



HAL
open science

Photothérapie dynamique et son application en pathologie de la muqueuse buccale : revue de la littérature

Vianney Gandillot

► To cite this version:

Vianney Gandillot. Photothérapie dynamique et son application en pathologie de la muqueuse buccale : revue de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03588284

HAL Id: dumas-03588284

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03588284>

Submitted on 24 Feb 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.



UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE SANTÉ
UFR D'ODONTOLOGIE - MONTROUGE

Année 2021

N° M033

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE
Présentée et soutenue publiquement le : 15 avril 2021

Par

Vianney GANDILLOT

**Photothérapie dynamique et son application en pathologie de la
muqueuse buccale : revue de la littérature**

Dirigée par Mme le Docteur Ihsène Taïhi

JURY

M. le Professeur Louis Maman	Président
Mme le Professeur Géraldine Lescaille	Assesseur
Mme le Docteur Ihsène Taïhi	Assesseur
Mme le Docteur Mathilde Jalladaud	Assesseur
Mme le Docteur Ingrid Breuskin	Invité

Remerciements

À M. le Professeur Louis Maman ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Spécialiste qualifié en Chirurgie orale ; Docteur en Sciences odontologiques ; Habilité à Diriger des Recherches ; Professeur des Universités, UFR d'Odontologie - Montrouge ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris ; Doyen de l'UFR d'Odontologie – Montrouge.

Pour me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse d'exercice. Pour vos conseils au sein de la consultation de dermatologie buccale de Charles-Foix et votre implication aussi bien à l'hôpital qu'à la Faculté. Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect.

À Mme le Professeur Géraldine Lescaille ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Spécialiste qualifiée en Chirurgie orale ; Docteur de l'Université Paris Diderot ; Habilitée à Diriger des Recherches ; Professeur des Universités, UFR d'Odontologie - Garacnière ; Praticien hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris ; Vice-Doyen de l'UFR d'Odontologie - Garacnière.

Pour me faire l'honneur de participer à ce jury de thèse, et pour l'intérêt que vous apportez à son sujet. Veuillez trouver ici le témoignage et l'expression de mon profond respect.

À Mme le Docteur Ihsène Taïhi ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Spécialiste qualifiée en Chirurgie orale ; Ancien Interne des Hôpitaux ; Docteur de l'Université Paris-Est ; Maître de Conférences des Universités, UFR d'Odontologie - Montrouge ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

Pour me faire l'honneur d'avoir accepté de diriger cette thèse. Pour votre soutien et votre disponibilité, ainsi que pour l'intérêt que vous apportez à ce sujet. Pour vos conseils qui m'ont beaucoup apporté durant ces années d'apprentissage. De ma première avulsion à l'hôpital Charles-Foix que vous avez tutorée aux vacances de chirurgie orale et de dermatologie buccale, vous avez toujours su mêler rigueur et bonne humeur. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

À Mme le Docteur Mathilde Jalladaud ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Assistant Hospitalo-Universitaire, UFR d'Odontologie - Montrouge ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Pour me faire l'honneur de participer à ce jury de thèse. Pour votre disponibilité, votre bienveillance et votre pédagogie concernant une approche clinique réfléchie et respectueuse des tissus. Pour vos conseils avisés, aussi bien théoriques que pratiques. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma reconnaissance.

À Mme le Docteur Ingrid Breuskin ; Chirurgien en Otorhinolaryngologie et en chirurgie cervico-faciale

Pour me faire l'honneur de participer à ce jury de thèse, et pour l'intérêt que vous apportez à son sujet.

Résumé et indexation en français et anglais

Résumé :

La photothérapie dynamique est une technique innovante avec un très bon recul clinique, fréquemment utilisée pour le traitement de pathologies cutanées superficielles, aussi bien en France qu'à l'international. Ce travail s'intéresse à l'utilisation de cette technique au niveau de la muqueuse buccale, notamment dans le traitement de pathologies potentiellement malignes, précancéreuses et cancéreuses. Dans cette revue de la littérature, les études cliniques retenues ont permis d'analyser différentes modalités de traitement et différents photosensibilisants. Les résultats ont été analysés en fonction de chaque pathologie et synthétisés sous forme de guide. Cette thérapeutique semble montrer des résultats prometteurs, et permettrait d'adopter une approche conservatrice peu invasive et adaptée pour le patient, sans compromettre l'efficacité de traitements ultérieurs plus classiques.

Discipline ou spécialité :

Médecine buccale

Mots clés français (fMeSH et Rameau) :

fMeSH : Tumeurs de la bouche -- thérapie ; Littérature de revue comme sujet

Rameau : Photochimiothérapie ; Muqueuse orale -- Maladies

Forme ou Genre :

fMeSH : Dissertation universitaire

Rameau : Thèses et écrits académiques

Abstract :

Photodynamic therapy is an innovative technique which possesses a good clinical hindsight and is frequently used for the treatment of superficial skin diseases, both in France and abroad. This work focuses on the use of this technique in the oral mucosa, particularly in the treatment of potentially malignant, precancerous and cancerous pathologies. In this review, the clinical studies selected were used to analyse various treatment methods and photosensitizers. For each pathology, we prepared a clinical guide. This therapy appears to show promising results, and would allow for a conservative, minimally invasive approach adapted to the patient, without compromising the effectiveness of subsequent and more conventional treatments.

Branches or specialty :

Oral Medicine

English keywords (MeSH) :

Mouth Neoplasms -- therapy ; Review Literature as Topic

Publication type (MeSH) :

Academic Dissertation

Liste des abréviations

- ADN : Acide désoxyribonucléique
- ALA : Acide 5-Aminolévulinique
- AT : Angiotensine
- CA : Chéilite Actinique
- CR : Complete Response
- DA-PDT : Daylight-Activated Photodynamic Therapy
- DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age
- EPR : Enhanced Permeability and Retention effect
- EVA : Echelle Visuelle Analogique
- FDA : Food And Drugs Administration
- HpD : HematoPorphyrin Derivative
- HPV : Papillomavirus Humain
- LDL : Lipoprotéines de basse densité
- LLLT : Low-Level Laser Therapy
- LPB : Lichen Plan Buccal
- LVP : Leucoplasie Verruqueuse Proliférative
- mTHPC : (Meta-Tetrakis(3-Hydroxyphenyl)Chlorin)
- OIN : Oral Intraepithelial Neoplasia
- OMS: Organisation Mondiale de la Santé
- PDT : Photothérapie Dynamique
- PR : Partial Response
- PS : Photo-sensibilisant
- ROS : Reactive Oxygen Species

Table des matières

INTRODUCTION	3
1 : CAS CLINIQUE	4
1.1 CAS CLINIQUE	4
2 : LA PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE	7
2.1 HISTOIRE DE LA PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE	7
2.1.1 <i>Les avancées scientifiques concernant la réaction PDT et sa compréhension</i>	7
2.1.2 <i>Les avancées scientifiques concernant la découverte des PS et leur optimisation</i>	9
2.1.3 <i>Frise chronologique récapitulative des avancées scientifiques de la PDT et des PS</i>	12
2.2 PRINCIPE ET DEFINITION DE LA REACTION PHOTODYNAMIQUE	14
2.2.1 <i>Les photo-sensibilisateurs</i>	15
2.2.2 <i>La source lumineuse</i>	17
2.2.3 <i>Les modalités de mort cellulaire</i>	19
2.2.4 <i>Les avantages de la PDT</i>	21
2.2.5 <i>Les inconvénients de la PDT</i>	22
2.2.6 <i>Exemple de mise en place d'une séance de PDT : Application en dermatologie</i>	22
3 : REVUE DE LA LITTERATURE	27
3.1 MODE D'ANALYSE DES PUBLICATIONS RETENUES	27
3.1.1 <i>Contexte de l'étude</i>	27
3.1.2 <i>Indications potentielles de la PDT au sein de la muqueuse buccale</i>	28
3.1.3 <i>Stratégie de recherche</i>	28
3.1.4 <i>Définition des descripteurs MeSH</i>	29
3.1.5 <i>Critères d'inclusion et d'exclusion</i>	30
3.1.6 <i>Équation de recherche</i>	31
3.2 RESULTATS DE LA REVUE DE LA LITTERATURE	33
3.2.1 <i>Rappel des notions de base</i>	33
3.2.2 <i>Lésions potentiellement malignes</i>	35
3.2.3 <i>Lésions pré-cancéreuses</i>	48
4 : DISCUSSION	58
CONCLUSION	70
BIBLIOGRAPHIE	71

TABLE DES FIGURES.....	75
TABLE DES TABLEAUX.....	78
ANNEXES.....	79

Introduction

La **photothérapie dynamique** (PDT) est une technique qui nécessite un **agent photosensibilisant** (PS), une **source de lumière** et de **l'oxygène**, pour induire la mort de cellules ciblées grâce à un stress oxydatif. Cette technique est utilisée dans de nombreux domaines médicaux, et notamment en dermatologie.

La PDT a été mise au point grâce aux avancées scientifiques dans le domaine de la chimie et de la physique dès le 19^e siècle, et n'a cessé d'être optimisée jusqu'à la PDT actuelle.

Elle présente plusieurs avantages, notamment le fait d'être minimalement invasive, de permettre une cicatrisation améliorée ou encore de pouvoir s'appliquer à plusieurs reprises sur le même site opératoire sans cumul de toxicité ¹.

Un des principaux effets indésirables entraîné par la PDT est une photosensibilité cutanée transitoire.

Au sein de la cavité buccale, l'abord chirurgical est actuellement privilégié lorsque des lésions cancéreuses ou pré-cancéreuses apparaissent. La PDT peut présenter une alternative intéressante et s'utiliser seule ou en complément d'autres techniques (exérèse à la lame froide, exérèse au laser CO₂, cryochirurgie ou chimiothérapie), et n'empêche pas la mise en place de traitements ultérieurs.

L'objectif de ce travail est de mettre la lumière sur les différentes applications de la PDT en **pathologie de la muqueuse buccale**, et plus spécifiquement les conditions potentiellement malignes, pré-cancéreuses et cancéreuses, à travers une revue de la littérature, et ainsi en déduire les perspectives de cette technique intéressante et les situations cliniques auxquelles elle pourrait trouver tout son intérêt, comparé à des techniques chirurgicales conventionnelles.

¹ Hopper, « Photodynamic therapy : a clinical reality in the treatment of cancer ».

1 : Cas clinique

1.1 Cas clinique

Le point de départ de ce travail part d'une réflexion autour d'un cas clinique suivi au service de médecine bucco-dentaire de l'hôpital Charles Foix, en consultation de dermatologie buccale.

Figure 1 : Leucoplasie de la face dorsale gauche de la langue, dont la découverte est fortuite



Source : Dr Taihi, Hôpital Charles-Foix, 2020.

Il s'agit d'un patient de 71 ans, se présentant en urgence à la suite d'une morsure jugale droite (égression de la 18). Le patient consomme 1,5 verre de vin par repas, un verre de whisky en week-end, a arrêté le tabac depuis 5 ans après une consommation tabagique équivalente à 60 paquets-années. Il présente un diabète de type II non équilibré, une hypertension artérielle, ainsi qu'une cardiopathie ischémique stentée en 2017, traités par Glucophage®, Daonil®, Cotriatec®, Cardensiel®, Tahor®, Plavix®, Kardégic®.

Une lésion blanche est découverte fortuitement à l'examen clinique endobuccal. Evoluant depuis 5 ans, augmentant progressivement en volume. Le patient rapporte une gêne uniquement esthétique. La plaque blanche est non détachable, de taille 3 x 1 cm, intéressant le tiers moyen de la face dorsale gauche de la langue mobile, les limites sont nettes, elle est d'épaisseur non homogène, de consistance rugueuse sans induration. La palpation est indolore (cf. figure 1).

Figure 2 : Plaques leucoplasiques similaires chez le même patient



Source : Dr Taihi, Hôpital Charles-Foix, 2020.

D'autres lésions blanches sont observées, d'épaisseur moins marquée, notamment au niveau de la commissure intermaxillaire gauche et la gencive attachée secteur 4 (cf. figure 2).

La biopsie est réalisée, les résultats anatomo-pathologiques révèlent un aspect de leucokératose (hyperorthokératose) avec hyperplasie, parfois papillomateux, d'allure verruqueuse, associée à la présence de spores sans filament en superficie. Nous notons l'absence d'infiltrat lymphocytaire dans le tissu conjonctif, pas d'argument pour une dysplasie ni pour un carcinome verruqueux. Un diagnostic de leucoplasie idiopathique est initialement posé.

Figure 3 : Visite de suivi, à 4 mois



Source : Dr Taihi, Hôpital Charles-Foix, 2020.

Lors de la visite de suivi à 4 mois, on note une augmentation de la surface et épaisseur de la lésion, notamment au niveau du site biopsié, de la commissure intermaxillaire droite, une extension des lésions au niveau gingival secteur 4 (cf. figure 3).

Le diagnostic posé est celui d'une leucoplasie verruqueuse proliférative (LVP). Il s'agit d'une lésion précancéreuse à caractère progressivement multifocal, proliférant et agressif. L'excérèse chirurgicale et la surveillance sont recommandées. Vu le risque hémorragique, la chirurgie par mucosectomie ne semblait pas être une solution thérapeutique adaptée à notre patient. Il a été question de rechercher une alternative thérapeutique aussi efficace, dans le but d'obtenir un résultat satisfaisant en respectant la balance bénéfice-risque.

Au vu du caractère récidivant de cette pathologie, l'équipe de dermatologie buccale s'est demandée si la PDT pouvait être une option thérapeutique moins invasive que la chirurgie à la lame froide ou au laser.

Les services de dermatologie des hôpitaux pratiquant la PDT, comme l'hôpital Saint Louis à Paris et l'hôpital Cochin à Paris ont été contactés en vue d'évaluer la faisabilité de cette thérapeutique pour notre patient. Les praticiens ont montré un grand scepticisme quant à la mise en place de la PDT au sein de la cavité buccale, et quant à son efficacité sur des lésions intra-orales. Ce travail naît donc de cette problématique. Les questions principales que nous nous sommes posées sont :

- Est ce que la PDT est possible d'utilisation dans les pathologies de la muqueuse buccale ?
- Quelles sont ses indications ?
- Quelle est son efficacité ?
- Quels sont les facteurs favorables à son utilisation et ses limites ?

2 : La Photothérapie Dynamique

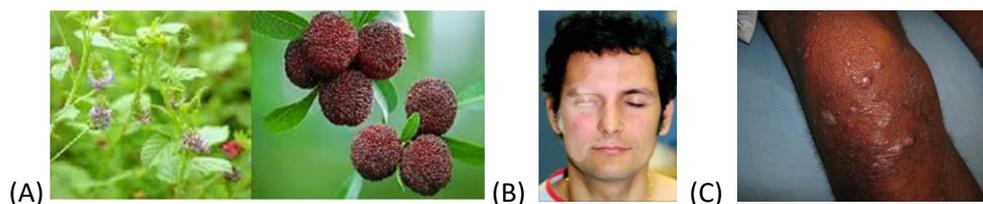
2.1 Histoire de la photothérapie dynamique

La PDT est utilisée dans de nombreux domaines médicaux : en ophtalmologie, en dermatologie, en oncologie, en hépato-gastro-entérologie et en odontologie. Elle nécessite l'association d'un **photosensibilisant** (PS), d'une source de **lumière** à une longueur d'onde donnée et la présence d'**oxygène**. Actuellement, ses indications principales sont les lésions à **caractère cancéreux**, mais plusieurs études ont également démontré **les propriétés antimicrobiennes de la PDT**.^{3 4}

2.1.1 Les avancées scientifiques concernant la réaction PDT et sa compréhension

Les premières utilisations d'une forme primitive de photothérapie remontent à l'antiquité. Les médecines des civilisations égyptiennes, grecques, chinoises ou indiennes utilisaient déjà la lumière pour ses vertues curatives.⁵ Les premiers textes médicaux de la civilisation indienne ainsi que l'hymne 23 de l'ancien Atharva Veda (texte sacré de l'hindouisme) rapportent que l'utilisation d'une plante, la *Psoralea corylifolia*, aussi connue sous le nom de *Babchi*, combinée à la lumière du soleil était considérée comme un traitement de la lèpre et du vitiligo (cf. figure 4).⁶

Figure 4 : Illustration de *Psoralea corylifolia* (A), d'un Vitiligo segmentaire du visage (B), de la lèpre sous forme lépromateuse au niveau du genou se manifestant par un épaissement diffus avec des nodules confluents (C)



Source : (A) : Fiaz, « *Psoralea Corylifolia* L: Ethnobotanical, Biological, and Chemical Aspects: A Review », 2018

(B) : Ezzedine, *Vitiligo*, 2015 (C) : White, *Leprosy in the 21st Century*, 2015

³ Konopka et Goslinski, « Photodynamic therapy in dentistry ».

⁴ Wilson et Patterson, « The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy ».

⁵ Grzybowski, Sak, et Pawlikowski, « A brief report on the history of phototherapy ».

⁶ Jarrett et Scragg, « A short history of phototherapy, vitamin D and skin disease ».

C'est à partir du **19^e siècle** que les avancées scientifiques permettent d'établir des preuves tangibles des propriétés curatives de la lumière du soleil, notamment ses vertus dans le cadre du rachitisme. Les scientifiques découvrent également les propriétés bactéricides de la lumière.

A la fin du 19^e siècle, des « sanatoriums solaires » voient le jour et ont pour but de combattre l'épidémie de tuberculose sévissant à cette époque, en associant la photothérapie et la balnéothérapie.⁷

Les pionniers de cette tendance thérapeutique sont Arnold Rikli, Oscar Bernhard et Auguste Rollier.⁸ Ils se basent en Suisse, à St Moritz ou encore à Leysin et leurs sanatoriums sont destinés à traiter la tuberculose osseuse.

La découverte des **rayons ultraviolets** et les avancées dans la **lumière artificielle** d'une part, les expériences de balnéothérapie combinée à la lumière du soleil d'autre part, contribuent à la fin du 19^e siècle au passage de l'héliothérapie (le traitement médical par exposition aux rayonnements solaires) vers la **photothérapie** à l'aide de lumière artificielle, et au développement de la photothérapie moderne.

Au **20^e siècle**, en Angleterre, on découvre par sérendipité que les rayons solaires entraînent une diminution du taux de bilirubine dans des échantillons sanguins exposés. La photothérapie est développée pour le traitement de l'hyperbilirubinémie et de l'ictère néonatal : Jerold **Lucey** publie en 1968 un essai randomisé contrôlé prouvant l'efficacité de cette technique.

Des recherches sont effectuées dans le domaine de la psychologie ainsi que de l'ophtalmologie. C'est dans ce cadre que Gerhard **Meyer-Schwickerath** étudie l'utilisation de la lumière naturelle du soleil pour traiter les troubles de la rétine, ouvrant la voie à l'application de la thérapie au laser en ophtalmologie.⁹

C'est en **dermatologie** que la photothérapie révèle son plus grand potentiel thérapeutique.

Le physicien **Niels Finsen**, qui se voit attribuer le prix Nobel en 1903, fonde le Finsen Light Institute à Copenhague en 1896. Il traite la variole à l'aide de la lumière rouge, ce qui empêche la suppuration des pustules, puis traite avec succès les effets de la **tuberculose sur la peau** par rayonnements ultraviolets, à l'aide de la torche à arc électrique au carbone.^{10 11}

Le concept de **mort cellulaire** induite par l'interaction de la lumière en association avec des produits chimiques est décrit par **Oscar Raab**, étudiant du professeur **Herman Von Tappeiner** à Munich.

⁷ Grzybowski, Sak, et Pawlikowski, « A brief report on the history of phototherapy ».

⁸ Grzybowski, Sak, et Pawlikowski.

⁹ Grzybowski, Sak, et Pawlikowski.

¹⁰ Daniell et Hill, « A history of photodynamic therapy ».

¹¹ Ackroyd et al., « The history of photodetection and photodynamic therapy ».

Il étudie le développement des protozoaires responsables du paludisme et découvre pendant un orage que l'association d'acridine et de lumière est létale pour Infusoria, une espèce de paramécie.

Il note que l'association de la lumière et de l'acridine donne de meilleurs effets que l'utilisation d'acridine seule. En poursuivant son étude, il en conclut que c'est **l'action combinée** de la lumière et de l'acridine qui induit la toxicité.

Le neurologue français **Prime**, en 1900, est le premier à rapporter l'utilisation de PS chez l'homme. Il utilise l'éosine par voie orale afin de traiter l'épilepsie, mais note l'apparition de dermatites chez les patients traités au niveau des zones cutanées exposées au soleil.

La première application médicale de l'association d'un composé fluorescent (l'éosine) et de lumière blanche est réalisée par le dermatologue **Jesionek** avec Herman Von Tappeiner, afin de traiter les **tumeurs cutanées**.

En poursuivant ses recherches, Von Tappeiner démontre la nécessité de l'oxygène dans les réactions de photosensibilisation, et en 1907 il introduit le terme « **d'action photodynamique** ». ¹²

L'altération microvasculaire induite par la PDT au sein des tissus est décrite pour la première fois par **W. M. Star** en 1963, à l'aide de l'HematoPorphyrin Derivative – (HpD). Après avoir implanté une tumeur mammaire sur des rats qu'il traite par PDT, il observe un blanchiment initial du tissu traité ainsi qu'une vasoconstriction des vaisseaux tumoraux, suivis de réponses hétérogènes selon les situations, allant de la stase complète du vaisseau à l'hémorragie, et à la formation d'agrégats plaquettaires dans les vaisseaux de grosses dimensions. ¹³

2.1.2 Les avancées scientifiques concernant la découverte des PS et leur optimisation

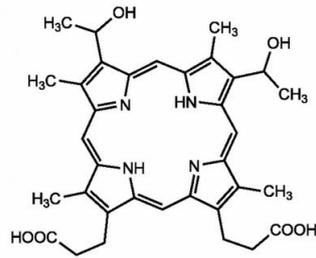
L'isolement de la porphyrine ainsi que la découverte de ses propriétés conduisent à l'avènement de la PDT comme outil thérapeutique.

L'hématoporphyrine est produite pour la première fois en 1841 par **Scherer**, ses propriétés fluorescentes sont décrites en 1867 (cf. figure 5).

¹² Ackroyd et al.

¹³ Agostinis et al., « Photodynamic therapy of cancer : an update ».

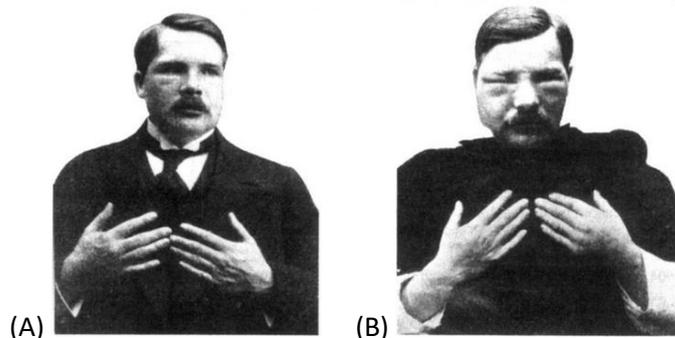
Figure 5 : Molécule d'hématoporphyrine



Source : Académie nationale de pharmacie, « Hématoporphyrine », 2016.

C'est **Hausmann**, à Vienne, qui décrit le premier les effets biologiques de l'hématoporphyrine en 1911. En effet, il décrit les effets de la lumière et de l'hématoporphyrine sur les paramécies ainsi que les photosensibilités observées chez les souris exposées à la lumière après injection d'hématoporphyrine. Peu de temps après, en 1913, l'allemand **Meyer-Betz** s'injecte 200 mg d'hématoporphyrine et remarque des douleurs et des gonflements au niveau de ses membres qui ont été exposés au soleil (cf. figure 6).

Figure 6 : Friedrich Meyer-Betz avant son expérience sur lui-même (A), puis après s'être injecté 200 mg d'hématoporphyrine et s'être exposé au soleil (B)



Source : Calzavara-Pinton, « Photodynamic therapy and fluorescence diagnosis in dermatology », 2001.

En 1924, Le français **Policard** constate que la porphyrine se situe préférentiellement dans les **tumeurs malignes** chez le rat, illuminées à l'aide de lumière ultraviolette.

En 1942, **Banzer** décrit précisément la localisation et la fluorescence des porphyrines administrées de façon exogène dans les tumeurs malignes.

En 1948, **Figge** et **Weiland** complètent ces découvertes en administrant une gamme de porphyrines (comme l'hématoporphyrine, la coproporphyrine, la protoporphyrine) à 240 souris qui présentent des tumeurs induites expérimentalement ou des tumeurs transplantées ; et à 50 souris non porteuses de tumeurs. Ils observent la localisation de porphyrine dans chaque type de tumeurs et avec chaque type

de porphyrine utilisé. Une fluorescence est observée dans les 24 à 48 heures et persiste pendant 10 à 14 jours, mais n'est pas visible dans les tissus sains (exceptés certaines structures comme les ganglions lymphatiques, les tissus fœtaux, placentaires, et les plaies en cours de cicatrisation). En 1951, **Manganiello** et **Figge** étudient l'effet de l'hématoporphyrine sur des sujets humains atteints de **tumeurs malignes de la tête et du cou**. Les premières recherches sur des sujets humains ne sont que peu concluantes car le PS utilisé nécessite d'être en concentration importante, et les patients avaient été préalablement irradiés, ce qui faussait les résultats de l'étude. Ils arrivent finalement en augmentant les doses de PS, à détecter un cancer du sein à travers une peau saine ainsi qu'un adénocarcinome colique à travers la paroi intestinale.

En 1955, **Schwartz** met au point un dérivé de l'hématoporphyrine (**HpD**), deux fois plus phototoxique que l'hématoporphyrine. **Lipson** et **Baldes**, en 1960, montrent que le HpD est plus efficace dans la détection et la sélectivité des tissus tumoraux que l'hématoporphyrine brute, en utilisant des doses beaucoup plus faibles.¹⁴

En 1978, à la suite des travaux de **Dougherty** et ses collaborateurs, on utilise le HpD comme sensibilisateur afin de traiter des **lésions cancéreuses cutanées ou sous-cutanées**, et l'on observe des réponses totales ou partielles sur 111 des 113 sites traités. Le HpD est ensuite purifié pour créer le **Photofrin**, une molécule qui a une part très importante dans l'histoire de la PDT (cf. figures 7 et 8). Elle est encore utilisée aujourd'hui, et a permis d'ouvrir la voie à plusieurs générations de produits pour gagner en ciblage et en efficacité.¹⁵ En effet, la première approbation du Photofrin dans le cadre du traitement du cancer de la vessie a été accordée en **1993** au Canada.¹⁶ En 1995, la « Food and Drugs Administration » américaine (FDA) l'autorise dans le cadre du traitement des **cancers de l'œsophage**, puis dans le cadre des **cancers du poumon**. Il est actuellement autorisé dans de nombreux pays, dans le cadre du traitement du cancer du poumon entre autres, d'abord en France, Pays-Bas, Allemagne puis dans plus de 10 pays européens.¹⁷

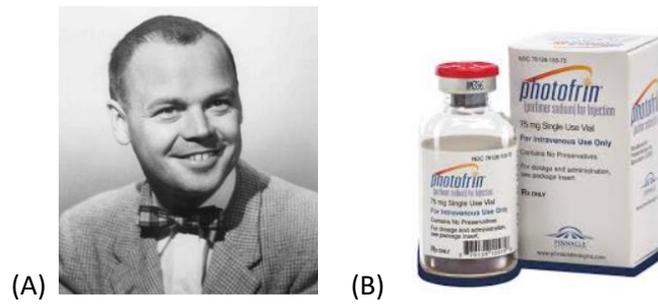
¹⁴ Ackroyd et al., « The history of photodetection and photodynamic therapy ».

¹⁵ Ackroyd et al.

¹⁶ Ackroyd et al.

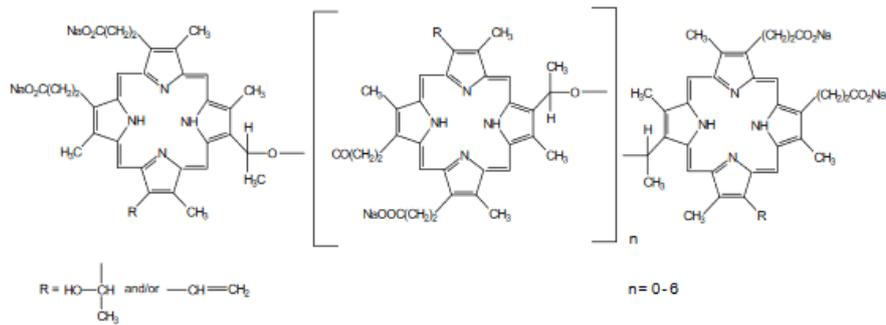
¹⁷ Usuda et al., « Photodynamic therapy (PDT) for lung cancers ».

Figure 7 : Portrait de E. Dougherty (A), Photofrin (B)



Source : Ferris, C. Dougherty, « A pioneer in the selection of caenorhabditis elegans as a model organism », 2015.

Figure 8 : Structure moléculaire du Photofrin (Porfimère sodique)



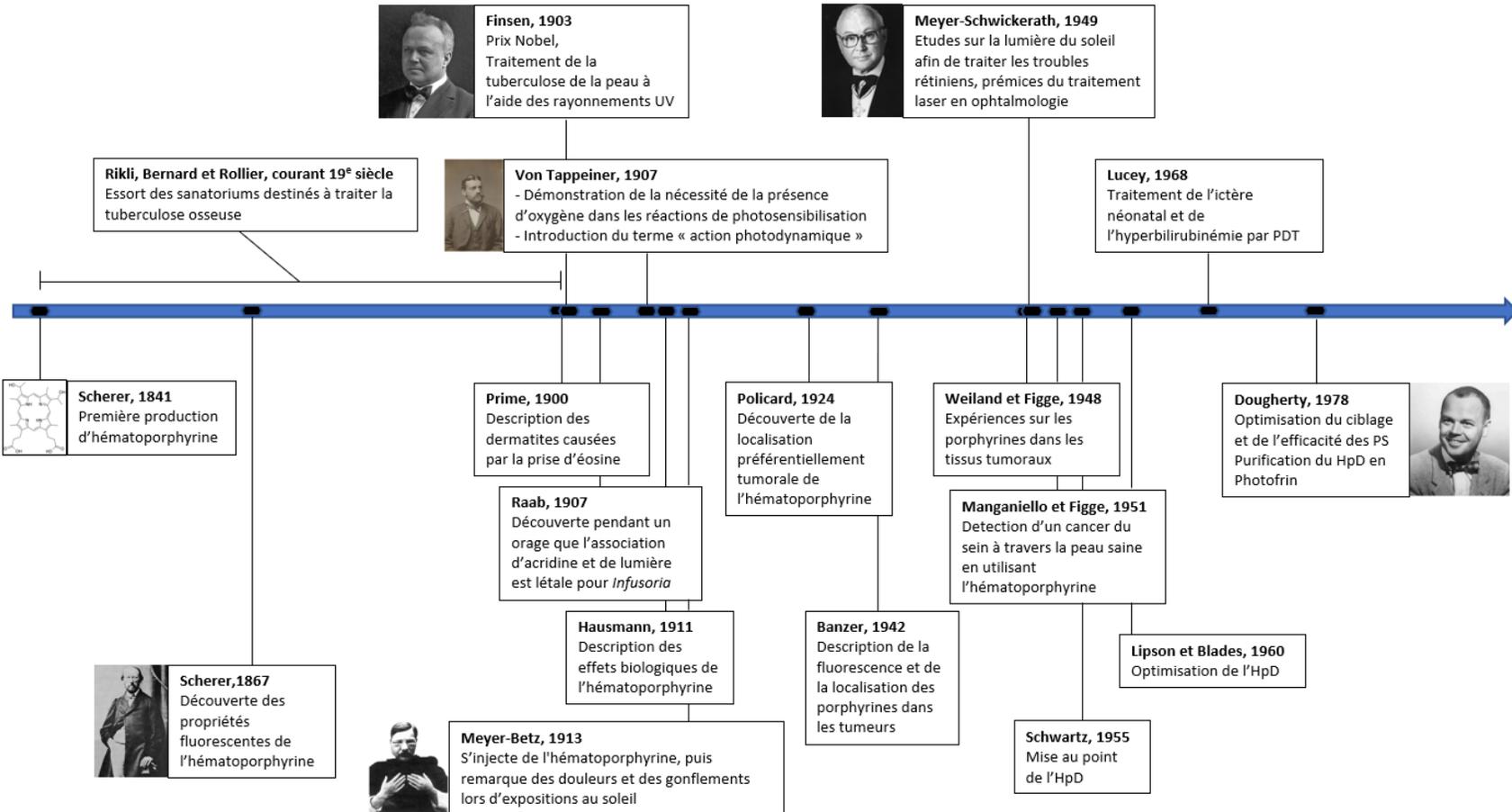
Source : Food And Drugs Administration, « Photofrin », 2020

2.1.3 Frise chronologique récapitulative des avancées scientifiques de la PDT et des PS

Figure 9 : Frise chronologique récapitulative des avancées de la PDT et des PS

Avancées scientifiques concernant la PDT

Avancées scientifiques concernant les PS



Source : Auteur, 2020.

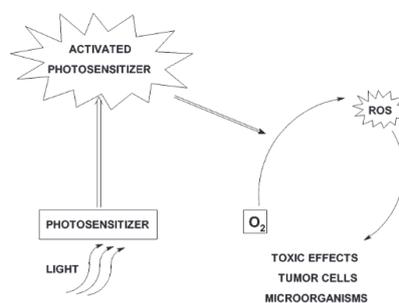
2.2 Principe et définition de la réaction photodynamique

Les trois composants essentiels de cette technique (le PS, la lumière et l'oxygène) ne sont pas toxiques de manière individuelle, mais une fois réunis ensemble, ils induisent la réaction photochimique, ce qui aboutit à la génération d'un produit hautement réactif : le **singulet d'oxygène** (cf. figure 10).

Le PS est dans un premier temps administré au patient. A la suite d'une activation par une source de lumière de longueur d'onde spécifique, il subit une transition d'un état de faible énergie à un état excité. Le PS peut ensuite se désintégrer à son état fondamental, avec une émission de fluorescence, ou peut subir une transition vers un état triplet de plus haute énergie.

Dans ce second cas de figure, l'état triplet réagit avec l'oxygène endogène pour produire un singulet d'oxygène et des radicaux libres (*reactive oxygen species, ROS*), qui provoquent une destruction rapide et sélective du **tissu ciblé**.^{18 19}

Figure 10 : Schéma de la réaction photodynamique



Source : Konopka, « Photodynamic therapy in dentistry », 2007

Les effets de la PDT découlent de trois mécanismes interdépendants : **les effets cytotoxiques** directs sur les cellules cibles, **l'altération du système vasculaire** et l'induction d'une **réaction inflammatoire locale**. Cette réaction inflammatoire participe à l'élimination des cellules mortes et à la restauration de l'homéostasie normale des tissus.

¹⁸ Konopka et Goslinski, « Photodynamic therapy in dentistry ».

¹⁹ Agostinis et al., « Photodynamic therapy of cancer : an update ».

La contribution de chaque mécanisme dépend du type et de la dose du PS choisi, de la vascularisation de la zone cible, du temps qui s'écoule entre l'application du PS et l'application de la source lumineuse, de la dose totale de la lumière apportée, de la concentration en oxygène du tissu cible et de plusieurs autres variables non totalement élucidées.²⁰

Le singulet d'oxygène a **une très courte durée de vie**, inférieure à 0,04 μ s et un rayon d'action très restreint, de l'ordre de 0,02 μ m. Les cellules concernées par l'activité microlytique directe du singulet et par les dommages microvasculaires induits vont gonfler et former un tissu nécrotique.

Ce tissu va être résorbé et l'on peut observer ensuite une réépithélialisation normale du tissu concerné, ainsi qu'un processus de guérison. La PDT n'apportant pas de chaleur, le tissu conjonctif reste en grande partie inchangé.²¹

2.2.1 Les photo-sensibilisateurs

La plupart des PS sont basés sur une structure de tétrapyrrole (composés comportant quatre cycles de pyrrole), similaire à celle de la protoporphyrine contenue dans l'hémoglobine. Le PS idéal devrait être un seul composé pur (pour permettre une analyse de contrôle de qualité), avec un coût de fabrication faible et une bonne stabilité facilitant son stockage.²² Il doit être non toxique à l'état inactif, et n'entraîner une toxicité qu'après avoir été activé par la lumière à la longueur d'onde adéquate.

Le PS peut être appliqué localement ou par voie systémique.

Il existe de nombreux autres agents photo-sensibilisants, qui s'appuient sur des structures moléculaires différentes et sont indiqués pour des **types de cancers spécifiques**. Par exemple, le **Photofrin** sera un PS de choix dans le cadre du traitement par PDT des **cancers pulmonaires**, tandis que le **Metvixia** sera préférentiellement choisi dans le traitement par PDT des **lésions cancéreuses cutanées**.

Le PS reste plus longtemps dans les cellules cancéreuses que dans les cellules normales, offrant ainsi une certaine **sélectivité tissulaire**. Dans le cadre du Photofrin, on observe des effets indésirables comme une photosensibilité cutanée, qui peut perdurer pendant 4 à 6 semaines après l'utilisation du PS.²³

Les PS les plus efficaces sont généralement des composés **hydrophobes**, qui vont se situer rapidement dans les cellules tumorales, par diffusion passive. Ces composés se retrouvent dans les structures membranaires intra-cellulaires, comme les **mitochondries** et le **réticulum endoplasmique**.

²⁰ Agostinis et al.

²¹ Hopper, « Photodynamic therapy : a clinical reality in the treatment of cancer ».

²² Agostinis et al., « Photodynamic therapy of cancer : an update ».

²³ Usuda et al., « Photodynamic therapy (PDT) for lung cancers ».

Les PS plus polaires, donc plus hydrophiles, auront tendance à être absorbés par le processus actif d'endocytose, qui est plus lent que la diffusion passive. Il faudra donc un intervalle plus long entre l'application du PS et l'application de la source lumineuse lorsque ce type de PS est utilisé.²⁴

2.2.1.1 La sélectivité tissulaire du PS

De nombreuses hypothèses ont été proposées pour expliquer les propriétés de **localisation tumorale** qui ont longtemps été observées en PDT. Ces explications incluent la présence de vaisseaux sanguins tumoraux, tortueux, typiques du processus de **néovascularisation** qui se produit lors de l'angiogenèse tumorale, conjointement avec l'**absence de drainage lymphatique dans les tumeurs**. Ces effets sont appelés « **effets de perméabilité et de rétention améliorés** » (« enhanced permeability and retention effect », **EPR**). Il a été proposé que les récepteurs des lipoprotéines de basse densité (LDL) surexprimés qui se trouvent parfois sur les cellules tumorales pourraient être importants dans la localisation tumorale, car certains des composés PS les plus efficaces se sont révélés être liés aux **LDL** parmi diverses protéines sériques.²⁵

L'augmentation de l'effet EPR fournira donc une meilleure plateforme et améliorera la distribution du médicament de 2 à 3 fois. Il existe plusieurs techniques utilisées pour augmenter l'effet EPR, notamment l'hypertension induite par l'angiotensine (AT), la modulation du système vasculaire tumoral à l'aide d'un agent vasculaire perturbateur, ou d'un inhibiteur de l'angiogenèse, ou de la PDT.²⁶ En effet, une perméabilité vasculaire accrue au sein de la tumeur est observée et peut être utile lorsqu'on combine la PDT avec un traitement médicamenteux. Par exemple, cette perméabilité facilite l'accumulation de Doxil (utilisé lors de chimiothérapies) dans la tumeur lorsqu'il est administré immédiatement après la PDT.²⁷

Dans les études actuelles de **ciblage** concernant la PDT, les PS sont attachés de manière covalente à diverses molécules qui ont une certaine affinité pour les cellules issues du **phénomène de néoplasie**, ou aux **récepteurs exprimés** sur des tumeurs spécifiques. Ces molécules appelées : véhicules de ciblage, peuvent être des anticorps monoclonaux, des fragments d'anticorps, les protéines telles que la transferrine.²⁸ Le but est de s'appuyer sur la capacité du **véhicule de ciblage** à contrôler la localisation afin que le PS puisse être choisi en fonction de ses **propriétés photochimiques** plutôt que sur ses propriétés de ciblage tumoral.

²⁴ Abrahamse et Hamblin, « New photosensitizers for photodynamic therapy ».

²⁵ Abrahamse et Hamblin.

²⁶ Kalyane et al., « Employment of enhanced permeability and retention effect (EPR) : nanoparticle-based precision tools for targeting of therapeutic and diagnostic agent in cancer ».

²⁷ Agostinis et al., « Photodynamic therapy of cancer : an update ».

²⁸ Abrahamse et Hamblin, « New photosensitizers for photodynamic therapy ».

Il existe également une application de la PDT orientée vers l'inactivation ou l'**éradication microbienne**. La structure des PS est très différente entre les médicaments anti-cancéreux et les médicaments anti-microbiens. Les PS anti-microbiens ont des charges cationiques prononcées (à la différence des PS utilisés dans le cadre du cancer qui n'ont que peu ou pas de charge globale).

Les PS anti-cancéreux ont généralement des longueurs d'onde d'absorption qui permettent une meilleure pénétration dans les tissus, à la différence des PS anti-microbiens pour lesquels cette propriété est moins importante étant donné que les infections traitées sont de nature plus superficielle.²⁹

2.2.1.2 L'altération vasculaire

L'altération de la **micro-circulation tissulaire** joue un rôle au sein des tissus traités. Les cellules endothéliales sont très sensibles à la PDT. Même en utilisant des doses sub-létales, des changements vasculaires sont observés. Dans le cadre du traitement d'une tumeur, les dommages causés à la vascularisation des tissus réduisent son apport en oxygène.³⁰

Le choix du PS et les paramètres de traitement permettent de favoriser une réponse biologique par rapport à une autre. Par exemple, le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exploite délibérément la réponse vasculaire des tissus à la suite de la PDT, tandis que dans le cadre d'autres pathologies on préférera exploiter la réponse purement cellulaire de la PDT.³¹

2.2.2 La source lumineuse

Le PS utilisé doit idéalement avoir un pic d'absorption élevé entre **600 et 800 nm** (rouge à rouge foncé, cf. figure 11) car l'absorption de photons avec des longueurs d'onde plus longues que 800 nm ne fournit pas suffisamment d'énergie pour exciter l'oxygène à son état singulet.

La région entre 600 nm et 1200 nm est appelée **fenêtre optique du tissu**, bien que la réaction photodynamique nécessite des longueurs d'onde plus courtes pour être efficace et pouvoir libérer un singulet d'oxygène, c'est-à-dire jusqu'à 800 nm (cf. tableau 1).

²⁹ Abrahamse et Hamblin.

³⁰ Agostinis et al., « Photodynamic therapy of cancer : an update ».

³¹ Wilson et Patterson, « The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy ».

Le choix de la source lumineuse est basé sur plusieurs critères, liés à l'absorption du photosensibilisant, aux caractéristiques de la maladie à traiter (taille de la lésion, emplacement, accessibilité, nature des tissus), à la taille du générateur et à son coût.

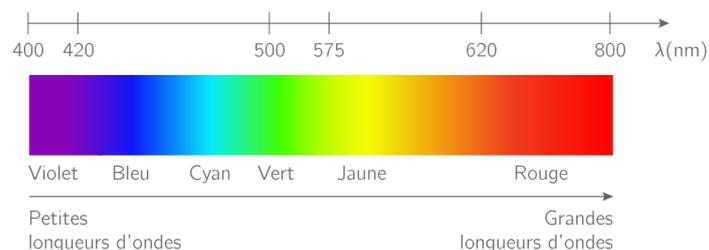
La dose totale de lumière délivrée, le temps d'exposition et le mode d'administration (simple, fractionné, métronomique) sont autant de facteurs qui vont influencer l'efficacité clinique de la réaction photodynamique.³²

Tableau 1 : Principales longueurs d'ondes utilisées en fonction des PS choisis

PS utilisé	Longueur d'onde, en nm
ALA (<i>Acide 5-aminolévulinique</i>)	417 - 630
Photolon	660
Bleu de méthylène	630 - 660
mTHPC (<i>Meta-Tetrakis(3-Hydroxyphenyl)Chlorin</i>)	652
Photofrin	630
Bleu de toluidine	630 - 660

Source : Auteur, 2020.

Figure 11 : Spectre de la lumière visible



Source : Ronan et Gringer, « Spectre de la lumière », 2018

La longueur d'onde choisie définit la profondeur maximale où les phénomènes d'apoptose et de nécrose sont amorcés. A une longueur d'onde de 700 nm, la lumière pénètre jusqu'à 15 mm, au

³² Agostinis et al., « Photodynamic therapy of cancer : an update ».

maximum, dans les tissus. Il en découle une impossibilité d'illuminer de manière uniforme une tumeur profonde.³³

Les longueurs d'onde efficaces pour les principaux PS utilisés varient de 417 à 660 nm, et sont donc de couleur rouge.

La « Low-Level Laser Therapy (LLLT) » est une thérapeutique utilisant des longueurs d'onde de l'ordre de 660 nm, mais les PS ne sont pas utilisés en amont de l'illumination. Cette technique n'est pas étudiée dans ce document.

2.2.3 Les modalités de mort cellulaire

L'importante toxicité du singulet d'oxygène conduit à la mort cellulaire par **apoptose** ou par **nécrose** (cf. figure 12).

La localisation subcellulaire du PS dans les différents organites (mitochondries, lysosomes, réticulum endoplasmique, membrane plasmique, etc.) joue un rôle majeur dans le type de mécanisme de mort cellulaire qui domine.³⁴ D'autres facteurs cruciaux permettent de déterminer le type de mort cellulaire induit par la PDT, comme le type cellulaire ou la dose de lumière appliquée. Une dose plus faible de PDT entraîne une mort cellulaire par **apoptose**, tandis que les doses plus élevées entraînent plus de **nécroses**.³⁵

2.2.3.1 Mort cellulaire par apoptose

La majeure partie des cellules visées par la PDT vont mourir par apoptose.

Dans le cadre de ce phénomène, on observe une perméabilisation de la membrane externe des **mitochondries** (cibles privilégiées de la plupart des PS) après la lésion photodynamique. Ceci est contrôlé par les gènes de la famille Bcl-2, indépendamment du facteur de transcription p53. Les PS qui s'associent aux mitochondries entraînent la libération d'activateurs de caspases, comme le cytochrome C et d'autres molécules pro-apoptotiques. On observe ensuite le phénomène classique d'apoptose avec une condensation de la chromatine, le clivage de l'ADN, le rétrécissement cellulaire et la formation de corps apoptotiques sans dégradation de la membrane plasmique.³⁶

³³ Konopka et Goslinski, « Photodynamic therapy in dentistry ».

³⁴ Abrahamse et Hamblin, « New photosensitizers for photodynamic therapy ».

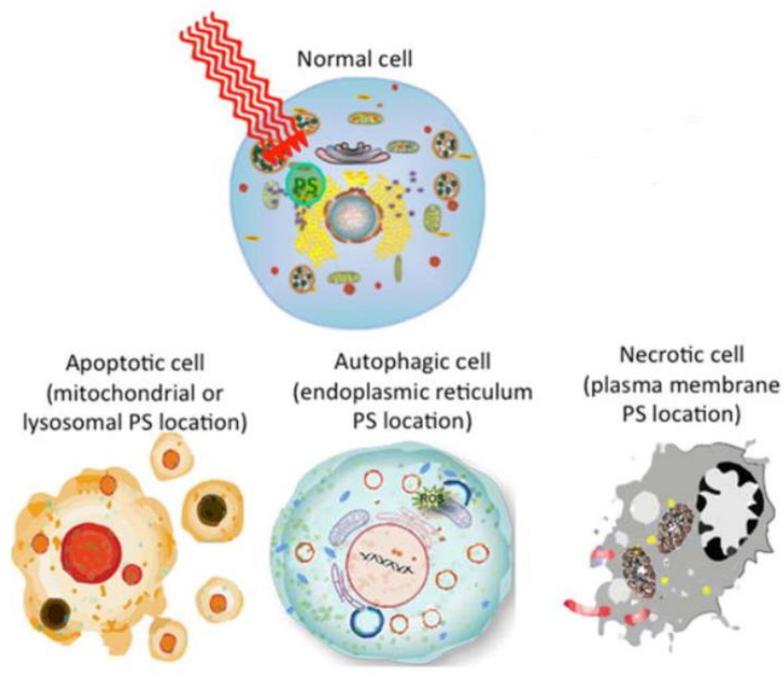
³⁵ Castano, Demidova, et Hamblin, « Mechanisms in photodynamic therapy : part two cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death ».

³⁶ Agostinis et al., « Photodynamic therapy of cancer : an update ».

Cette modalité de mort cellulaire est recherchée, par exemple, dans le traitement des gliomes. Pour favoriser cette modalité, le PS et la lumière sont délivrés à des doses très faibles sur une période très prolongée (plusieurs heures ou jours), c'est la PDT à doses métronomiques. Cela permet de diminuer les phénomènes de nécrose tissulaire afin de minimiser les dommages directs causés au cerveau sain adjacent. Cela minimise également les dommages secondaires résultants de la réponse inflammatoire à la nécrose tumorale induite par la PDT.³⁷

Certaines études indiquent que cette modalité de mort cellulaire induite par la PDT est hautement immunogène et peut stimuler l'**immunité antitumorale**.³⁸

Figure 12 : Les différentes localisations des PS et leurs effets



Source : Abrahamse et Hamblin, « New photosensitizers for photodynamic therapy », 2016.

2.2.3.2 Mort cellulaire par nécrose

Dans le cadre de la mort par **nécrose**, on observe une vacuolisation du cytoplasme, un gonflement et une dégradation de la membrane plasmique, ce qui entraîne une réaction inflammatoire (par

³⁷ Agostinis et al.

³⁸ Castano, Demidova, et Hamblin, « Mechanisms in photodynamic therapy : part two cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death ».

libération du contenu cellulaire et des molécules pro-inflammatoires) à la suite de la lésion photodynamique. On note l'absence d'activation des caspases.³⁹

Les réponses tissulaires sont très rapides et parfois détectables avant la fin du traitement. La PDT étant généralement délivrée en une seule séance, il y a peu de possibilités d'ajustement des paramètres du traitement, et les réponses peuvent être hétérogènes (entre les tissus cibles d'un même patient, entre les patients ou même au sein d'un même tissu cible sur un patient). Il est donc nécessaire d'optimiser au mieux la phase de sensibilisation, et de surveiller la réponse tissulaire, comme l'altération du flux sanguin, la présence d'une frontière nécrotique...⁴⁰

2.2.3.3 Mort cellulaire par autophagie

Cette modalité de mort cellulaire n'est que très peu citée dans les modalités de mort cellulaire induite par l'action photodynamique. Elle semble anecdotique par rapport à la nécrose et à l'apoptose, qui sont les modalités principalement recherchées.

2.2.4 Les avantages de la PDT

La PDT présente certains avantages par rapport aux traitements conventionnels comme la chirurgie, la radiothérapie ou la chimiothérapie.

La photothérapie est une technique **minimalement invasive**, pratique pour le patient, qui peut être réalisée en ambulatoire ou lors d'une hospitalisation. Elle est **sélective** pour **les cellules tumorales** et permet la préservation du tissu sain. Elle peut être utilisée dans les cas de maladies débutantes et localisées, appliquée de manière répétée sans limitation maximale de dose.

Le tissu conjonctif présent dans les tissus traités reste en grande partie inchangé car la PDT ne chauffe pas les tissus, cela ne modifie donc pas la structure du collagène ou de l'élastine. Il y a donc beaucoup moins de risques pour l'intégrité des structures sous jacentes qu'avec les techniques chirurgicales ou ayant recours aux lasers.⁴¹

Dans le cadre de tumeurs cutanées, la PDT peut être répétée plusieurs fois **sans induire de résistance**. Ceci peut être expliqué par l'absence de cible au niveau de l'ADN cellulaire par la PDT, ce qui ne donne aucune possibilité de mutation ou de sélection induite par le traitement.⁴²

³⁹ Agostinis et al., « Photodynamic therapy of cancer : an update ».

⁴⁰ Wilson et Patterson, « The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy ».

⁴¹ Hopper, « Photodynamic therapy : a clinical reality in the treatment of cancer ».

⁴² Wilson et Patterson, « The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy ».

La PDT peut être appliquée seule ou en complément des techniques conventionnelles, et se trouve être particulièrement intéressante dans les cas cliniques où les traitements standards présentent peu d'efficacité ou des effets indésirables inacceptables, comme les **affections pré-cancéreuses** ou inaccessibles par chirurgie.⁴³

Les effets indésirables induits par la PDT sont modérés, les résultats esthétiques sont satisfaisants, cette technique ne laissant que peu de cicatrices.⁴⁴

2.2.5 Les inconvénients de la PDT

L'effet indésirable majeur de la PDT survient lorsque l'on utilise un **PS systémique**. Le patient présente une **hyper-photosensibilité**, ne peut pas être exposé au soleil pendant plusieurs heures voire jours jusqu'à ce que le médicament soit éliminé.⁴⁵

Dans le cadre de l'utilisation du **Photofrin**, cette hyper-photosensibilité peut durer de 4 à 6 semaines.⁴⁶ Le Photofrin ne se retrouve plus dans les tissus 40 à 72 heures après l'injection, excepté au niveau des tumeurs, au niveau de la peau et du système réticulo-endothélial (incluant le foie et la rate), qui retiennent le Photofrin pour une période plus longue. La demi-vie du Photofrin est de 410 heures (soit approximativement 17 jours). L'effet de l'insuffisance rénale et hépatique n'a pas été étudié sur son élimination. (Source : FDA)

Pour la plupart des pathologies, un PS de courte durée de vie est indiqué.

Par ailleurs, une douleur peut survenir à la suite d'une séance de photothérapie. Des antalgiques doivent être prescrits en amont. Lorsqu'on l'utilise de manière topique, le patient peut ressentir une sensation de **brûlure** au niveau du site traité. Bien que le PS se concentre préférentiellement au niveau des tissus lésés, il est possible que survienne un gonflement, des douleurs ou des lésions cicatricielles au niveau des tissus sains avoisinants.

2.2.6 Exemple de mise en place d'une séance de PDT : Application en dermatologie

Le déroulé d'une séance de PDT va être illustré par des photos cliniques prises lors d'une séance de PDT au service de dermatologie à l'institut Gustave Roussy, Villejuif.

⁴³ Hopper, « Photodynamic therapy : a clinical reality in the treatment of cancer ».

⁴⁴ Konopka et Goslinski, « Photodynamic therapy in dentistry ».

⁴⁵ Konopka et Goslinski.

⁴⁶ Usuda et al., « Photodynamic therapy (PDT) for lung cancers ».

Contexte clinique

Patient suivi pour de nombreux carcinomes basocellulaires, épidermoïdes opérés, de multiples kératoses actiniques cutanées, au niveau du corps et de la face. Ces kératoses ont été traitées par cryothérapie, en association avec des traitements médicamenteux : Efudix© (cytotoxique local), Solaraze© (cytotoxique local), Picato© (cytotoxique local), Aldara© (immunomodulateur) et Soriatane© (rétinoïde).

Le patient présente de multiples lésions au niveau de la tête et du coup, biopsiées en juillet 2020 (cf. figure 13).

- Une lésion bourgeonnante frontale droite :

Kératose frontale droite pré-épithéliomateuse bourgeonnante dans la limite du fragment analysé.

- Une lésion érythémateuse de la tempe droite :

Carcinome épidermoïde in situ focal sur un fond de kératose actinique.

- Une lésion nodulaire de la tempe gauche :

Carcinome épidermoïde bien différencié avec un foyer suspect d'invasion.

- Une lésion ulcérée frontale gauche :

Carcinome épidermoïde in situ avec un foyer suspect d'invasion.

En août 2020, les exérèses des carcinomes épidermoïdes sont réalisées. L'exérèse de la lésion frontale gauche est incomplète. Une surveillance dermatologique rapprochée est mise en place. Deux séances de PDT sont programmées pour les lésions superficielles kératosiques des lésions temporales, des joues et de l'arête nasale.

Figure 13 : Lésion superficielle kératosique au niveau de la tempe droite, chez le patient recevant une séance de PDT



Source : Auteur, 2020.

Le déroulé d'une séance de PDT se fait en deux étapes :

1. **Préparation des lésions et d'application du PS**
2. **Application d'une source lumineuse**

Un intervalle de 3 heures est nécessaire entre les deux étapes pour potentialiser l'action du PS.

1. Préparation des lésions et d'application du PS

Dans un premier temps, un léger curetage des lésions est réalisé afin que la zone traitée ne soit pas trop épaisse (cf. figure 14). Ce curetage doux est réalisé à l'aide d'un abaisse langue en bois.

Figure 14 : Curetage doux de la lésion kératosique au niveau de la tempe droite à l'aide de l'abaisse langue, afin de limiter son épaisseur



Source : Auteur, 2020.

Le PS utilisé par l'équipe de dermatologie de l'institut Gustave Roussy est le **Metvixia**[®] du laboratoire Galderma. Il est appliqué sur les zones à traiter, préalablement nettoyées à l'aide de sérum physiologique. L'opérateur répartit une couche de PS de 1 à 2 mm d'épaisseur sur toute la lésion, et dans un rayon de 5 à 10 mm de peau saine autour de la lésion. Un pansement primaire en film transparent Tegaderm[™] est appliqué sur la lésion, puis un pansement occlusif est ensuite mis en place (cf. figure 15).

Figure 15 : Mise en place du PS Metvixia® sur la lésion préalablement rincée au sérum physiologique, puis un pansement occlusif est appliqué sur la zone traitée



Source : Auteur, 2020.

2. Application d'une source lumineuse

Le patient est invité à revenir trois heures plus tard, pour la deuxième phase, dans une pièce fermée, à l'abri de la lumière (cf. figure 16).

Le pansement occlusif est retiré, la lésion est nettoyée au sérum physiologique. L'opérateur place la source lumineuse en regard des lésions à traiter à environ 10 cm de distance. Le patient ainsi que l'opérateur doivent porter des lunettes de protection. L'illumination dure 8 minutes par groupe de lésions proches. L'illumination peut être fractionnée si le patient le souhaite. Un brumisateurs d'eau est mis à disposition des patients si la sensation de brûlure est trop intense pendant la séance de PDT.

Figure 16 : Illumination des lésions dans une pièce isolée



Source : Auteur, 2020.

3 : Revue de la littérature

3.1 Mode d'analyse des publications retenues

3.1.1 Contexte de l'étude

Comme nous l'avons vu précédemment, de nombreuses spécialités médicales utilisent la réaction photodynamique pour soigner des affections variées, tumorales ou non tumorales. Dans un premier temps, la PDT a été utilisée pour traiter les cancers pulmonaires, digestifs et urologiques. Dans un second temps, elle a été utilisée en ophtalmologie pour traiter la DMLA avec succès.

L'évolution de la PDT dans de nouvelles disciplines comme l'ophtalmologie est due à la mise au point de molécules ne visant plus à détruire des cellules tumorales, mais plutôt à altérer la vascularisation. De nouvelles applications continuent d'être explorées, et cette technique est maintenant utilisée en dermatologie, gynécologie, neurochirurgie, oto-rhino-laryngologie.⁴⁷

La PDT profite également de l'avancée des logiciels informatiques, qui permettent de calculer les doses optimales de lumière à délivrer, ainsi que de l'amélioration des sondes de mesure optique de la lumière et de température. De plus, il est possible d'accéder aux zones à traiter, difficiles d'accès, par endoscopie ou en percutané.

Actuellement, la PDT présente un intérêt dans de nombreux domaines, et plus précisément en :

- **Pneumologie** : Traitement du cancer du poumon. Le PS utilisé est le Photofrin ou le Laserphyrin (NPe6) injecté par voie intraveineuse. L'équipe d'Usuda, en 2006, dans le cadre de cancers bronchiques obstructifs et précoces, applique la lumière à l'aide d'une fibre optique, à travers un bronchoscope, en utilisant comme PS le Photofrin.⁴⁸

La PDT est envisageable à différents stades du cancer du poumon : en préopératoire, aux stades précoces ou plus avancés, localisés, périphériques ou dans le cadre de cancers avancés avec obstruction des voies respiratoires.⁴⁹

- **Gastroentérologie** : Traitement du cancer de l'œsophage et des dysplasies œsophagiennes de Barrett, du cholangiocarcinome (cancer des voies biliaires), ainsi que du cancer du pancréas, en percutané, lorsque les structures vitales proches ne permettent pas un accès par chirurgie.

⁴⁷ Ficheux, « Principes et applications thérapeutiques de la photothérapie dynamique ».

⁴⁸ Wilson et Patterson, « The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy ».

⁴⁹ Usuda et al., « Photodynamic therapy (PDT) for lung cancers ».

Le PS est le Foscan, administré de manière systémique.⁵⁰

- **Urologie** : L'équipe de Nseyo, dans le cadre du cancer superficiel réfractaire de la **vessie**, utilise dès 1998 un apport de lumière trans-urétral pour éclairer toute la paroi vésicale en association avec le PS Photofrin.⁵¹ Traitement du cancer de la **prostate**, dans le cadre de lésions de petites tailles ou lorsque le traitement par radiothérapie de première intention a échoué.
- **Ophthalmologie** : Traitement de la DMLA traitée par le PS Verteporfin.
- **Dermatologie** : Traitement des **kératoses** actiniques fines du visage et du cuir chevelu, du **carcinome basocellulaire** superficiel non récidivant, du **carcinome intra-épidermique** (maladie de Bowen). Les lésions doivent être confirmées par biopsie et le contrôle de la guérison doit être réalisé.⁵²

3.1.2 Indications potentielles de la PDT au sein de la muqueuse buccale

Vue les nombreuses applications de la PDT en médecine, et plus particulièrement en dermatologie, nous pouvons légitimement nous poser la question de ses possibles applications en pathologie de la muqueuse buccale, et plus spécifiquement, les lésions potentiellement malignes, précancéreuses et cancéreuses. Comme nous l'avons vu précédemment, la PDT envisageable au niveau de la sphère buccale (à l'aide d'un PS topique) présente un effet limité à **15mm** de profondeur, et donc se limite aux tissus muqueux superficiels.

3.1.3 Stratégie de recherche

L'objectif de cette revue de la littérature est d'évaluer l'efficacité actuellement décrite de la PDT dans le traitement des pathologies de la muqueuse buccale, et plus particulièrement les lésions potentiellement malignes, précancéreuses et cancéreuses. Ceci nous permettra de mettre en lumière les avantages de cette technique comparée aux techniques chirurgicales conventionnelles, discuter les résultats et les difficultés rencontrées quant à la mise en place de ce traitement au niveau de la sphère oro-faciale, notamment en France où les applications restent assez limitées dans la cavité buccale.

⁵⁰ Ficheux, « Principes et applications thérapeutiques de la photothérapie dynamique ».

⁵¹ Wilson et Patterson, « The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy ».

⁵² Basset-Seguin, « Revue panoramique de la pdt principe, photo-sensibilisateurs, sources de lumières et indications validées en dermatologie ».

Les données et les résultats exposés se basent sur l'analyse d'articles scientifiques de la base de données MEDLINE, recherchés via le moteur Pubmed. Le logiciel Zotero, gestionnaire de références bibliographiques, a été utilisé afin de regrouper et organiser les articles sélectionnés.

Des recherches complémentaires sur le site Researchgate.net ont été effectuées.

3.1.4 Définition des descripteurs MeSH

Les définitions des descripteurs Mesh utilisés dans les équations de recherche ont pour source le site www.hetop.eu.

- **Phototherapy [MeSH Terms]** : Treatment of disease by exposure to light, especially by variously concentrated light rays or specific wavelengths.
- **Photochemotherapy [MeSH Terms]**: Therapy using oral or topical photosensitizing agents with subsequent exposure to light.
- **Lichen Planus, oral [MeSH Terms]** : Oral lesions accompanying cutaneous lichen planus or often occurring alone. The buccal mucosa, lips, gingivae, floor of the mouth, and palate are usually affected (in a descending order of frequency). Typically, oral lesions consist of radiating white or gray, velvety, threadlike lines, arranged in a reticular pattern, at the intersection of which there may be minute, white, elevated dots or streaks.
- **Pemphigus [MeSH Terms]** : Group of chronic blistering diseases characterized histologically by acantholysis and blister formation within the epidermis.
- **Leukoplakia, oral [MeSH Terms]** : A white patch seen on the oral mucosa. It is considered a premalignant condition and is often tobacco-induced. When evidence of Epstein-Barr virus is present, the condition is called hairy leukoplakia.
- **Erythroplasia [MeSH Terms]** : A condition of the mucous membrane characterized by erythematous papular lesions.
- **Cheilitis [MeSH Terms]** : Inflammation of the lips. It is of various etiologies and degrees of pathology.
- **Oral submucous fibrosis [MeSH Terms]** : irreversible fibrosis of the submucosal tissue of the mouth.
- **Carcinoma in situ [MeSH Terms]** : A lesion with cytological characteristics associated with invasive carcinoma but the tumor cells are confined to the epithelium of origin, without invasion of the basement membrane.
- **Mouth neoplasms [MeSH Terms]** : Tumors or cancer of the mouth.

- **Carcinoma squamous cell [MeSH Terms]** : A carcinoma derived from stratified squamous epithelial cells. It may also occur in sites where glandular or columnar epithelium is normally present.
- **Carcinoma verrucous [MeSH Terms]** : A variant of well-differentiated epidermoid carcinoma that is most common in the oral cavity, but also occurs in the larynx, nasal cavity, esophagus, penis, anorectal region, vulva, vagina, uterine cervix, and skin, especially on the sole of the foot. Most intraoral cases occur in elderly male abusers of smokeless tobacco. The treatment is surgical resection. Radiotherapy is not indicated, as up to 30% treated with radiation become highly aggressive within six months.
- **Mouth mucosa [MeSH Terms]** : Lining of the oral cavity, including mucosa on the gums ; the palate; the lip; the cheek; floor of the mouth; and other structures. The mucosa is generally a nonkeratinized stratified squamous epithelium covering muscle, bone, or glands but can show varying degree of keratinization at specific locations.
- **Lupus erythematosus, discoid [MeSH Terms]** : A chronic form of cutaneous lupus erythematosus in which the skin lesions mimic those of the systemic form but in which systemic signs are rare. It is characterized by the presence of discoid skin plaques showing varying degrees of edema, erythema, scaliness, follicular plugging, and skin atrophy. Lesions are surrounded by an elevated erythematous border. The condition typically involves the face and scalp, but widespread dissemination may occur.

3.1.5 Critères d'inclusion et d'exclusion

Tableau 2 : Critères d'inclusion et d'exclusion

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none"> - Études menées chez l'homme - Études randomisées - Études comparatives - Prospectives ou rétrospectives - Études traitant de PDT conventionnelle dans la cavité buccale, avec utilisation de PS, en rapport avec le traitement de lésions de la sphère orale. 	<ul style="list-style-type: none"> - Études <i>in vitro</i> - Études sur animal ou sur cadavre - Études rédigées dans une langue autre que le français ou l'anglais - Études ne traitant pas de PDT dans la cavité buccale, ou utilisant uniquement la photobiomodulation (PBM) ou Low Laser Therapy (LLT)

	<ul style="list-style-type: none"> - Études s'intéressant uniquement aux propriétés bactéricides de la PDT - Études s'intéressant au traitement de lésions hors sphère orale (ex : Maladie de Bowen) - Revues de la littérature
--	--

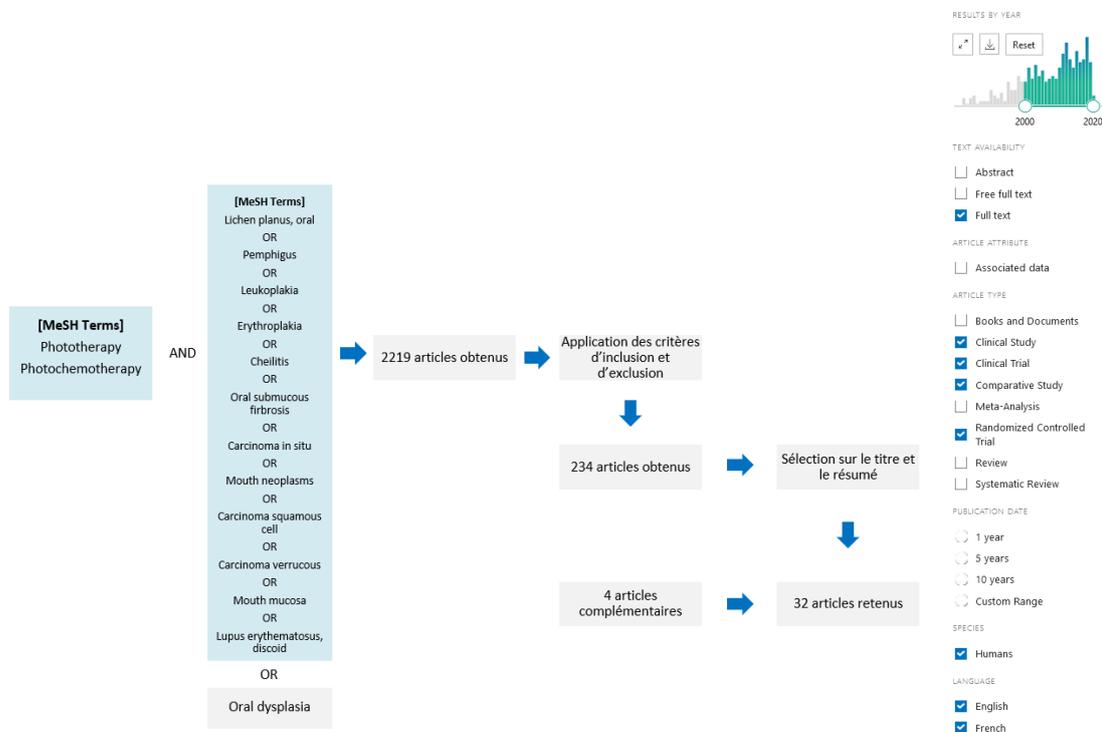
Source : Auteur, 2020.

3.1.6 Équation de recherche

L'équation de recherche utilisée sur le site Pubmed est la suivante (cf. figure 17) :

(phototherapy[MeSH Terms] OR (photochemotherapy[MeSH Terms])) AND ((lichen planus, oral OR pemphigus OR leukoplakia, oral OR erythroplasia OR cheilitis OR oral submucous fibrosis OR carcinoma in situ OR mouth neoplasms OR carcinoma squamous cell OR carcinoma verrucous OR mouth mucosa OR lupus erythematosus, discoid[MeSH Terms]) OR (oral dysplasia)).

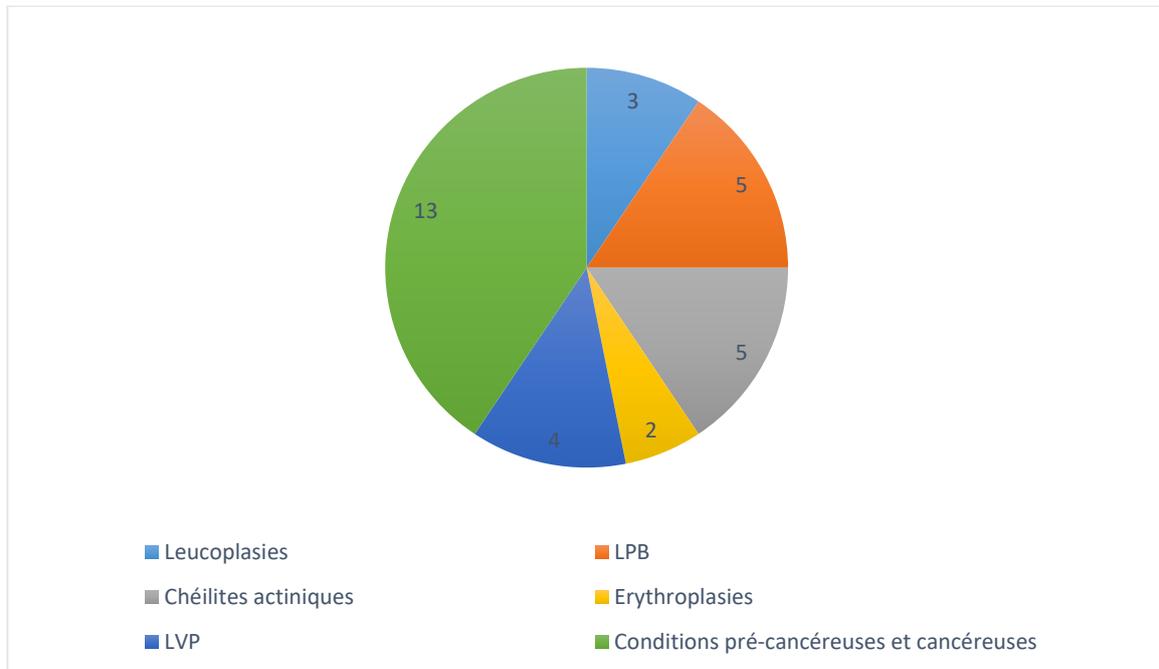
Figure 17 : Flowchart, avec illustration des filtres Pubmed utilisés pour moduler l'équation de recherche



Source : Auteur, 2020.

À partir de cette équation de recherche, et en s'appuyant sur les termes Mesh définis, les critères d'inclusion et d'exclusion sus-cités, et la sélection manuelle à partir des résumés/titres des articles, nous avons retenu 32 articles pour cette analyse. Ces derniers ont été répartis selon la pathologie traitée par PDT en 6 groupes (cf. figure 18) :

Figure 18 : Répartition des articles sélectionnés selon l'équation de recherche



Source : Auteur, 2020.

3 articles concernent le traitement des **leucoplasies orales** par PDT (cf. annexe 1), 5 articles traitent du **LPB érosif** ou atrophique (cf. annexe 2), 5 articles concernent les **chéilites actiniques (CA)** (cf. annexe 3), 2 articles traitant des **érythroplasies** (cf. annexe 4), 4 articles traitant de la **LVP** (cf. annexe 5) et 13 articles traitant des lésions à caractère **pré-cancéreux** ou **cancéreux** (cf. annexe 6). Cette équation de recherche n'a pas permis de sélectionner d'articles pertinents traitant du traitement par PDT du lupus érythémateux discoïde, du pemphigus, ou d'autres lésions potentiellement malignes de la muqueuse orale.

Nous allons donc définir ces pathologies et présenter les articles correspondants dans un tableau détaillé.

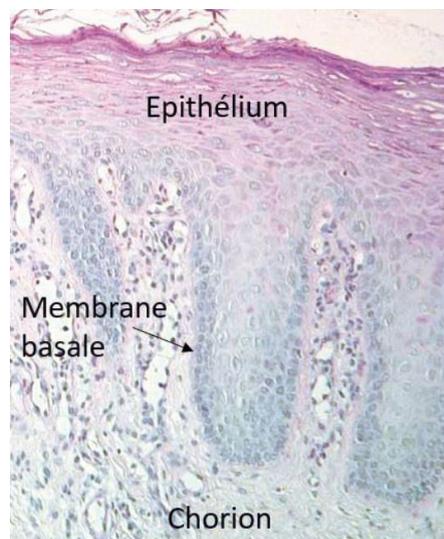
3.2 Résultats de la revue de la littérature

3.2.1 Rappel des notions de base

3.2.1.1 Histologie de la muqueuse orale saine

La muqueuse buccale est composée d'un épithélium malpighien reposant sur le tissu conjonctif, appelé chorion. La membrane basale sépare l'épithélium du chorion sous jacent. La base de l'épithélium présente des reliefs avec des crêtes épithéliales entourant les papilles conjonctives (cf. figure 19).⁵³

Figure 19 : Structure de la muqueuse buccale



Source : Ejeil, « La muqueuse buccale et ses altérations physiopathologiques », 2018

3.2.1.1 Dysplasie épithéliale de la muqueuse orale

La **dysplasie épithéliale** ou (Oral Intraepithelial Neoplasia, OIN), est définie comme étant un trouble de la différenciation cellulaire ne dépassant pas la membrane basale. Les cellules concernées peuvent subir plusieurs altérations, comme une augmentation du rapport nucléocytoplasmique, une augmentation de la taille des nucléoles, un hyperchromatisme et un pléomorphisme nucléaire, ainsi qu'une augmentation anormale du nombre de mitoses. D'un point de vue architectural, le tissu subit également des altérations comme une stratification irrégulière, une perturbation de la polarité nucléaire, des crêtes épithéliales en « goutte », une hyperplasie des cellules de la couche basale, une

⁵³ Szpirglas et Ben Slama, « Lésions blanches ».

perte d'adhérence intercellulaire, ainsi qu'une kératinisation des cellules dans les couches intermédiaires.

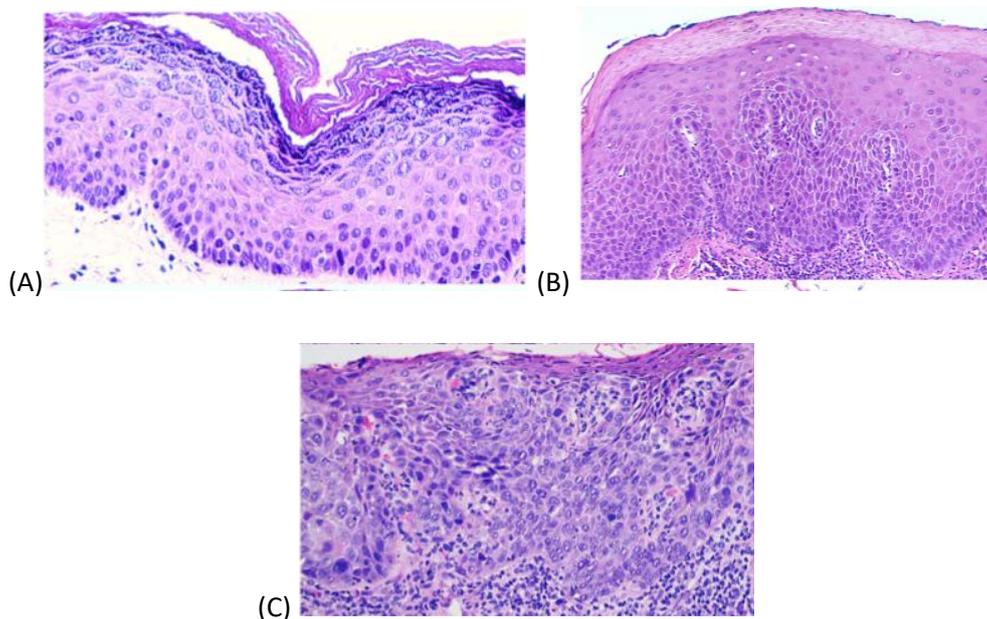
Selon l'OMS (en 2017), trois degrés de dysplasies peuvent être décrits par rapport à l'intensité et à la topographie de ces altérations (cf. figure 20).

- La dysplasie **légère** concerne des altérations qui sont localisées au niveau des couches basales de l'épithélium,
- La dysplasie **moyenne** concerne des altérations qui s'étendent jusqu'à la partie médiane de l'épithélium, au niveau de la couche épineuse.
- La dysplasie **sévère** qui touche l'épithélium sur toute sa hauteur, au-delà du tiers médian.⁵⁴

Le carcinome in situ est synonyme de dysplasie sévère selon ce système de gradation.⁵⁵

La PDT, sélective des cellules tumorales et permettant la préservation du tissu sain, peut être un traitement envisagé pour traiter ces dysplasies légères à sévères si leur épaisseur n'est pas trop importante.

Figure 20 : Coupes histologiques présentant une dysplasie légère (A), une dysplasie moyenne (B), une dysplasie sévère, équivalent au carcinome in situ (C)



⁵⁴ Szpirglas et Ben Slama, « Lésions précancéreuses ».

⁵⁵ Müller, « Oral epithelial dysplasia, atypical verrucous lesions and oral potentially malignant disorders : focus on histopathology ».

Source : Müller, « Oral epithelial dysplasia, atypical verrucous lesions and oral potentially malignant disorders », 2018.

3.2.2 Lésions potentiellement malignes

Les lésions potentiellement malignes de la muqueuse buccale sont définies d'après l'OMS comme des « altérations tissulaires au sein desquelles le cancer apparaît plus souvent que dans le tissu normal homologue ».

Elles sont à différencier de **l'état précancéreux** qui correspond à un état général associé à une augmentation significative du risque de développer un cancer.

Le carcinome épidermoïde, qui correspond à la grande majorité des cas de cancers de la cavité buccale (90 %) survient principalement sur une muqueuse apparemment saine, excepté dans 17% des cas où il est précédé par des lésions chroniques comme certaines lésions blanches de la muqueuse orale, comme les leucoplasies ou lichens plans, sur lesquelles peuvent apparaître des dysplasies.⁵⁶

Nous allons décrire les entités qui nous intéressent dans cette revue de la littérature en analysant les résultats des études sélectionnées concernant le traitement par PDT de ces lésions.

3.2.2.1 Leucoplasie

La **leucoplasie** est une entité clinique qui correspond à une lésion blanche qui ne se détache pas au grattage. Histologiquement, elle est caractérisée par des anomalies quantitatives de la production de kératine, appelées : hyperparakératose ou orthokératose, touchant la couche cornée de l'épithélium, associés ou non à une hyperacanthose.⁵⁷ Le chorion sous-jacent peut être le siège de remaniements inflammatoires (cf. figure 21).

La leucoplasie est un signe clinique commun à de nombreuses affections, d'étiologies et de symptomatologies différentes. Les kératoses réactionnelles exogènes sont en rapport avec une irritation de la muqueuse induite par des substances ou facteurs extérieurs à l'organisme. La fumée de cigarette ou de pipe, les frottements répétés, l'exposition répétée à la lumière ou à la chaleur sont autant de facteurs extérieurs qui peuvent induire une kératose. Il existe également des kératoses réactionnelles endogènes, d'origine infectieuse, symptomatiques, ainsi que des affections dermatologiques acquises, congénitales ou héréditaires, ou encore idiopathiques.

⁵⁶ Szpirglas et Ben Slama, « Lésions précancéreuses ».

⁵⁷ Szpirglas et Ben Slama, « Lésions blanches ».

Le pronostic de ces lésions est également différent, certaines comportent un risque plus élevé **d'évolution vers la malignité**. La présence éventuelle **d'altérations dysplasiques** doit être systématiquement recherchée.⁵⁸

La leucoplasie peut régresser, s'étendre, subir une modification de son aspect d'homogène à inhomogène et peut dégénérer en processus malin. Elle nécessite donc une **surveillance clinique** et histologique sur le long terme.⁵⁹

Les leucoplasies présentent un risque de transformation maligne qui varie de 2 à 5 % selon les études récentes.⁶⁰ Concernant leur **traitement**, une recherche des facteurs étiologiques doit être réalisée en première intention. Une surveillance régulière doit être mise en place face à une leucoplasie d'aspect homogène et une biopsie et/ou exérèse doit être réalisée face à une lésion d'aspect inhomogène.

Le traitement chirurgical est recommandé pour rechercher une dysplasie épithéliale modérée ou sévère. La décision d'exérèse doit prendre en compte d'autres facteurs tels que la localisation, la taille et, dans le cas des fumeurs, l'engagement du patient dans l'arrêt du tabac.⁶¹

⁵⁸ Kuffer et al., « Lésions blanches kératosiques ».

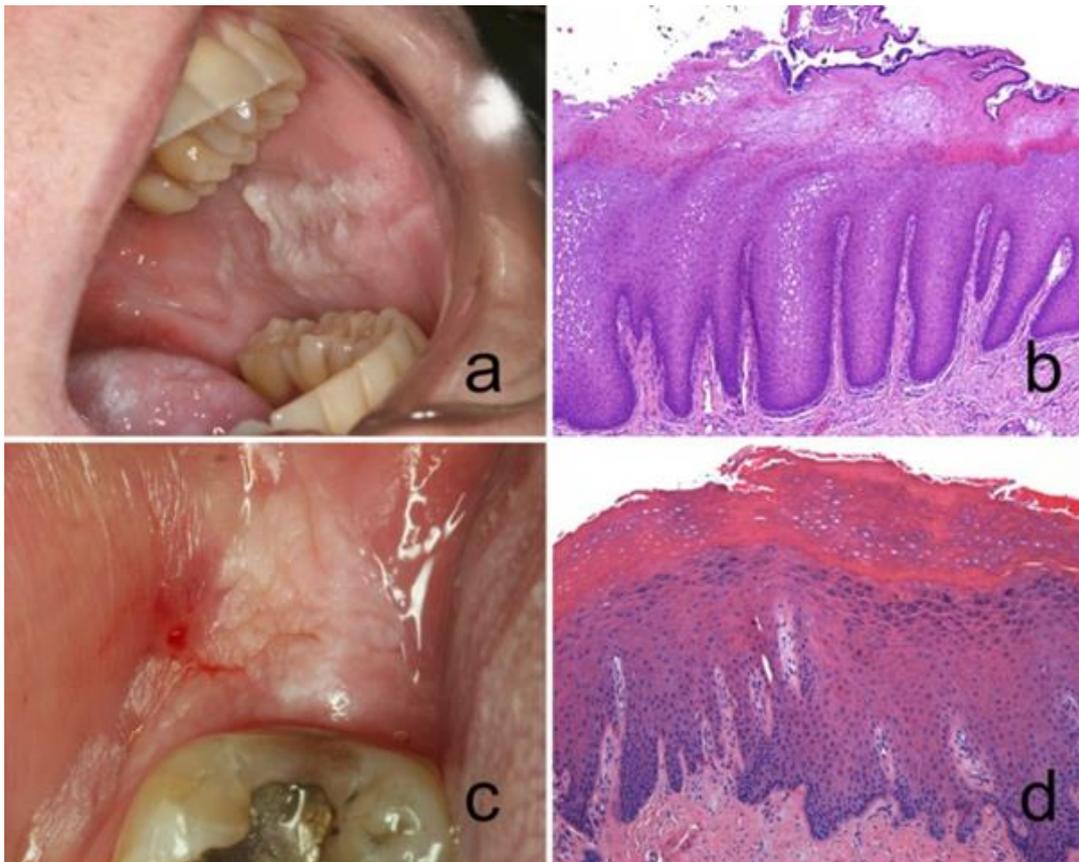
⁵⁹ Szpirglas et Ben Slama, « Lésions précancéreuses ».

⁶⁰ Müller, « Oral epithelial dysplasia, atypical verrucous lesions and oral potentially malignant disorders: focus on histopathology ».

⁶¹ Ribeiro et al., « A review of the nonsurgical treatment of oral leukoplakia ».

Figure 21 : lésions blanches, photographies cliniques et coupes histologiques associées

- (A) : Image clinique de lésion blanche de la muqueuse jugale gauche, origine traumatique (morsure).
- (B) : Coupe histologique au grossissement 100X. L'épithélium est acanthosique (épaississement pathologique de la couche de Malpighi), on note une hyperparakératose marquée.
- (C) : Image clinique de plaque kératosique au niveau de la zone rétro-molaire droite, qui contraste avec les plaques kératosiques mal définies et plus diffuses dans le cadre d'une LVP.
- (D) : Coupe histologique au grossissement 100X. On visualise une hyper-orthokératose, une hypergranulose et une acanthose marquées. Il y a une absence d'inflammation au niveau de l'épithélium.



Source : Müller, « Frictional keratosis, contact keratosis and smokeless tobacco keratosis : features of reactive white lesions of the oral mucosa », 2019

Sur les 3 articles retenus concernant le traitement des **leucoplasies orales** par PDT, 2 ont été réalisés en Pologne, 1 aux Etats-Unis, sur des périodes allant de 2011 à 2014, avec un total de 94 patients concernés par un traitement par PDT, et 37 patients inclus dans un groupe contrôle, traités par cryothérapie (cf. annexe 1).

Les PS utilisés ont été **l'ALA** (2 études) à des longueurs d'onde de 585nm jusqu'à 635 nm, ainsi que le **Photolon** (1 étude) à une longueur d'onde de 660 nm. La dose totale délivrée varie de 8 à 100 J / cm², la densité de puissance n'a pas été renseignée.

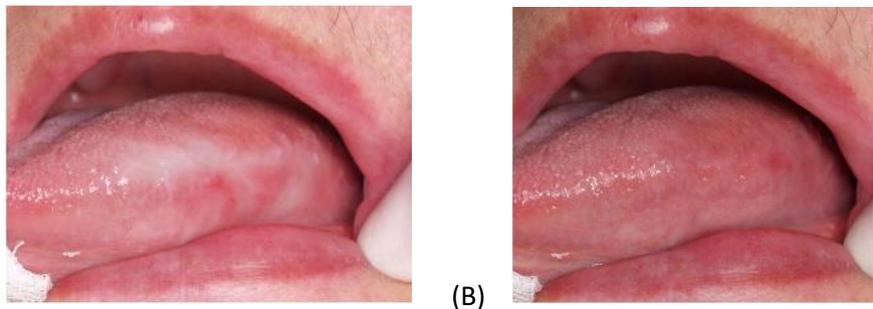
La durée de l'illumination, renseignée que dans une seule étude, est de 15mn.

Le suivi des patients varie de 4 à 34 mois.

Le traitement de la leucoplasie par PDT donne une réponse partielle ou totale qui varie de **72,9 % à 94 %** selon les études (cf. figures 22 et 23). Certains sites traités n'ont pas montré d'amélioration significative suite au traitement, les taux de récurrence ou d'échecs variant de 6 % à 27,1 %.

Dans l'étude de Kawczyk-Krupka et al.⁶² le groupe contrôle, traité par cryothérapie, présente un taux de réponse clinique de 89,2 %, qui était légèrement meilleur que la PDT.

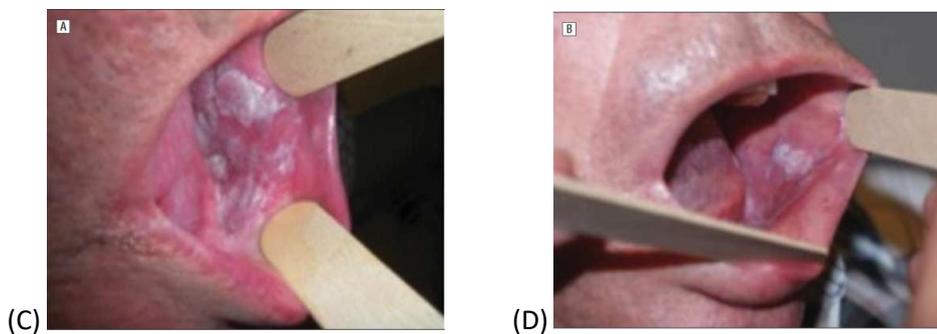
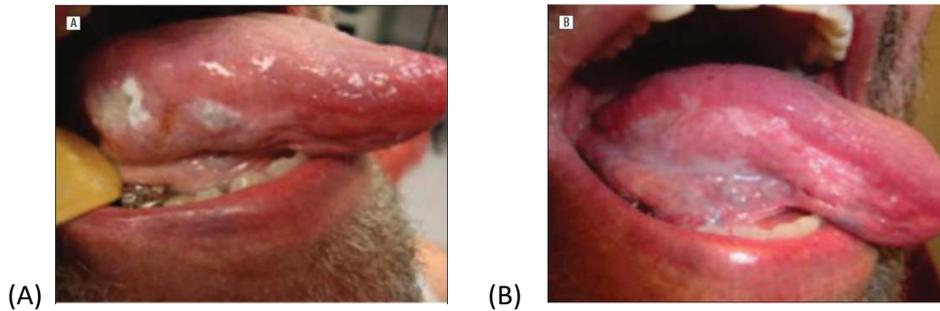
Figure 22 : Leucoplasie linguale chez une femme non fumeuse de 72 ans, avant PDT (A) puis après PDT (B) en utilisant comme PS le Photolon, réponse positive au traitement par PDT



Source : Pietruska et al., « Clinical evaluation of photodynamic therapy efficacy in the treatment of oral leukoplakia », 2014

⁶² Kawczyk-Krupka et al., « Comparison of cryotherapy and photodynamic therapy in treatment of oral leukoplakia ».

Figure 23 : Leucoplasie linguale chez un homme de 61 ans, avant PDT (A) puis après PDT (B) en utilisant comme PS l'ALA. Réponse positive au traitement par PDT.



Source : Shafirstein et al., « Using 5-amino levulinic acid and pulsed dye laser for photodynamic treatment of oral leukoplakia », 2011

3.2.2.2 Lichen plan buccal

Le **lichen plan buccal (LPB)** est une maladie inflammatoire chronique pouvant atteindre les muqueuses malpighiennes (muqueuse buccale principalement, également génitale et anale), ainsi que la peau et les phanères (poils, cheveux, ongles). Son étiologie n'est pas précisément connue, mais son apparition serait due à un mécanisme à médiation immunologique cellulaire (CD8+).

Toute la cavité buccale peut être atteinte, avec une prédominance d'atteinte des faces internes des joues et des replis vestibulaires. Les lésions sont presque toujours symétriques et évoluent par poussées successives. Le LPB se reproduit facilement sur le site d'un traumatisme, c'est le phénomène de Koebner.

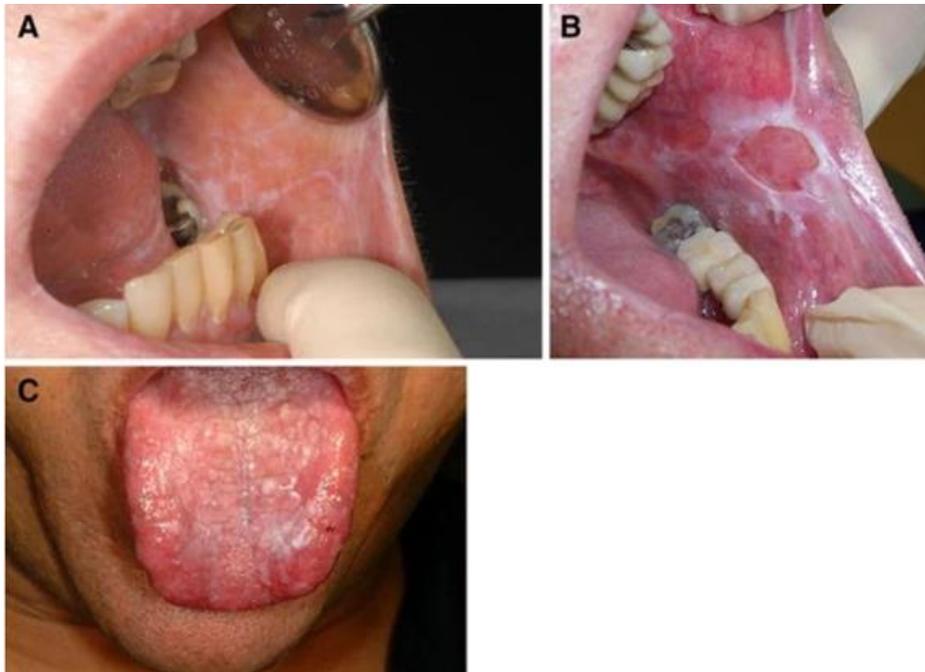
Il se présente sous plusieurs formes cliniques : hyperkératosique (et verruqueuse dans le cadre du phénomène de Koebner), érythémateuse, bulleuse, érosive, atrophique, pigmentaire (cf. figure 24).

Figure 24 : Illustration de profils cliniques des LPB

(A) : LPB réticulé au niveau de la face interne de la joue gauche

(B) : LPB érosif au niveau de la face interne de la joue gauche

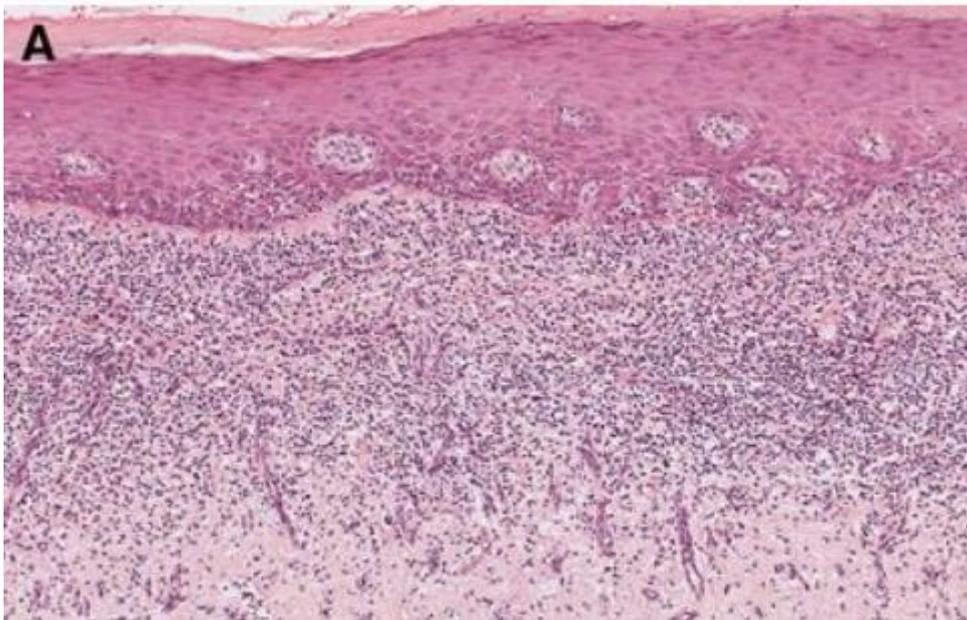
(C) : LPB atrophique au niveau du dos de la langue



Source : Alrashdan, « Oral lichen planus : a literature review and update », 2016.

Le diagnostic de LPB est souvent confirmé en par un examen anatomopathologique, mais certains praticiens se contentent d'un diagnostic clinique pour les formes les plus typiques. La biopsie est réalisée sur un site soigneusement choisi, en évitant les zones bulleuses et érosives. Histologiquement, on observe une hyperkératose avec des ilots d'orthokératose, une hypergranulose irrégulière, une hyperacanthose avec des prolongements interpapillaires effilés en « dents de scie », une assise basale « attaquée » par un infiltrat inflammatoire lichénien présent dans le chorion (cf. figure 25).

Figure 25 : Coupe histologique LPB au grossissement 100



Source : Alrashdan, « Oral lichen planus : a literature review and update », 2016.

Le **traitement** du LPB se fait en cas de symptomatologie importante et dans les formes actives. Elle est souvent basée sur une **corticothérapie** topique en première intention. Plusieurs formes de corticoïdes existent, comprenant des préparations à base de clobétasol, de triamcinolone, de bétaméthasone, de fluocinonide, de fluticasone et de prednisone, qui se sont révélés efficaces et sûrs. Ces préparations sont généralement appliquées en général une à deux fois par jour, pendant 1 à 2 mois, avant de passer progressivement à un régime d'entretien en fonction de la réponse clinique. Un traitement systémique, généralement avec des glucocorticoïdes oraux, peut être envisagé dans les cas de gravité ou réfractaires aux traitements topiques. En raison des effets secondaires associés à l'utilisation systémique de stéroïdes, les glucocorticoïdes oraux sont utilisés à court terme avant de commencer ou de revenir au traitement topique.

Les **inhibiteurs topiques de la calcineurine** présentent un intérêt dans le traitement du LPB, principalement en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, sans engendrer les effets indésirables des glucocorticoïdes oraux. Les **rétinoïdes topiques** sont une alternative à la corticothérapie dans le traitement du LPB non érosif, et sont recommandés comme traitement de deuxième intention. Les effets secondaires des rétinoïdes sont une irritation locale, une photosensibilité et une tératogénicité, avec une possible rechute de la maladie 2 à 5 semaines après

l'arrêt du traitement, ce qui limite l'adoption plus large du traitement topique aux rétinoïdes dans la pratique.⁶³ La PDT pourrait présenter une alternative à ces traitements aux multiples effets indésirables.

Dans notre revue de la littérature, 5 articles ont été retenus concernant le traitement du LPB par PDT (cf. annexe 2). 1 a été réalisé en Pologne, 2 en Iran, 1 en Arabie Saoudite, 1 en Egypte, sur des périodes allant de 2017 à 2019, avec un total de 60 patients concernés par un traitement par PDT, et un total de 55 patients inclus dans des groupes contrôles, traité par corticothérapies ou par LLLT.

Les PS utilisés ont été le **bleu de méthylène** (2 études) à des longueurs d'onde de 630 jusqu'à 660 nm, **l'ALA** (1 étude) à une longueur d'onde de 630 nm, ainsi que le **bleu de toluidine** (2 études) à une longueur d'onde de 630 à 660 nm.

La dose totale délivrée varie de 7,2 à 150 J / cm².

La densité de puissance, renseignée dans trois études, varie 10 à 300 mW / cm².

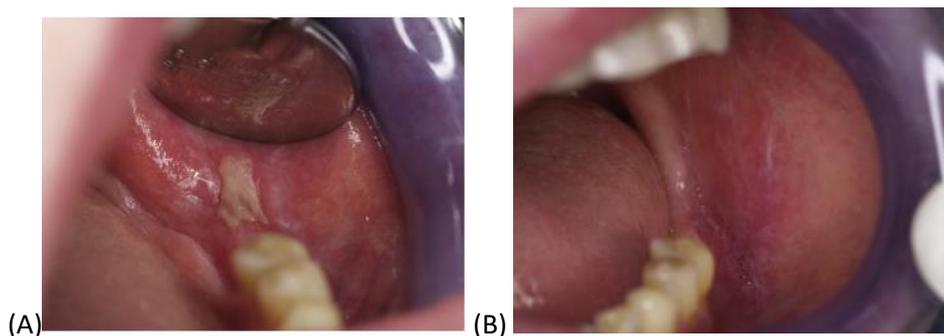
La durée de l'illumination varie de 0,5 à 8,3 mn.

Le suivi des patients varie de 1,5 à 12 mois.

Le traitement du LPB par PDT donne une réponse partielle ou totale qui varie de 40 % à 81,8 % (cf. figure 26) selon les études. Le taux d'échecs rencontré varie de 18,2 % à 60 %, (cf. figure 27).

Les études rapportées montrent que le traitement par PDT diminue la douleur ressentie par le patient, le score moyen de Thongprasom, et la taille des lésions.⁶⁴

Figure 26 : LPB sous forme érosive chez une femme de 72 ans, lésion au niveau de la muqueuse jugale gauche de 0,6 cm x 1,2 cm avant PDT (A) puis après PDT (B), réponse jugée cliniquement complète

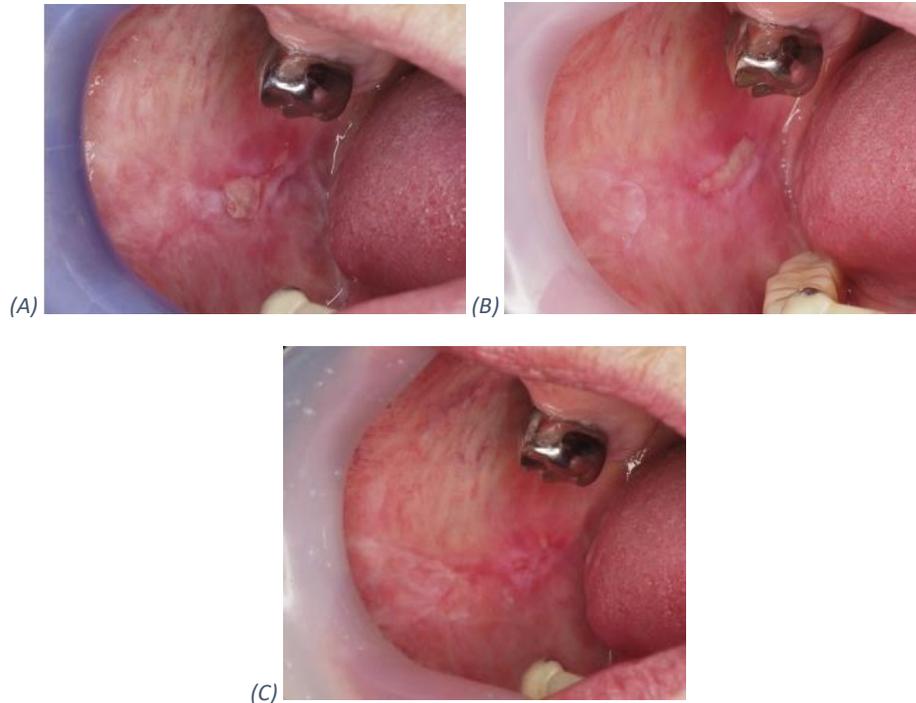


Source : Sulewska et al., « A clinical evaluation of the efficacy of photodynamic therapy in the treatment of erosive oral lichen planus : a case series », 2017.

⁶³ Tziotzios et al., « Lichen planus and lichenoid dermatoses: conventional and emerging therapeutic strategies ».

⁶⁴ Lavaee et Shadmanpour, « Comparison of the effect of photodynamic therapy and topical corticosteroid on oral lichen planus lesions ».

Figure 27 : LPB sous forme érosive chez une femme de 74 ans, lésion avant PDT (A) puis après PDT (B). Deux mois après la PDT, deux petites lésions sont toujours visibles (C), réponse à la PDT jugée négative



Source : Sulewska et al. « A clinical evaluation of the efficacy of photodynamic therapy in the treatment of erosive oral lichen planus », 2017.

3.2.2.3 Chéilite actinique

La CA est une lésion potentiellement maligne retrouvée au niveau des lèvres, résultant d'une exposition répétée au soleil ou aux rayons UV. Les lèvres étant une zone de transition de la muqueuse buccale à la peau présentent un épithélium mince, moins de glandes sébacées et moins de mélanine qu'au niveau de la peau. L'exposition répétée aux UV endommage le gène suppresseur de tumeur p53, ce qui entraîne une réplication incontrôlée de cellules défectueuses, et peut entraîner un carcinome épidermoïde. Généralement asymptomatique, le patient peut parfois avoir des sensations de brûlures, engourdissement, et de « sable » sur les lèvres. La plaque blanche persistante que l'on retrouve dans un premier temps peut devenir indurée et s'ulcérer à mesure que la lésion progresse (cf. figure 28).⁶⁵

⁶⁵ Muse et Crane, « Actinic Cheilitis ».

Figure 28 : Illustration clinique de CA, située au niveau de la lèvre inférieure



Source : Muse et Crane, « Actinic Cheilitis », 2020.

L'élimination de l'épithélium dysplasique est recommandée face à ce type de lésion, en maintenant la fonction et l'esthétique des lèvres. L'histopathologie de la CA montre fréquemment une hyperkératose, une élastose solaire (avec accumulation de fibres élastiques épaisses irrégulières et de fibrilline), une dysplasie épithéliale légère à modérée, une inflammation péri-vasculaire.⁶⁶

Concernant le **traitement** de la CA, il est intéressant de faire un parallèle entre cette pathologie et la kératose actinique, car les preuves scientifiques soutenant le traitement de cette dernière pathologie sont beaucoup plus robustes.

La kératose actinique est une lésion cutanée potentiellement maligne avec des caractéristiques similaires et la même étiologie que la CA (c'est-à-dire l'exposition excessive au soleil).

La meilleure approche thérapeutique de la **kératose actinique** est déterminée en fonction de la gravité des lésions, des caractéristiques systémiques et immunologiques du patient et de la qualité de vie.

En 2015, la « International League of Dermatological Societies », ainsi que le Forum européen de dermatologie recommandent que les lésions uniques soient traitées de préférence par **cryothérapie**, alors que les lésions multiples avec cancérisation de terrain doivent être traitées avec des **agents chimiothérapeutiques (5-fluorouracil ou l'imiquimod)**, et enfin le **méthyl-aminolévulinate et l'ALA pour un traitement par PDT**.

⁶⁶ Muse et Crane.

Plusieurs modalités de traitements sont donc disponibles pour la **CA**, comprenant l'exérèse chirurgicale, l'illumination au laser ou l'utilisation d'agents topiques chimiothérapeutiques.

- En ce qui concerne les études utilisant des méthodes **chirurgicales**, l'accent a été mis principalement sur la recherche de la technique présentant les meilleurs résultats fonctionnels et esthétiques, et non sur la guérison de la CA.
- Lorsque les agents **chimiothérapeutiques** sont utilisés, l'imiquimod a montré le meilleur taux de succès avec une amélioration clinique de 80 à 100 % et une amélioration histologique de 73 à 100 %.
- Le laser de faible puissance + PDT a également montré des résultats positifs cliniquement, ce qui sera bien détaillé avec les résultats de notre revue de la littérature.

Sur les 5 articles retenus concernant le traitement de la CA par PDT, 2 ont été réalisés au Brésil, 2 en Israël, 1 aux Etats-Unis, sur des périodes allant de 2011 à 2019, avec un total de 63 patients concernés par un traitement par PDT (cf. annexe 3).

Les PS utilisés ont été l'aminolévulinate de méthyle (4 études) à une longueur d'onde qui n'est renseignée que dans une étude de 630 nm, ainsi que l'ALA (1 étude) à une longueur d'onde de 417 nm. **L'aminolévulinate** de méthyle est le PS le plus utilisé dans le traitement de la CA, avec une structure très proche de **l'ALA**.

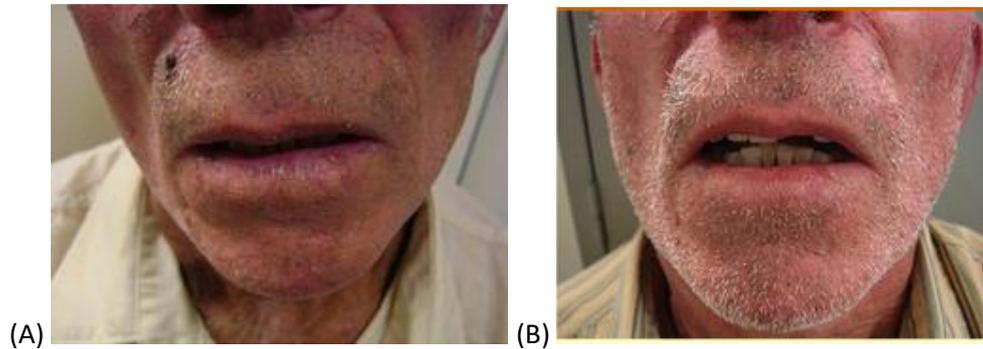
La dose totale délivrée varie de 37 à 211 J / cm². La densité de puissance, renseignée pour uniquement deux études, est de 71 mW / cm². La durée de l'illumination varie de 8 à 150 mn.

Le suivi des patients varie de 6 à 60 mois.

Le traitement de la CA par PDT donne une réponse partielle ou totale qui varie de 62,5 % à 100 % selon les études (cf. figure 29). Le taux d'échecs varie de 0 % à 37,5 %. Si l'on exclue les études retenues de moins de 3 patients, le taux de réponse positive varie de 62,5 % à 91 %.

Le taux de réponse clinique positive semble satisfaisant, bien que l'étude de Chaves et all montre une amélioration de 62,5 % observée chez uniquement 10 patients sur les 16 concernés par l'étude. Cette différence peut s'expliquer par la taille de l'échantillon, et aussi par la subjectivité de l'analyse de l'amélioration clinique.

Figure 29 : CA de la lèvre inférieure chez un homme, avant PDT (A), puis après PDT (B), amélioration clinique complète. Histologiquement, la biopsie après PDT indique toujours une dysplasie légère.



Source : Chaves et al., « Evaluation of the efficacy of photodynamic therapy for the treatment of actinic cheilitis », 2017.

3.2.2.4 Fibrose sous muqueuse

La **fibrose buccale sous muqueuse** est une lésion potentiellement maligne de la muqueuse buccale caractérisée par un dépôt anormal de collagène, qui entraîne des cicatrices ainsi qu'une fibrose tissulaire (cf. figure 30). Cette maladie chronique est fréquemment associée à une ulcération, une xérostomie, une sensation de brûlure lorsque les patients consomment des aliments épicés, un trismus, une mobilité réduite de la langue, une dysphagie et des troubles du goût. Les facteurs de risques connus comprennent une carence vitaminique, la mastication de la noix de Bétel, la consommation d'aliments épicés, l'infection par HPV (Virus du Papillome Humain), des mutations génétiques ainsi que la consommation de tabac ou d'alcool.

Figure 30 : Illustration clinique de fibrose sous-muqueuse, située au niveau de la face interne de la joue droite



Source : Gargi Saran « A comparative study to evaluate the efficacy of lycopene and curcumin in oral submucous fibrosis patients : a randomized clinical trial », 2018.

Histologiquement, on note des altérations épithéliales, des dépôts denses de fibres de collagène sous épithéliales et des cellules inflammatoires.

Selon l'équation de recherche utilisée, le seul article retenu traitant de la fibrose sous muqueuse est l'étude de Jerjes et al.⁶⁷, dans laquelle 8,8 % des patients souffrent de fibrose sous muqueuse. Les résultats de cette étude sont détaillés selon le degré de dysplasie de chaque lésion et non selon la pathologie (cf. annexe 6).

À 5 ans, une réponse complète a été obtenue dans 100 % des cas de dysplasie légère, 81,8 % des cas de dysplasie modérée, 81 % des cas de dysplasie sévère et 68,8 % des cas de carcinomes in situ.⁶⁸

⁶⁷ Jerjes et al., « Photodynamic therapy outcome for oral dysplasia ».

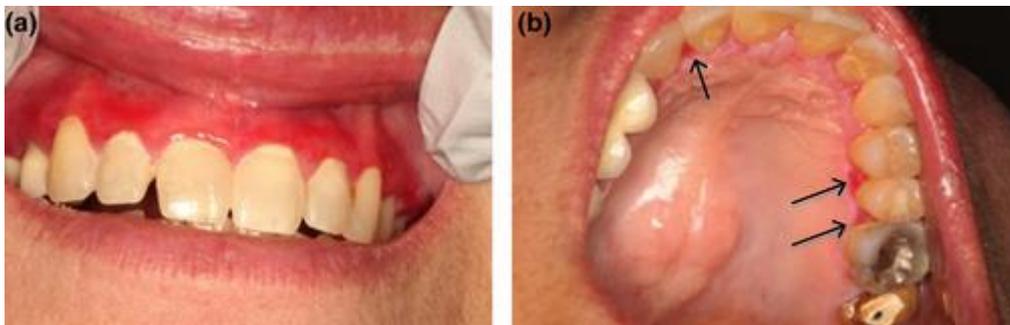
⁶⁸ Jerjes et al.

3.2.2.5 Pemphigus

Le **pemphigus vulgaire** est une autre condition considérée comme potentiellement maligne, selon la classification de l'OMS de 2002. C'est une maladie bulleuse auto-immune chronique, caractérisée par des anticorps IgG dirigés contre les molécules d'adhésion cellulaire. Cette pathologie touche plus fréquemment les femmes, et son incidence maximale se situe vers l'âge de 50 ans.

Cliniquement, on note la présence d'un érythème diffus ou irrégulier, et l'érosion de la gencive attachée (cf. figure 31). Une atteinte limitée de la muqueuse buccale est rare, la plupart des patients sont également touchés au niveau d'autres sites.⁶⁹

Figure 31 : (A) Pemphigus de la muqueuse orale, érythème diffus au niveau de la gencive attachée vestibulaire. (B) Érosions au niveau de la gencive attachée palatine.



Source : Sultan et al., « Oral mucous membrane pemphigoid and pemphigus vulgaris, a retrospective two-center cohort study », 2017.

Le traitement de cette pathologie repose principalement sur une corticothérapie topique ou systémique.

Concernant cette pathologie, la recherche bibliographique réalisée n'a pas révélé d'article pertinent.

3.2.3 Lésions pré-cancéreuses

3.2.3.1 Erythroplasie

L'**érythroplasie** correspond à une plaque veloutée, rouge brillant, le plus souvent uniforme sans kératinisation, avec une limite nette, ce qui la distingue des érythèmes inflammatoires (cf. figure 32). Elle est indolore, mais une gêne peut être ressentie par les patients lorsqu'ils consomment des

⁶⁹ Sultan et al., « Oral mucous membrane pemphigoid and pemphigus vulgaris, a retrospective two-center cohort study ».

aliments chauds ou épicés. Le diagnostic d'érythroplasie est un diagnostic d'élimination de toutes les autres étiologies possibles de plaques érythémateuses de la muqueuse buccale. Une érythroplasie peut être homogène, ou être associée à une leucoplasie, on peut appeler ce type de lésion une érythroleucoplasie.

L'érythroplasie est une lésion à haut risque de transformation maligne, jusqu'à 50 % selon les études actuelles. La biopsie de ces lésions malignes montre dans 51 % des cas un carcinome invasif, dans 40 % des cas un carcinome in situ, et 9 % de dysplasie légère ou modérée.⁷⁰

Figure 32 : Illustration clinique d'érythroleucoplasie, située au niveau du bord latéral droit de la langue



Source : Awadallah et al., « Management update of potentially premalignant oral epithelial lesions », 2018.

Le diagnostic est principalement basé sur l'histologie, compte tenu de l'aspect clinique peu spécifique et de son potentiel de dégénérescence élevé. Histologiquement, la presque totalité des cas d'érythroplasie présentent des dysplasies. L'aspect clinique érythroplasique correspond à un épithélium atrophié et une richesse vasculaire au sein du chorion sous jacent.

Le traitement de l'érythroplasie est à corréliser avec les résultats de la biopsie réalisée.

Les caractéristiques histologiques vont guider la conduite à tenir, elle sera adaptée à l'extension des lésions et aux contre-indications éventuelles liées au patient.

Les 2 articles retenus concernant le traitement de l'érythroplasie orale par PDT ont été réalisés à Taïwan, sur des périodes allant de 2009 à 2015, avec un total de 86 patients concernés par un traitement par PDT (cf. annexe 4).

Le PS utilisé a été l'ALA à une longueur d'onde de 635 nm. La dose totale délivrée est de 100 J / cm² (renseignée dans une étude), la densité de puissance est de 100 mW / cm² (renseignée dans une étude).

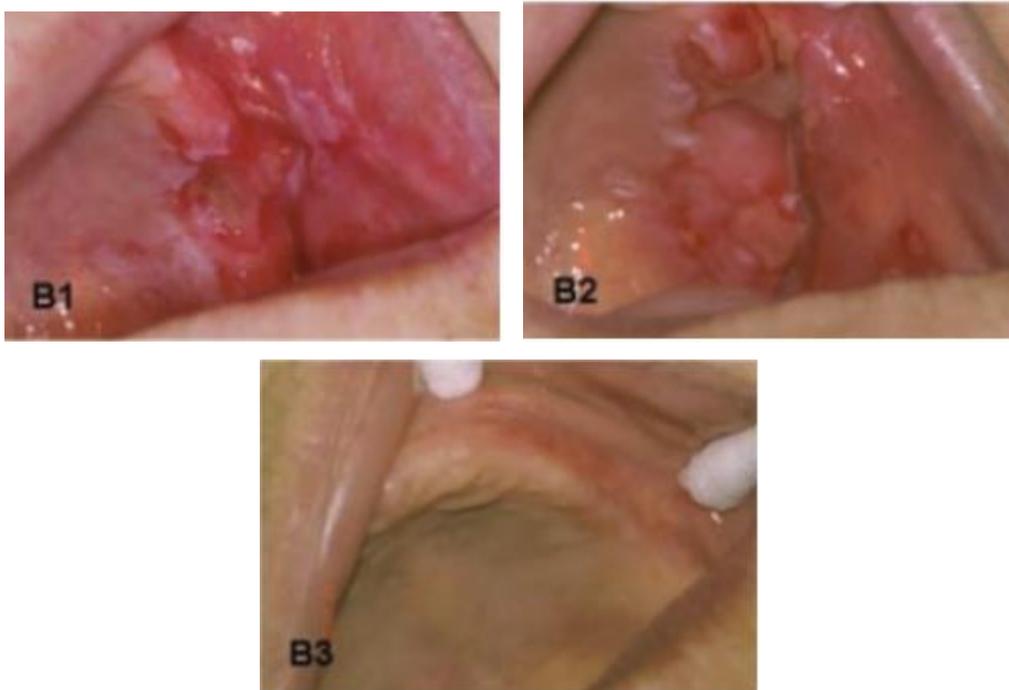
⁷⁰ Awadallah et al., « Management update of potentially premalignant oral epithelial lesions ».

La durée de l'illumination, renseignée dans une seule étude, est de 16,6mn.

Le suivi des patients varie de 1,5 à 72 mois.

Le traitement de l'érythroplasie par PDT donne une réponse partielle ou totale de 100 % selon les études retenues (cf. figure 33).

Figure 33 : Erythroplasie au niveau du palais avec dysplasie sévère Avant PDT (B1), pendant la PDT (B2), puis après la PDT (B3), où la lésion a été éradiquée de la zone illuminée



Source : Yu et al., « Comparison of clinical outcomes of oral erythroleukoplakia treated with photodynamic therapy using either light-emitting diode or laser light », 2009.

3.2.3.2 Leucoplasie verruqueuse proliférative

Autrefois appelée « papillomatose orale floride », la **leucoplasie verruqueuse proliférative** (LVP) est une forme rare de leucoplasie de la sphère orale. Son diagnostic est réalisé cliniquement par la présence de lésions leucoplasiques plurifocales, étendues et récidivantes (cf. figures 34 et 35). Les différences entre la leucoplasie localisée et la LVP sont détaillées dans le tableau 3.

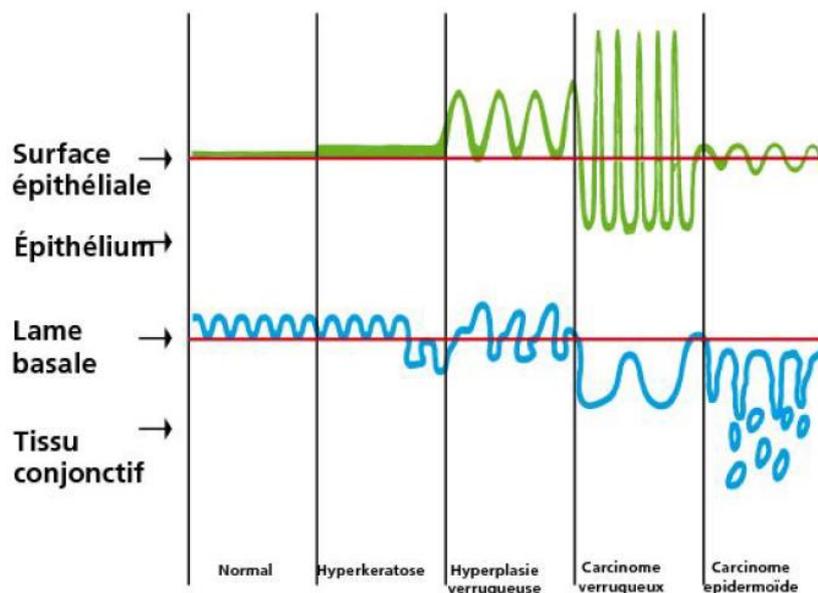
Tableau 3 : Principales différences entre la leucoplasie localisée et de la LVP

Leucoplasie localisée	LVP
Touche 1,5 à 3 fois plus les hommes que les femmes	Touche 2,5 à 5 fois plus les femmes que les hommes
Concerne un site unique	Concerne de multiples sites
Préférentiellement au niveau du ventre ou coté de la langue, et plancher buccal	Préférentiellement sur la gencive et la muqueuse
Transformation maligne dans 8 à 22 % des cas	Transformation maligne dans 70 à 100 % des cas
La conduite à tenir classique consiste en l'exérèse chirurgicale de la lésion	Suivi et biopsies de contrôle nécessaires, avec exérèse en cas de dysplasie

Source : Auteur, 2020.

L'aspect histologique est non spécifique, on retrouve plusieurs stades : hyperkératose, hyperplasie verruqueuse, carcinome verruqueux et carcinome épidermoïde (cf. figure 36).⁷¹

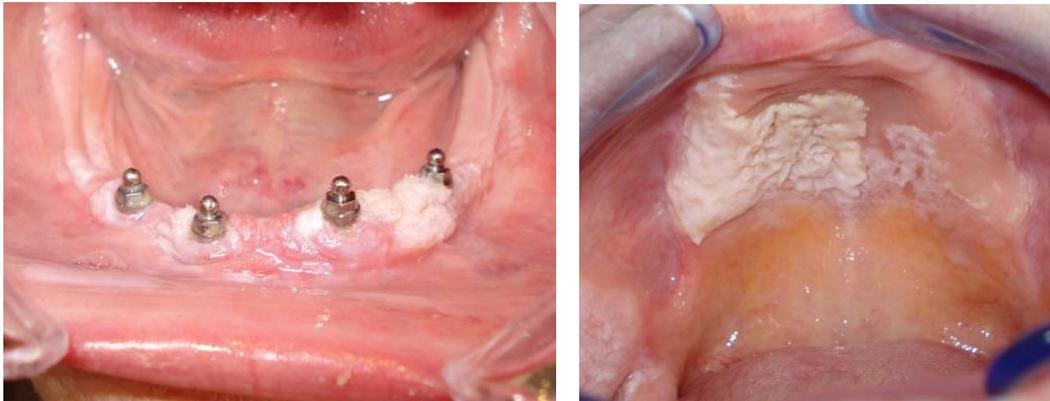
Figure 34 : Progression d'une LVP



Source : Hansen, « Proliferative verrucous leukoplakia : A long-term study of thirty patients », 1985.

⁷¹ Ottavioli et al., « Leucoplasie verruqueuse proliférative : trois observations et revue de la littérature ».

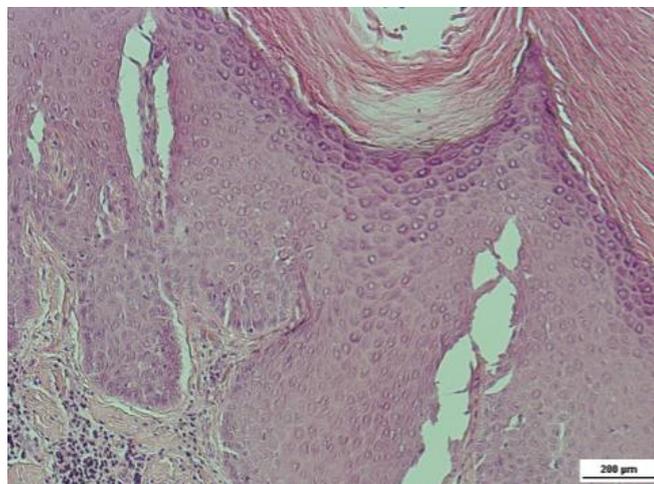
Figure 35 : (A) LVP de la gencive mandibulaire, avec lésions plus fines au niveau de la joue et du plancher à gauche. (B) lésion leucoplasique verruqueuse au niveau du palais dur.



Source : Ottavioli, « Proliferative verrucous leukoplakia : three cases and literature review », 2016.

Histologiquement, on retrouve une muqueuse acanthosique, papillomateuse et hyperkératosique.

Figure 36 : Coupe histologique de LVP, hyperkératose orthokératosique, hypergranulose et hyperacanthose de l'épithélium. Le chorion est d'aspect papillomateux et infiltrat de cellules mononuclées lymphoplasmocytaires qui témoignent d'une inflammation chronique.



Source : Ottavioli, « Proliferative verrucous leukoplakia : three cases and literature review », 2016.

C'est une lésion à haut risque de transformation maligne d'après l'OMS. Sa prise en charge est complexe car cette pathologie présente un caractère récidivant et plurifocal.

Dans notre revue de la littérature, 4 articles ont été retenus concernant le traitement de la LVP par PDT. 3 ont été réalisés à Taïwan, 1 a été réalisé en Italie, sur des périodes allant de 2005 à 2015, avec un total de 89 patients concernés par un traitement par PDT (cf. annexe 5).

Le PS utilisé a été l'ALA à une longueur d'onde de 635 nm.

La dose totale délivrée est de 100 J / cm², renseignée dans 3 études.

La densité de puissance, est de 100 mW / cm².

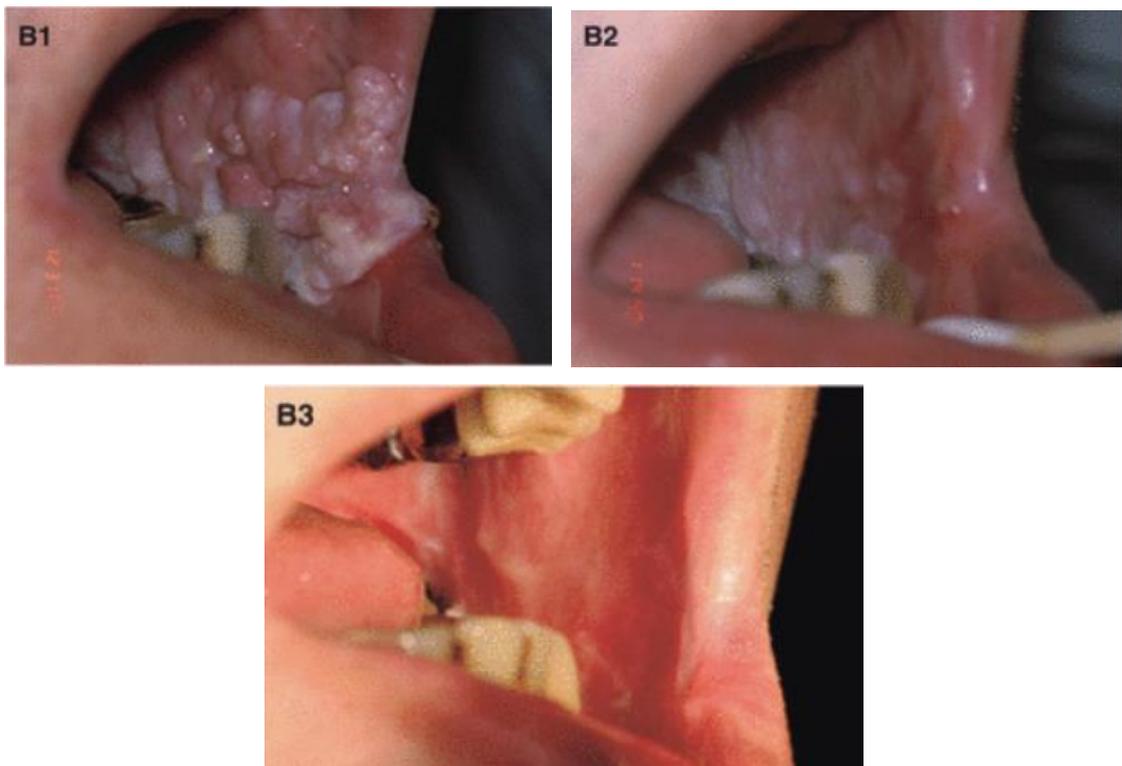
La durée de l'illumination est de 16,6 minutes.

Le suivi des patients varie de 1,5 à 37 mois.

Le traitement de la LVP par PDT donne une réponse partielle ou totale dans 100 % des cas (cf. figure 37) selon les études sélectionnées.

Figure 37 : LVP au niveau de la muqueuse jugale gauche

Avant PDT (B1), pendant la PDT (B2), puis après la PDT (B3), où la lésion a été éradiquée de la zone illuminée.



Source : Lin et al., « Topical photodynamic therapy is very effective for oral verrucous hyperplasia and oral erythroleukoplakia », 2010.

3.2.3.3 Conditions pré-cancéreuses et cancéreuses, avec dysplasie

Les cancers de la cavité buccale sont dans plus de 90 % des cas des carcinomes épidermoïde (cf. figure 38). Toute lésion qui ne guérit pas est suspecte de cancer et doit être diagnostiquée. L'alcool et le tabac sont des facteurs de risques, et ont une action synergique.

Seul l'examen anatomopathologique permet de confirmer le diagnostic de carcinome épidermoïde. Le traitement est décidé lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et dépend de la localisation de la lésion cancéreuse, de son stade et des résultats de la panendoscopie, et autres examens complémentaires. La chirurgie d'exérèse est souvent le traitement de choix, et peut être associée à une radiothérapie et / ou chimiothérapie, avec souvent un curage ganglionnaire uni ou bilatéral.

Figure 38 : Carcinome épidermoïde (T2) de la région rétro-molaire et de la gencive. On retrouve une LVP et une hyperkératose au niveau de la gencive et du ventre de la langue



Source : Jerjes et al., « Photodynamic therapy outcome for T1/T2 N0 oral squamous cell carcinoma », 2011.

Sur les 13 articles retenus concernant le traitement des conditions pré-cancéreuses et cancéreuses par PDT, 1 a été réalisé au Japon, 4 aux Etats-Unis, 4 aux Pays-Bas, 3 en Angleterre, 1 en Chine, sur des périodes allant de 2003 à 2018, avec un total de 688 patients concernés par un traitement par PDT, et un total de 134 patients inclus dans des groupes contrôles, traités par chirurgie (cf. annexe 6).

Les PS utilisés ont été l'**ALA** (4 études) à des longueurs d'onde de 628 jusqu'à 635 nm, le **mTHPC** (7 études) à une longueur d'onde de 652 nm, le **Photofrin** (2 études) à une longueur d'onde de 630 nm, ainsi que le **HPPH** à une longueur d'onde de 665 nm.

La dose totale délivrée varie de 20 à 200 J / cm².

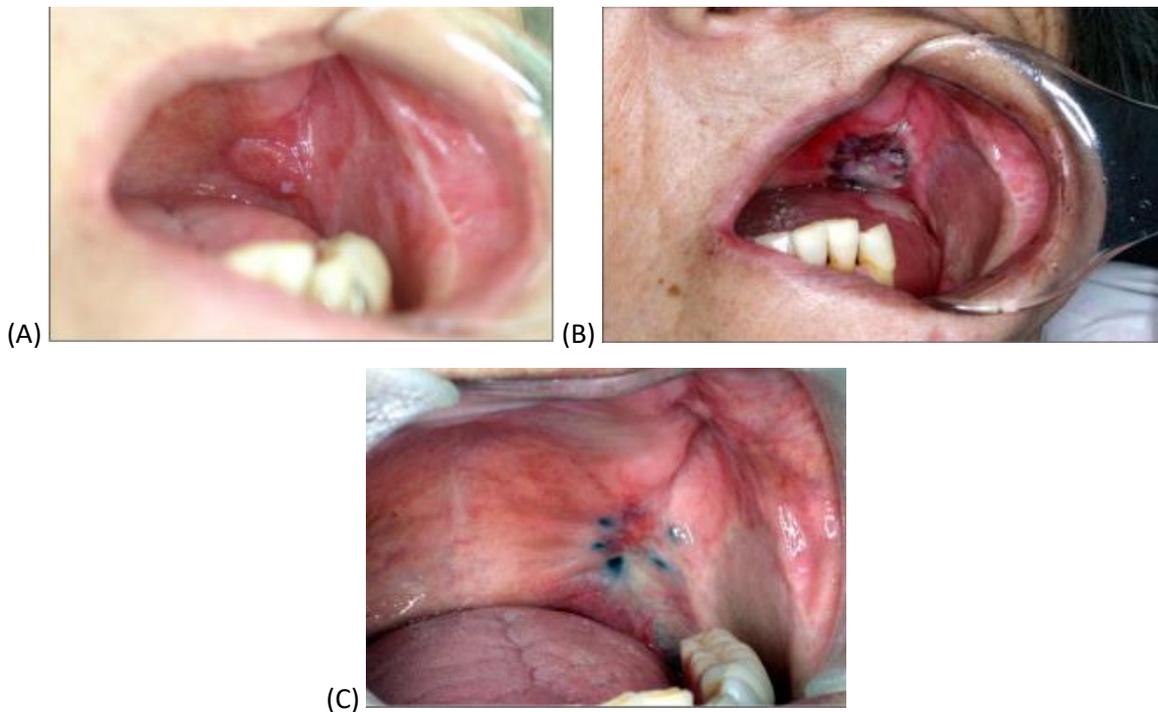
La densité de puissance varie de 100 à 120 mW / cm², elle n'est renseignée que pour 6 études.

La durée de l'illumination n'est renseignée que pour 3 études, elle varie de 3,3 à 200 mn.

Le suivi des patients varie de 1 à 168 mois.

Le traitement conditions pré-cancéreuses ou cancéreuses par PDT donne une réponse partielle ou totale qui varie de 46 % à 96 % selon les études (cf. figures 39, 40 et 41). Le taux d'échecs varie de 4 % à 54 %.

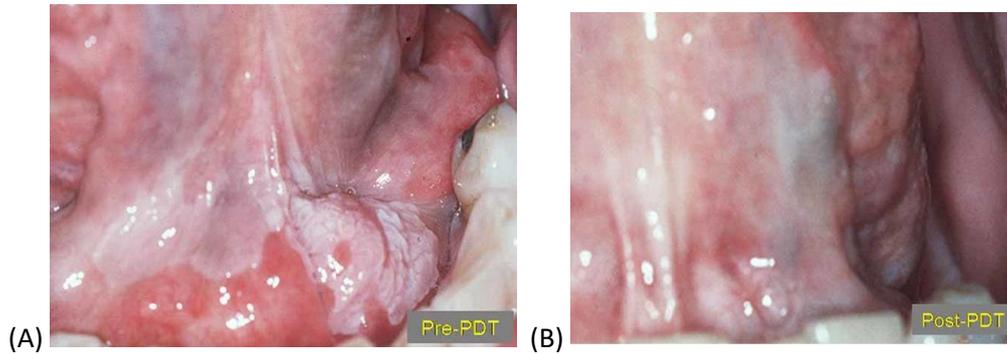
Figure 39 : Carcinome épidermoïde (T1) de la muqueuse buccale, chez une femme de 80 ans, avant PDT (A), pendant la PDT (B), puis après la PDT (C), où la tumeur a été éradiquée de la zone irradiée.



Source : Ahn et al., « Lesion oxygenation associates with clinical outcomes in premalignant and early stage head and neck tumors treated on a phase 1 trial of photodynamic therapy », 2018.

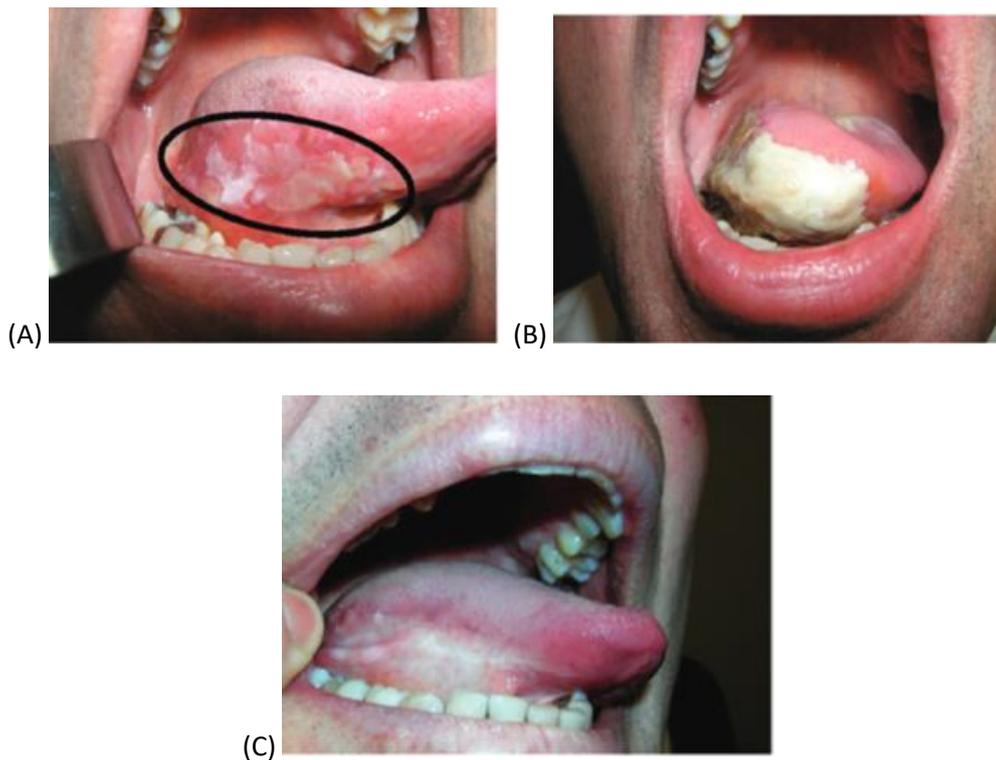
Figure 40 : Carcinome épidermïde au niveau du plancher lingual et du ventre de la langue avant PDT

(A) puis après PDT (B).



Source : Jerjes et al., « Photodynamic therapy outcome for T1/T2 N0 oral squamous cell carcinoma », 2011.

Figure 41 : Dysplasie sévère du côté droit de la langue avant PDT (A), 7 jours après PDT (B), 9 mois après PDT (C).



Source : Rigual et al., « Photodynamic therapy with 3-(1'-Hexyloxyethyl) Pyropheophorbide a for cancer of the oral cavity », 2013.

Tableau 4 : Recapitulatif global de l'utilisation de la PDT dans la sphère orale, selon les articles sélectionnés dans cette revue de la littérature

Leucoplasie orale	LPB Réfractaire aux traitements classiques	Chéilite actinique	Erythroplasie	LVP	Lésion pré- cancéreuse et cancéreuse
PS principal : ALA	PS principaux : Bleu de Méthylène Bleu de Toluidine	PS principal : ALA	PS principal : ALA	PS principal : ALA	PS principaux : mTHPC ALA
Longueur d'onde 585 ~ 660 nm	Longueur d'onde 630 ~ 660 nm	Longueur d'onde 417 ~ 635 nm	Longueur d'onde 630 ~ 660 nm	Longueur d'onde 635 nm	Longueur d'onde 628 ~ 665 nm
Taux de réponse positive 72,9 – 94 %	Taux de réponse positive 40 – 81,8 %	Taux de réponse positive 62,5 – 100 %	Taux de réponse positive ~100 %	Taux de réponse positive ~100 %	Taux de réponse positive 46 – 96 %
					Lésions superficielles (in situ – T1) de moins de 5 mm de profondeur

Source : Auteur, 2021.

4 : Discussion

Cette analyse de la littérature permet de mettre en évidence que la PDT est une technique utilisée dans de nombreuses pathologies de la muqueuse buccale, notamment les lésions potentiellement malignes, précancéreuses et cancéreuses. Elles varient des leucoplasies homogènes peu étendues aux carcinomes épidermoïdes plus infiltrants.

Les essais cliniques retenus dans ce travail ont été menés dans de nombreux pays à travers le monde, bien que les Etats-Unis soit le pays avec le plus d'études sélectionnées (6 articles). Toutes les études sont **récentes**, les plus anciennes datent de 2003 tandis que les plus récentes ont été publiées en 2019. Le nombre d'études par année est globalement équivalent pour toutes les pathologies, excepté le **LPB érosif**. En effet, toutes les études sélectionnées par l'équation de recherche traitant de cette pathologie ont été publiées en 2017 ou plus récemment, ce qui peut signifier un nouvel intérêt de la recherche concernant cette pathologie. Effectivement, cette entité souvent résistante aux traitements médicamenteux locaux ou systémiques, peut présenter une cible thérapeutique intéressante à la PDT.

La taille des échantillons des études varient de 1 à 156 patients, la plus importante étant une étude de Visscher et al.⁷², traitant des carcinomes épidermoïdes et carcinomes in situ.

La molécule photosensibilisante la plus utilisée (14 études) est l'ALA (Metvixia), qui montre un taux de succès variant de 57,5 % à 100 %, toutes pathologies confondues. Effectivement, les résultats de cette molécule sont excellents, avec un taux de réponse clinique supérieur à 80 % excepté dans le cadre du traitement des carcinomes épidermoïdes ou carcinomes in situ. Nous pouvons citer par exemple l'étude de Ahn et al., où le taux moyen retrouvé de réponse clinique positive est de 57,5 % à 24 mois post PDT.⁷³

Toutes les molécules photosensibilisantes utilisées montrent des taux de succès équivalents, qui sont encourageants quelque soit la pathologie étudiée.

⁷² de Visscher et al., « Mthpc-mediated photodynamic therapy of early stage oral squamous cell carcinoma : a comparison to surgical treatment ».

⁷³ Ahn et al., « Lesion oxygenation associates with clinical outcomes in premalignant and early stage head and neck tumors treated on a phase 1 trial of photodynamic therapy ».

La longueur d'onde choisie est toujours en adéquation avec les recommandations du fabricant du PS, ce critère n'influence pas le taux de succès et ne varie pas d'une étude à l'autre avec une même molécule photosensibilisante.

La densité de puissance, la dose délivrée, ainsi que la durée d'illumination ne sont pas des critères qui semblent avoir une influence sur le taux de succès et ne sont pas précisés dans la majorité des études. La durée du suivi est un critère qui varie considérablement d'une étude à l'autre.

Le suivi est généralement plus étendu dans les études qui traitent des carcinomes, avec un suivi allant jusqu'à 7 ans pour certaines études^{74 75 76}. Un long suivi permet une précision accrue du taux de succès de la PDT et de dépister d'éventuelles récurrences, apparition de nouvelles dysplasies. Dans le cadre de pathologies cancéreuses avec un taux de survie diminué (moins à 5 ans), le taux de réponse positive à la PDT sera susceptible d'être réduit si la durée de suivi des patients est longue, comparé à des études traitant des pathologies potentiellement malignes ou précancéreuses.

Le critère de réponse clinique positive à la PDT présenté dans les annexes 1 à 6 est représenté par la **diminution significative de la taille de la lésion** (RP : réponse partielle) ou une **éradication de la lésion** (RC : réponse complète). Cette variation peut être validée cliniquement ou histologiquement. Néanmoins, le temps de suivi post PDT variant d'une étude à l'autre, il est possible que des récurrences surviennent dans un délai variable⁷⁷.

Le taux de réponse clinique concernant l'intégralité des études sélectionnées varie de 40 % à 100 %, avec une moyenne de 76,35 %.

Lorsqu'une diminution de la taille de la lésion est objectivée mais que la lésion n'est pas éradiquée, certains auteurs préconisent un nouveau cycle de traitement par PDT⁷⁸. D'autres, en fonction de la taille et de la nature de la lésion, vont préconiser un traitement chirurgical, une radiothérapie ou bien une chimiothérapie.^{79 80 81}

⁷⁴ Ahn et al.

⁷⁵ Jerjes et al., « Photodynamic therapy outcome for T1/T2 N0 oral squamous cell carcinoma ».

⁷⁶ de Visscher et al., « Mthpc-mediated photodynamic therapy of early stage oral squamous cell carcinoma : a comparison to surgical treatment ».

⁷⁷ Copper et al., « Meta-tetra(hydroxyphenyl)chlorin photodynamic therapy in early-stage squamous cell carcinoma of the head and neck ».

⁷⁸ Copper et al.

⁷⁹ Rigual et al., « Photodynamic therapy with 3-(1'-hexyloxyethyl) pyropheophorbide a for cancer of the oral cavity ».

⁸⁰ Copper et al., « Meta-tetra(hydroxyphenyl)chlorin photodynamic therapy in early-stage squamous cell carcinoma of the head and neck ».

⁸¹ Jerjes et al., « Photodynamic therapy outcome for oral dysplasia ».

Mode d'administration du PS :

Les différents PS, utilisés en application **locale** ou bien **systémique**, ne font pas varier de manière significative le taux de réponse clinique dans les études sélectionnées. Le PS le plus utilisé reste l'ALA, principe actif de la crème Metvixia © (laboratoire Galderma).

La photosensibilité prolongée induite par le PS systémique est très contraignante pour le patient, dans certains cas, elle peut perdurer jusqu'à deux semaines après la PDT.

Le choix du PS :

Actuellement aucune étude n'évalue, pour une même pathologie, les PS les uns par rapport aux autres afin de déterminer le plus efficace pour une pathologie donnée. On note néanmoins que les études sélectionnées utilisent souvent les mêmes PS en fonction de la nature des lésions.

Au vu des résultats, il semble que le mode d'administration **systémique** ou **topique** ne fasse pas varier la réponse clinique de manière significative.

Gestion de la douleur :

Evaluation de la douleur :

Afin d'évaluer la **douleur**, l'échelle visuelle analogique (EVA) est utilisée dans la majorité des articles sélectionnés. Ce mode d'évaluation peut se révéler peu fiable, en particulier chez les patients âgés et analphabètes.

L'équipe de dermatologie de l'hôpital Gustave Roussy rapporte, selon leur expérience, que l'EVA varie en fonction de **l'épaisseur de crème appliquée sur la zone**, ainsi que de la **présence de saignement** lors de l'illumination. Plus l'épaisseur de crème est importante, plus l'EVA est important. L'épaisseur souhaitée est de 1 à 2mm.

Certaines lésions nécessitent un curetage doux avant l'application du PS. Lors de ce curetage, un saignement peut survenir. Ceci nécessite des études de niveau de preuve permettant de le confirmer.

Protocoles de gestion de la douleur :

Il n'existe pas de protocoles standardisés pour la **gestion de la douleur** liée à la PDT.

Il ne semble pas y avoir de consensus quant à la gestion de la douleur. Les illuminations se font sous **anesthésie locale ou générale**. L'illumination sous anesthésie générale est plus fréquemment choisie lorsque le PS a été délivré par voie systémique.

Les techniques suivantes permettent un meilleur contrôle de la douleur per opératoire :

- anesthésie régionale
- anesthésie au froid
- anesthésie par infiltration sous-cutanée
- stimulation électrique trans-cutanée.
- Les gels anesthésiques topiques n'ont pas été associés à une moindre douleur liée à la PDT.

La PDT à la lumière du jour entraîne moins de douleur que la PDT conventionnelle.

La gestion de la douleur post-opératoire varie en fonction du type de lésion, mais également en fonction des auteurs : certains préconisent l'utilisation d'AINS ou d'opiacés si nécessaire, tandis que d'autres n'ont pas recours aux antalgiques.

Les PS et la douleur :

L'ALA a tendance à entraîner des douleurs **plus importantes** que le méthyl-5-aminolévulinate. Les preuves suggèrent que l'activation continue de faibles niveaux de **PpIX** avec des méthodes utilisant un rayonnement plus faible et des temps d'incubation éventuellement plus courts est associée à une diminution de la douleur sans perte d'efficacité de la PDT.⁸²

Effets indésirables de la PDT et types de lésions traitées :

Les effets indésirables des PS utilisés en application topique sont la fatigue musculaire due à l'ouverture prolongée de la bouche, leur mauvais goût pour certains patients comme **le bleu de méthylène**, et leur possible ingestion par le patient. Ces inconvénients sont transitoires.⁸³

Concernant le traitement des **leucoplasies**, les auteurs rapportent une **douleur** post-opératoire significativement plus faible que dans le cadre d'une cryothérapie, ainsi que moins d'effets indésirables.^{84 85} Ces derniers consistent en **un érythème** et **un œdème** localisés directement après l'exposition à la lumière et d'une durée maximale de 2 jours.⁸⁶

Concernant le traitement du **LPB**, 3/5 études sélectionnées ont rapporté des effets indésirables. Celle de Bakhtiari et al. Montre qu'ils sont survenus lors des premières séances de PDT, et concernent 20 %

⁸² Ang et al., « Photodynamic therapy and pain : a systematic review ».

⁸³ Bakhtiari et al., « Comparing clinical effects of photodynamic therapy as a novel method with topical corticosteroid for treatment of Oral Lichen Planus ».

⁸⁴ Kawczyk-Krupka et al., « Comparison of cryotherapy and photodynamic therapy in treatment of oral leukoplakia ».

⁸⁵ Pietruska et al., « Clinical evaluation of photodynamic therapy efficacy in the treatment of oral leukoplakia ».

⁸⁶ Kawczyk-Krupka et al., « Comparison of cryotherapy and photodynamic therapy in treatment of oral leukoplakia ».

des patients.⁸⁷ Celle de Mostafa et al. rapporte une **sensation de brûlure** lors de l'illumination (chez 30 % des patients), ainsi qu'un œdème survenu le lendemain de la PDT chez 80 % des patients.⁸⁸ L'étude de Sulewska et al. Montre que ces effets sont survenus chez 75 % des patients, sous forme de **douleur sévère** (jusqu'à 2 h après illumination) et d'inconfort (jusqu'à 4 jours après illumination). Ces symptômes s'étaient intensifiés lors de la consommation d'aliments épicés ou acides.⁸⁹ Les autres auteurs ne rapportent pas d'effets indésirables lors des séances de PDT.

Concernant les **dysplasies** légères à sévères et les carcinomes, les effets indésirables rencontrés ont été des **œdèmes** et des **douleurs** légères à modérées cédant aux antalgiques (AINS et opiacés), ainsi que des **photosensibilités cutanées**.^{90 91}

Des mucites (de grade 1 pour la plupart), ainsi qu'une élévation transitoire des enzymes hépatiques sont apparues chez certains patients.⁹²

De **légères pigmentations** sont apparues de manière transitoire à la suite de l'illumination.⁹³

Dans l'étude de Milstein et al., 9 patients sur 10 ont montré des signes de **micro-hémorragies** au niveau de la zone traitée après le traitement par PDT. Un dysfonctionnement de la microvascularisation tumorale a été objectivée.⁹⁴

Concernant le traitement de la **CA**, les effets indésirables les plus courants ont été **l'érythème** et **l'œdème**, la formation de croûtes et d'érosions, sans altérer la cicatrisation cutanée.

Certains patients, de 0 % à 37 % selon les études, ont ressenti de légères douleurs lors du traitement par PDT. Des récurrences **d'herpès labial** ont également été rapportés.^{95 96}

La PDT activée par la lumière du jour (DA-PDT, « Daylight activated PDT ») :

⁸⁷ Bakhtiari et al., « Comparing clinical effects of photodynamic therapy as a novel method with topical corticosteroid for treatment of Oral Lichen Planus ».

⁸⁸ Mostafa, Moussa, et Alnouaem, « Evaluation of photodynamic therapy in treatment of oral erosive lichen planus in comparison with topically applied corticosteroids ».

⁸⁹ Sulewska et al., « A clinical evaluation of the efficacy of photodynamic therapy in the treatment of erosive oral lichen planus: a case series ».

⁹⁰ Rigual et al., « Photodynamic therapy with 3-(1'-hexyloxyethyl) pyropheophorbide a for cancer of the oral cavity ».

⁹¹ Jerjes et al., « Photodynamic therapy outcome for oral dysplasia ».

⁹² Ahn et al., « Lesion oxygenation associates with clinical outcomes in premalignant and early stage head and neck tumors treated on a phase 1 trial of photodynamic therapy ».

⁹³ Ikeda et al., « Treatment outcome of photofrin-based photodynamic therapy for t1 and t2 oral squamous cell carcinoma and dysplasia ».

⁹⁴ Milstein et al., « Monitoring microcirculatory alterations in oral squamous cell carcinoma following photodynamic therapy ».

⁹⁵ Ribeiro et al., « Photodynamic therapy in actinic cheilitis : clinical and anatomopathological evaluation of 19 patients ».

⁹⁶ Chaves et al., « Evaluation of the efficacy of photodynamic therapy for the treatment of actinic cheilitis ».

Concernant la **CA**, deux études utilisent la PDT activée par la lumière du jour (« Daylight activated PDT » DA-PDT), qui dépend de manière critique des conditions météorologiques à l'endroit géographique où le traitement est effectué.

En utilisant un dosimètre avec une sensibilité qui imite l'absorption de PpIX, la dose de lumière efficace moyenne pondérée avec le spectre d'absorption de la lumière PpIX à Jérusalem, ville où a eu lieu l'étude pendant la période de traitement, s'est avérée être de 122 J / cm².

2,5 h d'exposition à la lumière fournissent une dose de lumière de 8 J / cm² qui a été calculée comme étant la dose minimale de lumière requise pour l'élimination des **lésions de kératose actinique**.⁹⁷ La DA-PDT n'est pas applicable au niveau de la cavité buccale, mais peut être une option thérapeutique pour les CA, situées sur les lèvres.

La PDT en utilisant la lumière du jour permet de s'affranchir de la source de lumière artificielle, et permet de réduire considérablement la douleur pendant la procédure, en modifiant la libération de PpIX accumulée : au lieu de libérer soudainement de grandes quantités de PpIX, une consommation continue de PpIX a lieu. Cette technique peut être réalisée à domicile par le patient.

La DA-PDT est néanmoins dépendante du lieu et des conditions météorologiques le jour du traitement. C'est pourquoi elle n'est pas réalisée à l'Institut Gustave Roussy, où l'équipe de dermatologie préfère utiliser une source de lumière calibrée au résultat plus prédictible.

Le cumul des options thérapeutiques :

Concernant l'étude de Levi et al. traitant de la **CA**, tous les patients sélectionnés avaient eu recours à d'autres thérapeutiques sans succès, telles que les lubrifiants topiques et les rétinoïdes, la cryothérapie, la vermilionectomie au laser CO₂ et la chirurgie.

La vermilionectomie chirurgicale est liée à une morbidité importante et le résultat esthétique peut être insatisfaisant.⁹⁸

Cela illustre qu'il est **possible** de faire un traitement par PDT après différentes thérapeutiques infructueuses.

Spécificités de la PDT pour chaque type de lésion

Leucoplasies :

⁹⁷ Levi et al., « Daylight photodynamic therapy for the treatment of actinic cheilitis ».

⁹⁸ Levi et al.

Concernant les leucoplasies orales, les auteurs rapportent un temps de traitement global et un nombre d'interventions nécessaires significativement plus élevé que dans le cadre d'un traitement classique.

99 100

LVP :

Concernant la **LVP**, certains auteurs indiquent que **la taille et l'épaisseur** des lésions est telle qu'il est nécessaire de recourir à un **PS systémique** pour une meilleure distribution au sein des lésions. On observe dans une étude menée par **Lu et al.** une régression partielle des lésions et non une guérison totale, probablement car les couches de kératine plus épaisses empêchent la lumière d'atteindre les lésions sous jacentes, la réponse tissulaire est donc limitée. Il est possible qu'une source lumineuse plus puissante donne de meilleurs résultats.¹⁰¹ Malgré cela, la PDT dans le traitement de la LVP présente une bonne efficacité clinique à court terme.

L'étude de **Chen et al.** indique qu'un prétraitement au Méthotrexate ou à l'aide de la cryothérapie permet d'augmenter la diffusion du PS dans les cellules épithéliales pré-cancéreuses, ce qui améliorerait les résultats cliniques.¹⁰²

LPB :

Concernant le LPB, étant donné qu'il s'agit d'une maladie chronique, le meilleur traitement devrait viser principalement la réduction des flambées symptomatiques avec des effets secondaires minimes. Lorsque le PS utilisé est **le bleu de méthylène**, son effet antifongique et antibactérien peut être un point positif dans le processus de guérison. Le soulagement immédiat de la douleur après son application et le fait que l'anesthésie soit inutile dans ce cadre sont des points que les patients apprécient. De plus, il n'interagit avec aucun médicament systémique ou topique. Par conséquent, il peut être utilisé avec des **corticostéroïdes topiques** pour de meilleurs résultats, obtenus plus rapidement.¹⁰³

Dans les études comparant l'efficacité de la corticothérapie avec la PDT dans le cadre du LPB, le groupe traité par corticostéroïdes a montré la plus forte réduction de la douleur par rapport aux groupes PDT

99 Kawczyk-Krupka et al., « Comparison of cryotherapy and photodynamic therapy in treatment of oral leukoplakia ».

100 Pietruska et al., « Clinical evaluation of photodynamic therapy efficacy in the treatment of oral leukoplakia ».

¹⁰¹ Lu et al., « Treatment of oral florid papillomatosis with systemic administration of photodynamic therapy: an effective photodynamic therapy ».

¹⁰² Chen, Cheng, et Chiang, « Topical photodynamic therapy is the first-line treatment of choice for oral erythroleukoplakia and oral verrucous hyperplasia ».

¹⁰³ Mostafa, Moussa, et Alnuaem, « Evaluation of photodynamic therapy in treatment of oral erosive lichen planus in comparison with topically applied corticosteroids ».

et LLLT. L'étude n'a pas évalué la taille des lésions après l'opération. Aucune vérification n'a été réalisée par biopsie.¹⁰⁴

Deux auteurs rapportent une efficacité significativement plus élevée de la PDT par rapport à la corticothérapie ^{105 106} et un auteur rapporte une efficacité significativement plus élevée par rapport à la LLT ¹⁰⁷.

Dysplasies légères à sévères et les carcinomes :

Concernant les tumeurs T1, le besoin de réintervention est similaire entre la PDT et le traitement chirurgical. ¹⁰⁸ Concernant les tumeurs T2, le besoin de réintervention est plus élevé lorsque les lésions sont traitées par PDT plutôt que par traitement chirurgical. ¹⁰⁹

Il n'y a pas de différence significative de survie globale entre la chirurgie et la PDT. ^{110 111}

L'étude d'Ikeda et al. montre un taux de récurrences de 12 %, survenues entre 4 et 12 mois après la PDT, qui ont nécessité un traitement chirurgical. La plupart du temps ces récurrences sont survenues sur la muqueuse buccale et la région rétro-molaire.¹¹²

Concernant les **dysplasies légères à sévères**, associées ou non à des carcinomes épidermoïdes, les auteurs ont tous choisis d'exclure les patients présentant des lésions de plus de **5mm de profondeur**. Cela indique la volonté des auteurs d'évaluer l'efficacité de la PDT sur des lésions superficielles. Les traitements plus classiques comme l'exérèse, la radiothérapie ou bien la chimiothérapie sont envisagés d'emblée lorsque la lésion n'est pas superficielle et qu'elle présente un caractère trop invasif.

Dans l'étude de Karakullukcu et al concernant les dysplasies et carcinomes, la variabilité observée parmi les lésions suggère que différents patients peuvent avoir besoin de doses de PDT différentes pour obtenir des effets thérapeutiques similaires. ¹¹³ En plus des propriétés physiologiques, les taux

¹⁰⁴ Mirza et al., « Efficacy of photodynamic therapy or low level laser therapy against steroid therapy in the treatment of erosive-atrophic oral lichen planus ».

¹⁰⁵ Mirza et al.

¹⁰⁶ Mostafa, Moussa, et Alnouaem, « Evaluation of photodynamic therapy in treatment of oral erosive lichen planus in comparison with topically applied corticosteroids ».

¹⁰⁷ Mirza et al., « Efficacy of photodynamic therapy or low level laser therapy against steroid therapy in the treatment of erosive-atrophic oral lichen planus ».

¹⁰⁸ de Visscher et al., « Mthpc-mediated photodynamic therapy of early stage oral squamous cell carcinoma : a comparison to surgical treatment ».

¹⁰⁹ de Visscher et al.

¹¹⁰ Karakullukcu et al., « A matched cohort comparison of mTHPC-mediated photodynamic therapy and trans-oral surgery of early stage oral cavity squamous cell cancer ».

¹¹¹ de Visscher et al., « Mthpc-mediated photodynamic therapy of early stage oral squamous cell carcinoma : a comparison to surgical treatment ».

¹¹² Ikeda et al., « Treatment outcome of photofrin-based photodynamic therapy for t1 and t2 oral squamous cell carcinoma and dysplasia ».

¹¹³ Gallagher-Colombo et al., « Measuring the physiologic properties of oral lesions receiving fractionated photodynamic therapy ».

tumoraux de PpIX lors de l'administration de la PDT sont connus pour être prédictifs de l'effet du traitement. ¹¹⁴

PDT vs biopsie/exérèse :

L'exérèse de lésions potentiellement malignes ou malignes permet d'avoir un résultat histologique dans le même temps. Elle permet donc de vérifier l'état des tissus aux limites de la lésion, et guide la décision sur la réintervention de manière précoce.

A contrario, le contrôle **de la réponse à la PDT** n'est pas toujours réalisé par biopsie, mais peut être réalisé visuellement. La politique est « attentiste ».

En fonction des zones à traiter, la chirurgie selon son étendue et la localisation des lésions présente des inconvénients. Ceci est représenté par des troubles de l'élocution, de la déglutition, et des résultats esthétiques médiocres, là où la PDT permet une **meilleure cicatrisation** et une perte de fonction limitée après le traitement.

La moribondité à long terme de la PDT est supposée inférieure à la chirurgie ou à la radiothérapie dans des cas similaires, en raison d'une **moindre déformation** et de l'absence du risque de lésions nerveuses. La possibilité de traitements répétés de la même zone anatomique sans complications pour les autres futurs traitements est un avantage.¹¹⁵

La PDT et son utilisation en France :

En France, la PDT en intra-buccal n'est pas une technique répandue dans les structures hospitalières. Les équipes hospitalières rencontrées émettent des réserves, notamment quant à la technique d'illumination adéquate dans cette zone et à l'efficacité du PS dans la région buccale. **L'hôpital Saint-Louis** à Paris a été contacté et les praticiens rencontrés, spécialistes des lésions de la muqueuse buccale, ont montré un grand scepticisme quant à l'efficacité de **la PDT au sein des lésions intra-orales**. Les praticiens de **l'hôpital Cochin** à Paris, spécialistes de la PDT et réalisant des traitements par PDT au niveau de la peau et des tissus kératinisés, ont émis quant à eux des réserves sur l'utilisation **hors AMM du Metvixia** et la difficulté à mettre en place un traitement par PDT au sein de la cavité buccale. Les praticiens de l'institut Gustave Roussy à Villejuif montrent actuellement un intérêt particulier pour cette option thérapeutique.

¹¹⁴ Karakullukcu et al., « A matched cohort comparison of mTHPC-mediated photodynamic therapy and trans-oral surgery of early stage oral cavity squamous cell cancer ».

¹¹⁵ Karakullukcu et al.

Les études sélectionnées ont pu utiliser différents PS sur les muqueuses buccales, et n'ont pas mis en évidence de difficultés particulières quant à la **gestion de la salive** ou de leur **mise en place sur les tissus**.

Certaines études ont utilisé des sources de lumière adaptées aux régions difficiles d'accès, et notamment des **diodes** comme celles de l'étude de Mostafa et al.¹¹⁶ concernant le LPB (cf. figure 42).

Figure 42 : Utilisation de PDT en intra-buccal, dans le cadre du traitement du LPB au niveau de la langue, à l'aide d'une diode de 660 nm, ayant une intensité de 100 à 130 mW/cm²



Source : Mostafa, Moussa, et Alnouaem, « Evaluation of photodynamic therapy in treatment of oral erosive lichen planus in comparison with topically applied corticosteroids », 2017.

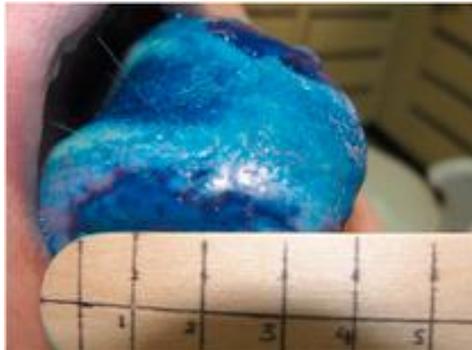
La lésion et 0,5 cm de sa zone marginale environnante ont été éclairés de manière fractionnée (70 secondes pour chaque partie traitée) par cette diode.

Si la technique d'illumination permet de contrôler de manière précise la zone à illuminer, comme c'est le cas dans cette étude, il est possible d'appliquer le PS sur une zone beaucoup plus large, puis de

¹¹⁶ Mostafa, Moussa, et Alnouaem, « Evaluation of photodynamic therapy in treatment of oral erosive lichen planus in comparison with topically applied corticosteroids ».

n'illuminer que les zones à traiter. Les patients peuvent réaliser un gargarisme au bleu de méthylène avant l'illumination, sans effets indésirables pour la séance de PDT (cf. figure 43).¹¹⁷

Figure 43 : Photo clinique de la langue d'un patient, juste après le gargarisme au bleu de méthylène.



Source : Mostafa, Moussa, et Alnouaem, « Evaluation of photodynamic therapy in treatment of oral erosive lichen planus in comparison with topically applied corticosteroids », 2017.

Un des freins pour l'utilisation de la PDT en France reste l'AMM du principal PS utilisé en Europe, le Metvixia®.

En effet, ce PS a reçu une **AMM** pour :

- Les lésions cutanées précancéreuses fines et non pigmentées du visage et du cuir chevelu (kératoses actiniques),
- Le traitement de maladies cancéreuses : carcinome cutané à croissance lente du tronc, des membres et du cou (carcinome basocellulaire superficiel), et les lésions cancéreuses de la peau non pigmentées (Maladie de Bowen) chez les immunocompétents.

Son AMM n'est pas encore étendue à son application au sein de la muqueuse buccale, ce qui représente un inconvénient majeur à sa mise en place en endobuccal au sein des structures hospitalières qui ont l'habitude d'utiliser le Metvixia®.

Le coût financier de la PDT :

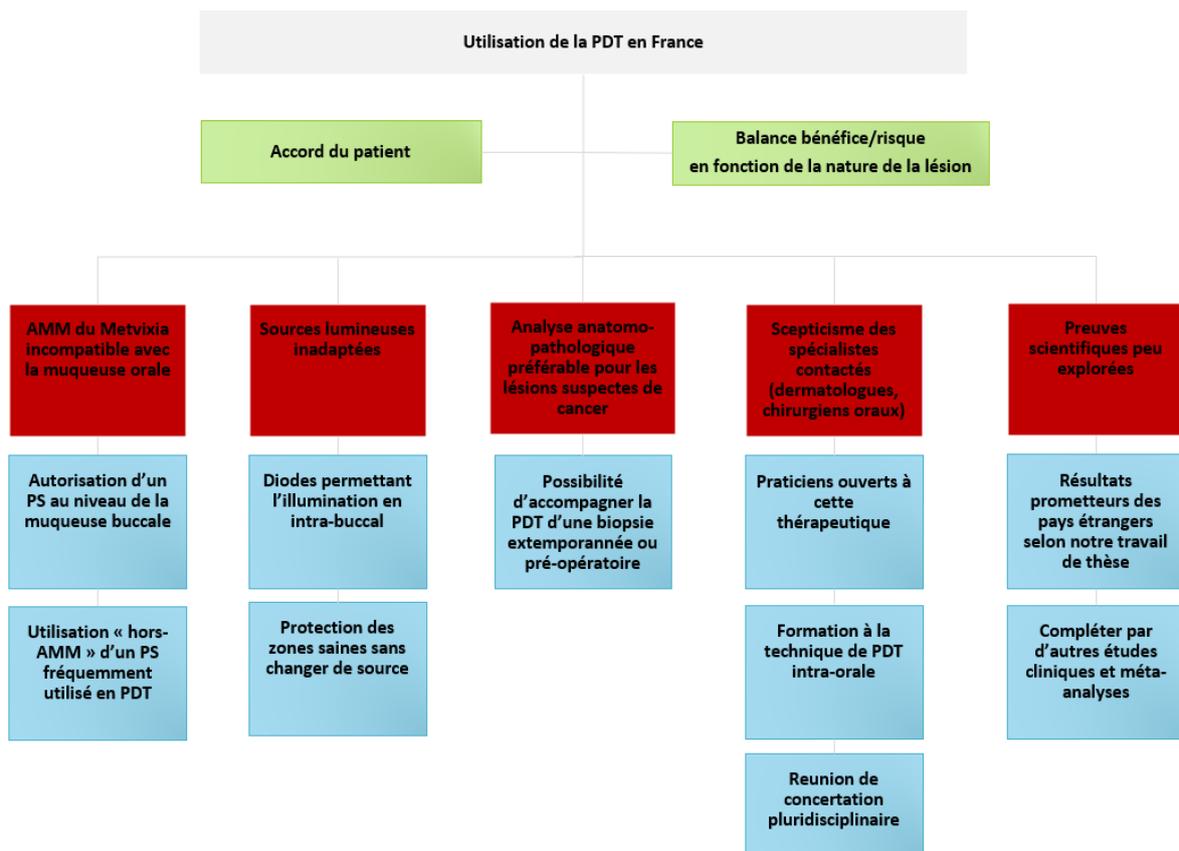
¹¹⁷ Mostafa, Moussa, et Alnouaem.

Réaliser des séances de PDT demande un certain investissement : la source de lumière adaptée est onéreuse, les prix des PS peuvent se révéler élevés (de l'ordre de 100€ le gramme pour le Metvixia® ; plusieurs grammes sont nécessaires pour une séance de PDT).

À la vue de tous les éléments discutés, les résultats de la PDT semblent prometteurs, et peut être appliquée sans crainte au niveau de la muqueuse buccale, au niveau des lésions de moins de 5 mm d'épaisseur. Les échantillons étant réduits, des études supplémentaires sont nécessaires afin d'obtenir un recul clinique suffisant sur un plus long terme.

La figure suivante récapitule les questions soulevées dans notre discussion par l'utilisation de la PDT en France, et les pistes qui peuvent être mises en place pour y remédier (cf. figure 44)

Figure 44 : Freins potentiels à l'utilisation de la PDT en France



Source : Auteur, 2021.

Conclusion

La PDT est une thérapeutique utilisée dans de nombreux domaines médicaux avec succès.

Ce travail a permis de montrer que la PDT est une technique prometteuse dans le traitement des patients atteints de lésions potentiellement malignes, précancéreuses et cancéreuses de la muqueuse buccale. Elle présente des résultats cliniques très favorables dans la mesure où ces lésions sont suffisamment superficielles et de faible épaisseur. Les pathologies comme les leucoplasies, le LPB sous sa forme érosive ou atrophique, la chéilite actinique, les dysplasies, les érythroplasies, les carcinomes épidermoïdes qui ne présentent pas de caractère invasif, peuvent être ciblées.

Cette technique présente peu d'effets indésirables comme la douleur et l'œdème transitoires moindres que la chirurgie conventionnelle. Elle peut être mise en place en parallèle d'autres thérapeutiques interventionnelles ou médicamenteuses.

L'obtention de l'AMM des PS pour la muqueuse buccale et l'acquisition de matériel par l'adaptation des sources lumineuses au sein des structures hospitalières françaises pourraient permettre une utilisation plus étendue de cette technique prometteuse. La PDT aura pour avantage un meilleur ciblage des lésions et une prise en charge plus conservatrice de ces pathologies.

Bibliographie

- Abrahamse, H., et M. Hamblin. « New photosensitizers for photodynamic therapy ». *The biochemical journal* 473, n° 4 (2016): 347-64. <https://doi.org/10.1042/BJ20150942>.
- Ackroyd, R., C. Kelty, N. Brown, et M. Reed. « The history of photodetection and photodynamic therapy ». *Photochemistry and photobiology* 74, n° 5 (2001): 656-69. [https://doi.org/10.1562/0031-8655\(2001\)0740656THOPAP2.0.CO2](https://doi.org/10.1562/0031-8655(2001)0740656THOPAP2.0.CO2).
- Agostinis, P, K. Berg, K. Cengel, T. Foster, A. Girotti, S. Gollnick, S. Hahn, et al. « Photodynamic therapy of cancer : an update ». *A cancer journal for clinicians* 61, n° 4 (2011): 250-81. <https://doi.org/10.3322/caac.20114>.
- Ahn, P., J. Finlay, S. Gallagher-Colombo, H. Quon, B. O'Malley, G. Weinstein, A. Chalian, et al. « Lesion oxygenation associates with clinical outcomes in premalignant and early stage head and neck tumors treated on a phase 1 trial of photodynamic therapy ». *Photodiagnosis and photodynamic therapy* 21 (2018): 28-35. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.10.015>.
- Ang, J., I. Riaz, M. Kamal, G. Rostain, et N. Zeitouni. « Photodynamic therapy and pain : a systematic review ». *Photodiagnosis and photodynamic therapy* 19 (2017): 308-44. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.07.002>.
- Awadallah, M., M. Idle, K. Patel, et D. Kademani. « Management update of potentially premalignant oral epithelial lesions ». *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology* 125, n° 6 (2018): 628-36. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.03.010>.
- Bakhtiari, S., S. Azari-Marhabi, S.-M. Mojahedi, M. Namdari, Z.-E. Rankohi, et S. Jafari. « Comparing clinical effects of photodynamic therapy as a novel method with topical corticosteroid for treatment of oral lichen planus ». *Photodiagnosis and photodynamic therapy* 20 (2017): 159-64. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.06.002>.
- Basset-Seguín, N. « Revue panoramique de la pdt principe, photo-sensibilisateurs, sources de lumières et indications validées en dermatologie ». *Annales de dermatologie et de vénéréologie* 140 (2013): 223-28. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(13\)70138-8](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(13)70138-8).
- Castano, A., T. Demidova, et M. Hamblin. « Mechanisms in photodynamic therapy : part two cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death ». *Photodiagnosis and photodynamic therapy* 2, n° 1 (2005): 1-23. [https://doi.org/10.1016/S1572-1000\(05\)00030-X](https://doi.org/10.1016/S1572-1000(05)00030-X).
- Chaves, Y., L.-A. Torezan, S.-V. Lourenço, et C.-F. Neto. « Evaluation of the efficacy of photodynamic therapy for the treatment of actinic cheilitis ». *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine* 33, n° 1 (2017): 14-21. <https://doi.org/10.1111/phpp.12281>.
- Chen, H., S.-J. Cheng, et C. Chiang. « Topical photodynamic therapy is the first-line treatment of choice for oral erythroleukoplakia and oral verrucous hyperplasia ». *Journal of the formosan medical association* 114, n° 7 (2015): 567-68. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2015.03.013>.
- Chen, H., C. Yu, P. Tu, C. Yeh, T. Tsai, et C.-P. Chiang. « Successful treatment of oral verrucous hyperplasia and oral leukoplakia with topical 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy ». *Lasers in surgery and medicine* 37, n° 2 (2005): 114-22. <https://doi.org/10.1002/lsm.20214>.
- Copper, M., I. Tan, H. Oppelaar, M. Ruevekamp, et F. Stewart. « Meta-tetra(hydroxyphenyl)chlorin photodynamic therapy in early-stage squamous cell carcinoma of the head and neck ». *Archives of otolaryngology-head & neck surgery* 129, n° 7 (2003): 709. <https://doi.org/10.1001/archotol.129.7.709>.
- Daniell, M. D., et J. S. Hill. « A history of photodynamic therapy ». *Australian and New Zealand journal of surgery* 61, n° 5 (1991): 340-48. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.1991.tb00230.x>.

- Ficheux, H. « Principes et applications thérapeutiques de la photothérapie dynamique ». *Annales pharmaceutiques françaises* 67, n° 1 (2009): 32-40.
<https://doi.org/10.1016/j.pharma.2008.10.013>.
- Gallagher-Colombo, S., H. Quon, K.-M. Malloy, P. Ahn, K. Cengel, C. Simone, A. Chalian, et al. « Measuring the physiologic properties of oral lesions receiving fractionated photodynamic therapy ». *Photochemistry and photobiology* 91, n° 5 (2015): 1210-18.
<https://doi.org/10.1111/php.12475>.
- Grzybowski, A., J. Sak, et J. Pawlikowski. « A brief report on the history of phototherapy ». *Clinics in dermatology* 34, n° 5 (2016): 532-37. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.05.002>.
- Hopper, C. « Photodynamic therapy : a clinical reality in the treatment of cancer ». *The Lancet oncology* 1, n° 4 (2000): 212-19. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(00\)00166-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(00)00166-2).
- Hopper, C., A. Kübler, H. Lewis, I. Tan, et G. Putnam. « mTHPC-mediated photodynamic therapy for early oral squamous cell carcinoma ». *International journal of cancer* 111, n° 1 (2004): 138-46.
<https://doi.org/10.1002/ijc.20209>.
- Ikeda, H., T. Tobita, S. Ohba, M. Uehara, et I. Asahina. « Treatment outcome of photofrin-based photodynamic therapy for t1 and t2 oral squamous cell carcinoma and dysplasia ». *Photodiagnosis and photodynamic therapy* 10, n° 3 (2013): 229-35.
<https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2013.01.006>.
- Jarrett, P., et R. Scragg. « A short history of phototherapy, vitamin D and skin disease ». *Photochemical & photobiological sciences* 16, n° 3 (2017): 283-90. <https://doi.org/10.1039/C6PP00406G>.
- Jerjes, W., T. Upile, Z. Hamdoon, C. Alexander Mosse, M. Morcos, et C. Hopper. « Photodynamic therapy outcome for T1/T2 N0 oral squamous cell carcinoma ». *Lasers in surgery and medicine* 43, n° 6 (2011): 463-69. <https://doi.org/10.1002/lsm.21071>.
- Jerjes, W., T. Upile, Z. Hamdoon, C.-A. Mosse, S. Akram, et C. Hopper. « Photodynamic therapy outcome for oral dysplasia ». *Lasers in surgery and medicine* 43, n° 3 (2011): 192-99.
<https://doi.org/10.1002/lsm.21036>.
- Kalyane, D., N. Raval, R. Maheshwari, V. Tambe, K. Kalia, et R. Tekade. « Employment of enhanced permeability and retention effect (EPR) : nanoparticle-based precision tools for targeting of therapeutic and diagnostic agent in cancer ». *Materials science and engineering : c* 98 (2019): 1252-76. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.01.066>.
- Karakullukcu, B., S. Stoker, A. Wildeman, M. Copper, M. Wildeman, et I.-B. Tan. « A matched cohort comparison of mTHPC-mediated photodynamic therapy and trans-oral surgery of early stage oral cavity squamous cell cancer ». *European archives of otorhinolaryngology* 270, n° 3 (2013): 1093-97. <https://doi.org/10.1007/s00405-012-2104-6>.
- Kawczyk-Krupka, A., J. Waśkowska, A. Raczowska-Siostrzonek, A. Kościarz-Grzesiok, Sebastian Kwiatek, D. Straszak, W. Latos, R. Koszowski, et A. Sieroń. « Comparison of cryotherapy and photodynamic therapy in treatment of oral leukoplakia ». *Photodiagnosis and photodynamic therapy* 9, n° 2 (2012): 148-55. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2011.12.007>.
- Konopka, K., et T. Goslinski. « Photodynamic therapy in dentistry ». *Journal of dental research* 86, n° 8 (2007): 694-707. <https://doi.org/10.1177/154405910708600803>.
- Kuffer, R., T. Lombardi, C. Husson-Bui, B. Courier, et J. Samson. « Lésions blanches kératosiques ». In *La muqueuse buccale*, 55-65. Paris : Med'com, 2009.
- Lavaee, F., et M. Shadmanpour. « Comparison of the effect of photodynamic therapy and topical corticosteroid on oral lichen planus lesions ». *Oral diseases* 25, n° 8 (2019): 1954-63.
<https://doi.org/10.1111/odi.13188>.
- Levi, A., E. Hodak, C. Enk, I. Snast, D. Slodownik, et M. Lapidoth. « Daylight photodynamic therapy for the treatment of actinic cheilitis ». *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine* 35, n° 1 (2019): 11-16. <https://doi.org/10.1111/phpp.12415>.
- Levi, A., H. Wulf, et C. Enk. « Two cases of actinic cheilitis responsive to daylight-activated photodynamic therapy (da-pdt) ». *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine* 29, n° 5 (2013): 268-71. <https://doi.org/10.1111/phpp.12057>.

- Lin, H.-P., H.-M. Chen, C.-H. Yu, H. Yang, Y.-P. Wang, et C.-P. Chiang. « Topical photodynamic therapy is very effective for oral verrucous hyperplasia and oral erythroleukoplakia ». *Journal of oral pathology & medicine* 39, n° 8 (2010): 624-30.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2010.00935.x>.
- Lu, Y.-G., J.-J. Wu, X. Lei, T.-Y. Zhu, Y. He, L. Chen, et Q.-H. Cheng. « Treatment of oral florid papillomatosis with systemic administration of photodynamic therapy : an effective photodynamic therapy ». *Photomedicine and laser surgery* 28, n° 6 (2010): 831-33.
<https://doi.org/10.1089/pho.2009.2662>.
- Milstein, D., A.-M. van Kuijen, M. Copper, B. Karakullukçu, I.-B. Tan, J. Lindeboom, W. Fokkens, et C. Ince. « Monitoring microcirculatory alterations in oral squamous cell carcinoma following photodynamic therapy ». *Photodiagnosis and photodynamic therapy* 9, n° 1 (2012): 69-75.
<https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2011.11.001>.
- Mirza, S., N. Rehman, A. Alrahlah, W. Alamri, et F. Vohra. « Efficacy of photodynamic therapy or low level laser therapy against steroid therapy in the treatment of erosive-atrophic oral lichen planus ». *Photodiagnosis and photodynamic therapy* 21 (2018): 404-8.
<https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2018.02.001>.
- Mostafa, D., E. Moussa, et M. Alnouaem. « Evaluation of photodynamic therapy in treatment of oral erosive lichen planus in comparison with topically applied corticosteroids ». *Photodiagnosis and photodynamic therapy* 19 (2017): 56-66. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.04.014>.
- Müller, S. « Oral epithelial dysplasia, atypical verrucous lesions and oral potentially malignant disorders : focus on histopathology ». *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology* 125, n° 6 (2018): 591-602. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.02.012>.
- Muse, M., et J. Crane. *Actinic Cheilitis* Treasure Island : StatPearls Publishing, 2020.
- Ottavioli, A., F. Campana, J.-H. Catherine, E. Massereau, J. Del Grande, et U. Ordioni. « Leucoplasie verruqueuse proliférative : trois observations et revue de la littérature ». *Annales de dermatologie et de vénéréologie* 143, n° 3 (2016): 187-96.
<https://doi.org/10.1016/j.annder.2015.12.010>.
- Pietruska, M., S. Sobaniec, P. Bernaczyk, M. Cholewa, J. Pietruski, E. Dolińska, A. Skurska, E. Duraj, et G. Tokajuk. « Clinical evaluation of photodynamic therapy efficacy in the treatment of oral leukoplakia ». *Photodiagnosis and photodynamic therapy* 11, n° 1 (2014): 34-40.
<https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2013.10.003>.
- Ribeiro, A., P. Salles, T. da Silva, et R. Mesquita. « A review of the nonsurgical treatment of oral leukoplakia ». *International journal of dentistry*, 2010. <https://doi.org/10.1155/2010/186018>.
- Ribeiro, C.-F., F.-H. Souza, J.-M. Jordão, L. Haendchen, L. Mesquita, J.-V. Schmitt, et L.-L. Faucez. « Photodynamic therapy in actinic cheilitis : clinical and anatomopathological evaluation of 19 patients ». *Anais brasileiros de dermatologia* 87, n° 3 (2012): 418-23.
<https://doi.org/10.1590/s0365-05962012000300011>.
- Rigual, N., G. Shafirstein, M. Cooper, H. Baumann, D. Bellnier, U. Sunar, E. Tracy, et al. « Photodynamic therapy with 3-(1'-hexyloxyethyl) pyropheophorbide a for cancer of the oral cavity ». *Clinical cancer research* 19, n° 23 (2013): 6605-13. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-1735>.
- Rigual, N., K. Thankappan, M. Cooper, M. Sullivan, T. Dougherty, S. Popat, T. Loree, M. Biel, et B. Henderson. « Photodynamic therapy for head and neck dysplasia and cancer ». *Archives of otolaryngology, head & neck surgery* 135, n° 8 (2009): 784-88 .
<https://doi.org/10.1001/archoto.2009.98>.
- Romeo, U., N. Russo, G. Palaia, G. Tenore, et A. Del Vecchio. « Oral proliferative verrucous leukoplakia treated with the photodynamic therapy : a case report ». *Annali di stomatologia* 5, n° 2 (2014): 77-80.
- Shafirstein, G., A. Friedman, E. Siegel, M. Moreno, W. Bäumlner, C.-Y Fan, K. Morehead, E. Vural, B. Stack, et J. Suen. « Using 5-aminolevulinic acid and pulsed dye laser for photodynamic treatment of oral leukoplakia ». *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 137, n° 11 (2011): 1117-23. <https://doi.org/10.1001/archoto.2011.178>.

- Sulewska, M., E. Duraj, S. Sobaniec, A. Graczyk, R. Milewski, M. Wróblewska, J. Pietruski, et M. Pietruska. « A clinical evaluation of the efficacy of photodynamic therapy in the treatment of erosive oral lichen planus: a case series ». *Photodiagnosis and photodynamic therapy* 18 (2017): 12-19. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.01.178>.
- Sultan, A. S., A. Villa, A. P. Saavedra, N. S. Treister, et S.-B. Woo. « Oral mucous membrane pemphigoid and pemphigus vulgaris, a retrospective two-center cohort study ». *Oral diseases* 23, n° 4 (2017): 498-504. <https://doi.org/10.1111/odi.12639>.
- Szpirglas, H, et L. Ben Slama. « Lésions blanches ». In *Pathologie de la muqueuse buccale*, 100-125. Paris : Elsevier, 1999.
- Szpirglas, H., et L. Ben Slama. « Lésions précancéreuses ». In *Pathologie de la muqueuse buccale*, 160-69. Paris : Elsevier, 1999.
- Tziotzios, C., T. Brier, J. Lee, R. Saito, C.-K. Hsu, K. Bhargava, C. Stefanato, D. Fenton, et J. McGrath. « Lichen planus and lichenoid dermatoses: conventional and emerging therapeutic strategies ». *Journal of the american academy of dermatology* 79, n° 5 (2018): 807-18. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.02.013>.
- Usuda, J., H. Kato, T. van Doeveren, K. Furukawa, H. Tsutsui, K. Yamada, Y. Suga, et al. « Photodynamic therapy (PDT) for lung cancers ». *Journal of thoracic oncology* 1, n° 5 (2006): 489-93. [https://doi.org/10.1016/S1556-0864\(15\)31616-6](https://doi.org/10.1016/S1556-0864(15)31616-6).
- Visscher, S. de, L. Melchers, P. Dijkstra, B. Karakullukcu, I.-B. Tan, C. Hopper, J. Roodenburg, et M. Witjes. « Mthpc-mediated photodynamic therapy of early stage oral squamous cell carcinoma : a comparison to surgical treatment ». *Annals of surgical oncology* 20, n° 9 (2013): 3076-82. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3006-6>.
- Wang, Y., Y. Yang, Y. Yang, et Y. Lu. « Surgery combined with topical photodynamic therapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the lip ». *Photodiagnosis and photodynamic therapy* 14 (2016): 170-72. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2016.04.008>.
- Wilson, B., et M. Patterson. « The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy ». *Physics in medicine and biology* 53, n° 9 (2008): R61-109. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/9/R01>.
- Yu, C.-H., H. Lin, H. Chen, H. Yang, Y.-P. Wang, et C. Chiang. « Comparison of clinical outcomes of oral erythroleukoplakia treated with photodynamic therapy using either light-emitting diode or laser light ». *Lasers in surgery and medicine* 41, n° 9 (2009): 628-33. <https://doi.org/10.1002/lsm.20841>.
- Zaiac, M., et A. Clement. « Treatment of actinic cheilitis by photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and blue light activation ». *Journal of drugs in dermatology* 10, n° 11 (2011): 1240-45.

Table des figures

Figure 1 : Leucoplasie de la face dorsale gauche de la langue, dont la découverte est fortuite	4
Figure 2 : Plaques leucoplasiques similaires chez le même patient.....	5
Figure 3 : Visite de suivi, à 4 mois	5
Figure 4 : Illustration de <i>Psoralea corylifolia</i> (A), d'un Vitiligo segmentaire du visage (B), de la lèpre sous forme lépromateuse au niveau du genou se manifestant par un épaissement diffus avec des nodules confluents (C)	7
Figure 5 : Molécule d'hématoporphyrine	10
Figure 6 : Freidrich Meyer-Betz avant son expérience sur lui-même (A), puis après s'être injecté 200 mg d'hématoporphyrine et s'être exposé au soleil (B).....	10
Figure 7 : Portrait de E. Dougherty (A), Photofrin (B)	12
Figure 8 : Structure moléculaire du Photofrin (Porfimère sodique)	12
Figure 9 : Frise chronologique récapitulative des avancées de la PDT et des PS.....	12
Figure 10 : Schéma de la réaction photodynamique	14
Figure 11 : Spectre de la lumière visible.....	18
Figure 12 : Les différentes localisations des PS et leurs effets.....	20
Figure 13 : Lésion superficielle kératosique au niveau de la tempe droite, chez le patient recevant une séance de PDT	23
Figure 14 : Curetage doux de la lésion kératosique au niveau de la tempe droite à l'aide de l'abaisse langue, afin de limiter son épaisseur	24
Figure 15 : Mise en place du PS Metvixia® sur la lésion préalablement rincée au sérum physiologique, puis un pansement occlusif est appliqué sur la zone traitée.	25
Figure 16 : Illumination des lésions dans une pièce isolée	26
Figure 17 : Flowchart, avec illustration des filtres Pubmed utilisés pour moduler l'équation de recherche.....	31
Figure 18 : Répartition des articles sélectionnés selon l'équation de recherche	32
Figure 19 : Structure de la muqueuse buccale.....	33
Figure 20 : Coupes histologiques présentant une dysplasie légère (A), une dysplasie moyenne (B), une dysplasie sévère, équivalent au carcinome in situ (C)	34
Figure 21 : lésions blanches, photographies cliniques et coupes histologiques associées.....	37

Figure 22 : Leucoplasie linguale chez une femme non fumeuse de 72 ans, avant PDT (A) puis après PDT (B) en utilisant comme PS le Photolon, réponse positive au traitement par PDT	38
Figure 23 : Leucoplasie linguale chez un homme de 61 ans, avant PDT (A) puis après PDT (B) en utilisant comme PS l'ALA. Réponse positive au traitement par PDT.	39
Figure 24 : Illustration de profils cliniques des LPB.....	40
Figure 25 : Coupe histologique LPB au grossissement 100	41
Figure 26 : LPB sous forme érosive chez une femme de 72 ans, lésion au niveau de la muqueuse jugale gauche de 0,6 cm x 1,2 cm avant PDT (A) puis après PDT (B), réponse jugée cliniquement complète	42
Figure 27 : LPB sous forme érosive chez une femme de 74 ans, lésion avant PDT (A) puis après PDT (B). Deux mois après la PDT, deux petites lésions sont toujours visibles (C), réponse à la PDT jugée négative	43
Figure 28 : Illustration clinique de CA, située au niveau de la lèvre inférieure.....	44
Figure 29 : CA de la lèvre inférieure chez un homme, avant PDT (A), puis après PDT (B), amélioration clinique complète. Histologiquement, la biopsie après PDT indique toujours une dysplasie légère. ..	46
Figure 30 : Illustration clinique de fibrose sous-muqueuse, située au niveau de la face interne de la joue droite	47
Figure 31 : (A) Pemphigus de la muqueuse orale, érythème diffus au niveau de la gencive attachée vestibulaire. (B) Érosions au niveau de la gencive attachée palatine.	48
Figure 32 : Illustration clinique d'érythroleucoplasie, située au niveau du bord latéral droit de la langue	49
Figure 33 : Erythroplasie au niveau du palais avec dysplasie sévère Avant PDT (B1), pendant la PDT (B2), puis après la PDT (B3), où la lésion a été éradiquée de la zone illuminée	50
Figure 34 : Progression d'une LVP	51
Figure 35 : (A) LVP de la gencive mandibulaire, avec lésions plus fines au niveau de la joue et du plancher à gauche. (B) lésion leucoplasique verruqueuse au niveau du palais dur.	52
Figure 36 : Coupe histologique de LVP, hyperkératose orthokératosique, hypergranulose et hyperacanthose de l'épithélium. Le chorion est d'aspect papillomateux et infiltrat de cellules mononuclées lymphoplasmocytaires qui témoignent d'une inflammation chronique.....	52
Figure 37 : LVP au niveau de la muqueuse jugale gauche.....	53
Figure 38 : Carcinome épidermoïde (T2) de la région rétro-molaire et de la gencive. On retrouve une LVP et une hyperkératose au niveau de la gencive et du ventre de la langue	54
Figure 39 : Carcinome épidermoïde (T1) de la muqueuse buccale, chez une femme de 80 ans, avant PDT (A), pendant la PDT (B), puis après la PDT (C), où la tumeur a été éradiquée de la zone irradiée.	55

Figure 40 : Carcinome épidermïde au niveau du plancher lingual et du ventre de la langue avant PDT (A) puis après PDT (B).....	56
Figure 41 : Dysplasie sévère du côté droit de la langue avant PDT (A), 7 jours après PDT (B), 9 mois après PDT (C).....	56
Figure 42 : Utilisation de PDT en intra-buccal, dans le cadre du traitement du LPB au niveau de la langue, à l'aide d'une diode de 660 nm, ayant une intensité de 100 à 130 mW/cm ²	67
Figure 43 : Photo clinique de la langue d'un patient, juste après le gargarisme au bleu de méthylène.....	68
Figure 44 : Freins potentiels à l'utilisation de la PDT en France	69

Table des tableaux

Tableau 1 : Principales longueurs d'ondes utilisées en fonction des PS choisis	18
Tableau 2 : Critères d'inclusion et d'exclusion	30
Tableau 3 : Principales différences entre la leucoplasie localisée et de la LVP.....	51
Tableau 4 : Récapitulatif global de l'utilisation de la PDT dans la sphère orale, selon les articles sélectionnés dans cette revue de la littérature.....	57

Annexes

Annexe 1 : Articles retenus concernant les leucoplasies orales

Auteur	Pays	Année	Nombre de patients PDT	Nombre de patients controle	PS utilisé	Longueur d'onde (nm)	Dose totale (J / cm ²)	Densité de puissance (mW / cm ²)	Durée de l'illumination (mn)	Durée du suivi (en mois)	Taux de réponse positive (en %)	Taux de réponse positive contrôle (en %)
Kawczyk-Krupka et al. ¹¹⁸	Pologne	2012	48	37	ALA	630 – 635	100	NR	15	4 - 34	72,9	89,2
Pietruska et al. ¹¹⁹	Pologne	2014	23	/	Photolon	660	90	NR	NR	NR	77,27	/
Shafirstein et al. ¹²⁰	Etats-Unis	2011	23	/	ALA	585	8 (pulsé)	NR	NR	12	94	/

Source : Auteur, 2021.

¹¹⁸ Kawczyk-Krupka et al., « Comparison of cryotherapy and photodynamic therapy in treatment of oral leukoplakia ».

¹¹⁹ Pietruska et al., « Clinical evaluation of photodynamic therapy efficacy in the treatment of oral leukoplakia ».

¹²⁰ Shafirstein et al., « Using 5-aminolevulinic acid and pulsed dye laser for photodynamic treatment of oral leukoplakia ».

Annexe 2 : Articles retenus concernant le LPB

Auteur	Pays	Année	Nombre de patients PDT	Type de LPB	Nombre de patients controle	PS utilisé	Longueur d'onde (nm)	Dose totale (J / cm ²)	Densité de puissance (mW / cm ²)	Durée de l'illumination (mn)	Durée du suivi (en mois)	Taux de réponse positive (%)	Taux de réponse positive contrôle (en %)
Bakhtiari et al. ¹²¹	Iran	2017	15	Erosif et atrophique	15	Bleu de méthylène	630	7,2 – 14,4	NR	0,5 – 2 (J1, J4, J7, J14)	1,5	40 ^(a)	60 ^(a)
Lavaee et al. ¹²²	Iran	2019	8	Erosif et atrophique	/	Bleu de toluidine	660	19,23	NR	NR	1,75	78	/
Mirza et al. ¹²³	Arabie Saoudite	2018	15	Erosif et atrophique	15 (LLLT) 15 (corticothérapie)	Bleu de toluidine	630	1,5	10	2,5	12	81,4	74,1 (LLLT) 99,5 (corticothérapie)
Mostafa et al. ¹²⁴	Egypte	2017	10	Erosif	10 (corticothérapie)	Bleu de méthylène	660	NR	100 - 130	NR	2	78,9	36,8

¹²¹ Bakhtiari et al., « Comparing clinical effects of photodynamic therapy as a novel method with topical corticosteroid for treatment of Oral Lichen Planus ».

¹²² Lavaee et Shadmanpour, « Comparison of the effect of photodynamic therapy and topical corticosteroid on oral lichen planus lesions ».

¹²³ Mirza et al., « Efficacy of photodynamic therapy or low level laser therapy against steroid therapy in the treatment of erosive-atrophic oral lichen planus ».

¹²⁴ Mostafa, Moussa, et Alnouaem, « Evaluation of photodynamic therapy in treatment of oral erosive lichen planus in comparison with topically applied corticosteroids ».

Sulewska et al. 125	Pologne	2017	12	Erosif	/	ALA	630	150	300	8,3	12	81,8	/

Source Source : Auteur, 2021.

¹²⁵ Sulewska et al., « A clinical evaluation of the efficacy of photodynamic therapy in the treatment of erosive oral lichen planus: a case series ».

(a) Ce taux de réponse positive a été calculé selon une équation définie par l'auteur de l'étude, appelé « Indice d'Efficacité », prenant en compte le nombre de lésions chez un même patient, leur sévérité clinique (lésion atrophique/érythémateuse ou érosive/ulcérée), leur taille et leur emplacement selon 14 sites différents. Dans le groupe PDT, 26,7 % ont montré un bénéfice léger, 13,3 % ont montré un bénéfice modéré, soit un total de 40 %. Dans le groupe contrôle, 33,3 % ont montré un bénéfice léger, 26,7 % ont montré un bénéfice modéré, soit un total de 60 %.

Annexe 3 : Articles retenus concernant la CA

Auteur	Pays	Année	Nombre de patients PDT	Nombre de patients controle	PS utilisé	Longueur d'onde (nm)	Dose totale (J / cm2)	Densité de puissance (mW / cm2)	Durée de l'illumination (mn)	Durée du suivi (en mois)	Taux de réponse positive (en %)	Taux de réponse positive contrôle (en %)
Chaves et al. ¹²⁶	Brésil	2017	16	/	Aminolévulinate de méthyle	NR	37	71	8	12	62,5	/
Levi et al. ¹²⁷	Israël	2013	2	/	Aminolévulinate de méthyle	NR	122	NR	150	6	100	/
Levi et al. ¹²⁸	Israël	2019	11	/	Aminolévulinate de méthyle	NR	55 -211	NR	150	6 - 60	91	/
Ribeiro et al. ¹²⁹	Brésil	2012	19	/	Aminolévulinate de méthyle	630	37	71	8,6	2	80	/
Zaiac et al. ¹³⁰	Etats-unis	2011	15	/	ALA	417	NR	NR	16,6	3	75	/

Source : Auteur, 2021.

¹²⁶ Chaves et al., « Evaluation of the efficacy of photodynamic therapy for the treatment of actinic cheilitis ».

¹²⁷ Levi, Wulf, et Enk, « Two cases of actinic cheilitis responsive to daylight-activated photodynamic therapy (da-pdt) ».

¹²⁸ Levi et al., « Daylight photodynamic therapy for the treatment of actinic cheilitis ».

¹²⁹ Ribeiro et al., « Photodynamic therapy in actinic cheilitis : clinical and anatomopathological evaluation of 19 patients ».

¹³⁰ Zaiac et Clement, « Treatment of actinic cheilitis by photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and blue light activation ».

Annexe 4 : Articles retenus concernant l'érythroplasie

Auteur	Pays	Année	Nombre de patients PDT	Nombre de patients controle	PS utilisé	Longueur d'onde (nm)	Dose totale (J / cm ²)	Densité de puissance (mW / cm ²)	Durée de l'illumination (mn)	Durée du suivi (en mois)	Taux de réponse positive (en %)	Taux de réponse positive contrôle (en %)
Chen et al. ¹³¹	Taiwan	2015	40	/	ALA	635	NR	NR	NR	1,5	100	/
Yu et al. ¹³²	Taiwan	2009	46	/	ALA	635	100	100	16,6	16 – 72 (moyenne 32)	100 (42 CR, 4 PR)	/

Source : Auteur, 2021.

¹³¹ Chen, Cheng, et Chiang, « Topical photodynamic therapy is the first-line treatment of choice for oral erythroleukoplakia and oral verrucous hyperplasia ».

¹³² Yu et al., « Comparison of clinical outcomes of oral erythroleukoplakia treated with photodynamic therapy using either light-emitting diode or laser light ».

Annexe 5 : Articles retenus concernant la LVP

Auteur	Pays	Année	Nombre de patients PDT	Nombre de patients controle	PS utilisé	Longueur d'onde (nm)	Dose totale (J / cm ²)	Densité de puissance (mW / cm ²)	Durée de l'illumination (mn)	Durée du suivi (en mois)	Taux de réponse positive (en %)	Taux de réponse positive contrôle (en %)
Romeo et al. ¹³³	Italie	2014	1	/	ALA	635	100	100	16,6 (3x5+1,6)	12	100	/
Chen et al. ¹³⁴	Taiïwan	2015	40	/	ALA	635	NR	NR	NR	1,5	100	/
Chen et al. ¹³⁵	Taiïwan	2005	8	/	ALA	635	100	100	16,6	5 – 14 (moyenne 10,6)	100	/
Lin et al. ¹³⁶	Taiïwan	2010	40	/	ALA	635	100	100	16,6	8 – 37 (moyenne 20)	100 (40 CR)	/

Source : Auteur, 2021.

¹³³ Romeo et al., « Oral proliferative verrucous leukoplakia treated with the photodynamic therapy : a case report ».

¹³⁴ Chen, Cheng, et Chiang, « Topical photodynamic therapy is the first-line treatment of choice for oral erythroleukoplakia and oral verrucous hyperplasia ».

¹³⁵ Chen et al., « Successful treatment of oral verrucous hyperplasia and oral leukoplakia with topical 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy ».

¹³⁶ Lin et al., « Topical photodynamic therapy is very effective for oral verrucous hyperplasia and oral erythroleukoplakia ».

Annexe 6 : Articles retenus concernant les conditions pré-cancéreuses et cancéreuses

Auteur	Pays	Année	Nombre de patients PDT	Nombre de patients contrôle	PS utilisé	Longueur d'onde (nm)	Dose totale (J / cm ²)	Densité de puissance (mW / cm ²)	Durée de l'illumination (mn)	Durée du suivi (en mois)	Taux de réponse clinique positive (en %)	Taux de réponse positive contrôle (en %)
Ahn et al. ¹³⁷	Etats-Unis	2018	29	/	ALA	629 – 635	50, 100, 150, 200	100	NR	1,3 - 69,9	57,5 (à 24 mois)	/
de Visscher et al. ¹³⁸	Pays-Bas	2013	126 (T1) 30 (T2)	58 (T1) (chirurgie) 33 (T2) (chirurgie)	mTHPC	652	20	100	NR	48 - 168	86 (T1) / 63 (T2)	76 (T1) / 79 (T2)
Gallagher-Colombo et al. ¹³⁹	Etats-Unis	2015	10	/	ALA	629 - 635	50, 100, 150, 200	100	NR	24	80	/

¹³⁷ Ahn et al., « Lesion oxygenation associates with clinical outcomes in premalignant and early stage head and neck tumors treated on a phase 1 trial of photodynamic therapy ».

¹³⁸ de Visscher et al., « Mthpc-mediated photodynamic therapy of early stage oral squamous cell carcinoma : a comparison to surgical treatment ».

¹³⁹ Gallagher-Colombo et al., « Measuring the physiologic properties of oral lesions receiving fractionated photodynamic therapy ».

Ikeda et al. ¹⁴⁰	Japon	2013	25	/	Photofrin	630	100	NR	30 - 150	24	96	/
Jerjes et al. ¹⁴¹	Angleterre	2011	147 (55 leucoplasie homogène + 73 leucoplasie inhomogène + 19 érythroplasie)	/	ALA (dysplasies superficielles, légères à modérées) mTHPC (dysplasies épaisses, modérées à sévères)	628 ----- 652 (mTHPC)	100 – 200 ----- 20 (mTHPC)	NR	NR	Moyenne de 86,4	PR 24/147 CR 114/147 Recurrence 17/147 Transformation maligne 11/147	/
Jerjes et al. ¹⁴²	Angleterre	2011	9 (T1) ----- 29 (T2)	/	mTHPC	652	10	100	NR	60	68,4 (26/38) Recurrence 6/38 Survie à 3 ans 35/38	/

¹⁴⁰ Ikeda et al., « Treatment outcome of photofrin-based photodynamic therapy for t1 and t2 oral squamous cell carcinoma and dysplasia ».

¹⁴¹ Jerjes et al., « Photodynamic therapy outcome for oral dysplasia ».

¹⁴² Jerjes et al., « Photodynamic therapy outcome for T1/T2 N0 oral squamous cell carcinoma ».

											Survie à 5 ans 32/38	
Karakullukcu et al. ¹⁴³	Pays-Bas	2013	55	43	mTHPC	NR	NR	NR	NR	24	100 89 (CR) 11 (PR)	83 (CR) 17 (PR)
Milstein et al. ¹⁴⁴	Pays-Bas	2012	10	/	mTHPC	652	NR	100	NR	NR	90	/
Rigual et al. ¹⁴⁵	Etats-Unis	2013	41	/	3-(1'- <i>hexyloxyethyl</i>) <i>pyropheophorbide</i> (HPPH)	665	50 - 140	NR	NR	5 - 40	46 (Dysplasie / CIS) 82 (Carcinome épidermoïde)	/
Wang et al. ¹⁴⁶	Chine	2017	1	/	ALA	635	120	200	15	12	100 1/1	/

¹⁴³ Karakullukcu et al., « A matched cohort comparison of mTHPC-mediated photodynamic therapy and trans-oral surgery of early stage oral cavity squamous cell cancer ».

¹⁴⁴ Milstein et al., « Monitoring microcirculatory alterations in oral squamous cell carcinoma following photodynamic therapy ».

¹⁴⁵ Rigual et al., « Photodynamic therapy with 3-(1'-hexyloxyethyl) pyropheophorbide a for cancer of the oral cavity ».

¹⁴⁶ Wang et al., « Surgery combined with topical photodynamic therapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the lip ».

Copper et al. 147	Pays-Bas	2003	29 (T1 ou T2)	/	mTHPC	652	20	100	NR	37 (moyenne)	89 CR (95 (T1), 57 (T2)) 4 récurrences traitées par thérapie conventionnelle avec succès	/
Hopper et al. 148	Angleterre	2004	121 (3 CIS, 96 T1, 22 T2) 7 exclus	/	mTHPC	652	20	100	3,3	24	85 CR (97/114)	/
Rigual et al. 149	Etats-Unis	2009	26 (9 CIS, 11 T1)	/	Photofrin	630	50 (CIS) 75 (T1)	NR	NR	15	96 (24 CR, 1 PR) 3 récurrences	/

Source : Auteur, 2021.

¹⁴⁷ Copper et al., « Meta-tetra(hydroxyphenyl)chlorin photodynamic therapy in early-stage squamous cell carcinoma of the head and neck ».

¹⁴⁸ Hopper et al., « mTHPC-mediated photodynamic therapy for early oral squamous cell carcinoma ».

¹⁴⁹ Rigual et al., « Photodynamic therapy for head and neck dysplasia and cancer ».

Vu, le Directeur de thèse

Vu, le Doyen de l'UFR d'Odontologie

Docteur Ihsène TAÏHI

Professeur Louis MAMAN

Vu, le Président d'Université de Paris

Professeur Christine CLERICI

Pour le Président et par délégation,

Le Doyen Louis MAMAN

Photothérapie dynamique et son application en pathologie de la muqueuse buccale : revue de la littérature

Vianney Gandillot. Photothérapie dynamique et son application en pathologie de la muqueuse buccale : revue de la littérature. 2021. 89 p. : ill., graph., tabl.. Réf. bibliographiques p. 71-74

Sous la direction de Mme le Docteur Ihsène Taihi

Université de Paris
UFR d'Odontologie - Montrouge
1, rue Maurice Arnoux - 92120 Montrouge