



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2020

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**EVALUATION DU TRAITEMENT DES KERATOSES ACTINIQUES DU
SCALP ET DES TEMPES PAR PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE TEXTILE :
ETUDE EN VRAIE VIE**

Présentée et soutenue publiquement le 26 mai 2020 à 18 heures
Au Pôle Recherche
Par Manon DUBOIS

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Laurent MORTIER

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Serge MORDON

Madame le Professeur Delphine STAUMONT-SALLE

Monsieur le Professeur Nicolas REYNS

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Henry ABI RACHED

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

5-FU	5-Fluorouracile
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AKASI	Actinic Keratosis Area and Severity Index
ALA	Acide aminolévulinique
C-PDT	Photothérapie dynamique conventionnelle
DL-PDT	Daylight PDT / Photothérapie dynamique en lumière du jour
DAMPs	Damage Associated Molecular Pattern
ERO	Espèce réactive de l'oxygène
FLX-PDT	Photothérapie dynamique textile par FLUXMEDICARE
FPS	Facteur de protection solaire
KA	Kératose actinique
MAL	Methyl aminolévulinate
PDT	Photothérapie dynamique
PpIX	Protoporphyrine IX

Table des matières

RESUME	14
INTRODUCTION	15
1 LES KERATOSES ACTINIQUES	15
1.1 Épidémiologie	15
1.1.1 Prévalence	15
1.1.2 Âge	16
1.1.3 Sexe	16
1.2 Clinique	16
1.3 Histologie	17
1.4 Facteurs de risque	18
1.5 Marqueur de risque de cancer cutané	18
1.6 Étiologies	18
1.6.1 Facteurs constitutionnels	18
1.6.2 Facteurs environnementaux	19
1.7 Risque de transformation	19
1.8 Notion de champ de cancérisation	20
1.8.1 Définition	20
1.8.2 Traitement des champs de cancérisation	21
1.9 Classifications et scores	22
1.10 Traitements	23
1.10.1 Traitements préventifs	23
1.10.1.1 Protection solaire	23
1.10.1.2 Nicotinamide	23
1.10.1.3 Acitrétine	23
1.10.2 Traitements curatifs	24
1.10.2.1 Traitements topiques	24
1.10.2.2 Traitements physiques (hors photothérapie dynamique)	25
1.10.3 Recommandations actuelles de prise en charge des KA	25
2 LA PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE	26
2.1 Généralités	26
2.2 Le photosensibilisateur	27
2.2.1 Synthèse du photosensibilisateur et précurseurs	27
2.2.2 Caractéristiques de la PpIX	28
2.2.3 Application du photosensibilisateur	29

2.2.4	Incubation et « Drug Light Interval »	29
2.3	La source lumineuse	29
2.3.1	Choix de la longueur d'onde	29
2.3.2	Rappels sur les paramètres d'illumination	30
2.3.2.1	Longueur d'onde	30
2.3.2.2	Irradiance	31
2.3.2.3	Fluence	31
2.3.3	L'oxygène	31
2.3.4	La réaction photodynamique	32
2.3.4.1	Principes physico-chimiques	32
2.3.4.2	Mécanismes de destruction cellulaire	33
2.3.4.2.1	Mécanismes directs	33
2.3.4.2.2	Mécanismes indirects	33
2.4	La photothérapie dynamique conventionnelle	34
2.4.1	Rappels sur le dispositif de PDT conventionnelle	34
2.4.2	Efficacité de la PDT conventionnelle dans le traitement des KA	35
2.4.3	Limites de la PDT conventionnelle	35
2.4.3.1	Douleur	35
2.4.3.1.1	Prévalence et techniques d'analgésie	35
2.4.3.1.2	Paramètres influant sur la douleur	36
2.4.3.1.3	Pistes d'amélioration de la tolérance de la PDT	36
2.4.3.2	Inhomogénéité de la lumière délivrée	38
3	LA PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE TEXTILE	39
3.1	Rationnel et principes de la photothérapie dynamique textile	39
3.2	Efficacité de la PDT textile dans le traitement des KA	39
3.2.1	Protocole FLEXITHERALIGHT®	39
3.2.2	Protocole PHOS-ISTOS®	40
3.2.3	Caractéristiques du dispositif de PDT textile FLUXMEDICARE®	41
4	RATIONNEL ET OBJECTIFS DE L'ETUDE	44
4.1	Rationnel	44
4.2	Objectifs	45
	PROJET DE PUBLICATION	46
	DISCUSSION	64
	CONCLUSION	70
	ANNEXES	80

RESUME

Introduction : Les kératoses actiniques (KA) sont des lésions précancéreuses atteignant une large partie de la population. La photothérapie dynamique (PDT) est un traitement efficace mais douloureux. Deux études (FLEXITHERALIGHT® et PHOS-ISTOS®) ont montré la non-infériorité de la PDT textile en comparaison à la PDT conventionnelle. Le dispositif FLUXMEDICARE® est le premier dispositif de PDT textile commercialisé. Nous réalisons une étude en vraie vie de ce dispositif.

Matériel et méthode : Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique incluant les données des patients traités par PDT textile au CHU de Lille pour des KA du scalp et des tempes entre novembre 2018 et novembre 2019. L'objectif principal était d'évaluer la réponse complète des lésions à 3 mois.

Résultats : Les données de 39 patients ont été analysées, avec un total de 417 KA. Le taux de réponse complète des lésions était de 72.6% (IC95% 67,9-77,0) à 3 mois et de 67,5% (IC95% 61,2-73,3) à 6 mois. Le score AKASI diminuait de 3,1 points à 3 mois et de 2,5 points à 6 mois. La douleur médiane ressentie pendant la séance était de 0/10 et l'érythème post-acte était absent chez 64,1% des patients.

Conclusion : Notre étude en vraie vie confirme l'efficacité du dispositif FLUXMEDICARE de PDT textile dans le traitement des KA du scalp et des tempes, avec une tolérance excellente.

Ce travail a fait l'objet d'une communication orale au congrès EuroPDT à Séville le 27 février 2020.

INTRODUCTION

1 Les kératoses actiniques

1.1 Épidémiologie

1.1.1 Prévalence

Les kératoses actiniques (KA) représentent un motif fréquent de consultation en dermatologie (10%). En France, 693 000 consultations par an mènent au diagnostic de KA(1). Un rapport de l'Académie américaine de dermatologie publié en 2005 estimait que les KA affectaient plus de 58 millions de personnes(2).

La prévalence des KA est très variable en fonction des études et selon les populations étudiées. Les premières études menées en 1994 dans le Queensland en Australie objectivaient une prévalence de 40 à 60% de lésions chez les sujets adultes australiens(3). En Europe, les études montrent des prévalences plus faibles : 38% aux Pays Bas chez les plus de 45 ans(4), 15% en Grande Bretagne chez les hommes de plus de 40 ans(5).

En France, deux études épidémiologiques ont été réalisées. Une étude menée en 2008 rapportait une prévalence des KA de 5% chez les patients consultant un dermatologue(1). Cette prévalence était similaire chez les patients consultant un dermatologue dans le cadre de la Journée Nationale de dépistage des Cancer de la peau en 2011, de l'ordre de 7%. Cinotti *et al.* ont réalisé une étude chez des patients non issus de consultations dermatologiques, recrutés par le biais d'une cohorte de suivi cardiovasculaire. Parmi ces 163 sujets tous âgés de 77 ans, 67,5% d'entre eux présentaient des KA (59% de femmes et 83% d'hommes)(6).

1.1.2 Âge

La prévalence des KA augmente avec l'âge. Dans l'étude australienne de Green(7), 7% des sujets de 20-29 ans présentaient des KA, 41% des sujets de 40-49 ans et 74% des sujets de 60-69 ans.

1.1.3 Sexe

Bien que les prévalences rapportées soient très variables selon les régions et l'âge des patients, il existe dans toutes les études une nette prédominance chez les sujets de sexe masculin. Une étude menée en Grande-Bretagne montrait une prévalence de 35% de KA chez les hommes de plus de 70 ans, contre 18% des femmes(5). Il en est de même pour l'étude menée aux Pays-Bas chez les sujets de plus de 45 ans : 50% des hommes présentaient des KA contre 28% des femmes(4).

1.2 Clinique

Le diagnostic de KA est essentiellement clinique. Leur présentation est variée, mais il s'agit le plus souvent de lésions maculeuses ou papuleuses, kératosiques, mal limitées, donnant un aspect rugueux à la peau (Figure 1). Elles peuvent être isolées mais sont le plus souvent multiples, voire coalescentes. Elles reposent parfois sur une peau érythémateuse ou peuvent être pigmentées. Elles s'associent souvent à des signes d'héliodermie (lentigos, rides, poikilodermie).

Les lésions se situent la plupart du temps en zone photoexposée. La tête, le cou et les avant-bras constituent 75% des localisations dans l'étude de Harvey *et al.*(8). Les études estiment qu'un tiers des lésions se situent sur le chef(6,8). Néanmoins, une proportion non négligeable de lésions atteint le tronc (17%) ou les membres inférieurs (28%) et un examen clinique rigoureux de ces zones est nécessaire.



Figure 1: Kératoses actiniques du front – Service de Dermatologie - CHU Lille

1.3 Histologie

En cas de doute, ou d'atypie (ulcération, saignement, récurrence post thérapeutique) une biopsie est nécessaire afin de ne pas méconnaître un carcinome épidermoïde. L'épiderme est aminci ou hyperplasique. Le derme sous-jacent est le siège d'une élastose solaire importante. Le diagnostic repose sur la présence d'anomalies kératinocytaires (perte de la polarité, atypies cytonucléaires, cellules dyskératosiques, acantholyse). Ces anomalies sont discrètes et n'intéressent pas la totalité de l'épiderme. En cas d'anomalies plus marquées, la lésion sera plutôt considérée comme un carcinome *in situ*.

1.4 Facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque de développer des KA sont le phototype clair(8), le sexe masculin, l'âge(3,5,7), une photo-exposition importante, la réalisation de photothérapie ou l'utilisation de cabines de bronzage(9). Un antécédent de KA prédispose à en faire de nouvelles(3). Il existe une nette corrélation entre la survenue de KA et la présence de signes d'héliodermie telles que l'élastose solaire ou les lentigos(5). Les patients chauves ont un risque multiplié par 7 de développer des KA(4). Les sujets transplantés et sous traitements immunosuppresseurs sont également plus à risque(11–13).

1.5 Marqueur de risque de cancer cutané

Les KA sont un marqueur d'exposition chronique aux UV. Elles ont un potentiel de dégénérescence connu mais plus encore, il s'agit d'un marqueur prédictif de développement de cancers cutanés, mélanocytaires ou non. Chen *et al.* ont montré qu'un patient atteint de KA avait 6 fois plus de risque de développer un carcinome cutané ou un mélanome(13).

1.6 Étiologies

1.6.1 Facteurs constitutionnels

Le principal facteur constitutionnel est le phototype qui est déterminé génétiquement. Le risque de développer des KA est plus élevé chez les sujets à phototype clair, ainsi que dans certaines génodermatoses (albinisme, épidermolyse bulleuse dystrophique, *xeroderma pigmentosum*)(14).

1.6.2 Facteurs environnementaux

L'exposition aux UV entraîne des mutations des gènes promoteurs de tumeurs et induit un climat d'immunodépression locale favorable au développement de cellules carcinomateuses. Par ailleurs, les UV induisent des mutations du gène suppresseur de tumeur *p53* qui sont fréquemment retrouvées dans les KA(15).

L'exposition chronique à la chaleur peut engendrer des kératoses thermiques. De même, les radiations ionisantes peuvent induire des kératoses radio-induites dont le risque de transformation est élevé.

La PUVAthérapie est également un facteur de développement de kératoses. Le psoralène majore le risque déjà présent de l'exposition aux UVA et augmente le développement des kératoses précancéreuses.

Certains agents extérieurs tels que l'arsenic, les goudrons et hydrocarbures peuvent être en cause dans le développement de KA. Cette origine doit être évoquée en cas de kératoses siégeant en topographie inhabituelle (zones non photo exposées).

Des kératoses iatrogènes peuvent se développer au cours de traitements par hydroxyurée(16), par voriconazole(17), par azathioprine et plus récemment par hydrochlorothiazide(18) nécessitant une vigilance accrue chez ces patients.

1.7 Risque de transformation

Le principal risque des KA est la transformation en carcinome épidermoïde cutané (CE). Il existe un continuum entre la kératose, le carcinome in situ (maladie de Bowen) et le carcinome épidermoïde invasif. Certaines théories considèrent les KA comme des carcinomes in situ à un stade précoce plus que comme des lésions précancéreuses(19).

Les kératoses actiniques peuvent évoluer de 3 façons : elles peuvent disparaître spontanément (15 à 55% des cas(20,21)), rester stable ou évoluer vers un CE. Le taux de transformation des KA en CE est relativement faible mais variable selon les études: dans une large étude de cohorte avec un suivi de 5 ans, ce taux était inférieur à 1/1000 par an(22) Il était de 0,6% à 1 an et de 2,5% à 4 ans dans une large cohorte américaine(21). Fuchs *et al.* évaluent un taux de transformation à 10% avec un délai médian d'environ 2 ans (23). Selon d'autres études, 5 à 20% des KA se transformeraient en CE sur une période de 10 à 25 ans(14). Il semble que le grade de la KA ne soit pas corrélé à son potentiel dysplasique(24). Les CE surviennent dans 60-65% sur une KA préexistante(21,22) et très fréquemment de façon contiguë ou à proximité d'une KA (25,26).

1.8 Notion de champ de cancérisation

1.8.1 Définition

La notion de « champ de cancérisation » a été introduite en 1953 par Slaughter *et al.*(27) à la suite de l'étude de lésions néoplasiques de la muqueuse buccale. Il démontrait la présence d'altérations précancéreuses en périphérie des carcinomes, et la survenue de rechute ou de nouvelles lésions en périphérie de zones précédemment traitées(28).

Cette notion est aujourd'hui largement utilisée. Elle est définie par la Société Française de Dermatologie comme une « zone péri-tumorale comportant des anomalies infracliniques, multifocales, pouvant faire le lit de récurrences ou de nouvelles lésions néoplasiques. Ces « champs de cancérisation » sont fréquents en zone photoexposée et en périphérie des KA et des CE. »(29)

Figueras Nart *et al.* ont tenté récemment de proposer une définition standardisée du champ de cancérisation, qu'ils définissent ainsi: « Le champ de cancérisation est défini par une zone anatomique adjacente aux KA ou contenant des KA, ainsi que des lésions dues au soleil définies par au moins deux des signes suivants : télangiectasies, atrophie, troubles pigmentaires ou aspect rugueux. Il n'a pas été clairement défini si la présence d'une lésion de KA visible est nécessaire pour parler de champ de cancérisation »(30).

1.8.2 Traitement des champs de cancérisation

Le champ de cancérisation est donc une zone fortement endommagée par les UV, contenant des lésions cliniques mais surtout infracliniques à risque de dégénérescence. De nombreux auteurs considèrent donc que le traitement ne devrait pas se limiter aux lésions visibles ou palpables, mais que la totalité de la zone devrait être traitée(31,32).

La Haute Autorité de Santé dans ses recommandations de 2009, considère que le champ de cancérisation peut faire le lit de nouvelles lésions et de récurrences locales, et que son diagnostic peut inciter à un traitement préventif de l'ensemble de la zone plutôt qu'à un traitement individuel de chaque lésion. Elle précise néanmoins qu'aucune étude n'a démontré à ce jour l'intérêt de cette attitude(29).

Les recommandations suisses(33) préconisent un traitement des champs de cancérisation. Il est précisé que même si ces données sont peu documentées, il est probable qu'un traitement précoce et efficace des champs de cancérisation permette d'améliorer la santé des patients à long terme, diminue les dépenses qui seraient en lien avec la prise en charge de lésions plus évoluées, et réduise les prises en charge invasives, permettant des résultats esthétiques bien meilleurs. Ces recommandations précisent que le traitement doit équilibrer l'efficacité, la tolérance et la facilité

d'utilisation, avec pour objectif la guérison des lésions mais aussi la réduction des récurrences et surtout la minimisation de la douleur et des effets indésirables liés au traitement.

De même, les recommandations de la Ligue Internationale des sociétés de Dermatologies (ILDS) rappellent qu'il est impossible d'identifier les lésions à risque de progression et qu'un traitement adéquat des KA et du champ de cancérisation est nécessaire(34).

1.9 Classifications et scores

Les KA sont classées individuellement par la classification de Olsen *et al.*(35), selon leur épaisseur :

- Grade 1 : légèrement palpable, « plus palpable que visible »
- Grade 2 : modérément épaisse, « facilement visible et palpable »
- Grade 3 : très épaisse, KA évidente

Cette classification évalue les KA de façon individuelle, mais a le défaut de ne pas refléter l'ensemble du champ de cancérisation.

Le score AKASI (Actinic keratosis area and severity index) a été proposé par Dirschka *et al.*(36) afin d'évaluer de façon objective et reproductible la sévérité de la zone à traiter. Ce score s'étend de 0 à 18 et évalue les KA du scalp et du visage. Il prend en compte le pourcentage de surface atteinte, la répartition des KA (isolées, groupées ou coalescentes), l'érythème et l'épaisseur des lésions. Le score AKASI modifié peut également être utilisé, notamment pour l'évaluation d'un traitement, afin de n'évaluer que la zone traitée. Il s'agit d'un score testé et adapté pour évaluer le traitement par PDT(37). Par ailleurs, Schmitz *et al.*(38) ont montré que la sévérité du

score AKASI était associée au risque de survenue d'un CE, en faisant un score pertinent à suivre et à évaluer.

1.10 Traitements

1.10.1 Traitements préventifs

1.10.1.1 *Protection solaire*

Plusieurs études ont démontré l'efficacité des écrans solaires pour diminuer le risque de KA. Il est objectivé dans plusieurs études que l'application d'un écran solaire permet une réduction de l'apparition de nouvelles KA et une diminution des lésions préexistantes, avec une relation dose-dépendante(39,40). Des études récentes indiquent que dans les groupes à haut risque, l'utilisation de dispositifs médicaux avec FPS très élevé et contenant des enzymes de réparation de l'ADN encapsulées dans les liposomes serait encore plus efficace pour empêcher le développement de nouvelles KA(34–36).

1.10.1.2 *Nicotinamide*

Une étude récente a prouvé que la supplémentation des patients par Nicotinamide (vitamine PP) 500mg x 2/jour réduisait de façon significative la survenue de nouvelles KA de 11% à 3 mois et de 20% à 9 mois(44).

1.10.1.3 *Acitrétine*

Plusieurs travaux ont montré l'efficacité des rétinoïdes systémiques en prévention des cancers cutanés, notamment chez les sujets greffés d'organe(45,46).

1.10.2 Traitements curatifs

1.10.2.1 Traitements topiques

Quatre traitements topiques peuvent être utilisés dans le traitement des KA.

- Le 5-Fluorouracile (5-FU) est un agent cytotoxique anti métabolite. En France seule la formulation à 5% est commercialisée. Il est le seul traitement topique autorisé dans le traitement des KA hypertrophiques ou hyperkératosiques. Ce traitement s'applique sur les lésions durant 4 semaines. Les taux de réponse varient entre 43 et 96% selon les études, avec des récurrences observées chez 65% des patients(38–40) . La tolérance est parfois mauvaise, avec apparition de douleur, d'érythème ou de suintement des lésions.
- L'imiquimod 5% est un immunomodulateur topique visant à stimuler l'immunité locale en activant le TLR-7 et le relargage cytokinique dans le but de détruire les cellules tumorales. Il est autorisé dans le traitement des KA non hyperkératosiques. Ce traitement s'applique 3 fois par semaine pendant 4 semaines et peut être poursuivi 8 semaines en cas d'inefficacité du premier cycle. Les taux de réponse varient entre 27 et 55%(50,51). Des effets indésirables locaux sont également rapportés. Il doit être utilisé avec précaution chez les sujets immunodéprimés ou transplantés d'organe, chez qui son efficacité peut être moindre en raison de son mécanisme d'action.
- Le diclofenac en gel à 3% en combinaison avec l'acide hyaluronique 2,5% peut être utilisé à raison de 2 applications/jour pendant 8-12 semaines. Son efficacité semble inférieure à celle du 5FU et de l'imiquimod(52), avec une tolérance médiocre (érythème, eczéma, prurit, vésiculobulles). Il est pour ces raisons peu utilisé en France.

- Le mébutate d'ingénol, utilisé jusqu'à janvier 2020, a été retiré du marché en raison d'un risque potentiel de développement de CE sur la zone traitée.

1.10.2.2 Traitements physiques (hors photothérapie dynamique)

- La cryothérapie est le traitement le plus utilisé en France. Il s'agit de vaporiser de l'azote liquide sur la lésion pour la congeler et provoquer la nécrose tissulaire. Les taux de réponse sont d'environ 75% à 3 mois et de 82-88% à 2 ans (après 2 séances)(47,53,54). Le principal effet indésirable rapporté est la douleur durant le traitement, ainsi que le risque d'hyperpigmentation ou d'hypopigmentation après cicatrisation.
- L'exérèse chirurgicale peut s'envisager en cas de KA isolée et suspecte.
- Le curettage mécanique suivi d'électrocoagulation est une alternative peu utilisée mais pouvant être discutée en cas de lésions hyperkératosiques isolées. Il n'est habituellement pas utilisé en France mais est mentionné dans les recommandations anglaises et italiennes de prise en charge des KA(55,56).
- Le traitement des KA multiples peut également être effectué à l'aide de laser Erbium Yag ou de laser CO2, mais aucun essai randomisé n'a évalué cette technique. Ces lasers sont à l'étude en association à d'autres traitements (topiques, PDT) afin de favoriser leur efficacité.

1.10.3 Recommandations actuelles de prise en charge des KA

Les recommandations actuelles européennes placent la PDT en première intention dans le traitement des kératoses actiniques multiples ou des champs de cancérisation, au choix avec le 5-FU topique ou l'Imiquimod topique(34).

2 La photothérapie dynamique

2.1 Généralités

La photothérapie dynamique (PDT) est un traitement qui repose sur l'interaction entre trois éléments (Figure 2) :

- Un agent photosensibilisant ou photosensibilisateur (PS)
- Une source lumineuse de longueur d'onde adaptée au spectre d'absorption du photosensibilisateur
- L'oxygène.

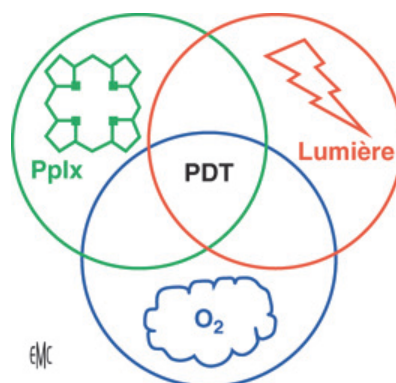


Figure 2. Les éléments nécessaires à la réaction photodynamique d'après Vicentini *et al.* (57)

Le PS s'accumule de façon prépondérante au sein des cellules pathologiques en raison des altérations cellulaires et enzymatiques qu'elles présentent et de leur métabolisme accéléré. L'illumination par la source lumineuse provoque, en présence d'oxygène, une réaction photodynamique qui aboutit à la production de radicaux libres responsables d'altérations moléculaires et tissulaires entraînant la destruction des lésions cibles pathologiques(57).

2.2 Le photosensibilisateur

2.2.1 Synthèse du photosensibilisateur et précurseurs

En dermatologie, le PS utilisé est la protoporphyrine IX (PpIX). Il s'agit d'une molécule endogène constituant une étape intermédiaire du métabolisme des porphyrines. Il est converti en hème par la ferrochélatase (Figure 3).

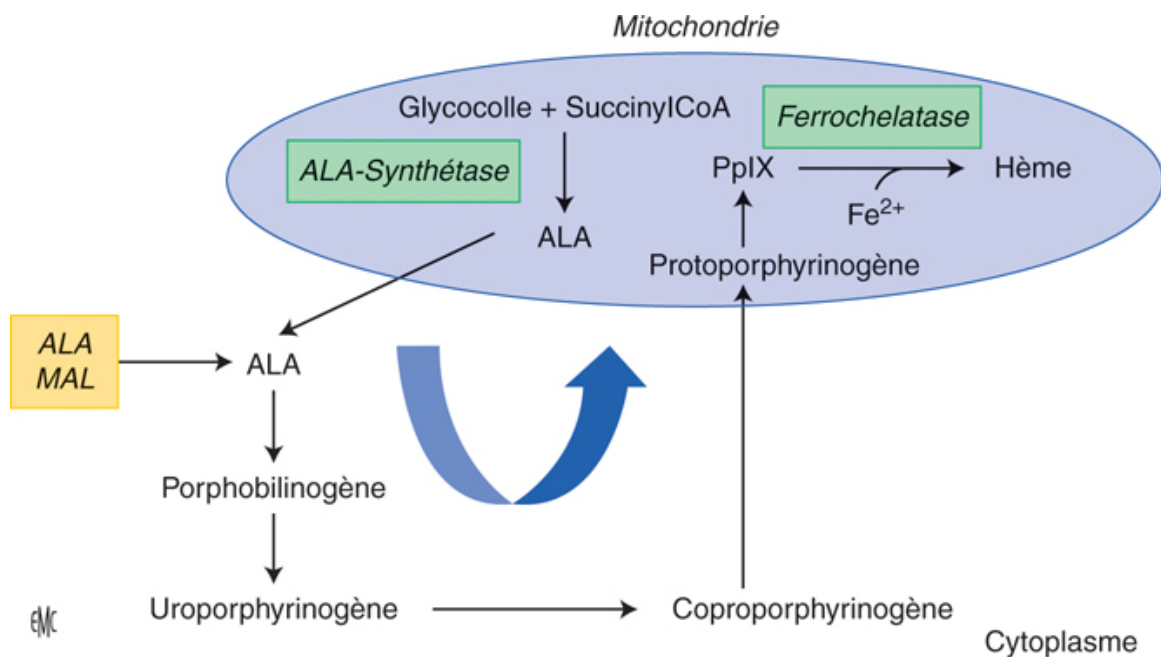


Figure 3: Conversion des précurseurs en PpIX et mécanismes de biosynthèse de l'hème d'après *Vicentini et al.* (57)

La PpIX est obtenue grâce à la métabolisation dans les cellules cibles d'un précurseur. Ce précurseur est préférentiellement absorbé par les cellules cibles en raison de leur métabolisme accéléré et des altérations de la couche cornée. Ces cellules présentent également un déficit en ferrochélatase, conduisant à une accumulation de PpIX intracellulaire. En dermatologie, le précurseur est appliqué sous forme topique, directement au contact de la lésion, pour être absorbé puis métabolisé en PpIX.

Deux précurseurs existent : le plus utilisé à l'échelle mondiale est l'acide aminolévulinique (ALA), néanmoins en France c'est le méthyl-aminolevulinate (MAL) qui a l'AMM en raison d'un caractère plus stable et plus sélectif. En effet, le MAL est plus lipophile que l'ALA, ce qui permet une meilleure pénétration dans les tissus et une affinité plus grande pour les cellules lésées. Le MAL est produit sous forme de crème à la concentration de 16,8% (168mg/g). Il est commercialisé par le laboratoire Galderma sous le nom Metvixia® en France et Metvix® en Europe et en Australie.

2.2.2 Caractéristiques de la PpIX

Le spectre d'absorption de la PpIX comporte :

- Un large pic à 410 nm (lumière bleue)
- Des pics de moindre amplitude à 505 nm, 540 nm, 580 nm, 630 nm (lumière rouge).

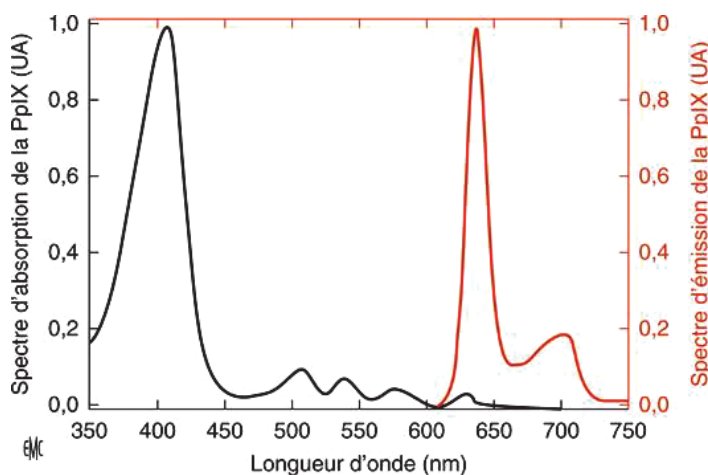


Figure 4. Spectre d'absorption (en noir) et de fluorescence (en rouge) de la PpIX, d'après (58)

La PpIX est à la fois un PS mais également un fluorophore. Son illumination par la lumière bleue conduit à l'émission d'une fluorescence rouge à un pic de 635-705 nm. L'intensité de cette fluorescence reflète la concentration de PpIX dans les tissus, ce qui permet l'identification et la délimitation de lésions parfois difficilement visibles à l'examen clinique.

2.2.3 Application du photosensibilisateur

Il est recommandé en France d'appliquer le MAL en couche fine sur les lésions et 1 cm en périphérie de celles-ci, afin de traiter des lésions infracliniques présentes en périphérie des KA. En pratique, le MAL est souvent appliqué de façon uniforme et large sur l'ensemble de la zone à traiter (scalp dans son ensemble) dans le but de traiter le champ de cancérisation. Le photosensibilisateur est laissé en place durant une durée variable, avant de procéder à l'illumination. En PDT conventionnelle, cette durée est habituellement de 2 à 3h, suivies de 7-10 minutes d'illumination. En PDT textile, le MAL est appliqué 30mn avant l'illumination qui durera 2h30.

2.2.4 Incubation et « Drug Light Interval »

L'incubation correspond à la durée pendant laquelle le photosensibilisateur est en place et est métabolisé : cela débute au moment de l'application et se termine quand il n'y a plus de MAL en place (donc potentiellement pendant ou à la fin de l'illumination).

La notion de « Drug Light Interval » (DLI) utilisée dans plusieurs communications correspond à la durée entre l'application du MAL et le début de l'illumination.

Ces deux durées sont quasiment identiques en PDT conventionnelle, puisque l'illumination est de très courte durée, mais différent en PDT textile ou à faible irradiance en raison de la durée allongée de l'illumination.

2.3 La source lumineuse

2.3.1 Choix de la longueur d'onde

La longueur d'onde de la source lumineuse utilisée doit être adaptée au spectre d'absorption du photosensibilisateur (Figure 4), mais doit également avoir une bonne

pénétration au sein du tissu cible. La pénétration de la lumière dans la peau dépend de sa longueur d'onde (Figure 5).

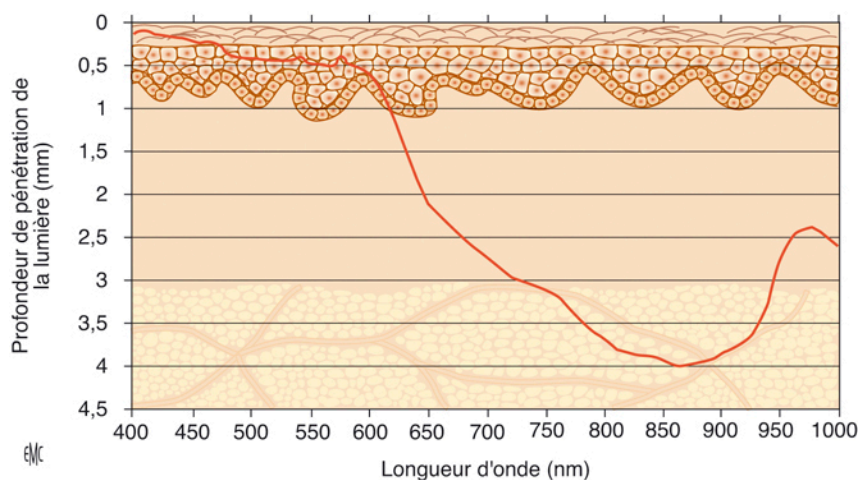


Figure 5. Profondeur de pénétration de la lumière dans la peau en fonction de la longueur d'onde de la lumière reçue d'après (59)

Entre 400 et 600 nm, il existe une absorption importante de la lumière par l'épiderme, l'empêchant d'atteindre la peau en profondeur. La fenêtre thérapeutique permettant une efficacité sur les tissus plus profonds se situe entre 600 nm et 1200 nm. La PplX comportant un pic d'absorption à 630 nm, c'est donc la lumière rouge qui est utilisée en France, permettant une pénétration dans la peau jusqu'à l'hypoderme. Néanmoins, la lésion après curettage est souvent de faible épaisseur, et il semble que le MAL ne pénètre pas en profondeur, justifiant pour certains auteurs que l'utilisation d'une lumière bleue suffise.

2.3.2 Rappels sur les paramètres d'illumination

2.3.2.1 Longueur d'onde

La longueur d'onde (notée souvent lambda « λ ») est une grandeur physique exprimée en nanomètres, caractéristique d'une onde monochromatique dans un milieu

homogène (Figure 6). Elle correspond à la distance parcourue par l'onde entre deux maxima consécutifs d'amplitude.

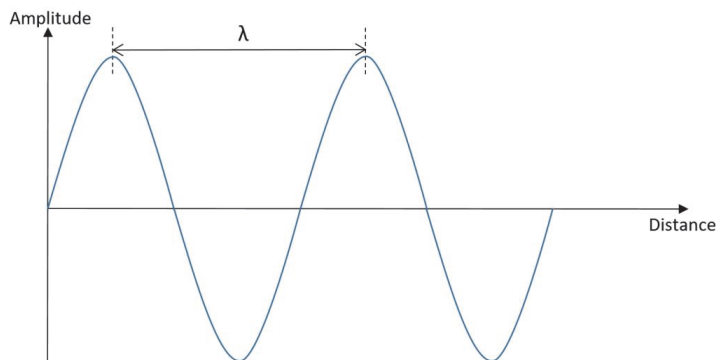


Figure 6. Représentation de la longueur d'onde

2.3.2.2 Irradiance

L'irradiance quantifie la puissance d'un rayonnement électromagnétique par unité de surface, elle correspond au « débit de lumière » et s'exprime en Watts par centimètre carré (W/cm^2).

2.3.2.3 Fluence

La fluence décrit l'intensité d'un déplacement de particules dans un matériau rapporté au temps. Elle s'exprime en Joules par centimètre carré (J/cm^2). Elle est liée à l'irradiance par la formule suivante :

$$\text{Fluence (en } J/cm^2) = \text{Irradiance (en } W/cm^2) \times \text{Durée d'illumination (en heures)}$$

2.3.3 L'oxygène

Il s'agit du troisième élément indispensable à la réaction photodynamique. En recevant l'énergie excédentaire de la PpIX excitée, cela va mener à la formation

d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) responsables de dommages cellulaires et de la destruction des cellules cibles.

2.3.4 La réaction photodynamique

2.3.4.1 Principes physico-chimiques

La PpIX absorbe la lumière de longueur d'onde correspondant à son spectre d'absorption, et va passer de son état fondamental à un état excité, instable (60).

La PpIX va revenir à son état fondamental en interagissant avec les molécules de l'environnement, via 2 mécanismes

- L'émission d'un photon par fluorescence
- Le passage à un état triplet T1 lui permettant d'interagir avec l'oxygène ambiant et de former des ERO.

Deux types de réactions sont possibles(61) :

- Réaction de type I : Interaction de la PpIX avec les substrats biologiques menant à la formation d'espèces radicalaires
- Réaction de type II : Interaction avec l'oxygène menant à la formation d'oxygène singulet 1O_2 .

Cette réaction de type II est la réaction prédominante dans le cas de l'utilisation de la PpIX. L'oxygène singulet a une durée de vie extrêmement courte et interagit avec les molécules environnantes sur un rayon de 20 nm, expliquant le caractère ciblé de la PDT(62).

2.3.4.2 Mécanismes de destruction cellulaire

2.3.4.2.1 Mécanismes directs

La réaction photodynamique a pour objectif d'induire une destruction cellulaire.

Trois mécanismes peuvent survenir(63) :

- La nécrose, mort « accidentelle » non programmée, liée à des dommages cellulaires physiques ou chimiques, inductrice d'inflammation ;
- L'apoptose, processus physiologique d'élimination cellulaire permettant son renouvellement. Celui s'enclenche suite à la réception de signaux pro-apoptotiques, et n'induit pas de réaction inflammatoire ;
- L'autophagie, qui intervient en cas de dommages des organites provoqués par l'oxygène singulet.

2.3.4.2.2 Mécanismes indirects

D'autres mécanismes peuvent entrer en jeu dans l'efficacité de la PDT, de façon indirecte :

- La microvascularisation : Les lésions cellulaires endothéliales induites entraînent une modification de la perméabilité capillaire et la formation de thrombi dans la microvascularisation tumorale, conduisant à la nécrose cellulaire(64) ;
- L'immunité innée : La destruction des cellules tumorales entraîne le relargage de DAMPs (motifs moléculaires associés aux dégâts cellulaires) ce qui favorise le recrutement local de cellules immunitaires (macrophages, polynucléaires, cellules dendritiques)(65).
- L'immunité adaptative : La destruction cellulaire va mettre à nu les antigènes tumoraux, qui seront pris en charge par les cellules dendritiques et présentés

aux lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques. Ceci conduit à l'activation de LT cytotoxiques et à la destruction des cellules tumorales(66).

2.4 La photothérapie dynamique conventionnelle

2.4.1 Rappels sur le dispositif de PDT conventionnelle

La source lumineuse la plus utilisée en France est la lampe AKTILITE CL128® (laboratoire Galderma International, France). Cette lampe est constituée d'un panneau rigide de LEDs rouges émettant une lumière rouge de 630 nm. Un bras articulé permet d'orienter la lampe dans l'espace pour illuminer la zone souhaitée. Ce dispositif délivre une irradiance moyenne de 75 mW/cm^2 pour aboutir à une fluence de 37 J/cm^2 durant 8 minutes et 22 secondes. Le patient et l'opérateur doivent être munis de lunettes protectrices adaptées durant l'illumination.



Figure 7. Lampe AKTILITE CL128® (Galderma)

2.4.2 Efficacité de la PDT conventionnelle dans le traitement des KA

La PDT conventionnelle a montré d'excellents résultats dans le traitement des kératoses actiniques, avec des taux de réponses complète des lésions de 80-90% (53,67,68). Dans 59 à 68% des cas, une réponse complète de l'ensemble des lésions du patient était obtenue (67,68). Deux études ont comparé la PDT conventionnelle au traitement par cryothérapie, objectivant 14% de chances supplémentaires de détruire la lésion par PDT versus cryothérapie(69), et des taux de réponse supérieurs à 3 mois avec une préférence des patients pour le traitement par PDT conventionnelle(53). Ces données sont confirmées par des études en vraie-vie, avec des taux de réponse de 83% à 3 mois et 81% à 1 an(70,71).

2.4.3 Limites de la PDT conventionnelle

2.4.3.1 Douleur

2.4.3.1.1 Prévalence et techniques d'analgésie

Le principal facteur limitant de la PDT conventionnelle est la douleur ressentie par le patient durant l'illumination. Les données des études de Szeimies *et al.*(68) et Pariser *et al.*(67) rapportent que 55 à 60% des patients ressentaient une douleur modérée durant l'illumination et que 10 à 36% décrivaient une sensation de brûlure.

La méta-analyse réalisée par Ang *et al.*(72) a évalué les techniques mises en place par les opérateurs pour contrôler la douleur. Les seules techniques réellement efficaces sont les blocs nerveux ou l'utilisation d'anesthésiques par voie inhalée. Ces techniques semblent invasives et disproportionnées et sont difficilement acceptables en pratique. Les techniques non invasives telles que l'air froid ou la brumisation

diminuent la douleur ressentie d'environ 1 point, ce qui semble peu significatif. Par ailleurs, plusieurs études ont montré une corrélation entre augmentation de la température locale et efficacité de la PDT(73,74). L'utilisation de techniques de refroidissement local expose donc à un risque de diminution d'efficacité du traitement.

2.4.3.1.2 Paramètres influant sur la douleur

Les paramètres décrits comme influant sur la douleur sont :

- Le précurseur utilisé : il semble que l'utilisation de MAL soit mieux tolérée que l'ALA(72) ;
- L'irradiance : La douleur ressentie augmente proportionnellement à l'irradiance (72,75) ;
- La concentration de la PpIX : le taux de PpIX présent n'augmente pas toujours l'efficacité mais augmente en revanche la douleur ressentie pendant la séance et les effets indésirables locaux(76,77) ;
- Le Drug Light Interval (78).

La douleur est un facteur limitant de la PDT, elle oblige parfois à arrêter la séance rendant le traitement incomplet. Par ailleurs, les patients douloureux refusent parfois de renouveler le traitement, or nous savons que la PDT doit être renouvelée régulièrement en raison de la chronicité et du potentiel récidivant des KA.

2.4.3.1.3 Pistes d'amélioration de la tolérance de la PDT

Il semble que la production continue et la photoactivation de petites quantités de PpIX au lieu d'une photoactivation rapide de grandes quantités diminue la douleur sans diminution de l'efficacité(79). C'est notamment le principe de la PDT en lumière du jour ou Daylight PDT (DL-PDT) : le précurseur est appliqué sur la région à traiter

et laissé en place durant 30mn, puis le patient est exposé à la lumière du jour pendant deux heures. L'activation de la PpIX se fait en continu via l'exposition solaire, ce qui évite un pic de concentration de PpIX (Figure 8). L'absence d'accumulation de PpIX et de dégradation rapide permet une nette amélioration de la tolérance du traitement, tout en maintenant une efficacité semblable à la PDT conventionnelle(80,81).

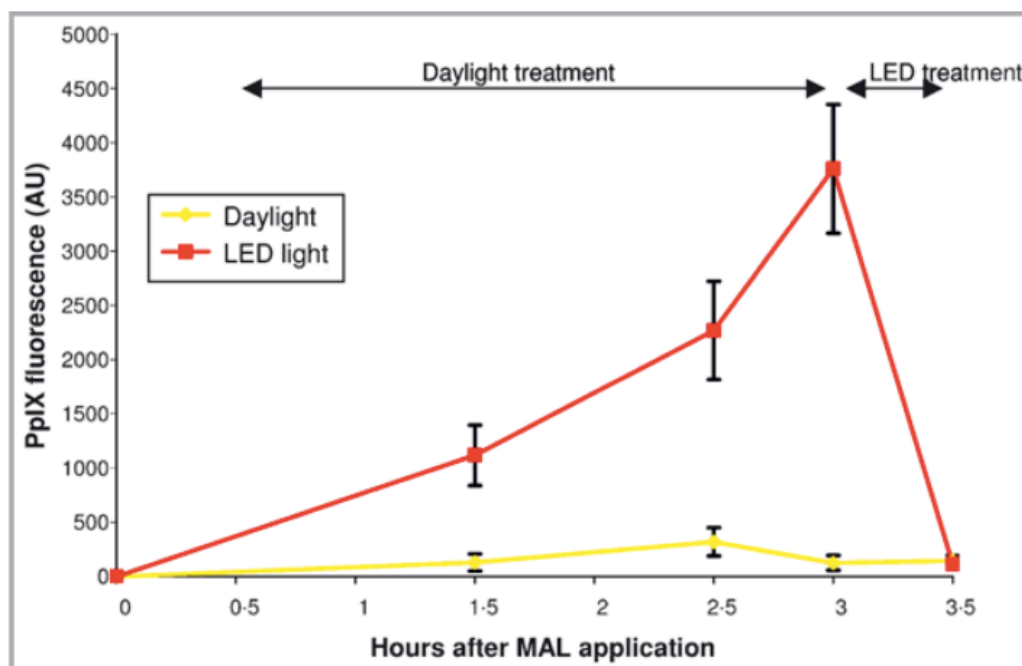


Figure 8: Fluorescence moyenne de la PpIX après application de MAL sur une zone traitée par DL-PDT en comparaison à la PDT conventionnelle en lumière rouge, d'après Wiegell *et al.* (79)

La tolérance peut également être améliorée par la diminution du DLI qui permet de diminuer la concentration de PpIX intra lésionnelle(82). Ainsi, la DL-PDT, les dispositifs FLEXITHERALIGHT® et PHOS-ISTOS® prévoient un DLI de 30mn, et offrent une meilleure tolérance que la PDT conventionnelle dont la DLI est de 2h30.

L'irradiance est également un autre paramètre à contrôler pour diminuer la douleur. Des dispositifs à basse irradiance se sont ainsi développés (dispositifs textiles FLEXITHERALIGHT® et PHOS-ISTOS® ; dispositif à LED blanche DERMARIS®).

2.4.3.2 Inhomogénéité de la lumière délivrée

La PDT conventionnelle ne permet pas de délivrer une illumination homogène, notamment sur les zones anatomiques non planes. En effet, le dispositif étant constitué d'une source lumineuse plane, la dose de lumière reçue par la lésion est variable en fonction de sa situation sur le scalp. Vicentini *et al.* ont montré qu'au cours d'un traitement par PDT conventionnelle avec le dispositif AKTILITE[®], moins de 20% des lésions recevaient plus de 80% de la dose recommandée(83).

3 La photothérapie dynamique textile

3.1 Rationnel et principes de la photothérapie dynamique textile

Les deux principales limites de la PDT conventionnelle sont la douleur et l'hétérogénéité de la lumière délivrée. La piste principale pour améliorer la tolérance est de diminuer l'irradiance et de détruire la PpIX au fur et à mesure de sa production. Les dispositifs textiles qui se développent sont des dispositifs à basse irradiance, dans le but d'obtenir la meilleure tolérance possible.

L'autre limite de la PDT conventionnelle est le caractère inhomogène de la lumière délivrée. Afin de pallier à cela, il a été proposé le développement d'un textile conformable qui puisse s'adapter à la convexité du scalp. Ce textile est constitué de fibres optiques qui délivrent la lumière.

3.2 Efficacité de la PDT textile dans le traitement des KA

Deux protocoles ont à ce jour été menés afin d'évaluer des dispositifs de PDT textile.

3.2.1 Protocole FLEXITHERALIGHT®

Le protocole FLEXITHERALIGHT® a été le premier à évaluer un dispositif de PDT textile. Il s'agissait d'un dispositif textile lumineux rectangulaire mesurant 21,5 cm x 5 cm, émettant une lumière rouge de 635nm à la fluence de 37J/cm² et avec une irradiance de 12 mW/cm² durant 2h30. Ce dispositif alternait des périodes d'illumination et d'obscurité

(1 minute de lumière/2 minutes d'obscurité) dans le but de favoriser la ré oxygénation des tissus et d'augmenter l'efficacité.



Figure 9: Dispositif FLEXITHERALIGHT® d'après Vicentini *et al.*

Cette étude portait sur 25 patients. A 3 mois, le taux de réponse complète des lésions était non inférieur au traitement par PDT conventionnelle (respectivement 66,0% vs 59,1%) avec une nette amélioration de la tolérance (douleur moyenne évaluée à $0,4 \pm 0,6$ vs $5,0 \pm 2,6$).

3.2.2 Protocole PHOS-ISTOS®

Le protocole PHOS-ISTOS® a fait suite au dispositif FLEXITHERALIGHT®, avec le développement d'un dispositif plus compact, et avec une fluence et une irradiance encore diminuées. Ce dispositif délivrait une lumière rouge de longueur d'onde de 635nm, à la fluence de $12\text{J}/\text{cm}^2$ et avec une irradiance de $1,3\text{ mW}/\text{cm}^2$, durant 2h30. Cette étude

multicentrique incluait 46 patients. Il était objectivé une non infériorité de PHOS-ISTOS® en comparaison à la PDT conventionnelle, avec un taux de réponse complète des lésions à 3 mois de 79,3% pour PHOS-ISTOS® contre 80,7% en PDT conventionnelle, et à 6 mois de 94,2% pour PHOS-ISTOS® contre 94,9% en PDT conventionnelle. La tolérance était également nettement améliorée avec une douleur moyenne évaluée à $0,3 \pm 0,6$ pour PHOS-ISTOS® vs $7,4 \pm 2,3$ en PDT conventionnelle.



Figure 10: Dispositif PHOS-ISTOS® d'après (84)

3.2.3 Caractéristiques du dispositif de PDT textile FLUXMEDICARE®

Ces deux protocoles ont mené au développement et la mise sur le marché en septembre 2018 du dispositif FLUXMEDICARE® par la société MDB TEXINOV. Il s'agit d'un dispositif doté du marquage CE selon la directive 93/42/CEE de classe I. Il délivre à

l'aide d'un textile lumineux une lumière rouge de longueur d'onde de 638nm, avec une irradiance de 1,3mW/cm² et une fluence de 12J/cm², durant 150mn.

L'entreprise commercialise six formes de textiles lumineux permettant de traiter différentes zones :

- TEXTLIGHT 1 : fourreau bilatéral 18x20cm
- TEXTLIGHT 2 : fourreau unilatéral 18x20cm
- TEXTLIGHT 3 : petit fourreau unilatéral 6x20cm
- TEXTLIGHT 4 : petit fourreau bilatéral 6x20cm
- TEXTLIGHT 5 : fourreau masque 12x20cm
- TEXTLIGHT 6 : fourreau tempe bilatéral : 2 surfaces de 6x9cm

Ce dispositif est utilisé pour traiter les KA fines et non pigmentées du visage et du cuir chevelu (grade Olsen 1 à 2) de l'adulte, en association avec une crème pharmaceutique contenant de l'ALA ou du MAL.

Le CHU de Lille dispose du dispositif TEXTLIGHT 1 pour traitement du front et du scalp et de 2 dispositifs TEXTLIGHT 3 pour le traitement des tempes.

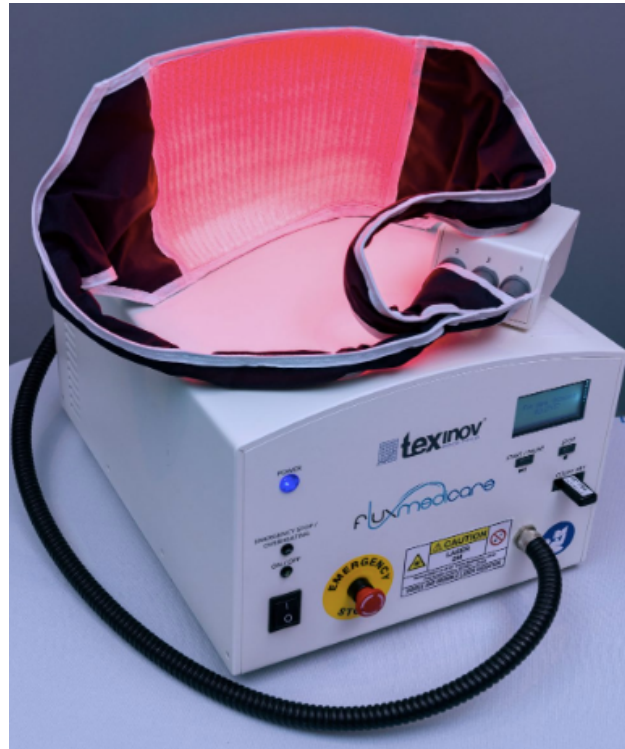


Figure 11: Dispositif FLUXMEDICARE® - Photographie fournie par le constructeur



Figure 12: Dispositifs textiles lumineux FLUXMEDICARE : à gauche, TEXTLIGHT 1 (traitement du scalp) ; à droite, TEXTLIGHT 3 (traitement des tempes) – Service de Dermatologie CHU Lille



Figure 13: Patient en cours de traitement par FLUXMEDICARE® - Service de Dermatologie CHU Lille

4 Rationnel et objectifs de l'étude

4.1 Rationnel

Les données fournies par les études FLEXITHERALIGHT® et PHOS-ISTOS® montrent d'excellents résultats. Néanmoins, FLUXMEDICARE® présente des caractéristiques physiques légèrement différentes des précédents dispositifs (forme rectangulaire plane équivalente au dispositif FLEXITHERALIGHT® mais paramètres d'illumination de PHOS-ISTOS®) et il était nécessaire d'évaluer en conditions de vraie vie l'efficacité, la tolérance, et la satisfaction des patients concernant ce dispositif. Par ailleurs, les patients des études FLEXITHERALIGHT® et PHOS-ISTOS® étaient sélectionnés, et devaient présenter entre 10 et 14 KA non pigmentées. En vraie vie, les patients sont éligibles à la PDT textile sur les mêmes critères que pour la PDT

conventionnelle, donc dès lors qu'ils présentent des KA multiples (plus de 5 KA), et ce sans limite de nombre supérieure.

Nous avons réalisé une étude rétrospective des sujets traités dans le service de dermatologie du CHU de Lille par PDT textile avec FLUXMEDICARE® afin d'évaluer en vraie vie l'efficacité et la tolérance de ce dispositif.

4.2 Objectifs

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer le taux de réponse complète des KA du scalp et des temps à 3 mois du traitement par FLUXMEDICARE®. Le critère de jugement principal est la disparition complète de la lésion.

Nos objectifs secondaires sont :

- Évaluer le taux de réponse complète à 6 mois,
- Évaluer le score AKASI à 3 et 6 mois,
- Évaluer la tolérance du traitement,
- Évaluer la satisfaction du patient vis à vis du dispositif.

PROJET DE PUBLICATION

Real-life evaluation of the treatment of actinic keratoses by textile photodynamic therapy (FLUXMEDICARE® device)

M. Dubois¹, H. Abi Rached^{1,2}, F. Dezoteux^{1,3}, C. Maire^{1,2}, C. Vicentini^{1,2}, H. Behal⁴, E. Thecua², F. Lecomte^{2,5}, S. Mordon², L. Mortier^{1,2}

1. CHU Lille, Service de Dermatologie, F-59000 Lille, France
2. Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, U1189 - ONCO-THAI - Assisted Laser Therapy and Immunotherapy for Oncology, F-59000 Lille, France
3. Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, U1286 - Institute for translational Research in Inflammation INFINITE, F-59000 Lille, France
4. Univ. Lille, CHU Lille, ULR 2694 - METRICS : Évaluation des technologies de santé et des pratiques médicales, F-59000 Lille, France
5. Univ. Lille, CHU Lille, EA2694: Santé Publique, épidémiologie et qualité des soins. CERIM, F-59000 Lille, France

Key words: actinic keratosis ; light emitting fabrics ; photodynamic therapy ; drug light interval

Conflict of interest: The FLUXMEDICARE device was graciously lent to the dermatology department of Lille university hospital by TEXINOV.

Corresponding authors: Manon Dubois

Adress: CHU Lille, Service de Dermatologie, F-59000, Lille, France

Phone: +33 3.20.44.41.93

Mail: manon.dubois@chru-lille.fr,

ABSTRACT

Introduction: Actinic keratoses (AK) are a common precancerous skin condition in dermatology practice. Photodynamic therapy (PDT) is an effective but painful treatment of fields of cancerization. Two studies showed that textile PDT was not inferior to conventional PDT.

FLUXMEDICARE® (FLX-PDT) is the first medical device marketed. We realized a real-life study to evaluate efficacy and tolerance of this device.

Methods: We carried out a single-center retrospective study. We collected data from patients treated with FLX-PDT for AKs localized on scalp and temples between November 2018 and November 2019. The primary endpoint was complete clearance rate (CR) at 3 months-follow up.

Results: Data of 39 patients were reviewed in the study, with a total of 417 AKs. The CR rate was 72.6% (IC95% 67.9-77.0) at 3 months-follow up and 67.5% (IC95% 61.2-73.3) at 6 months-follow up. The AKASI score decreased by 3.1 points at 3 months-follow up. The median pain felt during the session was 0 and there wasn't erythema after the session for 64.1%.

Conclusion: Our real-life study confirms efficacy and safety of textile PDT by FLUXMEDICARE device in the treatment of scalp and temples AKs, with excellent tolerance.

INTRODUCTION

Actinic keratoses (AKs) are a very common precancerous skin condition in daily dermatology practice¹. AKs are a marker of UV-induced skin damage and precancerous lesions that carry a risk of evolving into a squamous cell carcinoma (SCC)²⁻⁴.

Multiple treatment options are available but have heterogeneous efficacy with sometimes high recurrence rates⁵. To date, no AKs treatment demonstrated a long-term efficacy on lesion clearance⁶. The role of “fields of cancerization”⁷⁻⁹ is increasingly highlighted in publications, and many authors consider that treatments should target the entire affected area where subclinical lesions could be found^{10, 11}.

Photodynamic therapy (PDT) is an effective treatment for “fields of cancerization”, with response rates between 80 and 90% at 3 months¹¹⁻¹⁴. In Europe, conventional PDT (C-PDT) uses Methyl aminolevulinate (MAL) cream as a photosensitizer (Protoporphyrin IX or PpIX) precursor, and the AKTILITE CL 128® device (Galderma SA, Lausanne, Switzerland) for an illumination of 7 to 10 minutes after a 3 hours incubation of MAL in the dark, under a light protective dressing. The main limitation of C-PDT is pain during the sessions^{12, 13, 15} due to the photodynamic reaction, that could be explained by the high delivered irradiance (75mW/cm²) and by PPIX accumulation during a long Drug Light Interval (DLI) (3 hours)¹⁶. Two randomized studies (FLEXITHERALIGHT®¹⁷ and PHOS-ISTOS®¹⁸ protocols) evaluated the efficacy of PDT using light emitting fabrics with lower fluence and irradiance (respectively 37J/cm² and 12.3 mW/cm² in FLEXITHERALIGHT® ; 12J/cm² and 1.3 mW/cm² in PHOS-ISTOS®). The results of the PHOS-ISTOS® study showed that P-PDT (PHOS-ISTOS® device) was not inferior to conventional PDT (C-PDT), and reported AK complete clearance rate of 79.3% at 3 months and 94.2% at 6 months with P-PDT versus 80.7% at 3 months and 94.9% at 6 months with C-PDT. The medical device received the CE label on 2018 and is marketed for clinical use under the

name FLUXMEDICARE® (MDB Texinov, Saint Didier de la Tour, France).

FLUXMEDICARE® delivers same fluence and irradiance as the device used in PHOS-ISTOS® study, but with some slight differences in tissue conformation. The aim of this study was to evaluate the efficacy and tolerance of FLUXMEDICARE® in a real-life practice.

PATIENTS AND METHODS

Study design

We carried out a single-center retrospective study in the dermatology department of the Lille University hospital. We collected data from patients treated with textile PDT using the FLUXMEDICARE® device (FLX-PDT) for actinic keratoses between November 2018 and November 2019.

This study has been declared to and accepted by the CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés), organization in charge of the ethical use of data collected for scientific purposes in France (DEC19-364). All patients agreed and signed a written consent to take and use photographs of their lesions for scientific purposes. In line with the French Data Use Act, patients were informed in writing of the anonymous use of their medical data and the possibility of removing their consent at any time.

Study population

The medical records of patients treated by FLX-PDT for AK lesions on scalp and temples in Lille University hospital from November 2018 to November 2019 were reviewed. We collected the following informations from patients' medical files: demographic characteristics, history of skin cancer, immune status, Fitzpatrick's phototype, profession, past sun exposure, smoking habits, and history of previous AKs treatments, number of AKs, grade of AKs (according to the

classification of Olsen *et al.*¹⁹), AKASI (Actinic Keratosis Area and Severity Index) score^{20, 21}. AKASI score is designed to quantitatively evaluate the severity of AK on the head, ranging from 0 to 18 and correlated with fields of cancerization severity²⁰. AKASI score is associated with the incidence of SCC and seemed of interest as an assessment tool for standard patients follow-up²¹.

Features of the FLUXMEDICARE device

The FLUXMEDICARE device is the only textile-PDT device currently available on the market. It consists of a light source connected to strips of knitted light emitting fabrics that can be adapted to various skin areas. The device is calibrated to deliver red light with a wavelength of 638nm, an irradiance of 1.3 mW/cm² for 150 minutes and a fluence of 12 J/cm². Moreover, the DLI is only 30 minutes in our treatment protocol. We used the TEXTLIGHT1 (Appendix 2) band (illuminated surface 18x20cm) for the treatment of the scalp and forehead and the TEXTLIGHT 3 bands (2 devices of 6x20cm allowing a simultaneous bilateral treatment of the 2 temples). Since the luminous textile is positioned in contact with the skin surface, there is no light emitted in the room. No eye protection is therefore necessary during the sessions.

Treatment

Pre-treatment: The usual protocol in our center consists of prescribing to the patient a 20% urea dosed keratolytic preparation to be applied during 10 days before session on the to-be-treated area. A gentle curettage of lesions is performed before PDT session.

Treatment: A thin layer of MAL is applied on AKs with a margin of about 1 cm around each lesion and on the whole affected area (field of cancerization). The treatment area is covered by a transparent occlusive dressing or a transparent cap. The textile device TEXTLIGHT 1 (for scalp and forehead) or TEXTLIGHT 3 (for temples) is applicated and fixed by a net and covered by an opaque cap. The MAL cream is incubated in the dark for 30 minutes before illumination. The

MAL cream is not removed, so incubation is not stopped during the illumination. Then, we deliver a 635nm red light through the light-emitting fabric previously knitted on the inside of a cap during 150mn. Afterwards, we advise the patient to apply simple healing ointment for a few days after sessions to improve healing process and we recommend avoiding sun exposure.

Patients were followed-up at 3 months after the first PDT session to assess the efficacy. In case of no more than 5 AKs not cleared, a second FLX-PDT session has been performed following the same parameters as the first session. In case of persistence of less than 5 AKs, a targeted treatment such as cryotherapy was performed. A satisfaction questionnaire completed by the patient after the PDT session was provided by the company during the first year of use of the device. The data from this questionnaire was collected (Appendix 1).

End points

The primary end point was PDT clinical efficacy defined by a AKs complete clearance rate (CR) at 3 months. The secondary endpoints were AKs CR at 6 months, AKASI score at 3 to 6 months, pain during illumination, erythema at the end of illumination, and the patient satisfaction. Pain was assessed by a simple numerical scale between 0 (no pain) and 10 (worst pain)²². Erythema was ranked as 0 (no erythema), 1 (mild erythema), 2 (moderate erythema) and 3 (severe erythema)²³.

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as means and standard deviations in case of normal distribution or as medians and interquartile ranges otherwise. Normality of the distribution was checked graphically and using the Shapiro-Wilk test. The categorical variables were expressed as frequencies and percentages.

The complete response rate at 3 months was compared according to the grade, the localization, the immunocompromised status and the number of previous AK treatment, using the generalized linear mixed model to take into account for the correlation between repeated lesions within subjects by including a random coefficient. All of the statistical analyses were performed using SAS software version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA).

RESULTS

Patients

Data of 39 patients were reviewed in the study, with a total of 417 AKs. 35 patients were treated for scalp AKs, 3 for scalp and temples AKs, and 1 for temples AKs only. Patients had an average of 11.5 AKs (ranging from 5 to 25). PDT was the first line treatment for 10 patients. Eighteen patients had previously been treated with conventional PDT. Lesions were asymptomatic in 51.3% of our patients. 28% complained of pruritus and 12.8% of aesthetic discomfort. The average AKASI score at the first visit was 4.3. Five patients were immunocompromised and 3 were receiving PD1 inhibitors for an unrelated disease.

36 patients were evaluated at 3 months after FLX-PDT (3 patients died of an unrelated cause before reevaluation). Due to at least five remaining AK lesions, 14 patients received a second PDT session. Twenty-two patients were evaluated at 6 months of the follow-up. The remaining patients had not yet been reassessed at the time of writing. Patients' baseline characteristics are presented in Table 1.

Efficacy

The CR rate was 72.6% (95%CI 67.9-77.0) at 3 months-follow up. It was significantly higher for grade I AK (77.9%) compared to grade II AK (61.9%) ($p = 0.011$). The CR rate for scalp AK

lesions and temples AK lesions were similar (respectively 72.3% and 75.6%), and no significant difference were highlighted ($p = 0.75$).

Twenty-two patients were evaluated at 6 months. The global CR rate was 67.5% (95%CI 61.2-73.3). The median AKASI score was 1.2 (IQR, 0.6 to 2.4) at 3 months and 1.8 (IQR, 0.8 to 2.8) at 6 months.

Five patients in our cohorts were immunocompromised (three patients were renal transplant patients with immunosuppressive therapy, one patient had high-dose corticosteroid therapy for diffuse interstitial lung disease, and one patient had rheumatoid arthritis treated with Rituximab). The CR rate at 3 months follow-up in this subgroup of patients was 78.0% versus 71.7% in the general population. No significant difference was highlighted between the 2 groups ($p = 0.48$).

We compared patients who received 0 or 1 AK treatment prior to our study with patients treated more than once. The CR rate in the group “0 or 1 previous AK treatment” was significantly higher than multi treated patients (respectively 82.5% and 66.8%, $p = 0.015$), but this difference was no longer significant after adjustment for lesion grade and AKASI ($p = 0.15$).

Tolerability

Pain

The median pain felt during the first session was 0 (range, 0 to 5) on the simple numerical scale. Five patients needed to take a break during treatment (less than 5mn), but none because of pain. The reasons were a need to use the toilet in one patient and to put on a blanket because of the slightly cold winter weather in the other case.

Erythema

The erythema observed at the end of the session was 0 (no erythema) for 25 patients (64.1%), 1 (mild erythema) for 11 patients (28.2%), 2 (moderate erythema) for 3 patients (7.7%). No patient had severe erythema following treatment. One patient consulted 4 days after PDT because of a mild skin inflammatory reaction that healed rapidly without further complication.

Satisfaction

35 of the 39 patients completed the satisfaction standardized questionnaire. 22 (62.9%) of them found the device very convenient, 12 (34.3%) of them found it fairly convenient. 9 (25.7%) patients felt the device was very comfortable and 22 (62.9%) found it fairly comfortable. More than half patients stated the treatment was painless, 14 reported very little pain, 1 patient mild pain and 1 patient severe pain. Among the 35 patients who answered the questionnaire, 31 patients recommended FLX-PDT, and 4 of them refused to complete it because they were waiting for the final result to deliver a judgement.

DISCUSSION

This study confirms the positive results of the previous textile PDT clinical trials^{17, 18}. We observed 72.6% of CR rate at 3 months, which is comparable to the results published by Vicentini *et al.*¹⁷ (66%) and Mordon *et al.*¹⁸ (79.3%).

Few studies assess the long-term response of AKs. The data in the literature suggest a prolonged efficacy, with response rates around 70-80% at 12 months of treatment with conventional PDT or daylight PDT^{24,25}. We do not yet have the results at 12 months, but the CR rate was 67.5% at 6 months which suggest a prolonged efficacy. However, our response rates at 6 months are lower

than reported by Vincentini et al.¹⁷ (84%) and Mordon *et al.*¹⁸ (94%). Interestingly, patients who received multiple lines of treatment have worse response rates than those who were did not. This result can be explained by the fact that these patients are multi-treated because they have more or more severe lesions, as shown in adjusted analysis, but we hypothesize also that AKs could become resistant after multiple therapies.

Despite limited number of patients, the response rate in immunocompromised patients appears to be comparable to immunocompetent subjects. Several studies in the literature confirm the effectiveness of PDT in treating AKs in transplanted subjects^{26,27}.

The FLX-PDT procedure is based on a short DLI of 30 minutes and a low irradiance of 1.3 mW/cm² during 2h30, which allows a continuous metabolization and photodegradation of PpIX, thus ensuring low PpIX accumulation²⁸. Furthermore, the continuous photobleaching prevents an unnecessarily high PPIX accumulation that could reach the dermis nerves and accentuate pain. Therefore, we obtained an excellent tolerance with a median pain of 0/10 during FLX-PDT, thus a high level of patients' satisfaction. The patients' satisfaction rates are similar to FLEXITHERALIGHT® and PHOS-ISTOS® studies. We found a similar tolerance to Daylight PDT^{29,30}, with almost no pain. The FLX-PDT device allows treatment all year round, with precise control of irradiance which is not possible in Daylight PDT³¹. Other low-irradiance indoor PDT devices are developed, with a comparable tolerance to ours, and very good efficiency^{32,33}.

Most patients were followed-up and reassessed by a single physician, which is a bias in our study's results. In addition, the response was clinically evaluated (with the help of diagrams and photographs). No biopsy was performed to look for a potential subclinical residual dysplastic cell.

Vicentini *et al.* showed a flat light source cannot deliver a sufficient and homogeneous dose of light on a convex surface such as a scalp³⁴. One of the advantages of a conformable textile device is that it adapts to the convexity of the scalp. One limitation is the shape of the TEXTLIGHT 1 band that is a rectangle measuring 18x20cm. Despite good conformability, it does not treat the entire surface of the skull and AK can often persist in the posterior area of the scalp. A device with a helmet (as PHOS-ISTOS® device) that covers the entire scalp should be considered. To treat limbs, circular devices or sleeves could be interesting in the future. The light emitting fabrics is also interesting for treating areas that are difficult to illuminate, like vulvar areas (PAGETEX® protocol in Paget's vulvar disease Clinicaltrials.gov Identifier: NCT03713203).

The FLUXMEDICARE® device does not require eye protection. Unlike C-PDT, the patient can remain alone and does not need medical surveillance. The limit of this treatment is the duration of session. However, the overall duration of C-PDT including a 2.5 hours of DLI did not really increase the time spent in hospital, and patients were still satisfied despite this constraint. This disadvantage could be overcome by a portable PDT device that would allow ambulatory treatment. Moreover, several studies show that the fluence required to treat AKs is probably lower, and that DLI could be reduced without loss of efficiency. So, treatment duration could be reduced¹⁶ in the long term.

Conclusion

Our real-life study confirms the efficacy, safety, and practical aspects of FLX-PDT with FLUXMEDICARE® device in the treatment of scalp AKs, with excellent tolerance. Good efficacy is obtained in immunocompromised patients, but larger studies are needed to confirm these results.

*Table I. Demographics and clinical characteristics of patients before treatment
Values are presented as frequency (percentage) unless otherwise indicated.*

Patients	n = 39
Age (years)	
Mean +/- SD	75.0 ± 9.3
Range	57-92
Sex	
Male	38 (97.4)
Female	1 (2.6)
Fitzpatrick skin phototype	
I	4 (10.3)
II	28 (73.7)
III	7 (17.9)
Immune status	
Immunocompetent	34 (87.2)
Immunocompromised	5 (12.8)
Smoking status	
Active	0 (0)
Detoxed	39 (100)
History of skin cancer	
Basal cell carcinoma	15 (38.5)
Squamous cell carcinoma	11 (28.2)
Melanoma	8 (20.5)
Other skin cancer	3 (7.7)
Previous treatments	
Median (Interquartile Range)	1 (0 to 2)
Range	0 to 6
Number of AK lesions	
	417
Grade I	290 (69.5)
Grade II	127 (30.5)
AKASI score	
Median (Interquartile Range)	3.8 (2.4 to 5.6)
Range	1.6 to 11.2

Figure 1. Satisfaction questionnaire concerning the FLUXMEDICARE® device (translated from French to English)

Patient Questionnaire

Patient :				
Date :/...../.....				
Is the device adapted to your morphology?	<input type="checkbox"/> Perfectly suitable	<input type="checkbox"/> Rather suitable	<input type="checkbox"/> Poorly suitable	<input type="checkbox"/> Not at all suitable
Your comments			
Is the device comfortable to wear?	<input type="checkbox"/> Very comfortable	<input type="checkbox"/> Rather comfortable	<input type="checkbox"/> Uncomfortable	<input type="checkbox"/> Not at all comfortable
Your comments			
How do you assess pain during treatment?	<input type="checkbox"/> Not unpleasant	<input type="checkbox"/> Little unpleasant	<input type="checkbox"/> Unpleasant	<input type="checkbox"/> Very unpleasant
Would you recommend the FLUXMEDICARE treatment?	<input type="checkbox"/> Yes		<input type="checkbox"/> No	
Were you bothered by light during the treatment?	<input type="checkbox"/> Yes		<input type="checkbox"/> No	
What did you do during the treatment?	<input type="checkbox"/> Reading <input type="checkbox"/> Sleeping			
	<input type="checkbox"/> Others :			
Did you interrupt the treatment?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No If yes, why ?			
			
Do you have any comments about the FLUXMEDICARE device?			
What aspects need to be improved (design, shape, ease of use, etc.)?			

Figure 2. FLUXMEDICARE device



Figure 3. Patient being treated by FLUXMEDICARE® device



Figure 4. Efficacy at 3 months



References

1. Bernard P, Dupuy A, Sasco A, et al: Basal cell carcinomas and actinic keratoses seen in dermatological practice in France: a cross-sectional survey. *Dermatology (Basel)* 216:194–199, 2008
2. Marks R, Rennie G, Selwood TS: Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet* 1:795–797, 1988
3. Criscione VD, Weinstock MA, Naylor MF, et al: Actinic keratoses: Natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial. *Cancer* 115:2523–2530, 2009
4. Fuchs A, Marmur E: The kinetics of skin cancer: progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 33:1099–1101, 2007
5. Jansen MHE, Kessels JPHM, Nelemans PJ, et al: Randomized Trial of Four Treatment Approaches for Actinic Keratosis. *N Engl J Med* 380:935–946, 2019
6. Steeb T, Heppt MV, Becker L, et al: Long-term efficacy of interventions for actinic keratosis: protocol for a systematic review and network meta-analysis. *Syst Rev* 8:237, 2019
7. Figueras Nart I, Cerio R, Dirschka T, et al: Defining the actinic keratosis field: a literature review and discussion. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 32:544–563, 2018
8. Torezan LAR, Festa-Neto C, Torezan LAR, et al: Cutaneous field cancerization: clinical, histopathological and therapeutic aspects. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 88:775–786, 2013
9. Reygagne P, Rostain G: Au-delà des kératoses actiniques, le champ de cancérisation cutané *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 145:S587–S592, 2018
10. Hofbauer GF, Anliker M, Boehncke W-H, et al: Swiss clinical practice guidelines on field cancerization of the skin [Internet]. *Swiss Medical Wkly* 144:w14026, 2014
11. Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM, et al: Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis - International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum - Short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29:2069–2079, 2015
12. 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* 59:569–576, 2008
13. Szeimies R-M, 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* 35:586–592, 2009
14. 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* 155:1029–1036, 2006
15. Ang JM, Riaz IB, Kamal MU, et al: Photodynamic therapy and pain: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 19:308–344, 2017
 16. Mordon S: Painless and efficient ALA-PDT and MAL-PDT of Actinic Keratosis can be achieved by drastically reducing the Drug-Light Interval (DLI). *Dermatol Ther* e13423, 2020
 17. Vicentini C, Vignion-Dewalle AS, Thecua E, et al: Photodynamic therapy for actinic keratosis of the forehead and scalp: a randomized, controlled, phase II clinical study evaluating the noninferiority 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 Aktelite CL 128 lamp. *Br J Dermatol* 180:765–773, 2019
 18. Mordon S, Vignion-Dewalle AS, Abi-Rached H, et al: 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. *Br J Dermatol* , 2019
 19. 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* 24:738–743, 1991
 20. Dirschka T, Pellacani G, Micali G, 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* 31:1295–1302, 2017
 21. Schmitz L, von Dobbeler C, Gupta G, et al: Photodynamic therapy leads to significant improvement of actinic keratosis area and severity index (AKASI). *Photodiagnosis Photodyn Ther* 21:66–70, 2018
 22. Haute Autorité de Santé: Liste d'échelles validées pour mesurer la douleur., 2019
 23. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0, 2017
 24. Sotiriou E, Evangelou G, Papadavid E, et al: Conventional vs. daylight photodynamic therapy for patients with actinic keratosis on face and scalp: 12-month follow-up results of a randomized, intra-individual comparative analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 32:595–600, 2018
 25. Tschen EH, Wong DS, Pariser DM, et al: Photodynamic therapy using aminolaevulinic acid for patients with nonhyperkeratotic actinic keratoses of the face and scalp: phase IV multicentre clinical trial with 12-month follow up. *Br J Dermatol* 155:1262–1269, 2006
 26. Perrett CM, McGregor JM, Warwick J, et al: Treatment of post-transplant premalignant skin disease: a randomized inpatient comparative study of 5-fluorouracil cream and topical photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 156:320–328, 2007
 27. Togsverd-Bo K, Halldin C, Sandberg C, et al: Photodynamic therapy is more effective

- than imiquimod for actinic keratosis in organ transplant recipients: a randomized intraindividual controlled trial. *Br J Dermatol* 178:903–909, 2018
28. 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* 158:740–746, 2008
29. Wiegell SR, Wulf HC, Szeimies R-M, et al: Daylight photodynamic therapy for actinic keratosis: an international consensus: International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 26:673–679, 2012
30. 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* 166:1327–1332, 2012
31. 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* 168:186–191, 2013
32. Maire C, Vignion-Dewalle AS, Cartier H, et al: Artificial white light photodynamic therapy for actinic keratosis: a study of 38 patients in private office practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 34:e165–e167, 2020
33. Mordon S, Vignion-Dewalle AS, Thecua E, et al: Can daylight-PDT be performed indoor? *G Ital Dermatol Venereol* 153:811–816, 2018
34. Vicentini C, Tylcz J-B, Maire C, et al: Évaluation de la dose de lumière délivrée au cours du traitement de kératoses actiniques du scalp par photothérapie dynamique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 142:S599–S600, 2015

DISCUSSION

Notre étude en vraie-vie confirme les données d'efficacité et de tolérance des études FLEXITHERALIGHT® et PHOS-ISTOS®.

Nous obtenons avec FLUXMEDICARE® un taux de réponse complète des lésions de 72,6% à 3 mois, ce qui est globalement comparable aux données de la littérature (respectivement 66,0% pour le protocole FLEXITHERALIGHT® et 79,3% pour le protocole PHOS-ISTOS®).

Le dispositif FLUXMEDICARE® est le premier, et actuellement le seul, dispositif de PDT textile actuellement commercialisé.

Ce dispositif a pour principal avantage d'améliorer nettement la tolérance du traitement, avec une échelle numérique de douleur dans notre étude proche de zéro pendant la séance (douleur médiane ressentie = 0 ; intervalle 0 à 5). Les patients étaient pour la plupart satisfaits du traitement : 97,2% trouvaient le dispositif adapté à leur morphologie, 25% le trouvaient très confortable et 62,9% plutôt confortable. La plupart d'entre eux (31 patients sur 35) recommandaient le traitement, 4 patients ne se prononçaient pas. Ce dispositif a permis de proposer un traitement de champ de cancérisation par PDT à des patients qui refusaient la PDT conventionnelle en raison d'une mauvaise tolérance.

Le traitement par FLUXMEDICARE® permet une efficacité et une tolérance comparable à celle de la PDT en lumière du jour (DL-PDT). La DL-PDT a l'avantage de pouvoir être réalisée par le patient lui-même, chez lui, quand il le souhaite (sous réserve des conditions météorologiques). Cette technique réduit la durée des soins et

ne nécessite pas d'investissement dans un dispositif de PDT. Les taux de réponses sont de l'ordre de 70% à 3 mois et la tolérance est excellente (EVA moyenne 0,7/10), ce qui est comparable aux résultats de notre étude(80,81).

La PDT en lumière du jour n'est toutefois pas réalisable toute l'année. En effet, il est recommandé que le traitement soit réalisé par ciel dégagé, sans pluie, avec une température extérieure entre 10°C et 30°C (soit entre avril et novembre en France)(96). Par ailleurs, le patient doit être valide et pouvoir s'exposer à la lumière du jour durant 2h. Enfin, aucun contrôle de la dose délivrée n'est possible, puisqu'il n'existe pas à ce jour de dispositif d'évaluation dosimétrique et que les conditions d'expositions sont laissées à l'appréciation du prescripteur ou du patient. Le dispositif FLUXMEDICARE® obtient les mêmes résultats en terme d'efficacité et de tolérance que la DL-PDT, mais a l'avantage de pouvoir être réalisé durant toute l'année, avec un contrôle de la dose délivrée.

Lors de la séance de PDT textile, aucune lumière n'est diffusée dans la pièce, ce qui a pour avantage de permettre au patient de lire ou de réaliser d'autres activités pendant la séance et facilite l'acceptation du traitement et de sa durée. Le patient n'a par ailleurs pas besoin de porter de lunettes ou coques opaques, ce qui est un élément pouvant être anxiogène pour certains sujets âgés au cours des séances de PDT conventionnelle. Le patient peut être accompagné par un proche, ce qui permet de rendre le traitement plus confortable et facilite l'acceptation de la durée du traitement. Ce dispositif nécessite une pièce adaptée avec un fauteuil, néanmoins il peut être placé à côté d'autres patients bénéficiant de PDT textile ou d'autres traitements, contrairement à la PDT conventionnelle qui nécessite une pièce dédiée, avec un patient seul durant l'illumination. Le médecin n'est par ailleurs pas tenu de rester

auprès du patient pendant la séance d'illumination, contrairement au traitement par PDT conventionnelle.

En dehors de la tolérance excellente, l'autre avantage du dispositif textile est sa conformabilité, permettant d'épouser au mieux la zone à traiter. Ils sont pour cette raison actuellement testés en région vulvaire, où l'anatomie induit des difficultés à illuminer la zone par PDT conventionnelle. Le protocole PAGETEX® (Clinicaltrials.gov Identifier: NCT03713203), actuellement en cours, évalue le traitement par PDT textile de la maladie de Paget vulvaire(100).

La principale limite de notre étude est son caractère rétrospectif. Par ailleurs, l'évaluation de la persistance ou de la récurrence d'une KA peut s'avérer difficile, les lésions de KA étant parfois mal limitées et difficilement individualisables. Néanmoins, notre critère de jugement principal étant la disparition complète de la KA, il a été assez aisé, à l'aide de photographies au fil des séances, d'objectiver la persistance ou non de la lésion. Par ailleurs, un des éléments importants pour le clinicien est la diminution globale du nombre de KA et du champ de cancérisation. Ainsi, le score AKASI nous a semblé pertinent à évaluer, car il permettait d'objectiver une diminution globale des lésions. Il s'agit en pratique d'un élément bien plus intéressant pour le clinicien, que la disparition individuelle d'une KA. La diminution du score AKASI reflète une diminution de la « charge lésionnelle », et il a été démontré que ce score était corrélé à l'incidence de survenue de CE(38). En effet, la diminution globale des lésions d'un champ de cancérisation permet de traiter de façon plus ciblée les kératoses résiduelles, ou de réaliser des biopsies sur les kératoses résistantes au traitement, qui sont potentiellement des CE.

Ce dispositif a pour limite sa forme rectangulaire et sa taille (18 cm x 20 cm), ne permettant pas de traiter l'ensemble de la région céphalique en une séance. La taille du tissu oblige l'opérateur à choisir de traiter plutôt la zone antérieure ou postérieure du scalp, alors que ces régions sont la plupart du temps atteintes de façon équivalente. Le développement d'un casque intégrant le textile pourrait permettre une meilleure adaptabilité à la convexité du scalp, et un traitement en une fois de toute la région céphalique.

Le dispositif FLUXMEDICARE® est par ailleurs lourd et encombrant, ce qui oblige à le laisser à un même endroit, bloquant une place dédiée à la PDT textile, ou à le transporter sur un chariot adapté à sa taille, ce qui n'est pas forcément aisé lors des traitements en chambre double. Par ailleurs, le dispositif comprend un boîtier auxquels sont reliés les câbles d'alimentation du textile lumineux. Ce boîtier est fixé sur un harnais que porte le patient (Figure 12). Le port du harnais élastique a pu gêner certains patients, notamment les patients âgés atteints d'omarthrose chez qui l'enfilement du harnais était peu aisé.

Peu d'études de photothérapie dynamique évaluent la réponse des KA sur le long terme. S'agissant de lésions chroniques amenées à récidiver, il nous a semblé important d'évaluer la réponse à 6 et 12 mois. Nous ne disposons pour le moment que des résultats à 6 mois, qui objectivent un taux de réponse complète des lésions de 67,5% (sur 22 patients évalués dont 14 ayant reçu 2 séances de PDT textile). Ces taux sont inférieurs aux données de FLEXITHERALIGHT® et de PHOS-ISTOS® (respectivement 84% et 94,2% de réponse complète à 6 mois). Par ailleurs, les études de la littérature montrent une augmentation du taux de réponse complète entre 3 et 6 mois, alors que notre étude objective un taux moins bon à 6 mois qu'à 3 mois, signant

une récurrence de certaines lésions. Ces résultats peuvent être liés au caractère rétrospectif et en vraie vie de notre étude, car il est parfois difficile de différencier formellement une récurrence de lésion de l'apparition d'une lésion juxtaposée, et certaines nouvelles lésions juxtaposées ont pu être considérées comme des lésions persistantes anciennes ou des récurrences. Les données à 12 mois seront intéressantes à colliger, car la PDT étant l'un des seuls traitements de champ de cancérisation, nous pouvons espérer un contrôle à long terme des lésions en agissant sur les dommages cellulaires infracliniques. Les données de la littérature à ce sujet sont peu nombreuses et variables, avec des taux de réponse à 12 mois allant de 36 à 73%(91,101,102).

Nous avons objectivé un taux de réponse complète à 3 mois significativement plus élevé pour les KA de grade 1 en comparaison aux KA de grade 2 (77,9% vs 61,9% ; $p < 0,05$). Ces données sont concordantes avec les données de l'étude PHOS-ISTOS(103). Cela justifie de proposer précocement ce traitement, avant que les lésions ne deviennent plus sévères. Il est par ailleurs établi que le potentiel dysplasique d'une KA n'est pas lié à son grade de sévérité(24), justifiant de traiter les KA de grade 1. Nous avons par ailleurs objectivé une meilleure réponse au traitement des patients ayant reçu la PDT textile en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne, en comparaison aux patients ayant reçu la PDT textile en 3^{ème} ligne de traitement ou plus (82,5% vs 66,8% ; $p < 0,05$). Néanmoins, cette différence n'était plus significative après ajustement sur le grade des lésions et l'AKASI ($p = 0,15$). Il est tout de même possible que certaines lésions développent des résistances aux traitements et soit plus difficiles à traiter après plusieurs lignes de traitement.

Parmi notre cohorte de patients, cinq patients étaient immunodéprimés (greffés d'organe, sous traitement immunosuppresseur) et trois sous anti PD1 pour un mélanome métastatique. Les cinq patients immunodéprimés ont présenté une réponse à 3 mois similaire aux patients de population générale (78,0% vs 71,7% ; $p = 0,48$). Aucune donnée concernant la PDT textile chez ces sujets n'existe, en raison de leur exclusion des essais cliniques. L'analyse de la littérature concernant la PDT conventionnelle chez ces sujets montre de bons résultats, avec des taux de réponse de la PDT supérieurs aux traitements topiques tels que le 5-FU(93) ou l'imiquimod(94), et supérieurs à la cryothérapie(104). L'analyse globale de la littérature concernant la prise en charge des KA chez les transplantés d'organe, publiée en 2019 par Paugam et Dréno, conclut à une efficacité supérieure de la PDT chez ces patients en comparaison aux autres traitements, mais relève un manque de données à ce sujet(105). D'autres indications de traitement telle que la PDT prophylactique chez les sujets greffés se développent(106).

CONCLUSION

Notre étude en vraie vie confirme l'efficacité et la bonne tolérance du dispositif de photothérapie dynamique textile FLUXMEDICARE dans le traitement des kératoses actiniques du scalp et des tempes.

D'autres indications telles que la photothérapie dynamique textile dans le cadre du traitement de la maladie de Paget vulvaire ou le traitement prophylactique des sujets à risque se développent.

Des études de plus grande ampleur pourront par la suite être réalisées afin de confirmer nos résultats sur de plus larges cohortes, et d'obtenir des données à plus long terme.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bernard P, Dupuy A, Sasco A, Brun P, Duru G, Nicoloyannis N, et al. Basal cell carcinomas and actinic keratoses seen in dermatological practice in France: a cross-sectional survey. *Dermatol Basel Switz.* 2008;216(3):194–9.
2. Velter C. Épidémiologie des kératoses actiniques: Epidemiology of actinic keratosis. *Ann Dermatol Venereol.* 2019;146 Suppl 2:IIS3-IIS9.
3. Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol.* 1994 Oct;131(4):455–64.
4. Flohil SC, van der Leest RJT, Dowlathshahi EA, Hofman A, de Vries E, Nijsten T. Prevalence of Actinic Keratosis and Its Risk Factors in the General Population: The Rotterdam Study. *J Invest Dermatol.* 2013 Aug 1;133(8):1971–8.
5. Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, Friedmann PS. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol.* 2000 Jun;142(6):1154–9.
6. Cinotti E, Perrot JL, Labeille B, Mora Gues A, Chol C, Leclercq A, et al. Prevalence of actinic keratosis in a French cohort of elderly people: the PROOF study. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr.* 2017;152(5):537–40.
7. Green A, Beardmore G, Hart V, Leslie D, Marks R, Staines D. Skin cancer in a Queensland population. *J Am Acad Dermatol.* 1988 Dec;19(6):1045–52.
8. Harvey I, Frankel S, Marks R, Shalom D, Nolan-Farrell M. Non-melanoma skin cancer and solar keratoses. I. Methods and descriptive results of the South Wales Skin Cancer Study. *Br J Cancer.* 1996 Oct;74(8):1302–7.
9. Speight EL, Dahl MG, Farr PM. Actinic keratosis induced by use of sunbed. *BMJ.* 1994 Feb 5;308(6925):415.
10. Jensen AO, Svaerke C, Farkas D, Pedersen L, Kragballe K, Sørensen HT. Skin cancer risk among solid organ recipients: a nationwide cohort study in Denmark. *Acta Derm Venereol.* 2010 Sep;90(5):474–9.
11. Boyle J, MacKie RM, Briggs JD, Junor BJ, Aitchison TC. Cancer, warts, and sunshine in renal transplant patients. A case-control study. *Lancet Lond Engl.* 1984 Mar 31;1(8379):702–5.
12. Richard MA, Amici JM, Basset-Seguín 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. 2018 Mar;32(3):339–46.

13. Chen GJ, Feldman SR, Williford PM, Hester EJ, Kiang S-H, Gill I, et al. Clinical diagnosis of actinic keratosis identifies an elderly population at high risk of developing skin cancer. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg AI*. 2005 Jan;31(1):43–7.
14. Bonerandi JJ, Monestier S. Carcinome épidermoïde (spinocellulaire) et ses précurseurs. *EMC - Dermatologie* 2011:1-18 [Article 98-625-A-10].
15. Ziegler A, Jonason AS, Leffell DJ, Simon JA, Sharma HW, Kimmelman J, et al. Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature*. 1994 Dec 22;372(6508):773–6.
16. Papi M, Didona B, DePità O, Abruzzese E, Stasi R, Papa G, et al. Multiple skin tumors on light-exposed areas during long-term treatment with hydroxyurea. *J Am Acad Dermatol*. 1993 Mar;28(3):485–6.
17. Cowen EW, Nguyen JC, Miller DD, McShane D, Arron ST, Prose NS, et al. Chronic phototoxicity and aggressive squamous cell carcinoma of the skin in children and adults during treatment with voriconazole. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Jan;62(1):31–7.
18. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Hölmich LR, Friis S, Pottgård A. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(4):673-681.e9.
19. Guillaume J.-C.. Précancéroses épithéliales, maladie de Bowen. *Dermatologie et Infections sexuellement transmissibles*.
20. Marks R, Foley P, Goodman G, Hage BH, Selwood TS. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol*. 1986 Dec;115(6):649–55.
21. Criscione VD, Weinstock MA, Naylor MF, Luque C, Eide MJ, Bingham SF, et al. Actinic keratoses: Natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial. *Cancer*. 2009 Jun 1;115(11):2523–30.
22. Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet Lond Engl*. 1988 Apr 9;1(8589):795–7.
23. Fuchs A, Marmur E. The kinetics of skin cancer: progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg AI*. 2007 Sep;33(9):1099–101.
24. Heerfordt IM, Nissen CV, Poulsen T, Philipsen PA, Wulf HC. Thickness of Actinic Keratosis Does Not Predict Dysplasia Severity or P53 Expression. *Sci Rep*. 2016 Sep 27;6:33952.
25. Czarnecki D, Meehan CJ, Bruce F, Culjak G. The majority of cutaneous squamous cell carcinomas arise in actinic keratoses. *J Cutan Med Surg*. 2002 Jun;6(3):207–9.

26. Mittelbronn MA, Mullins DL, Ramos-Caro FA, Flowers FP. Frequency of pre-existing actinic keratosis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol*. 1998 Sep;37(9):677–81.
27. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer*. 1953 Sep;6(5):963–8.
28. Braakhuis BJM, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter’s concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res*. 2003 Apr 15;63(8):1727–30.
29. Becquart O, Guillot B. Carcinome épidermoïde cutané et ses précurseurs. *EMC - Dermatologie* 2019;14(4):1-18 [Article 98-625-A-10].
30. Figueras Nart I, Cerio R, Dirschka T, Dréno B, Lear JT, Pellacani G, et al. Defining the actinic keratosis field: a literature review and discussion. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2018 Apr;32(4):544–63.
31. Torezan LAR, Festa-Neto C, Torezan LAR, Festa-Neto C. Cutaneous field cancerization: clinical, histopathological and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*. 2013 Oct;88(5):775–86.
32. Reygagne P, Rostain G. Au-delà des kératoses actiniques, le champ de cancérisation cutané [Beyond actinic keratoses: Field cancerization of the skin]. *Ann Dermatol Venereol*. 2018;145(10):587-592.
33. Hofbauer G, Anliker M, Boehncke WH, et al. Swiss clinical practice guidelines on field cancerization of the skin. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w14026. Published 2014 Dec 24.
34. Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM, Correia O, Erdmann R, Foley P, et al. Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis - International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum - Short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2015 Nov;29(11):2069–79.
35. 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*. 1991 May;24(5 Pt 1):738–43.
36. Dirschka T, Pellacani G, Micali G, Malveyh 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*. 2017 Aug;31(8):1295–302.
37. 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*. 2018 Mar;21:66–70.

38. 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*. 2018 May;32(5):752–6.
39. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med*. 1993 Oct 14;329(16):1147–51.
40. Darlington S, Williams G, Neale R, Frost C, Green A. A randomized controlled trial to assess sunscreen application and beta carotene supplementation in the prevention of solar keratoses. *Arch Dermatol*. 2003 Apr;139(4):451–5.
41. Stege H, Krutmann J. [New approaches for the prevention of actinic keratosis]. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb*. 2017 May;68(5):354–8.
42. Patsinakidis N, Wenzel J, Landmann A, Koch R, Gerß J, Luger TA, et al. Suppression of UV-induced damage by a liposomal sunscreen: a prospective, open-label study in patients with cutaneous lupus erythematosus and healthy controls. *Exp Dermatol*. 2012 Dec;21(12):958–61.
43. Krutmann J, Berking C, Berneburg M, Diepgen TL, Dirschka T, Szeimies M. New Strategies in the Prevention of Actinic Keratosis: A Critical Review. *Skin Pharmacol Physiol*. 2015;28(6):281–9.
44. Chen AC, Martin AJ, Choy B, Fernández-Peñas P, Dalziel RA, McKenzie CA, et al. A Phase 3 Randomized Trial of Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention. *N Engl J Med*. 2015 Oct 22;373(17):1618–26.
45. Bavinck JN, Tieben LM, Van der Woude FJ, Tegzess AM, Hermans J, ter Schegget J, et al. Prevention of skin cancer and reduction of keratotic skin lesions during acitretin therapy in renal transplant recipients: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1995 Aug;13(8):1933–8.
46. Herold M, Good AJ, Nielson CB, Longo MI. Use of Topical and Systemic Retinoids in Solid Organ Transplant Recipients: Update and Review of the Current Literature. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2019;45(12):1442–9.
47. Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, Mann I, Sterry W, Stockfleth E. A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol*. 2007 Dec;157 Suppl 2:34–40.
48. Loven K, Stein L, Furst K, Levy S. Evaluation of the efficacy and tolerability of 0.5% fluorouracil cream and 5% fluorouracil cream applied to each side of the face in patients with actinic keratosis. *Clin Ther*. 2002 Jun;24(6):990–1000.
49. Tanghetti E, Werschler P. Comparison of 5% 5-fluorouracil cream and 5% imiquimod cream in the management of actinic keratoses on the face and scalp. *J Drugs Dermatol JDD*. 2007 Feb;6(2):144–7.
50. Szeimies R-M, Gerritsen M-JP, Gupta G, Ortonne JP, Serresi S, Bichel J, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from a phase III,

randomized, double-blind, vehicle-controlled, clinical trial with histology. *J Am Acad Dermatol.* 2004 Oct;51(4):547–55.

51. Jorizzo J, Dinehart S, Matheson R, Moore JK, Ling M, Fox TL, et al. Vehicle-controlled, double-blind, randomized study of imiquimod 5% cream applied 3 days per week in one or two courses of treatment for actinic keratoses on the head. *J Am Acad Dermatol.* 2007 Aug;57(2):265–8.

52. Wolf JE, Taylor JR, Tschen E, Kang S. Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol.* 2001 Nov;40(11):709–13.

53. 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.* 2006 Nov;155(5):1029–36.

54. Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, Nguyen R, Fergin P, et al. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatol Treat.* 2003 Jun;14(2):99–106.

55. de Berker D, McGregor JM, Hughes BR, British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Br J Dermatol.* 2007 Feb;156(2):222–30.

56. Rossi R, Calzavara-Pinton PG, Giannetti A, Peserico A, Santucci M, Vena GA, et al. Italian guidelines and therapeutic algorithm for actinic keratoses. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr.* 2009 Dec;144(6):713–23.

57. Vicentini C, Tylcz JB, Maire C, Mordon S, Mortier L. Photothérapie dynamique. *EMC - Dermatologie* 2017;12(2):1-7 [Article 98-930-A-20].

58. 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.* 2011 Apr;16(4):048002.

59. Mordon S. Lasers thérapeutiques : bases fondamentales - différentes sources de lumières disponibles, photothermolyse fractionnée. *EMC - Cosmétologie et Dermatologie esthétique* 2014;9(1):1-14 [Article 50-370-A-10].

60. Plaetzer K, Krammer B, Berlanda J, Berr F, Kiesslich T. Photophysics and photochemistry of photodynamic therapy: fundamental aspects. *Lasers Med Sci.* 2009 Mar;24(2):259–68.

61. Foote CS. Definition of type I and type II photosensitized oxidation. *Photochem Photobiol.* 1991 Nov;54(5):659.

62. Moan J, Berg K. The photodegradation of porphyrins in cells can be used to estimate the lifetime of singlet oxygen. *Photochem Photobiol.* 1991 Apr;53(4):549–53.

63. Bacellar IOL, Tsubone TM, Pavani C, Baptista MS. Photodynamic Efficiency: From Molecular Photochemistry to Cell Death. *Int J Mol Sci.* 2015 Aug 31;16(9):20523–59.
64. Krammer B. Vascular effects of photodynamic therapy. *Anticancer Res.* 2001 Dec;21(6B):4271–7.
65. Krosi G, Korbelik M, Dougherty GJ. Induction of immune cell infiltration into murine SCCVII tumour by photofrin-based photodynamic therapy. *Br J Cancer.* 1995 Mar;71(3):549–55.
66. Castano AP, Mroz P, Wu MX, Hamblin MR. Photodynamic therapy plus low-dose cyclophosphamide generates antitumor immunity in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Apr 8;105(14):5495–500.
67. 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.* 2008 Oct;59(4):569–76.
68. 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.* 2009;35(4):586–92.
69. Patel G, Armstrong AW, Eisen DB. Efficacy of Photodynamic Therapy vs Other Interventions in Randomized Clinical Trials for the Treatment of Actinic Keratoses: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2014 Dec 1;150(12):1281–8.
70. Annemans L, Caekelbergh K, Roelandts R, Boonen H, Leys C, Nikkels AF, et al. Real-life practice study of the clinical outcome and cost-effectiveness of photodynamic therapy using methyl aminolevulinate (MAL-PDT) in the management of actinic keratosis and basal cell carcinoma. *Eur J Dermatol EJD.* 2008 Oct;18(5):539–46.
71. van Rijsingen MCJ, Seubring I, Grutters JPC, Maessen-Visch MB, Alkemade HAC, van Doorn R, et al. Real-life Data on Patient Characteristics, Cost and Effectiveness of Field-directed Treatment for Actinic Keratoses: An Observational Study. *Acta Derm Venereol.* 2016 Mar;96(3):346–50.
72. Ang JM, Riaz IB, Kamal MU, Paragh G, Zeitouni NC. Photodynamic therapy and pain: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2017 Sep;19:308–44.
73. Fargnoli MC, Piccioni A, Neri L, Tambone S, Pellegrini C, Peris K. Conventional vs. daylight methyl aminolevulinate photodynamic therapy for actinic keratosis of the face and scalp: an intra-patient, prospective, comparison study in Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(10):1926–32.
74. Willey A, Anderson R, Sakamoto F. Temperature-Modulated Photodynamic Therapy for the Treatment of Actinic Keratosis on the Extremities: A One-Year Follow-up Study. *Dermatol Surg.* 2015 Nov;41(11):1290–5.

75. Ibbotson SH. Irradiance is an important determinant of pain experienced during topical photodynamic therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jul;65(1):201–2.
76. Nissen CV, Heerfordt IM, Wiegell SR, Mikkelsen CS, Wulf HC. Increased protoporphyrin IX accumulation does not improve the effect of photodynamic therapy for actinic keratosis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2017 May;176(5):1241–6.
77. Wiegell SR, Skiveren J, Philipsen PA, Wulf HC. Pain during photodynamic therapy is associated with protoporphyrin IX fluorescence and fluence rate. *Br J Dermatol*. 2008 Apr;158(4):727–33.
78. Mordon S. Painless and efficient ALA-PDT and MAL-PDT of Actinic Keratosis can be achieved by drastically reducing the Drug-Light Interval (DLI). *Dermatol Ther*. 2020 Apr 17;e13423.
79. 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*. 2008 Apr;158(4):740–6.
80. 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*. 2012 Jun;26(6):673–9.
81. Rubel DM, Spelman L, Murrell DF, See J-A, Hewitt D, Foley P, et al. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinic acid 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 Nov;171(5):1164–71.
82. Martin GM. In-office Painless Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy. *J Clin Aesthetic Dermatol*. 2016 Feb;9(2):19–26.
83. Vicentini C, Tylcz J-B, Maire C, Betrouni N, Mordon S, Mortier L. Évaluation de la dose de lumière délivrée au cours du traitement de kératoses actiniques du scalp par photothérapie dynamique. *Ann Dermatol Vénérologie*. 2015 Dec 1;142(12, Supplement):S599–600.
84. Mordon S, Vignion-Dewalle AS, Abi-Rached H, Thecua E, Lecomte F, Vicentini C, et al. 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. *Br J Dermatol*. 2019 Apr 25;
85. 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*. 2019 07;380(10):935–46.
86. Steeb T, Heppt MV, Becker L, Kohl C, French LE, Berking C. Long-term efficacy of interventions for actinic keratosis: protocol for a systematic review and network

meta-analysis. *Syst Rev*. 2019 Oct 11;8(1):237.

87. 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*. 2009 Apr;35(4):586–92.
88. Vicentini C, Vignion-Dewalle AS, Thecua E, Lecomte F, Maire C, Deleporte P, et al. Photodynamic therapy for actinic keratosis of the forehead and scalp: a randomized, controlled, phase II clinical study evaluating the noninferiority 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. *Br J Dermatol*. 2019 Apr;180(4):765–73.
89. Haute Autorité de Santé. Liste d'échelles validées pour mesurer la douleur. 2019.
90. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. 2017.
91. Sotiriou E, Evangelou G, Papadavid E, Apalla Z, Vrani F, Vakirlis E, et al. Conventional vs. daylight photodynamic therapy for patients with actinic keratosis on face and scalp: 12-month follow-up results of a randomized, intra-individual comparative analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2018 Apr;32(4):595–600.
92. Tschen EH, Wong DS, Pariser DM, Dunlap FE, Houlihan A, Ferdon MB, et al. Photodynamic therapy using aminolaevulinic acid for patients with nonhyperkeratotic actinic keratoses of the face and scalp: phase IV multicentre clinical trial with 12-month follow up. *Br J Dermatol*. 2006 Dec;155(6):1262–9.
93. Perrett CM, McGregor JM, Warwick J, Karran P, Leigh IM, Proby CM, et al. Treatment of post-transplant premalignant skin disease: a randomized inpatient comparative study of 5-fluorouracil cream and topical photodynamic therapy. *Br J Dermatol*. 2007 Feb;156(2):320–8.
94. Togsverd-Bo K, Halldin C, Sandberg C, Gonzalez H, Wennberg AM, Sørensen SS, et al. Photodynamic therapy is more effective than imiquimod for actinic keratosis in organ transplant recipients: a randomized intraindividual controlled trial. *Br J Dermatol*. 2018;178(4):903–9.
95. 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*. 2012 Jun;166(6):1327–32.
96. Wiegell SR, Fabricius S, Heydenreich J, Enk CD, Rosso S, Bäuml W, et al. Weather conditions and daylight-mediated photodynamic therapy: protoporphyrin IX-weighted daylight doses measured in six geographical locations. *Br J Dermatol*. 2013 Jan;168(1):186–91.
97. Maire C, Vignion-Dewalle AS, Cartier H, Mordon S. Artificial white light

photodynamic therapy for actinic keratosis: a study of 38 patients in private office practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2020 Apr;34(4):e165–7.

98. 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*. 2018 Dec;153(6):811–6.

99. Vicentini C, Tylcz J-B, Maire C, Betrouni N, Mordon S, Mortier L. Évaluation de la dose de lumière délivrée au cours du traitement de kératoses actiniques du scalp par photothérapie dynamique. *Ann Dermatol Vénérologie*. 2015 Dec 1;142(12, Supplement):S599–600.

100. Lecomte F, Thecua E, Ziane L, Deleporte P, Duhamel A, Maire C, et al. Photodynamic Therapy Using a New Painless Light-Emitting Fabrics Device in the Treatment of Extramammary Paget Disease of the Vulva (the PAGETEX Study): Protocol for an Interventional Efficacy and Safety Trial. *JMIR Res Protoc*. 2019 Dec 3;8(12):e15026.

101. Dirschka T, Radny P, Dominicus R, Mensing H, Brüning H, Jenne L, et al. Long-term (6 and 12 months) follow-up of two prospective, randomized, controlled phase III trials of photodynamic therapy with BF-200 ALA and methyl aminolaevulinate for the treatment of actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2013 Apr;168(4):825–36.

102. Ko D-Y, Kim K-H, Song K-H. Comparative Study of Photodynamic Therapy with Topical Methyl Aminolevulinate versus 5-Aminolevulinic Acid for Facial Actinic Keratosis with Long-Term Follow-Up. *Ann Dermatol*. 2014 Jun;26(3):321–31.

103. Mordon S, Vignion-Dewalle AS, Abi-Rached H, Thecua E, Lecomte F, Vicentini C, et al. 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. *Br J Dermatol*. 2019 Apr 25;

104. Wennberg A-M, Stenquist B, Stockfleth E, Keohane S, Lear JT, Jemec G, et al. Photodynamic therapy with methyl aminolevulinate for prevention of new skin lesions in transplant recipients: a randomized study. *Transplantation*. 2008 Aug 15;86(3):423–9.

105. Paugam C, Dréno B. Actualités sur la prise en charge des kératoses actiniques chez les patients transplantés d'organes: Management of actinic keratoses in organ transplant recipients: an update. *Ann Dermatol Vénérologie*. 2019 May 1;146:II31–5.

106. Togsverd-Bo K, Omland SH, Wulf HC, Sørensen SS, Haedersdal M. Primary prevention of skin dysplasia in renal transplant recipients with photodynamic therapy: a randomized controlled trial. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2015 Nov;15(11):2986–90.

ANNEXES

Annexe 1 : Score AKASI, d'après Dirschka *et al.* (36)

Head area	Description	Coefficient
Scalp	Upper part of the forehead, from the detectable/supposed hair-line, parietal and occipital areas = 40% of the total area	×0.4
Forehead	Forehead = 20% of the total area	×0.2
Left face	Including cheek, ear, chin and nose = 20% of the total area	×0.2
Right face	Including cheek, ear, chin and nose = 20% of the total area	×0.2
Area extent	Description	Score
Parameter		
Extent of sun-damaged skin	Evaluation of sun-damage extent, considering skin alteration characteristic of field cancerization Squamous cell carcinoma, seborrheic keratosis, solar lentigo are excluded	0% = 0 1-9% = 1 10-29% = 2 30-49% = 3 50-69% = 4 70-89% = 5 90-100% = 6
Aspects of AK	Description	Score
Parameter		
Distribution	None No clinical AKs	0
	Isolated or scattered Isolated or scattered AKs surrounded by apparently normal-looking skin	1
	Clustered Several isolated AKs confined to small clusters up to 25 cm ²	2
	Clustered and confluent AKs inside the cluster (up to 25 cm ²) are coalescing	3
	All confluent Lesions coalescing and not clearly distinguishable across large sun-affected area	4
Erythemat	None No erythema	0
	Slight Light red	1
	Moderate Red, but not deep red	2
	Intense Very red	3
	Very intense Extremely red	4
Thickness‡	No palpability Not detectable by touch	0
	Just palpable Just noticeable by touch	1
	Clearly palpable Easy to detect by touch	2
	Thickened Thick and hyperkeratotic	3
	Very thickened Very thick and hyperkeratotic	4

†Only evaluate erythema related to AK; exclude erythema related to other dermatological conditions such as rosacea or from ongoing AK treatment.

‡Evaluated based on touch.

The head is divided into four areas: scalp, forehead, left and right face. For each region, the percentage of the area affected by sun-damage is estimated, and a score is assigned accordingly; and the distribution of AKs, the intensity of erythema and thickness of the worst visible AK in that area are considered. The sum of AK aspect scores is added to the Area Index and multiplied by the Area Coefficient to obtain a subscore for each area of the head. The sum of the four subscores corresponds to the AKASI (which ranges from 0, no lesion/no sun-damage, to 18, vast sun-damage and severe lesions).

AUTEUR : Nom : DUBOIS

Prénom : Manon

Date de soutenance : 26/05/2020

Titre de la thèse : EVALUATION DU TRAITEMENT DES KERATOSES ACTINIQUES DU SCALP ET DES TEMPES PAR PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE TEXTILE : ETUDE EN VRAIE VIE

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : DES de Dermatologie et Vénérologie

Mots-clés : Photothérapie dynamique, Textile lumineux, Kératose actinique, Champ de cancérisation

Résumé :

Introduction : Les kératoses actiniques (KA) sont des lésions précancéreuses atteignant une large partie de la population. La photothérapie dynamique (PDT) est un traitement efficace mais douloureux. Deux études (FLEXITHERALIGHT® et PHOS-ISTOS®) ont montré la non-infériorité de la PDT textile en comparaison à la PDT conventionnelle. Le dispositif FLUXMEDICARE® est le premier dispositif de PDT textile commercialisé. Nous réalisons une étude en vraie vie de ce dispositif.

Matériel et méthode : Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique incluant les données des patients traités par PDT textile au CHU de Lille pour des KA du scalp et des tempes entre novembre 2018 et novembre 2019. L'objectif principal était d'évaluer la réponse complète des lésions à 3 mois.

Résultats : Les données de 39 patients ont été analysées, avec un total de 417 KA. Le taux de réponse complète des lésions était de 72,6% (IC95% 67,9-77,0) à 3 mois et de 67,5% (IC95% 61,2-73,3) à 6 mois. Le score AKASI diminuait de 3,1 points à 3 mois et de 2,5 points à 6 mois. La douleur médiane ressentie pendant la séance était de 0/10 et l'érythème post-acte était absent chez 64,1% des patients.

Conclusion : Notre étude en vraie vie confirme l'efficacité du dispositif FLUXMEDICARE® de PDT textile dans le traitement des KA du scalp et des tempes, avec une tolérance excellente.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Laurent MORTIER

**Asseseurs : Monsieur le Professeur Serge MORDON
Madame le Professeur Delphine STAUMONT-SALLE
Monsieur le Professeur Nicolas REYNS**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Henry ABI RACHED

