Figure 2.

Baseline characteristics are presented in Table 1. All patients were men aged 49-89 years (mean age 72.2 years). Most patients had a Fitzpatrick skin type of II (63.0%). Of the 285 AK lesions, 45.6% and 44.9% were grade I and 54.4% and 55.1% were grade II, for those randomized to receive C-PDT and for those randomized to receive P-PDT, respectively.

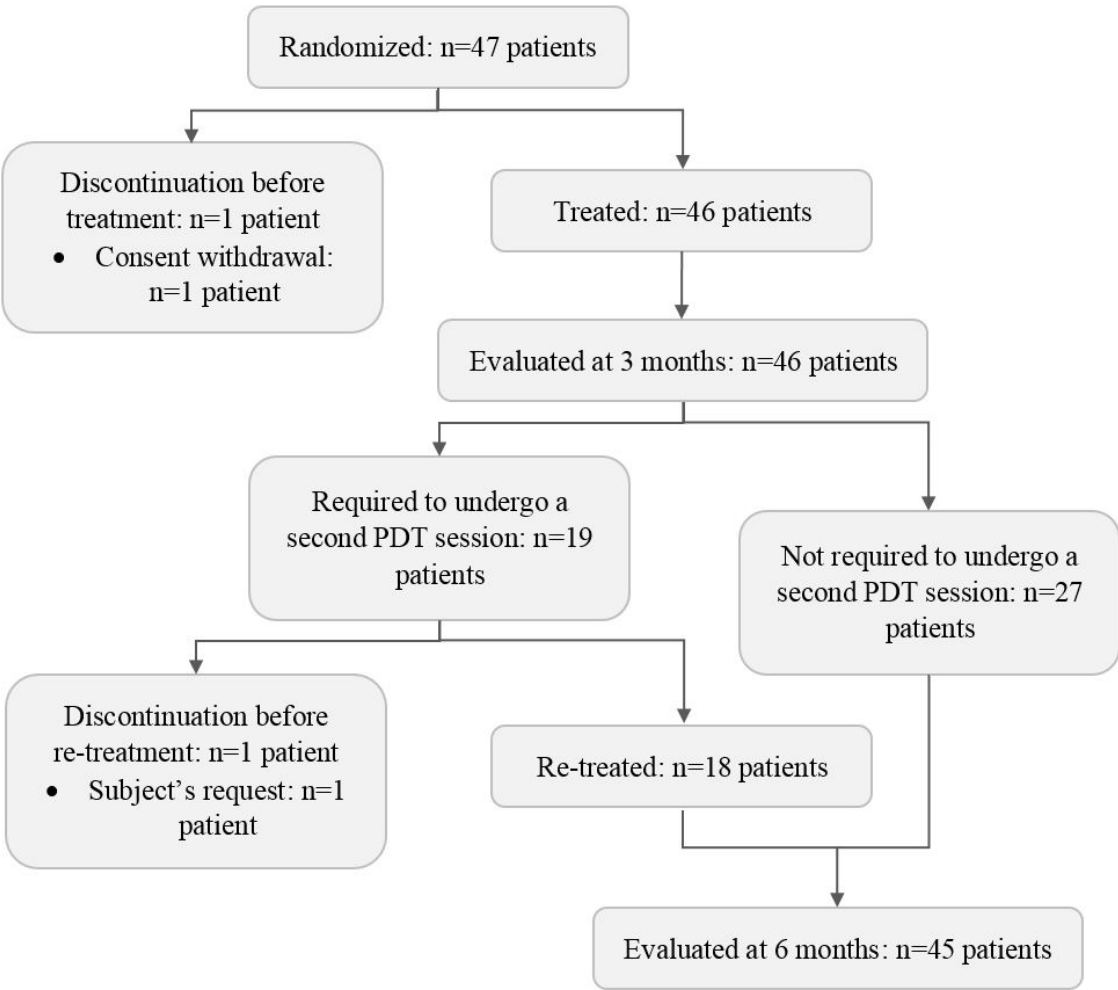


Figure 2. Study flow diagram

Total (n=46)		
Age (years)		
Mean ± SD	72.2 ± 9.1	
Range	49-89	
Sex (%)		
Male	46 (100.0)	
Female	0 (0.0)	
Fitzpatrick skin phototype (%)		
I	8 (17.4)	
II	29 (63.0)	
III	8 (17.4)	
IV	1 (2.2)	
	C-PDT	P-PDT
Number of AK lesions	280	280
Severity of total treated lesions (%)		
Grade I	129 (46.1)	128 (44.7)
Grade II	151 (53.9)	152 (54.3)

Table 1. Baseline demographics and clinical characteristics

## 2. Efficacy

### a) Primary endpoint

The primary endpoint achieved by P-PDT was non-inferior to that obtained with C-PDT (79.3% vs. 80.7%, respectively; absolute difference, -1.6%; one-sided 95% CI, -4.5% to infinity), as evidenced by the lower limit of the one-sided 95% CI, which was much greater than the pre-stated absolute margin of non-inferiority (-10%) (Figure 3). The superiority of P-PDT over C-PDT in terms of the primary endpoint was, however, not demonstrated, with a relative risk of 0.98 (two-sided 95% CI, 0.94 to 1.02, p=0.32).

When the analysis was stratified according to the severity of AK lesions, the non-inferiority of P-PDT vs. C-PDT was established for grade I AK lesions and for grade II AK lesions without evidence of heterogeneity in treatment effect size across the two

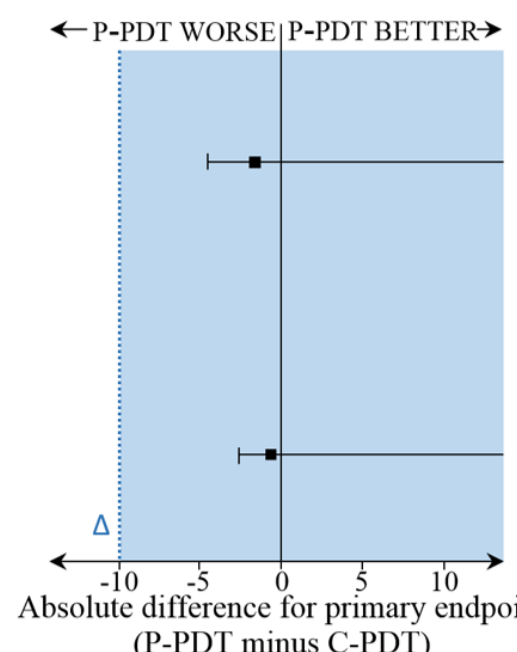
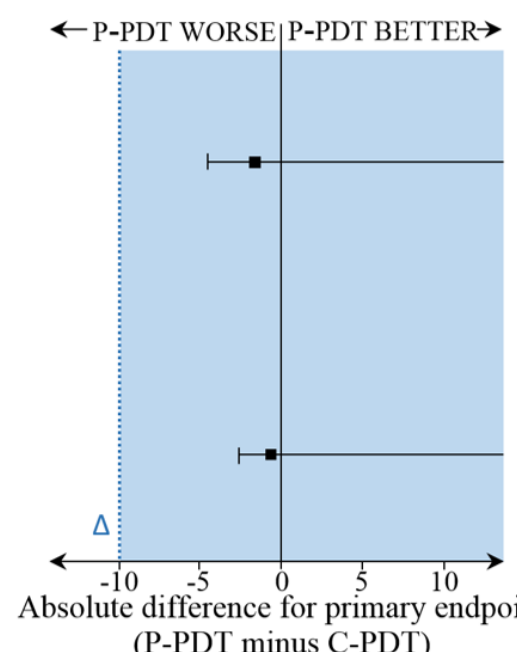
grade groups (See Table S1 in the Online Supporting Information for full details).

*b) Lesion CR rate at six months*

Six months following the first treatment session (after one PDT session for 27 patients and two PDT sessions for 18 patients), the one-sided 95% CI for the absolute difference in the lesion CR rate between P-PDT and C-PDT was -2.7% to infinity, demonstrating the non-inferiority of P-PDT vs. C-PDT, as shown in Figure 3. Nevertheless, P-PDT was not demonstrated to be superior to C-PDT (relative risk, 0.99; two-sided 95% CI, 0.97 to 1.02,  $p=0.66$ ).

At 6 months, the non-inferiority of P-PDT vs. C-PDT for grade I AK lesions and the non-inferiority of P-PDT vs. C-PDT for grade II AK lesions both remained and no evidence of heterogeneity in treatment effect size across the two grade groups emerged (See Table S1 in the Online Supporting Information for full details).



AK in complete response (%)	C-PDT	P-PDT	P-PDT minus C-PDT (one-sided 95% CI)	P-PDT minus C-PDT (one-sided 95% CI)	p-value for superiority
At 3-month follow-up (after one PDT session)	226/280 (80.7)	222/280 (79.3)	-1.6 (-4.5 to $\infty$ )		0.34
At 6-month follow-up (after one or two PDT sessions)	261/275 (94.9)	259/275 (94.2)	-0.6 (-2.7 to $\infty$ )		0.66

Abbreviations: C-PDT, conventional photodynamic therapy; P-PDT, Phosistos photodynamic therapy; CI, confidence interval.

Figure 3. Non-inferiority evaluation of P-PDT vs. C-PDT for lesion complete response rate. Between-protocol absolute differences and their associated one-sided 95% CI were estimated from a GEE model accounting for repeated measures from individual patients and including treatment area as a covariate. Error bars indicate a one-sided 95% CI. The blue dashed line indicates the absolute non-inferiority margin, and the blue tinted region indicates the zone of inferiority.

### 3. Tolerability

#### a) Pain

With all pain scores ranging from 0 to 2.7, P-PDT was almost painless. Regarding the first PDT session, the pain at the end of illumination was significantly lower for P-PDT than for C-PDT ( $0.3 \pm 0.6$  vs.  $7.4 \pm 2.3$ ,  $p < 0.0001$ ). The same advantage was also observed for the second PDT session (Figure 4) ( $0.2 \pm 0.4$  for P-PDT vs.  $7.7 \pm 1.8$  for C-PDT,  $p < 0.0001$ ).

One patient experienced such severe pain with C-PDT during the first PDT session that he dropped out of the study when a second PDT session was required.

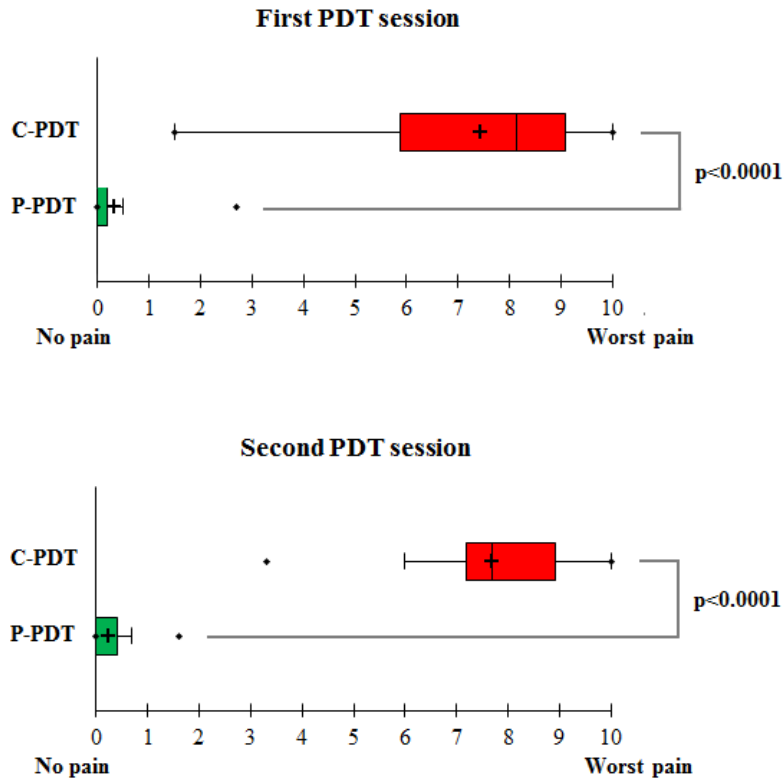


Figure 4. Box plot of pain scores. The black crosses correspond to the mean pain scores, and the central horizontal bars represent the median pain scores. The lower and upper limits of the boxes indicate the first and third quartiles, respectively. Points above or below the upper and lower bounds of the whiskers can be considered outliers. The ends of the whiskers represent the minimum and maximum pain scores when excluding outliers.

*b) Adverse effects*

As shown in Table 2, the number of patients reporting adverse effects at 7 days was lower for P-PDT than for C-PDT (34 vs. 40) and each adverse effect, particularly skin haemorrhage, was more likely to be reported for C-PDT than for P-PDT. No serious adverse effects occurred. Skin exfoliation was observed in a vast majority of patients and was the most common adverse effect for both P-PDT and C-PDT. Scab, skin haemorrhage and pruritus were also frequently experienced with the two protocols.

Patients (%)	C-PDT	P-PDT
All related adverse reactions	40 (85.1)	34 (72.3)
Related serious adverse reactions	0 (0)	0 (0)
Skin burning sensation	1 (2.2)	0 (0)
Scab	19 (41.3)	16 (34.8)
Erythema	5 (10.9)	4 (8.7)
Skin infection	0 (0)	0 (0)
Skin ulcer	0 (0)	0 (0)
Skin oedema	0 (0)	0 (0)
Skin swelling	0 (0)	0 (0)
Blister	0 (0)	0 (0)
Skin haemorrhage	12 (26.1)	6 (13.0)
Pruritus	8 (17.4)	6 (13.0)
Skin exfoliation	35 (76.1)	30 (65.2)
Paraesthesia	4 (8.7)	2 (4.3)
Headache	0 (0)	0 (0)
Other	0 (0)	0 (0)

*Table 2. Adverse effects at 7 days (n=46 patients)*

*c) Cosmetic outcome*

According to Figure 5, the cosmetic outcome achieved with P-PDT and that obtained with C-PDT showed identical medians and distributions of data at three months

(median: 1; interquartile: 1) and at 6 months (median: 1; interquartile: 2). From Figure 5, an improvement of the skin appearance was observed throughout the study.

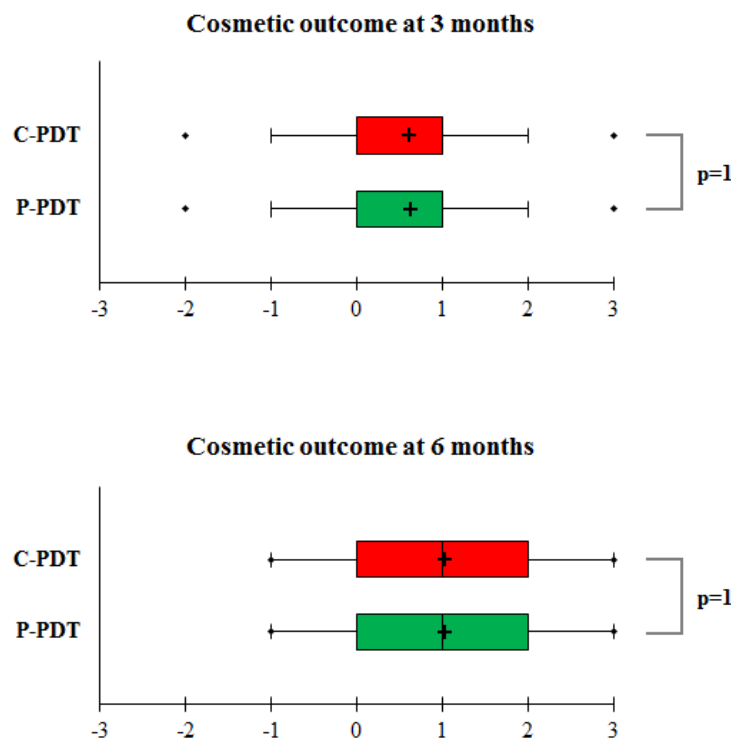


Figure 5. Box plot of cosmetic outcomes. The black crosses correspond to the mean cosmetic outcomes, and the central horizontal bars represent the median cosmetic outcomes. The lower and upper limits of the boxes indicate the first and third quartiles, respectively. Points above or below the upper and lower bounds of the whiskers can be considered outliers. The ends of the whiskers represent the minimum and maximum cosmetic outcomes when excluding outliers.

#### d) Patient satisfaction

As expected given the above-reported pain scores, C-PDT was mostly rated as very unpleasant by patients (71.7%), whereas P-PDT was perceived as either not (41.3%) or slightly unpleasant (47.8%). Probably due to pain experienced during illumination, more than 80% of patients were dissatisfied or very dissatisfied with C-PDT, compared to less than 7% with P-PDT. As a result, 93.5% of patients preferred P-PDT to C-PDT, while the remaining 6.5% expressed no preference. Regarding the illumination time, the 2.5 hours required for P-PDT were mainly described as slightly unpleasant (67.4% of patients), while the seven to 10 minutes required for C-CPT was described as very unpleasant (60.9% of patients).

## F. Discussion

The present study demonstrates that P-PDT could be an effective, nearly painless, convenient alternative to C-PDT for treating AK of the forehead and scalp. The primary endpoint analysis showed that P-PDT was significantly non-inferior to C-PDT; the lesion CR rate at three months was 80.7% in the C-PDT area vs. 79.3% in the P-PDT area. Moreover, P-PDT showed better tolerability in terms of pain and adverse effects and a higher patient adherence than C-PDT. With a mean pain score less than 0.3, P-PDT was preferred by 93.5% of patients to C-PDT, as the mean pain score of the latter was higher than 7.

P-PDT is a revised version of FLEXI-PDT, which we have recently shown to be non-inferior to C-PDT for the lesion CR rate and superior for pain<sup>16</sup>. FLEXI-PDT, which consists of MAL under occlusion for 30 minutes followed by 2.5 hours of fractionated illumination with a light-emitting, fabric-based device emitting 635 nm red light at 12.3 mW/cm<sup>2</sup> irradiance, involves a 37 J/cm<sup>2</sup> light dose, similar to C-PDT. Based on a study that reported successful PDT treatment of AK with red traffic lamps and a light dose of 3.5 J/cm<sup>2</sup><sup>19</sup>, we have reduced the light dose from 37 J/cm<sup>2</sup> for FLEXI-PDT to 12 J/cm<sup>2</sup> for P-PDT. We also reduced the irradiance (from 12.3 mW/cm<sup>2</sup> to 1.3 mW/cm<sup>2</sup>) and preferred continuous illumination to fractionated illumination. The reduction in irradiance was motivated by several studies that have demonstrated similar PDT efficacy between variable irradiances<sup>20,21</sup>.

The homogeneous low irradiance of P-PDT and, perhaps more specifically, the short delay of 30 minutes between MAL application and illumination initiation allowed P-PDT to be significantly superior to C-PDT regarding pain. With 40 of 46 patients reporting a pain score lower than 1, P-PDT was nearly painless, whereas pain during illumination remained the major drawback of C-PDT (24 of 46 patients reported a pain score higher than 8). Unlike C-PDT<sup>22-25</sup>, P-PDT allows treatment to be conducted without the use of strategies to manage pain. These strategies are already not required for protocols involving illumination with daylight<sup>7-9,26-28</sup>. However, compared to those protocols, P-PDT is also neither time of year- nor location- dependent. Indeed, the MAL manufacturers recommend using the daylight protocols only if the temperature and weather conditions are suitable to stay comfortably outdoors for two hours. Moreover, the daylight illumination requirements for an effective treatment have been

demonstrated to be met only until mid-September in Iceland and Norway, until mid-November in Italia, and until the end of October in Denmark and Germany <sup>12</sup>. By contrast, P-PDT can be conducted year-round in all weather conditions and geographic locations. Moreover, P-PDT consistently delivers the same light dose.

The optimal conformability of the flexible light-emitting fabric used in P-PDT to the treatment area allows homogeneous illumination and an equal light dose of 12 J/cm<sup>2</sup> to be delivered anywhere in the treatment area. In contrast, heterogeneities in irradiance and light dose with the Aktelite CL 128 lamp used in C-PDT have been demonstrated in several studies <sup>29,30</sup>. Vicentini et al. thus reported an irradiance ranging from 0.25 to 60 mW/cm<sup>2</sup> and a light dose ranging from 0.15 to 36 J/cm<sup>2</sup> when treating patients with AK of the forehead and scalp <sup>30,31</sup>.

Similar results than those achieved with P-PDT, both in terms of efficacy and tolerability, could be obtained with low-irradiance illumination beginning 30 minutes after applying MAL provided that a homogeneous illumination can be applied over the treatment area for 2.5 hours. This is not the case for most LED panels and in particular for the Aktelite CL 128 lamp as above discussed.

Our study has several limitations. The major limitation is that the study was unblinded, since the investigator, who assessed the lesion CR, and the patients were aware of which protocol was used. This limitation can lead to biased estimates of protocol performances. Further trials with blinded investigator assessment of photographs should be performed.

Due to its compact device and convenient use, P-PDT could be further considered for ambulatory use at home. Patients may leave the dermatological practice after MAL application and device installation by health professionals and receive their treatment while performing their daily tasks. This freedom would provide an additional advantage to P-PDT over C-PDT, which is time-consuming for both health professionals and patients and requires quite cumbersome equipment usually available only in hospitals. P-PDT could therefore become the treatment of choice for AK.

## G. References

- 1 Szeimies RM, Torezan L, Niwa A *et al.* Clinical, histopathological and immunohistochemical assessment of human skin field cancerization before and after photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 2012; **167**: 150-9.
- 2 Braathen LR, Morton CA, Basset-Seguín N *et al.* Photodynamic therapy for skin field cancerization: an international consensus. International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; **26**: 1063-6.
- 3 Morton C, Szeimies RM, Sidoroff A *et al.* European Dermatology Forum Guidelines on topical photodynamic therapy. *Eur J Dermatol* 2015; **25**: 296-311.
- 4 Morton C, Campbell S, Gupta G *et al.* Intraindividual, right-left comparison of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study. *Br J Dermatol* 2006; **155**: 1029-36.
- 5 Pariser D, Loss R, Jarratt M *et al.* Topical methyl-aminolevulinate photodynamic therapy using red light-emitting diode light for treatment of multiple actinic keratoses: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2008; **59**: 569-76.
- 6 Szeimies RM, Matheson RT, Davis SA *et al.* Topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy using red light-emitting diode light for multiple actinic keratoses: a randomized study. *Dermatol Surg* 2009; **35**: 586-92.
- 7 Wiegell SR, Haedersdal M, Philipsen PA *et al.* Continuous activation of PpIX by daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses; a randomized, controlled, single-blinded study. *Br J Dermatol* 2008; **158**: 740-6.
- 8 Rubel DM, Spelman L, Murrell DF *et al.* Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional photodynamic therapy in actinic keratosis treatment: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2014; **171**: 1164-71.
- 9 Wiegell SR, Wulf HC, Szeimies RM *et al.* Daylight photodynamic therapy for actinic keratosis: an international consensus: International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; **26**: 673-9.

- 10 Neittaanmaki-Perttu N, Karppinen TT, Gronroos M *et al.* Daylight photodynamic therapy for actinic keratoses: a randomized double-blinded nonsponsored prospective study comparing 5-aminolaevulinic acid nanoemulsion (BF-200) with methyl-5-aminolaevulinate. *Br J Dermatol* 2014; **171**: 1172-80.
- 11 O'Gorman SM, Clowry J, Manley M *et al.* Artificial White Light vs Daylight Photodynamic Therapy for Actinic Keratoses: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2016; **152**: 638-44.
- 12 Wiegell SR, Fabricius S, Heydenreich J *et al.* Weather conditions and daylight-mediated photodynamic therapy: protoporphyrin IX-weighted daylight doses measured in six geographical locations. *Br J Dermatol* 2013; **168**: 186-91.
- 13 Kellner C, Bauriedl S, Hollstein S *et al.* Simulated-daylight photodynamic therapy with BF-200 aminolaevulinic acid for actinic keratosis: assessment of the efficacy and tolerability in a retrospective study. *Br J Dermatol* 2015; **172**: 1146-8.
- 14 Kessels JP, Nelemans PJ, Mosterd K *et al.* Laser-mediated Photodynamic Therapy: An Alternative Treatment for Actinic Keratosis? *Acta Derm Venereol* 2016; **96**: 351-4.
- 15 Lerche CM, Heerfordt IM, Heydenreich J *et al.* Alternatives to Outdoor Daylight Illumination for Photodynamic Therapy--Use of Greenhouses and Artificial Light Sources. *Int J Mol Sci* 2016; **17**: 309.
- 16 Vicentini C, Vignion-Dewalle AS, Thecua E *et al.* Photodynamic therapy for actinic keratosis of the forehead and scalp: a randomized controlled clinical study evaluating the non-inferiority of a new protocol applying irradiation with a light-emitting, fabric-based device (the Flexitheralight protocol) compared to the conventional protocol using the Aktelite CL 128 lamp. *Br J Dermatol* 2018; **Accepted**.
- 17 Olsen EA, Abernethy ML, Kulp-Shorten C *et al.* A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. *J Am Acad Dermatol* 1991; **24**: 738-43.
- 18 Mordon S, Cochrane C, Tylcz JB *et al.* Light emitting fabric technologies for photodynamic therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2015; **12**: 1-8.
- 19 Enk CD, Levi A. Low-irradiance red LED traffic lamps as light source in PDT for actinic keratoses. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2012; **28**: 332-4.



- 20 Langmack K, Mehta R, Twyman P *et al.* Topical photodynamic therapy at low fluence rates--theory and practice. *J Photochem Photobiol B* 2001; **60**: 37-43.
- 21 Apalla Z, Sotiriou E, Panagiotidou D *et al.* The impact of different fluence rates on pain and clinical outcome in patients with actinic keratoses treated with photodynamic therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2011; **27**: 181-5.
- 22 Jetter N, Chandan N, Wang S *et al.* Field Cancerization Therapies for Management of Actinic Keratosis: A Narrative Review. *Am J Clin Dermatol* 2018.
- 23 Serra-Guillen C, Hueso L, Nagore E *et al.* Comparative study between cold air analgesia and supraorbital and supratrochlear nerve block for the management of pain during photodynamic therapy for actinic keratoses of the frontotemporal zone. *Br J Dermatol* 2009; **161**: 353-6.
- 24 Halldin CB, Paoli J, Sandberg C *et al.* Nerve blocks enable adequate pain relief during topical photodynamic therapy of field cancerization on the forehead and scalp. *Br J Dermatol* 2009; **160**: 795-800.
- 25 Stangeland KZ, Kroon S. Cold air analgesia as pain reduction during photodynamic therapy of actinic keratoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; **26**: 849-54.
- 26 Wiegell SR, Fabricius S, Gniadecka M *et al.* Daylight-mediated photodynamic therapy of moderate to thick actinic keratoses of the face and scalp: a randomized multicentre study. *Br J Dermatol* 2012; **166**: 1327-32.
- 27 Wiegell SR, Fabricius S, Stender IM *et al.* A randomized, multicentre study of directed daylight exposure times of 1(1/2) vs. 2(1/2) h in daylight-mediated photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in patients with multiple thin actinic keratoses of the face and scalp. *Br J Dermatol* 2011; **164**: 1083-90.
- 28 Wiegell SR, Haedersdal M, Eriksen P *et al.* Photodynamic therapy of actinic keratoses with 8% and 16% methyl aminolaevulinate and home-based daylight exposure: a double-blinded randomized clinical trial. *Br J Dermatol* 2009; **160**: 1308-14.
- 29 Moseley H. Light distribution and calibration of commercial PDT LED arrays. *Photochem Photobiol Sci* 2005; **4**: 911-4.

- 30 Vicentini C, Vignion-Dewalle AS, Thecua E *et al.* Photodynamic therapy of actinic keratosis with the Aktilite CL128: irradiance distribution and impact of light dose on the treatment efficacy. *EuroPDT Nice* 2018.
- 31 Vicentini C, Vignion-Dewalle AS, Thecua E *et al.* Photodynamic therapy for actinic keratosis of the forehead and scalp with the Aktilite CL 128: is there a cut-off value for PpIX-weighted irradiance for effective treatment? *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2019.

## IV. Discussion

Nos deux essais cliniques ont montré que la PDT textile, aux fluences de 37J/cm<sup>2</sup> et 12J/cm<sup>2</sup>, n'était pas inférieure en termes d'efficacité à la PDT conventionnelle par le dispositif LED Aktelite CL128. Mais l'utilisation de la PDT textile permettait d'améliorer significativement la tolérance du traitement.

### A. Discussion du schéma de traitement

Une illumination fractionnée était utilisée pour le protocole Flexitheralight uniquement. Nous allons rediscuter de chaque aspect du schéma d'illumination au regard des données de la littérature :

#### 1. Incubation courte du précurseur

Historiquement, la durée d'incubation préconisée était de l'ordre de 18h (98)(99). Ce temps d'incubation a été de 3 heures dans l'AMM de la PDT conventionnelle en 2006 (100). Plusieurs auteurs ont rapporté des temps d'incubation de l'ordre d'une heure, avec une efficacité similaire (101)(63)(102). Ces libertés prises par les dermatologues concernant les durées d'incubation ont été dictées par des impératifs de tolérance et probablement d'organisation du traitement.

Un lien entre le temps d'incubation et la diminution de la fluorescence de la PpIX (appelé photobleaching, correspondant à une estimation de la dégradation de la PpIX) a été mis en évidence, ainsi qu'entre le photobleaching, la douleur et les signes inflammatoires locaux (103). Une incubation courte du précurseur permet de ne pas accumuler la PpIX en quantité trop importante, mais de procéder à une métabolisation et destruction de la PpIX en continu au cours du traitement, attitude qui s'avère significativement moins douloureuse comme cela a été mis en évidence cliniquement lors des travaux sur la PDT en lumière du jour (35).

Nous avons dans nos études démarré l'illumination après une incubation de 30 minutes, car il s'agissait de la durée la plus documentée, notamment par la bibliographie de la DL-PDT (104). Cependant, la durée minimale d'incubation

nécessaire à une réponse thérapeutique n'est pas connue à ce jour. Certains auteurs s'intéressent à l'« ultra-short » incubation, avec une apoptose significative mise en évidence lors d'une illumination après 15 minutes d'incubation dans un modèle cellulaire (105). Cette durée d'incubation a été rapportée comme couramment utilisée par un praticien, suivie d'une illumination en lumière bleue basse irradiance pendant 1 heure. La tolérance était significativement améliorée, avec une efficacité comparable au traitement conventionnel (106). Le traitement d'un patient a même été réalisé sans incubation préalable du précurseur avec succès en 2 séances (64). Il n'existe pas assez de données dans la littérature à ce jour pour recommander une telle pratique en « ultra-short » voire sans incubation. Mais ces publications montrent que le temps d'incubation du précurseur est donc encore susceptible d'évoluer, vers une réduction.

## 2. Illumination à basse irradiance

L'irradiance actuellement recommandée est de l'ordre de 75 à 150 mW/cm<sup>2</sup> pour une fluence de 37J/cm<sup>2</sup> (100). L'illumination à basse irradiance est cliniquement au moins aussi efficace que la PDT à haute irradiance (107). Cela s'expliquerait dans des modèles murins par des dommages vasculaires retardés (108) avec un maintien de l'oxygénation de la tumeur (109) permettant la poursuite de la réaction photodynamique avec une augmentation des marqueurs d'inflammation (110).

Les essais cliniques mettent en évidence une amélioration significative de la tolérance du traitement lors de l'illumination à basse irradiance (Figure 27) (107) mais les études concernant la PDT à basse irradiance sont hétérogènes (111). L'irradiance est une donnée objective et mesurable, mais dans la littérature, le terme de traitement à basse irradiance est retenu pour des valeurs très variables allant de 50 à 1,3 mW/cm<sup>2</sup> (112)(113)(114).

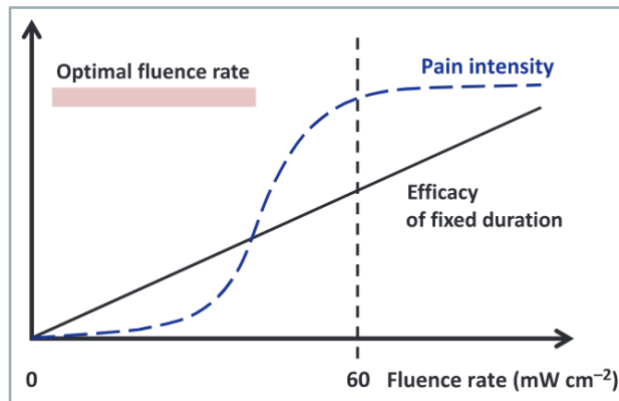


Figure 27 : Évaluation de la douleur au cours de l'illumination, en fonction de l'irradiance (« Fluence rate »), d'après (111)

*Zeitouni et al* se sont intéressés à des schémas d'illumination en 2 étapes (114)(115) : une première étape à basse irradiance (de l'ordre de 30 à 50 mW/cm<sup>2</sup>) jusqu'à atteindre 80 à 90% de photobleaching. Cette première illumination à basse irradiance permettait de dégrader la majorité de la PpIX accumulée, de façon significativement moins douloureuse. Après quelques minutes, une irradiance plus élevée (70 à 150 mW/cm<sup>2</sup>) été appliquée avec bonne tolérance, permettant de compléter le traitement par la dégradation d'une faible quantité de PpIX. Cette modalité d'illumination s'est avérée efficace, mais impliquerait un monitoring de la fluorescence de la PpIX, ce qui est difficilement compatible avec la pratique clinique. De plus, les irradiances utilisées dans ces études restent élevées, et ne sont pas nécessaires, au regard d'études attestant une efficacité lors de l'illumination des KAs entre 5 et 7 mW/cm<sup>2</sup> (34)(116). Un auteur rapporte l'efficacité du traitement des KAs en utilisant des feux automobiles, à l'irradiance de 1,3 mW/cm<sup>2</sup> pour une fluence de 3,5 J/cm<sup>2</sup> (113). Cette publication a prêté à sourire, mais nous laissait entrevoir la possibilité de traitements à très faible irradiance.

L'irradiance minimale nécessaire pour activer la PpIX n'est pas connue à ce jour mais est probablement très faible, c'est ce que nous avons mis en évidence au cours de ce travail de Thèse (Article publié disponible en Annexe 2).

Nous avons inclus dans notre étude 114 KAs du scalp et du front traitées par C-PDT à l'aide du dispositif Akitlite CL 128, à la fluence de 37 J/cm<sup>2</sup>. Une mesure de l'irradiance été réalisée en regard de chaque lésion au cours de l'illumination, en

utilisant un capteur. Notre équipe a mis en évidence une grande hétérogénéité de l'irradiance délivrée au cours du traitement des KAs du scalp et front par PDT conventionnelle, variant de 0,25 à 60 mW/cm<sup>2</sup>. L'irradiance moyenne était de 31.94 mW/cm<sup>2</sup> avec un écart-type de 17,17 mW/cm<sup>2</sup> (Figure 28) (94).

Contrairement à ce que notre équipe pensait, il n'était pas mis en évidence d'effet significatif de la valeur de l'irradiance sur la réponse thérapeutique à 3 mois (Figure 18). Ce travail confirmait donc l'efficacité d'un traitement à faible irradiance, et permettait même de discuter l'utilisation d'une irradiance très basse (développement de la notion d' « ultra-low » irradiance). Ces résultats mettaient également en évidence la nécessité d'envisager d'autres facteurs que la modulation des paramètres lumineux pour expliquer les échecs de traitement, ce que nous aurons l'occasion d'aborder plus loin dans la discussion.

Par contre, notre étude ne prenait pas en compte le potentiel de régression spontanée des KAs dans les résultats d'efficacité. Enfin, notre étude portait sur un faible nombre de lésions, et ne permettait pas d'envisager une valeur d'irradiance minimale permettant une efficacité du traitement.

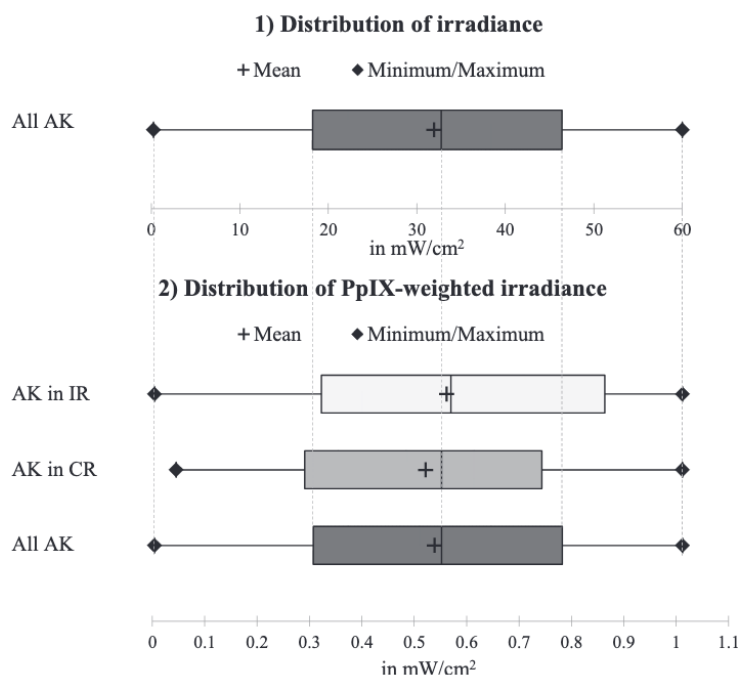


Figure 28 : Évaluation de l'irradiance reçue par des KAs lors d'un traitement par PDT conventionnelle, selon la réponse clinique à 3 mois, d'après (94)

Cette modalité d'illumination émerge comme technique principale de gestion de la

douleur (associée à une incubation courte du précurseur) (117)(118). Cette modalité fait toujours l'objet d'essais cliniques (112) alors que son bénéfice a largement été démontré, mais les recommandations des autorités de santé n'ont, à ce jour, pas évolué.

### 3. Illumination à une fluence réduite

Lors de l'illumination à basse irradiance, le temps d'illumination doit être augmenté pour atteindre une certaine fluence, correspondant à la « dose de lumière » reçue au total. La fluence actuellement recommandée est de 37 J/cm<sup>2</sup> (100). Il est désormais admis que cette fluence est supérieure à la fluence nécessaire à l'efficacité du traitement. Dans l'étude FLEXITHERALIGHT, nous avons utilisé la fluence recommandée pour le traitement de référence. La fluence minimale nécessaire n'est pas connue à ce jour, mais l'étude citée ci-dessus utilisant des feux stops comme dispositif d'illumination rapporte un succès thérapeutique à la fluence de 3,5 J/cm<sup>2</sup> (113). Elle disposait d'un faible effectif de 15 patients, mais 12 d'entre eux présentaient une réponse complète à 3 mois. Notre essai clinique Phosistos délivrait une illumination continue à basse irradiance, pour une fluence de 12 J/cm<sup>2</sup> avec une efficacité non inférieure au traitement de référence à 37 J/cm<sup>2</sup>. L'effectif de 46 patients dans cet essai apporte du poids en faveur de l'illumination à basse fluence. Ces données ont une implication concrète pour le développement de nouveaux dispositifs d'illumination puisque les contraintes techniques sont différentes selon la fluence nécessaire.

### 4. Illumination fractionnée

L'illumination fractionnée permet la ré-oxygénation des tissus et la métabolisation de la PpIX pendant la période d'obscurité et des dommages de reperfusion avec libération de radicaux libres pendant la phase d'illumination (119)(120). L'illumination fractionnée a l'inconvénient d'allonger la durée du traitement, et peut s'avérer douloureuse si l'illumination est effectuée à haute irradiance après une longue période dans l'obscurité. Cette modalité d'illumination était appliquée dans l'étude Flexitheralight, mais n'a pas été retenue dans l'étude Phosistos. L'irradiance était encore réduite,

permettant une métabolisation et dégradation de la PpIX en continu.

Les données de la littérature remettent donc en cause depuis plusieurs années le schéma d'illumination actuellement recommandé par l'AMM en cas de traitement des KAs par PDT conventionnelle. Cela a été confirmé par les résultats de nos études cliniques. Il ne paraît plus légitime, en 2019, de continuer à illuminer les patients après 3 heures d'incubation, à haute irradiance pour une fluence de 37 J/cm<sup>2</sup>.

L'AMM de la PDT en lumière du jour (DL-PDT) (66) permet un traitement efficace et quasi-indolore. Néanmoins, cette technique n'est pas applicable dans toutes les conditions météorologiques ou pour des patients fragiles.

Des dispositifs d'illumination en lumière du jour artificielle vont progressivement compléter l'arsenal thérapeutique des dermatologues, mais ces derniers devront faire l'objet d'évaluations cliniques rigoureuses avant d'être utilisés en pratique courante. Un des objectifs des groupes thématiques sera de faire entrer ces nouvelles modalités d'illumination et nouveaux dispositifs dans le cadre réglementaire, après discussion avec les Autorités de Santé.



## B. Discussion des résultats de tolérance

Les résultats de tolérance obtenus avec la PDT textile ne sont pas liés à l'utilisation du dispositif textile lui-même, mais à son schéma d'illumination associant une illumination après courte incubation du précurseur et à basse irradiance.

La douleur était évaluée dans nos études par le recueil de l'EVA (Annexe 3). Nous n'avons pas étudié de paramètre objectif comme la fréquence cardiaque ou la mesure de la pression artérielle.

Les scores de douleur pour la PDT conventionnelle étaient dans nos deux études Flexitheralight et Phosistos inférieurs à 1/10. Ces résultats étaient significativement meilleurs que les résultats de tolérance pour la PDT conventionnelle. Nous obtenions en effet une EVA moyenne de 5,0 +/- 2,6 /10 pour Flexitheralight et 7,4+/-2,3 pour Phosistos, des résultats cohérents avec les données de la littérature (33).

Les résultats de tolérance de nos études sont donc similaires à ceux obtenus en DL-PDT (35) (37), mais pour un traitement reproductible et applicable sans contrainte environnementale.

### C. Discussion des résultats d'efficacité

Dans l'étude Flexitheralight, la PDT conventionnelle a un taux de réponse complète à 3 mois de 59,1% alors que la plupart des études rapporte une efficacité de l'ordre de 70 à 90% (121)(122)(123)(35)(37)(124). Les résultats pour le traitement à l'étude FLEXI-PDT avoisinent tout juste les données de la littérature avec 66,0% de réponse complète à 3 mois, mais restent cohérents avec les données notamment de l'étude France-PDT (33)(125).

Ces résultats peuvent s'expliquer par différents facteurs :

Un biais de sélection : les patients recrutés dans un centre hospitalier et universitaire peuvent être différents des patients recrutés lors d'une consultation libérale. La sévérité de la dermatose peut être plus importante, avec une majorité de KAs de grade II dans notre étude (57,1%) par rapport aux données de la littérature portant sur une majorité de KA de grade I qui ont des taux de réponse plus élevés à la PDT (122)(123)(126).

On peut supposer l'existence de facteurs individuels limitant l'efficacité de la PDT. En effet, nous pouvons isoler le patient 14 de l'étude Flexitheralight, pour lequel le traitement a été strictement mené dans les conditions requises par le protocole. Le traitement par Flexitheralight et C-PDT se sont avérés indolores pour ce patient (EVA 0/10). Lors de la réévaluation à 3 mois, les résultats étaient décevants avec la réponse de 2 lésions sur 7 pour le côté FLEXI-PDT et de 1 lésion sur 7 pour le côté C-PDT. L'analyse des données de ce patient a donc affecté les résultats de l'étude, qui portait sur un faible nombre de patients. Nous pouvons nous interroger sur les caractéristiques de ce patient. Il s'agissait d'un homme de 85 ans, de phototype clair, aux antécédents d'hypertension artérielle, hypertrophie bénigne de prostate, dyslipidémie et fibroxanthome atypique du scalp.

Il n'est pas décrit à notre connaissance, de population dans laquelle les taux de réponse à la PDT sont réduits, en dehors des populations immunodéprimées. On peut alors évoquer une altération du système immunitaire liée à l'âge, avec des variations importantes inter-individuelles. Il est intéressant de noter qu'il n'existe à ce jour pas de recommandations sur la conduite à tenir chez les patients n'ayant ressenti aucun symptôme au cours de l'illumination. Faut-il proposer une deuxième séance, une réévaluation plus précoce ? Ces questions ouvrent le champ de la PDT

« personnalisée ».

Ce résultat pourrait également s'expliquer par une préparation non-optimale de la peau à traiter puisque le protocole Flexitheralight excluait l'utilisation d'une préparation kératolytique le mois précédant la PDT. Cette mesure permettait aux investigateurs de clairement identifier les KAs lors de l'inclusion, mais différait des modalités de traitement habituellement recommandées (22). Cette déviation par rapport à la pratique recommandée, a pu affecter les résultats de l'étude. Ces résultats soulignent donc l'importance de la préparation de la peau les jours précédant le traitement. Cela a été corrigé dans l'étude suivante Phosistos, et on observait des taux de réponse de l'ordre de 80% à 3 mois et 94% à 6 mois dans les 2 bras de traitement.

La différence entre les taux de réponse à 3 mois entre Flexitheralight et Phosistos permet d'envisager les points suivants :

Toutes modalités d'illumination confondues, il n'y a pas d'infériorité à illuminer à la fluence de 12 J/cm<sup>2</sup>. La dose de 37 J/cm<sup>2</sup> n'apparaît donc plus justifiée et les recommandations de l'AMM doivent être réévaluées.

Il existe un effet de la température sur la métabolisation de la PpIX par l'utilisation d'un dispositif de type casque. Cet aspect a fait l'objet d'études pour des KAs du visage (127) mais également pour des KAs sur zones difficiles à traiter comme les extrémités (65). Cette méthode pourrait être facilement utilisée en pratique, notamment chez les patients transplantés d'organe, ou pour les extrémités (128) (129). Cependant, en augmentant la métabolisation de la PpIX, le patient est exposé à un traitement plus douloureux. Le schéma d'illumination doit donc être adapté.

#### D. Discussion des modalités d'évaluation de l'efficacité

L'évaluation de l'efficacité du traitement reposait dans nos 2 études sur le compte des KAs. Cette méthode simple d'application est fréquemment utilisée dans les essais cliniques portant sur la prise en charge des KAs. Cette méthode est néanmoins régulièrement critiquée car peu représentative du champ de cancérisation. Elle peut être source d'erreur car un suivi sur photographies peut s'avérer difficile, surtout lorsque les lésions sont très fines ou mal limitées. Pour contourner ce biais, l'utilisation de calques a été proposée dans le protocole Phosistos pour le suivi des lésions cibles.

Un score Actinic Keratosis Area Severity Index (AKASI) a été développé, sur le modèle du Psoriasis Area Severity Index (PASI) (Annexe 4).

L'AKASI reflète les dommages photo-induits sur des régions définies de l'extrémité céphalique en évaluant la sévérité de l'érythème, l'épaisseur et la distribution des lésions ainsi que la surface atteinte. On obtient un score entre 0 et 18, avec une bonne corrélation avec le PGA (Physician Global Assessment) (130) (Figure 29) et le compte des lésions (131) (Figure 30).

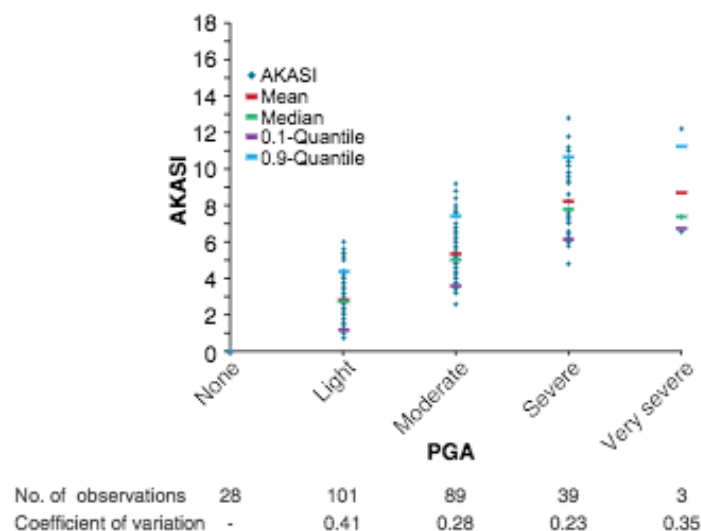


Figure 29 : Distribution des scores AKASI et PGA, d'après (130)

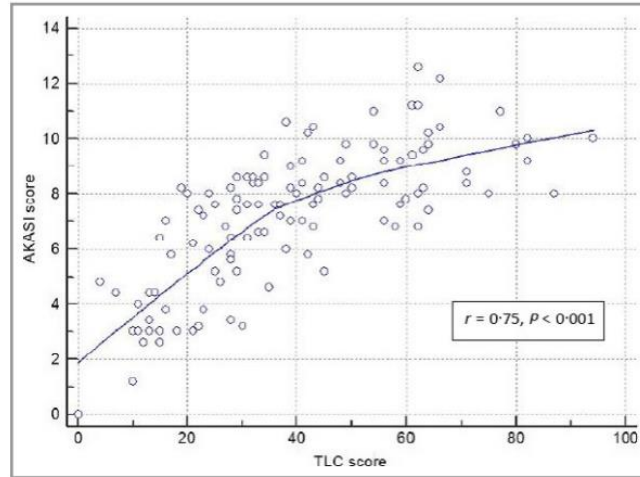


Figure 30 : Corrélation entre l'AKASI et le compte total des lésions (TLC) chez 30 patients par 4 investigateurs, d'après (131)

Cette étude a permis de définir des degrés de sévérité clinique associés aux scores AKASI (Figure 31)

Valeur du score AKASI	Sévérité clinique
<3	Légère
<5,5	Modérée
<8,5	Sévère
>11	Très sévère

Figure 31 : Valeur du score AKASI et sévérité clinique associée, d'après (130)

Ce score a déjà été utilisé pour l'évaluation de l'efficacité de la PDT chez 33 patients à 3 mois d'une séance d'ALA-PDT, montrant une réduction de l'AKASI de 80,8% (- 8,7 à 100) avec 42,5% des patients en réponse complète (AKASI100) ; 48,5% des patients présentant une réduction de 75% du score AKASI (AKASI75) et 72,7% une réduction de 50% du score AKASI (AKASI50) (132) (Figure 32).

La PDT améliore donc significativement le score AKASI. L'utilisation de ce score permettra également d'évaluer et de comparer entre elles les différentes méthodes de traitement du champ de cancérisation.

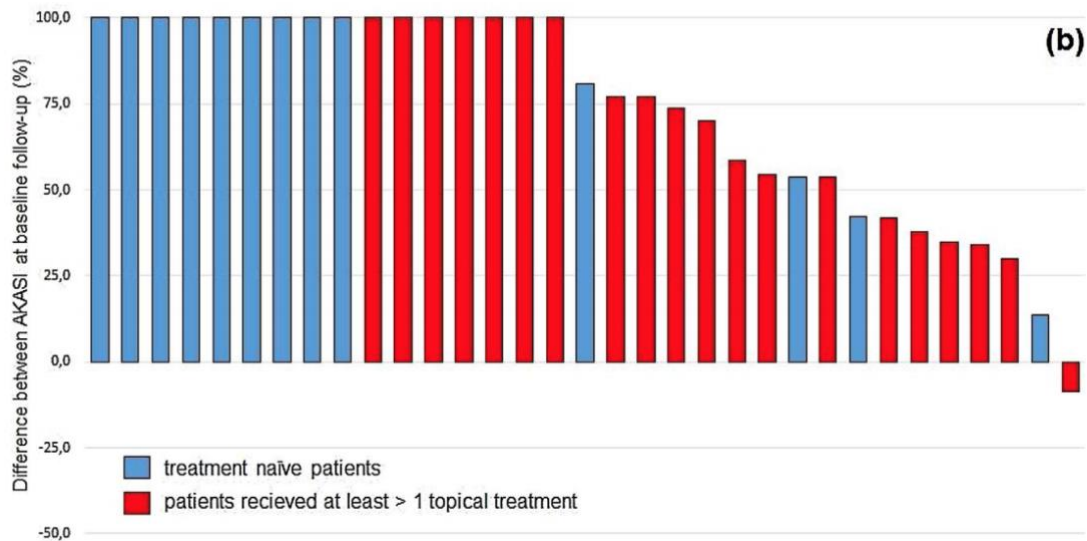


Figure 32 : Différence entre l'AKASI à l'inclusion et 3 mois après la PDT, d'après (132)

Enfin, des auteurs suggèrent que le score AKASI supérieur permettrait de stratifier le risque de développer un carcinome épidermoïde invasif (iCEC) sur le champ évalué (133). Cette étude rétrospective a été menée chez des patients attendus pour prise en charge chirurgicale d'une tumeur UV induite et étaient évalués par un score AKASI et PGA. Sur 210 patients inclus, 26 patients étaient atteints par un iCEC et avaient un AKASI moyen de 6.9 (0–13.0) et un PGA à 2 (0–4). Les 82 patients atteints de carcinomes basocellulaires (CBC) avaient un AKASI moyen de 3.3 (0–15.2) et un PGA à 1 (0–4). La différence était significative ( $p=0.0018$ ). Le score AKASI était également significativement plus élevé chez les patients atteints de iCEC par rapport à ceux porteurs de KAs ou Bowen ( $p=0.0275$ ).

Les patients avec un iCEC ont donc un score AKASI significativement supérieur à celui des patients atteints de CBC ou de KAs. Le score AKASI pourrait donc être utilisé pour stratifier le risque de développer un iCEC avec un risque augmenté à partir d'un AKASI estimé supérieur à 7. Ces données doivent être confirmées sur un échantillon de plus grande taille de manière prospective.

L'ensemble des éléments développés ci-dessus plaide en faveur de la généralisation de l'utilisation du score AKASI pour une évaluation objective de la sévérité du champ de cancérisation, le suivi de l'efficacité des traitements et la stratification du risque de développer un iCEC. Ce score devra faire l'objet d'une validation en français afin de l'utiliser largement en pratique clinique.

## E. Discussion des modalités d'évaluation de la sévérité des KAs

Le diagnostic des kératoses actiniques est clinique, une excellente corrélation avec le diagnostic histologique a été mise en évidence avec un taux de 91%. Parmi les échecs diagnostics, seuls 5% étaient en faveur d'un carcinome. Dans la plupart des études, les lésions sont identifiées cliniquement et comptées.

La sévérité de chaque lésion est estimée selon la classification d'Olsen (134) (Figure 33).

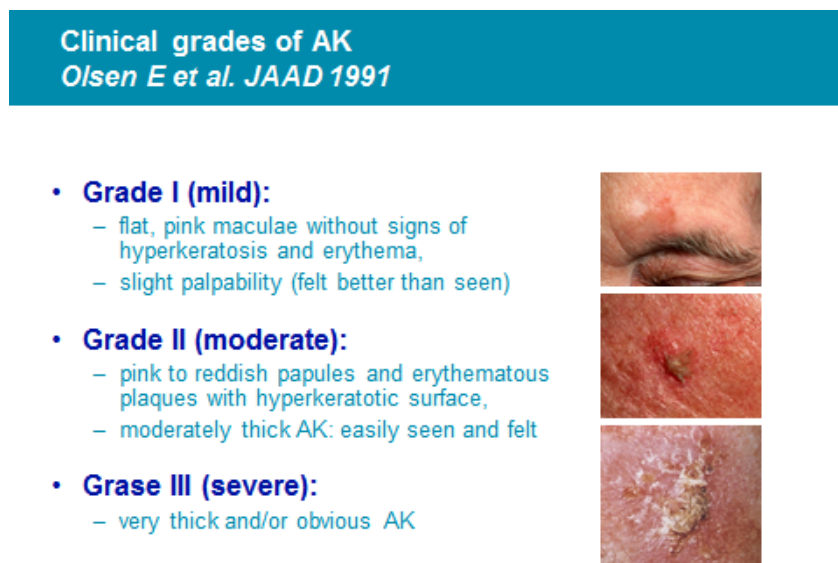


Figure 33 : Classification de la sévérité des KAs selon Olsen et al, d'après (134)

L'utilisation de cette classification clinique est largement répandue. Elle a l'avantage d'être rapide à réaliser et de pouvoir guider la décision thérapeutique. Dans les essais cliniques, la PDT a été étudiée pour les kératoses actiniques de grade I et II. La PDT n'est pas retenue dans l'AMM pour les kératoses actiniques de grade Olsen III en raison du caractère hyperkératosique des lésions avec difficultés attendue de pénétration intra-cellulaire du précurseur. Ces lésions ont en effet un taux de réponse plus faible à la PDT de l'ordre de 50% (135). Il est communément admis que les lésions de grade III sont des lésions plus sévères, nécessitant une attention plus soutenue du clinicien.

La classification de Röwert et al (Figure 34) concerne la sévérité histologique des KAs selon la hauteur de l'épiderme atteinte par les atypies kératinocytaires (136).

Grade Histologique	Anomalies décrites
I	Atypies kératinocytaires impliquant la couche basale et suprabasale de l'épiderme, atteignant moins du 1/3 de la hauteur de l'épiderme
II	Atypies kératinocytaires impliquant les 2/3 inférieurs de l'épiderme
III	Atypies kératinocytaires impliquant plus de 2/3 de la hauteur de l'épiderme. Présence d'une extension aux annexes. Peut être assimilé à un carcinome épidermoïde in situ.

Figure 34 : Classification histologique de Røwert et al

Une étude s'est penchée sur la corrélation entre la classification clinique d'Olsen et histologique de Roewert (137). Il s'est avéré qu'une correspondance n'était retrouvée que dans la moitié des cas (Figure 35). La classification clinique ne permettrait donc pas d'estimer la sévérité histologique de la KAs, menant à reconsidérer ces classifications.

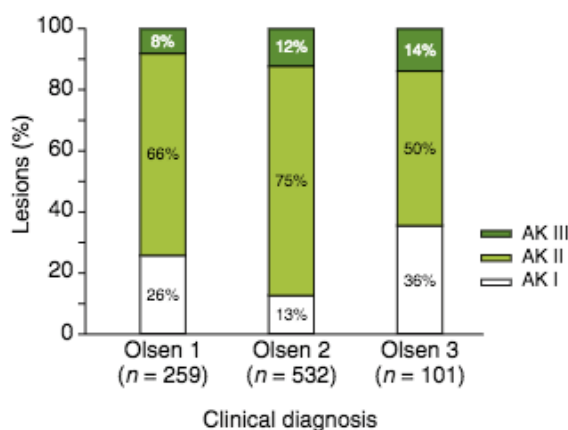


Figure 35 : Classification histologique des KAs selon leur classification clinique, portant sur 892 lésions, d'après (137)

Dans une autre étude, il a été mis en évidence l'absence de corrélation entre l'épaisseur clinique et histologique de la kératose actinique et la sévérité des atypies



cellulaires ou l'expression de P53 (138). Cela évoque la nécessité de traiter toutes les KAs, et pas seulement dans un intérêt cosmétique, puisque même les KAs plus fines présentent un risque de dégénérescence en iCEC.

L'étude histologiques de KAs à proximité ou en continuum d'un iCEC a mis en évidence la prédominance d'anomalies de la couche basale (139). Une nouvelle classification histologique a donc été proposée selon le développement des kératinocytes atypiques de la membrane basale (140) (Figure 36).

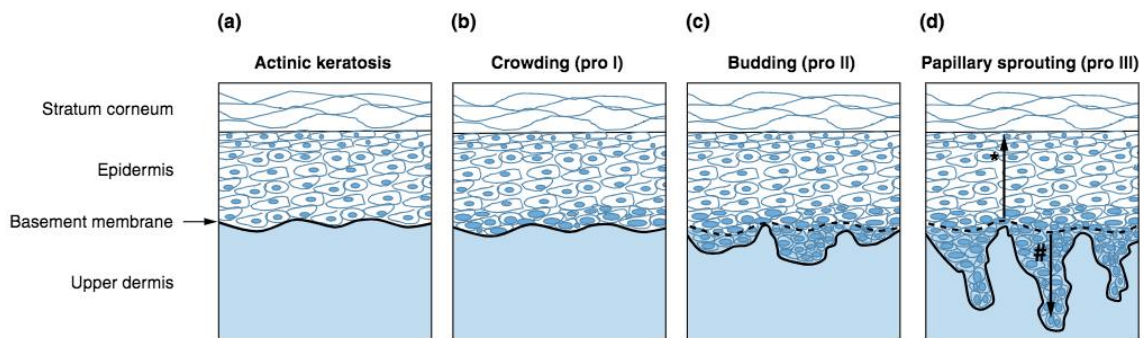


Figure 36 : Classification des KAs selon le pattern des atypies de la couche basale, d'après (140), avec en a) une KA sans augmentation de la croissance basale ; b) aspect « bondé » de kératinocytes atypiques de la couche basale ; c) aspect « bourgeonnant » de la couche basale avec petits bourgeons de kératinocytes atypiques étendus dans le derme papillaire superficiel ; d) aspect de « germination papillaire » avec des papilles de kératinocytes atypiques étendues dans le derme et dont l'épaisseur dépasse celle de l'épiderme, sans signe de rupture de la membrane basale.

Cette classification histologique selon un modèle de prolifération basale n'était pas corrélée à la classification histologique de *Röwert et al* (Figure 37).

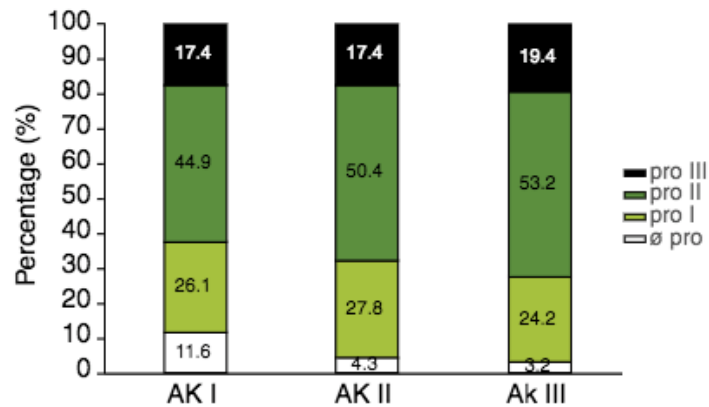


Figure 37 : Distribution du grade histologique selon Rössert et selon le modèle de prolifération de la couche basale, d'après (140)

Il existe cependant une corrélation significative entre un pattern plus sévère selon le modèle de prolifération de la basale et l'existence d'une extension aux annexes, d'un infiltrat inflammatoire sous-lésionnel et d'une augmentation de la vascularisation lésionnelle (Figure 38). Ces anomalies histologiques seraient corrélées à un risque plus important de progression en iCEC (141) (142).

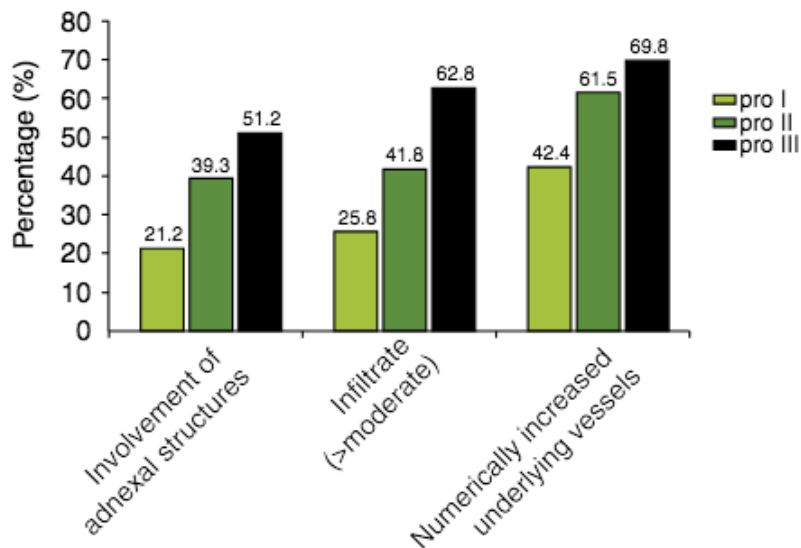


Figure 38 : Corrélation entre le stade de prolifération des atypies kératinocytaires de la couche basale et l'extension aux annexes ( $p=0.0030$ ); l'infiltrat inflammatoire ( $p=0.0012$ ) et l'augmentation de la vascularisation ( $p=0.0012$ ), d'après (140)

La classification d'Olsen peut donc toujours être utile pour la classification clinique des

lésions et l'évaluation des modalités de pré-traitement à appliquer à chaque lésion. La classification issue du score AKASI (Annexe 4) serait peut-être plus reproductible que la classification d'Olsen, permettant de distinguer des lésions « discrètement palpables », « nettement palpables », « épaisses » ou « très épaisses » (130).

Ce type de classification ne permet cependant pas de prédire un risque d'évolution vers une lésion invasive. Les marqueurs histologiques de risque de progression et les nouvelles classifications proposées sont intéressants, mais non applicable à la pratique clinique, car il n'est pas habituel de biopsier une KA qui ne serait pas suspecte d'être une lésion invasive. Ces éléments soutiennent donc l'intérêt d'un traitement de l'ensemble du champ de cancérisation, indépendamment du caractère fin ou hyperkératosique des lésions.

Une meilleure connaissance des modalités de progression des KAs en iCEC permettrait d'adapter les traitements et leurs coûts.

## F. Discussion des résultats de qualité de vie

Nos études ont évalué la qualité de vie des patients en utilisant le Daily Life Quality Index (DLQI) à chaque visite (Annexe 5). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur la qualité de vie au cours des traitements.

On pourrait déduire de ces résultats que les traitements par PDT n'ont pas dégradé la qualité de vie des patients traités, mais il serait alors surprenant que l'amélioration des lésions ne s'accompagne pas d'une amélioration de la qualité de vie. L'hypothèse la plus probable est donc celle d'un score généraliste, peu adapté à la pathologie et à la population de l'étude.

Ce score DLQI s'avère en effet peu adapté à la population de personnes âgées (plusieurs items portant sur la vie active) et à la pathologie traitée (pas de prise en compte de l'anxiété générée par la crainte d'une évolution défavorable ou l'impact des mesures de photoprotection).

Il existe pourtant un impact démontré des KAs sur la qualité de vie (143). Un score dédié a donc été développé (Annexe 6), nommé Actinic Keratosis Quality of Life (AKQL), avec des résultats entre 0 et 27 (144). Le retentissement des KAs sur la qualité de vie des patients doit être évalué, et représente un argument supplémentaire pour la prise en charge des lésions.

Le questionnaire a fait l'objet d'une validation en Anglais, Allemand et Espagnol. Il n'a pas fait l'objet d'une validation en Français, ce qui pourrait limiter son utilisation dans le cadre d'essais cliniques menés en France. Une traduction de ce score et sa validation en Français pourraient être réalisées dans le cadre d'une étude.

## V. Développements en cours

Les essais cliniques Flexitheralight et Phosistos ont mené au développement du dispositif d'illumination Fluxmedicare commercialisé par la société Texinov (Figure 39). Ce dispositif simple d'utilisation est assorti de plusieurs formats de textiles, utilisés selon les zones à traiter.



*Figure 39 : Dispositif Fluxmedicare, iconographie du service de Dermatologie du CHU de Lille*

Les problématiques de douleur et homogénéité de la lumière sont rencontrées dans d'autres dermatoses, comme la maladie de Paget vulvaire. Il s'agit d'un adénocarcinome intra-épidermique, d'évolution chronique mais potentiellement invasive, avec un impact certain sur la qualité de vie des patientes en raison des signes fonctionnels présentés (douleurs, démangeaisons, brûlures, saignements). La PDT constitue dans cette indication une alternative à la chirurgie, rapportée dans des séries de cas (145)(146). Une patiente suivie au CHU de Lille ne tolérait pas les séances de PDT conventionnelle, malgré une illumination sous hypnose. Nous avons donc mis au point un prototype composé de 2 bandes de textile, pour une illumination à basse irradiance. La tolérance était excellente et le traitement a permis le contrôle de la maladie. Les matériels et méthodes, ainsi que les résultats cliniques sont disponibles en annexe 7 (97). Un dispositif textile a donc été développé pour le traitement par PDT

de la maladie de Paget vulvaire dans le cadre de l'essai clinique Pagetex monocentrique mené au CHU de Lille. A ce jour, 2 patientes ont été incluses dans notre étude dont les résultats sont attendus en 2021(NCT 03713203).

Des dispositifs d'illumination à basse irradiance avaient déjà vu le jour, comme le dispositif compact Ambulight (AmbiCare), développé par Ibbotson et al qui permet un traitement à basse irradiance ( $5 \text{ mW/cm}^2$ ) selon des modalités ambulatoires (147). L'inconvénient majeur de ce dispositif est une surface de traitement très faible (indiqué pour des lésions de moins de 2 cm de diamètre), ce qui a probablement limité son utilisation (Figure 40).

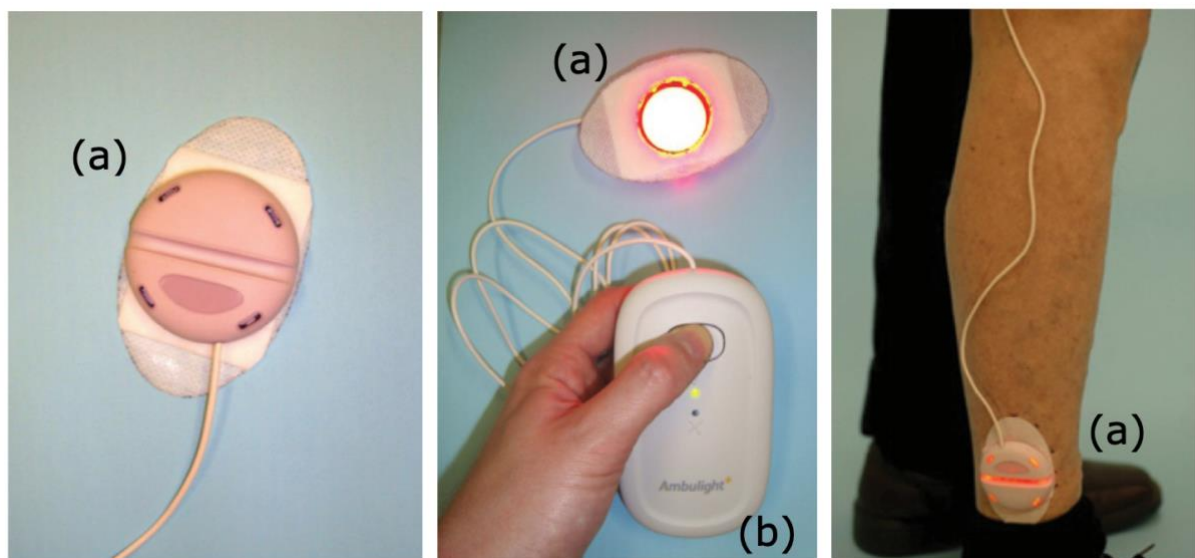


Figure 40 : Présentation du dispositif de traitement à basse irradiance Ambulight avec la surface de traitement (a), la source lumineuse compacte (b) d'après (147)

Un dispositif de casque LED a été évalué dans le traitement des KAs du scalp par PDT (148). Ce dispositif nommé HR3, développé par la compagnie Skymedic (Figure 41), était initialement mis sur le marché pour la prise en charge de l'alopecie androgénétique. Il se présente sous la forme d'un casque dans lequel sont intégrées 246 LED à 630 nm. Il délivre une fluence de  $4,49 \text{ J/cm}^2$  en 15 minutes. Le traitement des KAs a été réalisé chez les patients de l'étude sans aucune préparation préalable de la peau, avec un taux de réponse de 71% à 2 mois. La tolérance du traitement était excellente grâce à une illumination à faible irradiance ( $5 \text{ mW/cm}^2$ ) débutée immédiatement après l'application du précurseur. Des dispositifs existants peuvent donc être évalués dans l'indication de PDT.



Figure 41 : Photographie du dispositif Skymedic Terrassa, d'après (148)

De nombreuses compagnies développent actuellement des sources de « lumière du jour artificielle », avec pour objectif le traitement de larges surfaces pour la prise en charge des champs de cancérisation (Figure 42). Ces dispositifs seront caractérisés par leur spectre d'illumination, l'étude de l'homogénéité de la lumière sur surface plane et surface anatomique (Figure 43). L'évaluation du dispositif dans un essai clinique sera également nécessaire.



Figure 42 : Dispositif d'illumination en « lumière du jour artificielle » développé par O'Mahoney et al, d'après (149). Ce dispositif délivre une fluence efficace de  $5,6\text{J}/\text{cm}^2$  en 2h.

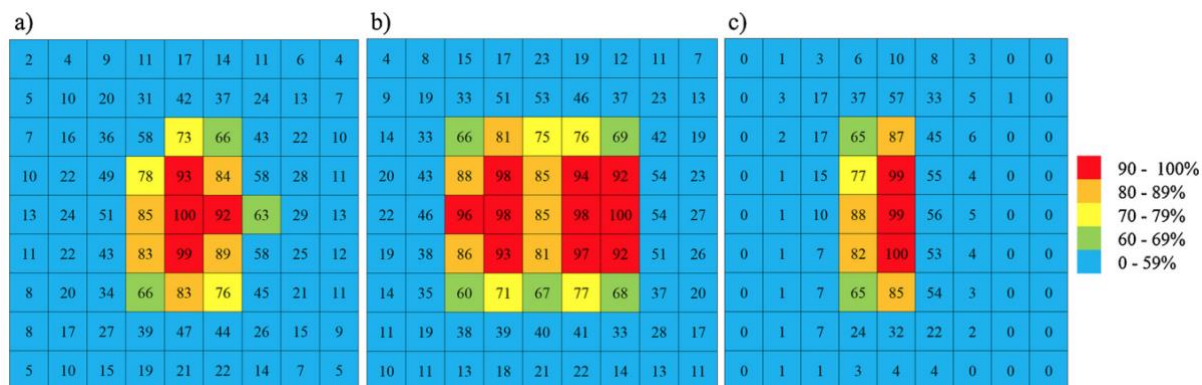


Figure 43 : Cartographie de l'homogénéité de l'irradiance lors de l'illumination d'un scalp par : a) dispositif d'ADL-PDT non optimisé b) le dispositif de O'Mahoney et al c) le dispositif Aktelite CL128 des laboratoires Galderma. d'après (149). Les valeurs dans chaque carré correspondent au pourcentage de l'irradiance maximale.

On peut souligner l'existence du dispositif DERMARIS® de la Société française SURGIRIS (Figure 44), composé de LED blanches à larges spectres, avec une haute amplitude à 630 nm. Ce dispositif permet l'illumination d'un champ de 314 cm<sup>2</sup>, à faible irradiance (2,9 mW/cm<sup>2</sup>) pendant 2h30. Ce dispositif a été évalué cliniquement dans le traitement des KAs du scalp, avec des résultats présentés à l'EuroPDT 2019 par l'équipe Lilloise (150), mais également par l'équipe du Dr Schmitz (151), faisant état d'une efficacité et d'une excellente tolérance.



Figure 41: Dispositif d'illumination Dermalis, du laboratoire SURGIRIS, en cours de traitement des KAs du scalp, d'après (152)



Certains dispositifs de DL-PDT artificielle peuvent s'intégrer dans des cabines ou aux plafonds des salles de traitement (152). Après préparation de la peau et application du précurseur, le patient sera installé en salle de traitement en autonomie, pour un traitement efficace et indolore. Cette procédure permettrait de s'affranchir des contraintes météorologiques et de traiter de larges champs sans recourir à une présence médicale continue.

L'émergence de nouveaux dispositifs nécessitera de la part du dermatologue une compréhension des notions de spectre lumineux, d'irradiance et de fluence pour un traitement optimal.

## **VI. Conclusion**

L'AMM de la DL-PDT a apporté des éléments de réponse aux problématiques d'homogénéité de la lumière et de tolérance de la PDT. Cependant, cette technique n'est pas applicable toute l'année, dans toutes les conditions météorologiques, pour tous les patients ni pour toutes les localisations. Le développement de dispositifs d'illumination homogènes, efficaces et bien tolérés reste donc d'actualité.

Nos études ont montré que le traitement par dispositif lumineux textile n'était pas inférieur au traitement par le dispositif LED Aktelite pour traiter les KAs du cuir chevelu et du front par PDT. Les résultats d'efficacité étaient similaires lors d'un traitement à la fluence de 12 J/cm<sup>2</sup>, remettant en question les schémas d'illumination jusqu'alors validés.

La tolérance en termes de douleur du traitement par PDT textile était cependant meilleure, en raison d'un schéma d'illumination à basse irradiance, permettant des traitements quasiment indolores.

L'étude des dispositifs Flexitheralight et Phosistos ont servi de base au développement d'un dispositif d'illumination commercialisé, facile et rapide à installer, utilisable dans la pratique quotidienne du dermatologue pour les KAs de l'extrémité céphalique.

Une meilleure connaissance des paramètres d'illumination nécessaires à la réaction photodynamique permettra d'ajuster les contraintes techniques des dispositifs à venir, dans un objectif de miniaturiser les sources et réduire les coûts de traitement.

## VII. Bibliographie

1. Bickers DR, Lim HW, Margolis D, Weinstock MA, Goodman C, Faulkner E, et al. The burden of skin diseases: 2004 a joint project of the American Academy of Dermatology Association and the Society for Investigative Dermatology. *J Am Acad Dermatol.* sept 2006;55(3):490-500.
2. Siegel JA, Korgavkar K, Weinstock MA. Current perspective on actinic keratosis: a review. *Br J Dermatol.* 8 août 2016;
3. Lebwohl M. Actinic keratosis: epidemiology and progression to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* nov 2003;149 Suppl 66:31-3.
4. Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet Lond Engl.* 9 avr 1988;1(8589):795-7.
5. Cinotti E, Perrot JL, Labeille B, Biron AC, Vierkötter A, Heusèle C, et al. Skin tumours and skin aging in 209 French elderly people: the PROOF study. *Eur J Dermatol EJD.* 1 oct 2016;26(5):470-6.
6. Templier C, Boulanger E, Boumbar Y, Puisieux F, Dziwniel V, Mortier L, et al. Systematic skin examination in an acute geriatric unit: skin cancer prevalence. *Clin Exp Dermatol.* juin 2015;40(4):356-60.
7. Velter. Épidémiologie des kératoses actiniques: Epidemiology of actinic keratosis. - PubMed - NCBI. *Ann Dermatol Venereol.* mai 2019;146 Suppl 2:IIS3-IIS9.
8. Traianou A, Ulrich M, Apalla Z, De Vries E, Bakirtzi K, Kalabalikis D, et al. Risk factors for actinic keratosis in eight European centres: a case-control study. *Br J Dermatol.* août 2012;167 Suppl 2:36-42.
9. Moy RL. Clinical presentation of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* janv 2000;42(1 Pt 2):8-10.
10. Roewert-Huber J, Stockfleth E, Kerl H. Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis - an update. *Br J Dermatol.* déc 2007;157 Suppl 2:18-20.
11. Rosen T, Lebwohl MG. Prevalence and awareness of actinic keratosis: barriers and opportunities. *J Am Acad Dermatol.* janv 2013;68(1 Suppl 1):S2-9.
12. Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol.* janv 2000;42(1 Pt 2):23-4.
13. Mittelbronn MA, Mullins DL, Ramos-Caro FA, Flowers FP. Frequency of pre-existing actinic keratosis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol.* sept

1998;37(9):677-81.

14. Euvrard S. [Skin cancers after organ transplants]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. oct 2008;37(10):1475-9.

15. Stockfleth E, Ulrich C, Meyer T, Christophers E. Epithelial malignancies in organ transplant patients: clinical presentation and new methods of treatment. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Progres Dans Rech Sur Cancer*. 2002;160:251-8.

16. Ulrich M, Maltusch A, Röwert-Huber J, González S, Sterry W, Stockfleth E, et al. Actinic keratoses: non-invasive diagnosis for field cancerisation. *Br J Dermatol*. mai 2007;156 Suppl 3:13-7.

17. Braathen LR, Morton CA, Basset-Seguin N, Bissonnette R, Gerritsen MJP, Gilaberte Y, et al. Photodynamic therapy for skin field cancerization: an international consensus. *International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. sept 2012;26(9):1063-6.

18. Ceilley RI, Jorizzo JL. Current issues in the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 1 janv 2013;68(1):S28-38.

19. Thai K-E, Fergin P, Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, et al. A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol*. sept 2004;43(9):687-92.

20. Foley P, Stockfleth E, Peris K, Basset-Seguin N, Cerio R, Antonio Sanches J, et al. Adherence to topical therapies in actinic keratosis: A literature review. *J Dermatol Treat*. nov 2016;27(6):538-45.

21. Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, Tanew A, Calzavara-Pinton PG, Zane C, et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol*. août 2002;47(2):258-62.

22. Morton CA, Szeimies R-M, Sidoroff A, Braathen LR. European guidelines for topical photodynamic therapy part 1: treatment delivery and current indications - actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. mai 2013;27(5):536-44.

23. Résumé des caractéristiques du produit : METVIXIA [Internet]. [cité 3 nov 2017]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0185561.htm>

24. Jansen MHE, Kessels JPHM, Nelemans PJ, Kouloubis N, Arits AHMM, van Pelt HPA, et al. Randomized Trial of Four Treatment Approaches for Actinic Keratosis. *N Engl J Med*. 07 2019;380(10):935-46.

25. Calzavara-Pinton P, Tanova N, Hamon P. Evaluation of the treatment costs and duration of topical treatments for multiple actinic keratosis based on the area of the cancerization field and not on the number of lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. févr 2019;33(2):312-7.
26. Calzavara-Pinton P, Hædersdal M, Barber K, Basset-Seguin N, Del Pino Flores ME, Foley P, et al. Structured Expert Consensus on Actinic Keratosis: Treatment Algorithm Focusing on Daylight PDT. *J Cutan Med Surg*. 1 mai 2017;21(1\_suppl):3S-16S.
27. Basset-Seguin N, Baumann Conzett K, Gerritsen MJP, Gonzalez H, Haedersdal M, Hofbauer GFL, et al. Photodynamic therapy for actinic keratosis in organ transplant patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. janv 2013;27(1):57-66.
28. Valentine RM, Brown CTA, Moseley H, Ibbotson S, Wood K. Monte Carlo modeling of in vivo protoporphyrin IX fluorescence and singlet oxygen production during photodynamic therapy for patients presenting with superficial basal cell carcinomas. *J Biomed Opt*. avr 2011;16(4):048002.
29. Kennedy JC, Pottier RH. Endogenous protoporphyrin IX, a clinically useful photosensitizer for photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B*. 30 juill 1992;14(4):275-92.
30. Fotinos N, Campo MA, Popowycz F, Gurny R, Lange N. 5-Aminolevulinic acid derivatives in photomedicine: Characteristics, application and perspectives. *Photochem Photobiol*. août 2006;82(4):994-1015.
31. Reinhold U, Dirschka T, Ostendorf R, Aschoff R, Berking C, Philipp-Dormston WG, et al. A randomized, double-blind, phase III, multicentre study to evaluate the safety and efficacy of BF-200 ALA (Ameluz®) vs. placebo in the field-directed treatment of mild-to-moderate actinic keratosis with photodynamic therapy (PDT) when using the BF-RhodoLED® lamp. *Br J Dermatol*. oct 2016;175(4):696-705.
32. Mordon Serge. *Lasers thérapeutiques : bases fondamentales*. Elsevier Masson; 2006. (Cosmétologie et dermatologie esthétique.).
33. Farhi D, Bedane C, Savary J, Basset-Seguin N. The France-PDT study: a national prospective observational cohort survey on the use of methyl-aminolevulinate photodynamic therapy in France, with up to 6-month follow-up. *Eur J Dermatol EJD*. févr 2013;23(1):68-76.
34. Attili SK, Lesar A, McNeill A, Camacho-Lopez M, Moseley H, Ibbotson S, et al. An open pilot study of ambulatory photodynamic therapy using a wearable low-irradiance organic light-emitting diode light source in the treatment of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. juill 2009;161(1):170-3.

35. Wiegell SR, Haedersdal M, Philipsen PA, Eriksen P, Enk CD, Wulf HC. Continuous activation of PpIX by daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses; a randomized, controlled, single-blinded study. *Br J Dermatol.* avr 2008;158(4):740-6.
36. Wiegell SR, Wulf HC, Szeimies R-M, Basset-Seguin N, Bissonnette R, Gerritsen M-JP, et al. Daylight photodynamic therapy for actinic keratosis: an international consensus: International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* juin 2012;26(6):673-9.
37. Rubel DM, Spelman L, Murrell DF, See J-A, Hewitt D, Foley P, et al. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional photodynamic therapy in actinic keratosis treatment: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* nov 2014;171(5):1164-71.
38. Wiegell SR, Fabricius S, Heydenreich J, Enk CD, Rosso S, Bäumler W, et al. Weather conditions and daylight-mediated photodynamic therapy: protoporphyrin IX-weighted daylight doses measured in six geographical locations. *Br J Dermatol.* janv 2013;168(1):186-91.
39. Lacour J-P, Ulrich C, Gilaberte Y, Von Felbert V, Basset-Seguin N, Dreno B, et al. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream is effective and nearly painless in treating actinic keratoses: a randomised, investigator-blinded, controlled, phase III study throughout Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* déc 2015;29(12):2342-8.
40. Plaetzer K, Krammer B, Berlanda J, Berr F, Kiesslich T. Photophysics and photochemistry of photodynamic therapy: fundamental aspects. *Lasers Med Sci.* mars 2009;24(2):259-68.
41. Foote CS. Definition of type I and type II photosensitized oxidation. *Photochem Photobiol.* nov 1991;54(5):659.
42. Moan J, Berg K. The photodegradation of porphyrins in cells can be used to estimate the lifetime of singlet oxygen. *Photochem Photobiol.* avr 1991;53(4):549-53.
43. Bacellar IOL, Tsubone TM, Pavani C, Baptista MS. Photodynamic Efficiency: From Molecular Photochemistry to Cell Death. *Int J Mol Sci.* 31 août 2015;16(9):20523-59.
44. Luo Y, Kessel D. Initiation of apoptosis versus necrosis by photodynamic therapy with chloroaluminum phthalocyanine. *Photochem Photobiol.* oct 1997;66(4):479-83.
45. Oleinick NL, Morris RL, Belichenko I. The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: what, where, why, and how. *Photochem Photobiol Sci Off J Eur Photochem Assoc Eur Soc Photobiol.* janv 2002;1(1):1-21.
46. Kessel D, Reiners JJ. Apoptosis and autophagy after mitochondrial or endoplasmic

- reticulum photodamage. *Photochem Photobiol.* oct 2007;83(5):1024-8.
47. Moor AC. Signaling pathways in cell death and survival after photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B.* août 2000;57(1):1-13.
  48. Kessel D, Oleinick NL. Initiation of autophagy by photodynamic therapy. *Methods Enzymol.* 2009;453:1-16.
  49. Inguscio V, Panzarini E, Dini L. Autophagy Contributes to the Death/Survival Balance in Cancer PhotoDynamic Therapy. *Cells.* 3 août 2012;1(3):464-91.
  50. Krammer B. Vascular effects of photodynamic therapy. *Anticancer Res.* déc 2001;21(6B):4271-7.
  51. Schacht V, Szeimies R-M, Abels C. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid induces distinct microcirculatory effects following systemic or topical application. *Photochem Photobiol Sci Off J Eur Photochem Assoc Eur Soc Photobiol.* mai 2006;5(5):452-8.
  52. Krosli G, Korbelik M, Dougherty GJ. Induction of immune cell infiltration into murine SCCVII tumour by photofrin-based photodynamic therapy. *Br J Cancer.* mars 1995;71(3):549-55.
  53. Matroule J-Y, Volanti C, Piette J. NF-kappaB in photodynamic therapy: discrepancies of a master regulator. *Photochem Photobiol.* oct 2006;82(5):1241-6.
  54. Castano AP, Mroz P, Hamblin MR. Photodynamic therapy and anti-tumour immunity. *Nat Rev Cancer.* juill 2006;6(7):535-45.
  55. Gollnick SO, Vaughan L, Henderson BW. Generation of effective antitumor vaccines using photodynamic therapy. *Cancer Res.* 15 mars 2002;62(6):1604-8.
  56. Lucena SR, Salazar N, Gracia-Cazaña T, Zamarrón A, González S, Juarranz Á, et al. Combined Treatments with Photodynamic Therapy for Non-Melanoma Skin Cancer. *Int J Mol Sci.* 28 oct 2015;16(10):25912-33.
  57. Piette J, Volanti C, Vantieghem A, Matroule J-Y, Habraken Y, Agostinis P. Cell death and growth arrest in response to photodynamic therapy with membrane-bound photosensitizers. *Biochem Pharmacol.* 15 oct 2003;66(8):1651-9.
  58. Gerritsen MJP, Smits T, Kleinpenning MM, van de Kerkhof PCM, van Erp PEJ. Pretreatment to enhance protoporphyrin IX accumulation in photodynamic therapy. *Dermatol Basel Switz.* 2009;218(3):193-202.
  59. Moseley H, Brancalion L, Lesar AE, Ferguson J, Ibbotson SH. Does surface preparation alter ALA uptake in superficial non-melanoma skin cancer in vivo? *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1 avr 2008;24(2):72-5.
  60. Nissen CV, Wiegell SR, Philipsen PA, Wulf HC. Short-term chemical pretreatment

cannot replace curettage in photodynamic therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* mai 2016;32(3):146-52.

61. Bay C, Lerche CM, Ferrick B, Philipsen PA, Togsverd-Bo K, Haedersdal M. Comparison of Physical Pretreatment Regimens to Enhance Protoporphyrin IX Uptake in Photodynamic Therapy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 1 févr 2017;

62. Wiegell SR, Lerche CM, Wulf HC. Is the thin layer of methyl aminolevulinate used during photodynamic therapy sufficient? *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* mars 2016;32(2):88-92.

63. Touma D, Yaar M, Whitehead S, Konnikov N, Gilchrest BA. A trial of short incubation, broad-area photodynamic therapy for facial actinic keratoses and diffuse photodamage. *Arch Dermatol.* janv 2004;140(1):33-40.

64. Gandy J, Labadie B, Bierman D, Zachary C. Photodynamic Therapy Effectively Treats Actinic Keratoses Without Pre-Illumination Incubation Time. *J Drugs Dermatol JDD.* 1 mars 2017;16(3):275-8.

65. Willey A, Anderson RR, Sakamoto FH. Temperature-Modulated Photodynamic Therapy for the Treatment of Actinic Keratosis on the Extremities: A One-Year Follow-up Study. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* nov 2015;41(11):1290-5.

66. Girard C, Adamski H, Basset-Séguin N, Beaulieu P, Dreno B, Riboulet J-L, et al. [Procedure for daylight methyl aminolevulinate photodynamic therapy to treat actinic keratoses]. *Ann Dermatol Venereol.* avr 2016;143(4):257-63.

67. Lerche CM, Heerfordt IM, Heydenreich J, Wulf HC. Alternatives to Outdoor Daylight Illumination for Photodynamic Therapy--Use of Greenhouses and Artificial Light Sources. *Int J Mol Sci.* 29 févr 2016;17(3):309.

68. O'Mahoney P, Khazova M, Higlett M, Lister T, Ibbotson S, Eadie E. The use of illuminance as a guide to effective light delivery during daylight PDT in the UK. *Br J Dermatol.* 24 oct 2016;

69. Tyrrell JS, Campbell SM, Curnow A. The relationship between protoporphyrin IX photobleaching during real-time dermatological methyl-aminolevulinate photodynamic therapy (MAL-PDT) and subsequent clinical outcome. *Lasers Surg Med.* sept 2010;42(7):613-9.

70. Wiegell SR, Petersen B, Wulf HC. Topical corticosteroid reduces inflammation without compromising the efficacy of photodynamic therapy for actinic keratoses: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol.* déc 2014;171(6):1487-92.

71. Kaae J, Philipsen PA, Haedersdal M, Wulf HC. Immediate whealing urticaria in red light



exposed areas during photodynamic therapy. *Acta Derm Venereol.* 2008;88(5):480-3.

72. Kerr AC, Ferguson J, Ibbotson SH. Acute phototoxicity with urticarial features during topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy. *Clin Exp Dermatol.* mars 2007;32(2):201-2.

73. Lehmann P. [Side effects of topical photodynamic therapy]. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb.* juill 2007;58(7):597-603.

74. Korshøj S, Sølvsten H, Erlandsen M, Sommerlund M. Frequency of sensitization to methyl aminolaevulinate after photodynamic therapy. *Contact Dermatitis.* juin 2009;60(6):320-4.

75. Al Malki A, Marguery M-C, Giordano-Labadie F, Konstantinou MP, Mokeddem L, Lamant L, et al. Systemic allergic contact dermatitis caused by methyl aminolaevulinate in a patient with keratosis-ichthyosis-deafness syndrome. *Contact Dermatitis.* mars 2017;76(3):190-2.

76. Hohwy T, Andersen KE, Sølvsten H, Sommerlund M. Allergic contact dermatitis to methyl aminolevulinate after photodynamic therapy in 9 patients. *Contact Dermatitis.* nov 2007;57(5):321-3.

77. Wulf HC, Philipsen P. Allergic contact dermatitis to 5-aminolaevulinic acid methylester but not to 5-aminolaevulinic acid after photodynamic therapy. *Br J Dermatol.* janv 2004;150(1):143-5.

78. Harries MJ, Street G, Gilmour E, Rhodes LE, Beck MH. Allergic contact dermatitis to methyl aminolevulinate (Metvix) cream used in photodynamic therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* févr 2007;23(1):35-6.

79. Steinbauer J, Schreml S, Karrer S, Ackermann G, Babilas P, Landthaler M, et al. Phototoxic reactions in healthy volunteers following photodynamic therapy with methylaminolevulinate cream or with cream containing 5-aminolevulinic acid: a phase II, randomized study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* oct 2009;25(5):270-5.

80. Schmutz J-L, Barbaud A, Trechot P. [Erosive pustulosis on the scalp following dynamic phototherapy]. *Ann Dermatol Venereol.* janv 2010;137(1):86.

81. Guarneri C, Vaccaro M. Erosive pustular dermatosis of the scalp following topical methylaminolaevulinate photodynamic therapy. *J Am Acad Dermatol.* mars 2009;60(3):521-2.

82. Hanneken S, Wessendorf U, Neumann NJ. Photodynamic onycholysis: first report of photo-onycholysis after photodynamic therapy. *Clin Exp Dermatol.* août 2008;33(5):659-60.

83. Ratour-Bigot C, Chemidling M, Montlahuc C, Abirached G, Madjlessi N, Bullier C, et al. Squamous Cell Carcinoma Following Photodynamic Therapy for Cutaneous Bowen's

Disease in a Series of 105 Patients. *Acta Derm Venereol.* 15 juin 2016;96(5):658-63.

84. Ibbotson SH. Adverse effects of topical photodynamic therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* juin 2011;27(3):116-30.

85. Buinauskaite E, Zalinkevicius R, Buinauskiene J, Valiukeviciene S. Pain during topical photodynamic therapy of actinic keratoses with 5-aminolevulinic acid and red light source: randomized controlled trial. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* août 2013;29(4):173-81.

86. Grapengiesser S, Ericson M, Gudmundsson F, Larkö O, Rosén A, Wennberg A-M. Pain caused by photodynamic therapy of skin cancer. *Clin Exp Dermatol.* sept 2002;27(6):493-7.

87. Wiegell SR, Haedersdal M, Wulf HC. Cold water and pauses in illumination reduces pain during photodynamic therapy: a randomized clinical study. *Acta Derm Venereol.* 2009;89(2):145-9.

88. von Felbert V, Hoffmann G, Hoff-Lesch S, Abuzahra F, Renn CN, Braathen LR, et al. Photodynamic therapy of multiple actinic keratoses: reduced pain through use of visible light plus water-filtered infrared A compared with light from light-emitting diodes. *Br J Dermatol.* sept 2010;163(3):607-15.

89. Klein A, Karrer S, Horner C, Werner A, Heinlin J, Zeman F, et al. Comparing cold-air analgesia, systemically administered analgesia and scalp nerve blocks for pain management during photodynamic therapy for actinic keratosis of the scalp presenting as field cancerization: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* juill 2015;173(1):192-200.

90. Halldin CB, Paoli J, Sandberg C, Ericson MB, Wennberg A-M. Transcutaneous electrical nerve stimulation for pain relief during photodynamic therapy of actinic keratoses. *Acta Derm Venereol.* 2008;88(3):311-3.

91. Paquier-Valette C, Wierzbicka-Hainaut E, Cante V, Charles S, Guillet G. [Evaluation of hypnosis in pain management during photodynamic therapy: a pilot study]. *Ann Dermatol Venereol.* mars 2014;141(3):181-5.

92. Halldin CB, Paoli J, Sandberg C, Gonzalez H, Wennberg A-M. Nerve blocks enable adequate pain relief during topical photodynamic therapy of field cancerization on the forehead and scalp. *Br J Dermatol.* avr 2009;160(4):795-800.

93. Moseley H. Light distribution and calibration of commercial PDT LED arrays. *Photochem Photobiol Sci Off J Eur Photochem Assoc Eur Soc Photobiol.* nov 2005;4(11):911-4.

94. Vicentini C, Vignion-Dewalle A-S, Thecua E, Lecomte F, Béhal H, Maire C, et al. Photodynamic therapy for actinic keratosis of the forehead and scalp with the Aktelite CL 128: Is there a cut-off value for PpIX-weighted irradiance for effective treatment? *Photodermatol*

Photoimmunol Photomed. 2019;35(4):232-7.

95. Cochrane C, Mordon SR, Lesage JC, Koncar V. New design of textile light diffusers for photodynamic therapy. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 1 avr 2013;33(3):1170-5.
96. Mordon S, Cochrane C, Tylcz JB, Betrouni N, Mortier L, Koncar V. Light emitting fabric technologies for photodynamic therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* mars 2015;12(1):1-8.
97. Vicentini C, Carpentier O, Lecomte F, Thecua E, Mortier L, Mordon SR. Treatment of a vulvar Paget's disease by photodynamic therapy with a new light emitting fabric based device. *Lasers Surg Med.* févr 2017;49(2):177-80.
98. LEVULAN KERASTICK (aminolevulinic acid HCl) for Topical Solution, 20%, Wilmington, Mass DUSA Pharmaceuticals Inc., 1999.
99. Jeffes EWB. Levulan: the first approved topical photosensitizer for the treatment of actinic keratosis. *J Dermatol Treat.* 2002;13 Suppl 1:S19-23.
100. Morton CA, Brown SB, Collins S, Ibbotson S, Jenkinson H, Kurwa H, et al. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol.* avr 2002;146(4):552-67.
101. Pariser DM, Houlihan A, Ferdon MB, Berg JE, PDT-AK Investigational Group. Randomized Vehicle-Controlled Study of Short Drug Incubation Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy for Actinic Keratoses of the Face or Scalp. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* mars 2016;42(3):296-304.
102. Braathen LR, Paredes BE, Saksela O, Fritsch C, Gardlo K, Morken T, et al. Short incubation with methyl aminolevulinate for photodynamic therapy of actinic keratoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* mai 2009;23(5):550-5.
103. Lerche CM, Fabricius S, Philipsen PA, Wulf HC. Correlation between treatment time, photobleaching, inflammation and pain after photodynamic therapy with methyl aminolevulinate on tape-stripped skin in healthy volunteers. *Photochem Photobiol Sci Off J Eur Photochem Assoc Eur Soc Photobiol.* mai 2015;14(5):875-82.
104. Morton CA, Braathen LR. Daylight Photodynamic Therapy for Actinic Keratoses. *Am J Clin Dermatol.* oct 2018;19(5):647-56.
105. Koo E, Austin E, Mamalis A, Jagdeo J. Efficacy of ultra short sub-30 minute incubation of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy in vitro. *Lasers Surg Med.* 2017;49(6):592-8.
106. Martin GM. In-office Painless Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy: A Proof of Concept Study and Clinical Experience in More Than 100 Patients. *J Clin Aesthetic Dermatol.* févr 2016;9(2):19-26.

107. Ericson MB, Sandberg C, Stenquist B, Gudmundson F, Karlsson M, Ros A-M, et al. Photodynamic therapy of actinic keratosis at varying fluence rates: assessment of photobleaching, pain and primary clinical outcome. *Br J Dermatol.* déc 2004;151(6):1204-12.
108. Busch TM, Wileyto EP, Emanuele MJ, Del Piero F, Marconato L, Glatstein E, et al. Photodynamic therapy creates fluence rate-dependent gradients in the intratumoral spatial distribution of oxygen. *Cancer Res.* 15 déc 2002;62(24):7273-9.
109. Henderson BW, Busch TM, Snyder JW. Fluence rate as a modulator of PDT mechanisms. *Lasers Surg Med.* juin 2006;38(5):489-93.
110. Henderson BW, Gollnick SO, Snyder JW, Busch TM, Kousis PC, Cheney RT, et al. Choice of oxygen-conserving treatment regimen determines the inflammatory response and outcome of photodynamic therapy of tumors. *Cancer Res.* 15 mars 2004;64(6):2120-6.
111. Wang B, Shi L, Zhang YF, Zhou Q, Zheng J, Szeimies RM, et al. Gain with no pain? Pain management in dermatological photodynamic therapy. *Br J Dermatol.* sept 2017;177(3):656-65.
112. Gholam P, Bosselmann I, Enk AH, Dick J. Low irradiance compared with conventional photodynamic therapy in the treatment of actinic keratoses. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* mars 2019;35(2):110-5.
113. Enk CD, Levi A. Low-irradiance red LED traffic lamps as light source in PDT for actinic keratoses. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* déc 2012;28(6):332-4.
114. Zeitouni NC, Paquette AD, Housel JP, Shi Y, Wilding GE, Foster TH, et al. A retrospective review of pain control by a two-step irradiance schedule during topical ALA-photodynamic therapy of non-melanoma skin cancer. *Lasers Surg Med.* févr 2013;45(2):89-94.
115. Paragh G, Zeitouni NC. Two-Step Irradiance Treatment Can Achieve Excellent Pain Control During Red Light 5-Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy for Actinic Keratoses. *Photomed Laser Surg.* mars 2018;36(3):174-6.
116. Ibbotson SH. Irradiance is an important determinant of pain experienced during topical photodynamic therapy. *J Am Acad Dermatol.* juill 2011;65(1):201-2.
117. Ang JM, Riaz IB, Kamal MU, Paragh G, Zeitouni NC. Photodynamic therapy and pain: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* sept 2017;19:308-44.
118. Ibbotson SH, Wong TH, Morton CA, Collier NJ, Haylett A, McKenna KE, et al. Adverse effects of topical photodynamic therapy: a consensus review and approach to management. *Br J Dermatol.* avr 2019;180(4):715-29.
119. de Bruijn HS, Brooks S, van der Ploeg-van den Heuvel A, Ten Hagen TLM, de Haas ERM, Robinson DJ. Light Fractionation Significantly Increases the Efficacy of Photodynamic

- Therapy Using BF-200 ALA in Normal Mouse Skin. *PloS One*. 2016;11(2):e0148850.
120. Sotiriou E, Apalla Z, Chovarda E, Goussi C, Trigoni A, Ioannides D. Single vs. fractionated photodynamic therapy for face and scalp actinic keratoses: a randomized, intraindividual comparison trial with 12-month follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. janv 2012;26(1):36-40.
121. Pariser D, Loss R, Jarratt M, Abramovits W, Spencer J, Geronemus R, et al. Topical methyl-aminolevulinate photodynamic therapy using red light-emitting diode light for treatment of multiple actinic keratoses: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol*. oct 2008;59(4):569-76.
122. Morton C, Campbell S, Gupta G, Keohane S, Lear J, Zaki I, et al. Intraindividual, right-left comparison of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study. *Br J Dermatol*. nov 2006;155(5):1029-36.
123. Szeimies R-M, Matheson RT, Davis SA, Bhatia AC, Frambach Y, Klövekorn W, et al. Topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy using red light-emitting diode light for multiple actinic keratoses: a randomized study. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. avr 2009;35(4):586-92.
124. Kim BS, Kim JY, Song CH, Kim HY, Lee WJ, Lee S-J, et al. Light-emitting diode laser versus pulsed dye laser-assisted photodynamic therapy in the treatment of actinic keratosis and Bowen's disease. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. janv 2012;38(1):151-3.
125. Kessels JPHM, Nelemans PJ, Mosterd K, Kelleners-Smeets NWJ, Krekels GAM, Ostertag JU. Laser-mediated Photodynamic Therapy: An Alternative Treatment for Actinic Keratosis? *Acta Derm Venereol*. mars 2016;96(3):351-4.
126. Tarstedt M, Rosdahl I, Berne B, Svanberg K, Wennberg A-M. A randomized multicenter study to compare two treatment regimens of topical methyl aminolevulinate (Metvix)-PDT in actinic keratosis of the face and scalp. *Acta Derm Venereol*. 2005;85(5):424-8.
127. Willey A. Thermal Photodynamic Therapy for Actinic Keratoses on Facial Skin: A Proof-of-Concept Study. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2019;45(3):404-10.
128. Richard MA, Amici JM, Basset-Seguin N, Claudel JP, Cribier B, Dreno B. Management of actinic keratosis at specific body sites in patients at high risk of carcinoma lesions: expert consensus from the AKTeam™ of expert clinicians. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. mars 2018;32(3):339-46.
129. Mordon S. A commentary on the role of skin temperature on the effectiveness of ALA-

PDT in Dermatology. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* sept 2014;11(3):416-9.

130. Dirschka T, Pellacani G, Micali G, Malvehy J, Stratigos AJ, Casari A, et al. A proposed scoring system for assessing the severity of actinic keratosis on the head: actinic keratosis area and severity index. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* août 2017;31(8):1295-302.

131. Pellacani G, Gupta G, Micali G, Malvehy J, Stratigos AJ, Casari A, et al. Actinic Keratosis Area Severity Index (AKASI): reproducibility study and comparison with total lesion count. *Br J Dermatol.* 2018;179(3):763-4.

132. Schmitz L, von Dobbeler C, Gupta G, Gambichler T, Szeimies RM, Morton CA, et al. Photodynamic therapy leads to significant improvement of actinic keratosis area and severity index (AKASI). *Photodiagnosis Photodyn Ther.* mars 2018;21:66-70.

133. Schmitz L, Gambichler T, Gupta G, Stücker M, Dirschka T. Actinic keratosis area and severity index (AKASI) is associated with the incidence of squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* mai 2018;32(5):752-6.

134. Olsen EA, Abernethy ML, Kulp-Shorten C, Callen JP, Glazer SD, Huntley A, et al. A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. *J Am Acad Dermatol.* mai 1991;24(5 Pt 1):738-43.

135. Wiegell SR, Fabricius S, Gniadecka M, Stender IM, Berne B, Kroon S, et al. Daylight-mediated photodynamic therapy of moderate to thick actinic keratoses of the face and scalp: a randomized multicentre study. *Br J Dermatol.* juin 2012;166(6):1327-32.

136. Röwert-Huber J, Patel MJ, Forschner T, Ulrich C, Eberle J, Kerl H, et al. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol.* mai 2007;156 Suppl 3:8-12.

137. Schmitz L, Kahl P, Majores M, Bierhoff E, Stockfleth E, Dirschka T. Actinic keratosis: correlation between clinical and histological classification systems. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* août 2016;30(8):1303-7.

138. Heerfordt IM, Nissen CV, Poulsen T, Philipsen PA, Wulf HC. Thickness of Actinic Keratosis Does Not Predict Dysplasia Severity or P53 Expression. *Sci Rep.* 27 sept 2016;6:33952.

139. Fernández-Figueras MT, Carrato C, Sáenz X, Puig L, Musulen E, Ferrándiz C, et al. Actinic keratosis with atypical basal cells (AK I) is the most common lesion associated with invasive squamous cell carcinoma of the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* mai 2015;29(5):991-7.

140. Schmitz L, Gambichler T, Gupta G, Stücker M, Stockfleth E, Szeimies RM, et al. Actinic keratoses show variable histological basal growth patterns - a proposed classification

adjustment. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. mai 2018;32(5):745-51.

141. Anwar J, Wrone DA, Kimyai-Asadi A, Alam M. The development of actinic keratosis into invasive squamous cell carcinoma: evidence and evolving classification schemes. *Clin Dermatol*. juin 2004;22(3):189-96.

142. Pandey S, Mercer SE, Dallas K, Emanuel PO, Goldenberg G. Evaluation of the prognostic significance of follicular extension in actinic keratoses. *J Clin Aesthetic Dermatol*. avr 2012;5(4):25-8.

143. Longo I, Serra-Guillén C. Quality of Life, Behaviour and Attitudes towards Actinic Keratosis in Spain: The PIQA Study. *Actas Dermosifiliogr*. mai 2018;109(4):331-9.

144. Esmann S, Vinding GR, Christensen KB, Jemec GBE. Assessing the influence of actinic keratosis on patients' quality of life: the AKQoL questionnaire. *Br J Dermatol*. 2013;168(2):277-83.

145. Clément E, Sparsa A, Doffoel-Hantz V, Durox H, Prey S, Bonnetblanc J-M, et al. [Photodynamic therapy for the treatment of extramammary Paget's disease]. *Ann Dermatol Venereol*. févr 2012;139(2):103-8.

146. Shieh S, Dee AS, Cheney RT, Frawley NP, Zeitouni NC, Oseroff AR. Photodynamic therapy for the treatment of extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol*. juin 2002;146(6):1000-5.

147. Ibbotson SH, Ferguson J. Ambulatory photodynamic therapy using low irradiance inorganic light-emitting diodes for the treatment of non-melanoma skin cancer: an open study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2012;28(5):235-9.

148. Fonda-Pascual P, Alegre-Sánchez A, Harto-Castaño A, Moreno-Arrones OM, Pérez-García B, González-Morales ML, et al. Low-level light-assisted photodynamic therapy using a wearable cap-like device for the treatment of actinic keratosis of the scalp. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. mars 2019;25:136-41.

149. O'Mahoney P, Haigh N, Wood K, Brown CTA, Ibbotson S, Eadie E. A novel light source with tuneable uniformity of light distribution for artificial daylight photodynamic therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. sept 2018;23:144-50.

150. Maire C, Mordon S. Simulated daylight (SDL-PDT) treatment of AK with a new LED white light device: clinical results in a prospective observational pilot series in 30 patients. *EuroPDT*; 2019 mars.

151. Schimtz L. First clinical experiences on MAL-PDT with an artificial white light irradiation device (Dermaris®) in patients with multiple AK of the face and scalp: a split face study. 2019 mars.

152. Mordon S, Vignion-Dewalle AS, Thecua E, Vicentini C, Maire C, Deleporte P, et al. Can daylight-PDT be performed indoor? *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr.* déc 2018;153(6):811-6.



## VIII. Annexes

A. Annexe 1. Article paru dans l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale  
<https://www.em-consulte.com/article/1103143/phototherapie-dynamique>

B. Annexe 2. Article paru dans Photodermatology, Photoimmunology and Photomedicine

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30762242>

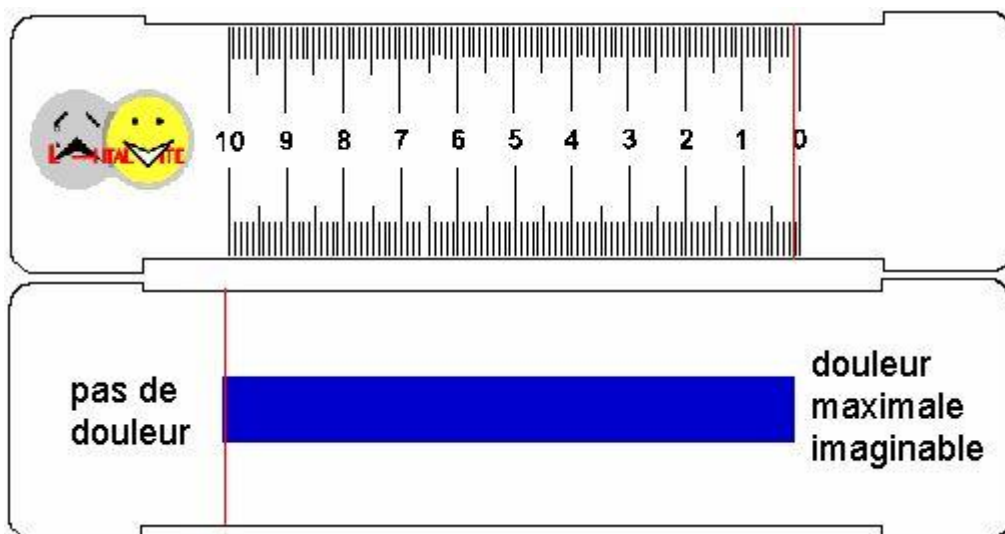
### C. Annexe 3 : Echelle Visuelle Analogique

L'EVA se présente sous la forme d'une réglette en plastique de 10 cm graduée en mm, qui est présentée au patient horizontalement.

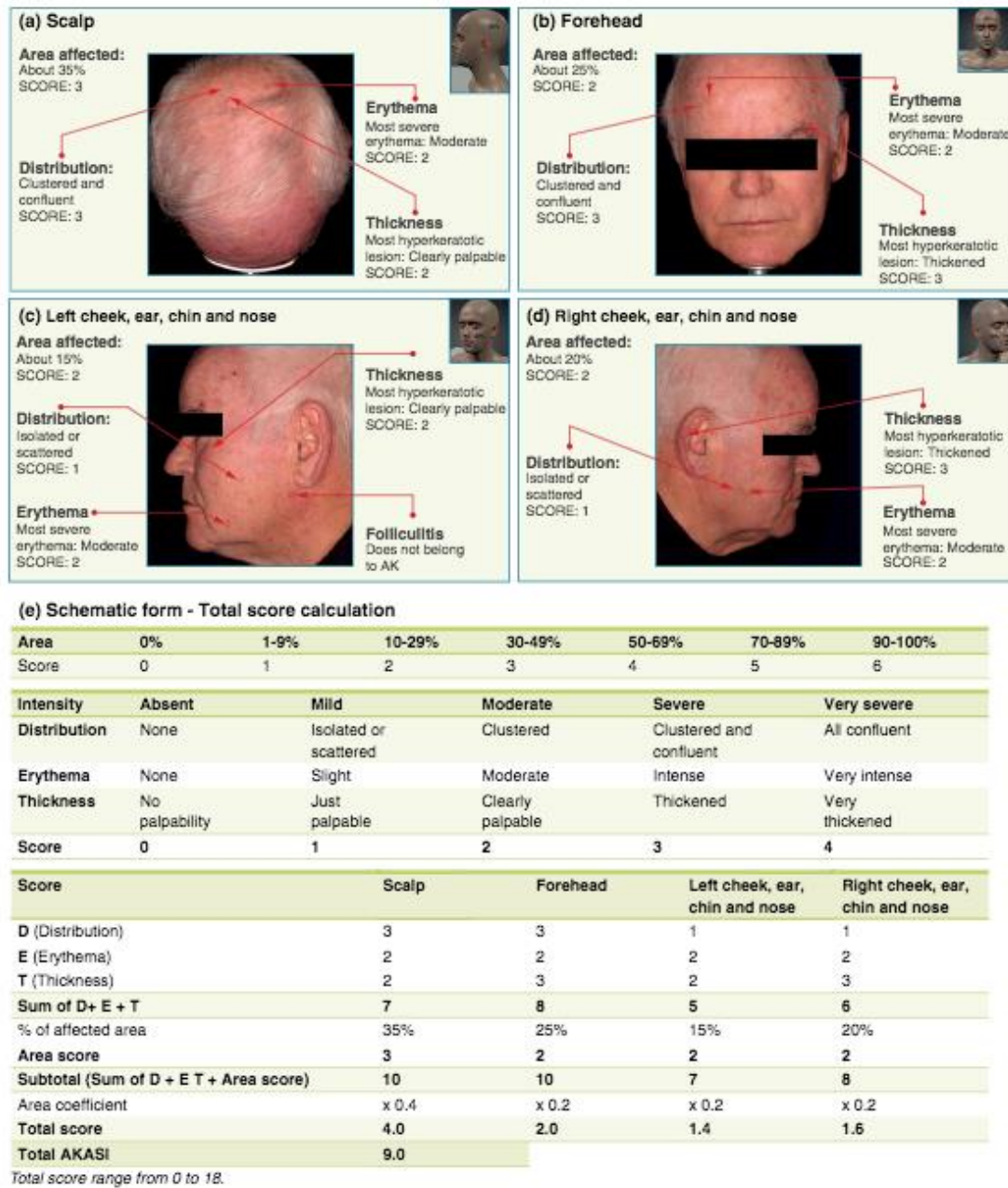
Sur la face présentée au patient, se trouve un curseur qu'il mobilise le long d'une ligne droite dont l'une des extrémités correspond à "Absence de douleur", et l'autre à "Douleur maximale imaginable".

Le patient doit, le long de cette ligne, positionner le curseur à l'endroit qui situe le mieux sa douleur.

Sur l'autre face, se trouvent des graduations millimétrées vues seulement par le soignant. La position du curseur mobilisé par le patient permet de lire l'intensité de la douleur, qui est mesurée en millimètres.



## D. Annexe 4 : AKASI



**Figure 1** Example patient illustrating the use of AKASI. Clinical photographs of (a) the scalp; (b) forehead; (c) left cheek, ear, chin and nose; (d) right cheek, ear, chin & nose; and (e) completed AKASI. [Correction added on 09 June 2017 after online publication: In section (e), the value for T (Thickness) under "Right cheek, ear, chin and nose" column was previously incorrect and has been corrected in this version]

E. Annexe 5 : DLQI – Questionnaire de qualité de vie en dermatologie

Ce questionnaire a pour but d'évaluer l'influence de votre problème de peau sur votre vie AU COURS DES 7 DERNIERS JOURS. Veuillez cocher  une case par question.

**1. Au cours des derniers 7 jours, votre peau vous a-t-elle **démangé(e), fait souffrir ou brûlé(e) ?****

- Enormément
- Beaucoup
- Un peu
- Pas du tout

**2. Au cours des 7 derniers jours, vous êtes vous senti(e) **gêné(e) ou complexé(e)** par votre problème de peau ?**

- Enormément
- Beaucoup
- Un peu
- Pas du tout

**3. Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) **pour faire vos courses, vous occuper de votre maison ou pour jardiner ?****

- Enormément
- Beaucoup
- Un peu
- Pas du tout
- Non concerné(e)

**4. Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau vous a-t-il influencé(e) **dans le choix des vêtements** que vous portiez ?**

- Enormément

- Beaucoup
- Un peu
- Pas du tout
- Non concerné(e)

**5. Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau a-t-il affecté vos activités avec les autres ou vos loisirs ?**

- Enormément
- Beaucoup
- Un peu
- Pas du tout
- Non concerné(e)

**6. Au cours des 7 derniers jours, avez-vous eu du mal à faire du sport à cause de votre problème de peau ?**

- Enormément
- Beaucoup
- Un peu
- Pas du tout
- Non concerné(e)

**7. Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau vous a-t-il complètement empêché(e) de travailler ou d'étudier ?**

- Oui
- Non
- Non concerné(e)

Si la réponse est « non » : au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) dans votre **travail** ou dans vos **études** ?

- Beaucoup
- Un peu
- Pas du tout

**8.** Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau a-t-il rendu difficiles vos relations avec votre conjoint(e), vos amis proches ou votre famille ?

- Enormément
- Beaucoup
- Un peu
- Pas du tout
- Non concerné(e)

**9.** Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau a-t-il rendu votre **vie sexuelle difficile** ?

- Enormément
- Beaucoup
- Un peu
- Pas du tout
- Non concerné(e)

**10.** Au cours des 7 derniers jours, **le traitement** que vous utilisez pour votre peau a-t-il été un problème, par exemple en prenant trop de votre temps ou en salissant votre maison ?

- Enormément
- Beaucoup
- Un peu
- Pas du tout
- Non concerné(e)



F. Annexe 6 : Actinic Keratosis Quality of Life

These questions focus on how your sun damaged skin may have affected your life during the last week

1. During the last week I have been annoyed with having to protect my skin each time I'm going out in the sun.	Not at all <input type="checkbox"/>	A little <input type="checkbox"/>	A lot <input type="checkbox"/>	Very much <input type="checkbox"/>
2. During the last week my sun damaged skin has given me a reason to think about what is important in life.	Not at all <input type="checkbox"/>	A little <input type="checkbox"/>	A lot <input type="checkbox"/>	Very much <input type="checkbox"/>
3. During the last week my quality of life has been decreased because of my sun damaged skin.	Not at all <input type="checkbox"/>	A little <input type="checkbox"/>	A lot <input type="checkbox"/>	Very much <input type="checkbox"/>
4. During the last week I have feared that the sun damage of my skin will develop into a more serious skin disease.	Not at all <input type="checkbox"/>	A little <input type="checkbox"/>	A lot <input type="checkbox"/>	Very much <input type="checkbox"/>
5. During the last week I have tried to hide my sun damaged skin from other people with e.g. make-up or clothes.	Rarely/ Not at all <input type="checkbox"/>	Sometim es <input type="checkbox"/>	Often <input type="checkbox"/>	Very often/ constantly <input type="checkbox"/>
6. During the last week I have felt guilt in relation to my sun damaged skin.	Rarely/ Not at all <input type="checkbox"/>	Sometim es <input type="checkbox"/>	Often <input type="checkbox"/>	Very often/ constantly <input type="checkbox"/>
7. During the last week I have looked at my skin and examined it for sun damages.	Rarely/ Not at all <input type="checkbox"/>	Sometim es <input type="checkbox"/>	Often <input type="checkbox"/>	Very often <input type="checkbox"/>
8. During the last week my life has been more difficult because of the sun damages of my skin.	Not at all <input type="checkbox"/>	A little <input type="checkbox"/>	A lot <input type="checkbox"/>	Very much <input type="checkbox"/>
9. During the last week I have thought about how to behave in the sun.	Rarely/ Not at all <input type="checkbox"/>	Sometim es <input type="checkbox"/>	Often <input type="checkbox"/>	Very often/ constantly <input type="checkbox"/>

G. Annexe 7. Résultats cliniques du traitement par PDT textile d'une maladie de Paget Vulvaire

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28103628>



**Auteur : Vicentini Claire**

**Date de Soutenance : 17/12/2019**

**Titre de la Thèse :** Évaluation de dispositifs d'illumination textiles permettant d'améliorer l'efficacité et la tolérance de la Thérapie Photodynamique en Dermatologie : modèle des kératoses actiniques

**Thèse d'Université – Ecole Doctorale Biologie et Santé de Lille**

**Cadre de classement :** *Dermatologie et Vénérologie*

**Mots-clés :** **Photothérapie dynamique, Kératoses actiniques, Textile lumineux.**

**Contexte :** La thérapie photodynamique est un traitement efficace des kératoses actiniques, réparties en champs de cancérisation. Parmi les protocoles approuvés en Europe, le plus largement utilisé nécessite une illumination par lampe à LED. Cependant, la douleur pendant l'illumination et la reproductibilité du traitement sont deux facteurs limitants. Pour améliorer ce traitement, un textile lumineux a été développé. Nous avons évalué ce dispositif avec deux schémas d'illumination : Flexitheralight à une irradiance de 12,3 mW/cm<sup>2</sup> pour obtenir une fluence de 37 J/cm<sup>2</sup> et Pho-Istos à une irradiance de 1,3 mW/cm<sup>2</sup> pour obtenir une fluence 12J/cm<sup>2</sup>.

**Objectifs :** Évaluer la non-infériorité, en termes d'efficacité du traitement photodynamique des kératoses actiniques par les dispositifs Flexitheralight et Phos-Istos par rapport au protocole conventionnel utilisant une lampe à LED rouge.

**Patients, matériels et méthodes :** 2 études cliniques de phase II randomisées et contrôlées ont été menées. Nous avons inclus des patients atteints de kératoses actiniques de grade I-II sur le front et le cuir chevelu, traités par thérapie photodynamique au méthylaminolévulinate dans deux zones symétriques. Une zone a été traitée avec le protocole conventionnel, tandis que l'autre zone a été traitée avec le protocole Flexitheralight ou Phos-Istos selon l'étude. Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse complète des lésions à trois mois (borne de non-infériorité de -10%). Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la douleur signalée par le patient à la fin de l'irradiation évaluée par une

**Composition du Jury :**

**Directeur : Pr Laurent Mortier**

**Membres du Jury : Pr Serge Mordon, Pr Nicole Basset-Seguin, Pr Christophe Bédane, Dr Céline Frochot**