

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2011

THESE N°

PLACE DE LA PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE TOPIQUE DANS LA PRISE EN
CHARGE DES LYMPHOMES CUTANES PRIMITIFS : A PROPOS DE DIX CAS

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 28.06.2011

PAR

Claire BOUCHET GANTOIS

Née le 06/11/1981 à Tarbes

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur BEDANE.....-Président

Monsieur le Professeur BONNETBLANC.....-Juge

Monsieur le Professeur LABROUSSE.....-Juge

Madame le Professeur VIDAL.....-Juge

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VALLEIX Denis

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur MOREAU Jean-Jacques
Monsieur le Professeur PREUX Pierre-Marie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEAULIEU Pierre	ANESTHESIOLOGIE et REANIMATION CHIRURGICALE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe (C.S)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S.)	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry (C.S)	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (Sur 31/08/2011)	PEDIATRIE
DENIS François (Sur 31/08/2011)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel (C.S)	MEDECINE ET SANTE DU TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	UROLOGIE
DUMONT Daniel (Sur 31/08/2012)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FEISS Pierre (Sur 31.08.2013)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S) (Retraite au 04.10.10)	REANIMATION MEDICALE
GUIGONIS Vincent	PÉDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne (CS)	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MAUBON Antoine	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MELLONI Boris (C.S)	PNEUMOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques (C.S)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE

MOULIES Dominique (C.S) (Sur. 31.08.2013)
MOUNAYER Charbel
NATHAN-DENIZOT Nathalie (C.S)
PARAF François
PLOY Marie-Cécile (C.S)
PREUX Pierre-Marie
ROBERT Pierre-Yves
SALLE Jean-Yves (C.S)
SAUTEREAU Denis (C.S)
SAUVAGE Jean-Pierre (Sur 31/08/2011)
STURTZ Franck (C.S)
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
TREVES Richard
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis (C.S)
VANDROUX Jean-Claude (Sur 31/08/2011)
VERGNENEGRE Alain (C.S)
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)
YARDIN Catherine (C.S)

CHIRURGIE INFANTILE
 RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
 ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
 BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
 EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
 OPHTALMOLOGIE
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
 GASTRO-ENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
 RHUMATOLOGIE
 CANCEROLOGIE
 NEUROLOGIE
 ANATOMIE – CHIRURGIE GENERALE
 BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
 EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
 MEDECINE INTERNE
 REANIMATION MEDICALE
 CARDIOLOGIE
 MALADIES INFECTIEUSES
 CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel
ANTONINI Marie-Thérèse (C.S)
BOURTHOMIEU Sylvie
BOUTEILLE Bernard
CHABLE Hélène
DURAND-FONTANIER Sylvaine
ESCLAIRE Françoise
FUNALOT Benoît
HANTZ Sébastien
LAROCHE Marie-Laure
LE GUYADER Alexandre
MARIN Benoît
MOUNIER Marcelle
PICARD Nicolas
QUELVEN-BERTIN Isabelle
TERRO Faraj
VERGNE-SALLE Pascale
VINCENT François

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
 PHYSIOLOGIE
 CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
 PARASITOLOGIE - MYCOLOGIE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 ANATOMIE – CHIRURGIE DIGESTIVE
 BIOLOGIE CELLULAIRE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
 PHARMACOLOGIE CLINIQUE
 CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
 EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
 BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE – HYGIENE HOSPITALIERE
 PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
 BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
 BIOLOGIE CELLULAIRE
 THERAPEUTIQUE
 PHYSIOLOGIE

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CAIRE François

NEUROCHIRURGIE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel
BUISSON Jean-Gabriel

MÉDECINE GÉNÉRALE
 MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

DUMOITIER Nathalie
MENARD Dominique
PREVOST Martine

MEDECINE GENERALE
 MEDECINE GENERALE
 MEDECINE GENERALE

REMERCIEMENTS

A notre Président de thèse :

Monsieur BEDANE Christophe
Professeur des Universités de Dermatologie Vénérologie
Médecin des Hôpitaux

Merci de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre thèse. Nous vous remercions de la formation que vous nous avez apportée au cours de notre internat, votre soutien, votre confiance, votre disponibilité, votre aide pour l'élaboration de ce travail. Vous trouverez ici l'expression de notre reconnaissance et de notre gratitude.

A notre jury de thèse :

Monsieur BONNETBLANC Jean-Marie
Professeur des Universités de Dermatologie Vénérologie
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail. Ce fût un plaisir d'apprendre la dermatologie à vos côtés et nous vous remercions d'avoir partagé vos connaissances. Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect.

Monsieur LABROUSSE François
Professeur des Universités d'Anatomie Pathologique
Praticien hospitalier
Chef de Service

Vous nous faites l'honneur de participer à ce jury. Mon stage dans le service d'anatomo-pathologie a été très enrichissant. Nous vous remercions de votre enseignement, de votre disponibilité, de vos qualités humaines et de l'ambiance dans laquelle votre service évolue. Veuillez trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

Madame VIDAL Elisabeth
Professeur des Universités de Médecine Interne
Chef de Service

Nous vous sommes reconnaissant d'avoir accepté d'être membre du jury pour ce travail. Nous vous admirons pour votre savoir, vos qualités de médecin interniste et vos compétences cliniques. Merci de votre présence. Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect.

Au service de dermatologie :

A toute l'équipe du service : secrétaires, agents, aides-soignantes, infirmières et notamment les infirmières de la consultation, de l'HDJ et de l'HDS auprès desquelles j'ai appris beaucoup de choses et avec qui travailler a été un plaisir.

Merci à Nicole pour ces moments de réconforts.

A Valérie, pour sa gentillesse, sa disponibilité, sa façon de transmettre ses connaissances.

A toutes mes co-internes, avec qui c'a été une joie de travailler.

A Julie et Elly-Mary avec qui le travail se fait dans la joie et la bonne humeur et avec qui une amitié s'est installée.

A Fabrice, photographe officiel du service d'anatomopathologie.

A ma famille :

A mes parents, pour leurs précieux conseils et le soutien qu'ils m'ont apporté tout au long de mes études. Merci du fond du cœur pour tout ce que vous avez fait pour moi.

A Tonton, pour l'intérêt et le soutien qu'il a manifesté tant pour ma vie professionnelle que personnelle.

A Laura, pour la complicité qui existe entre nous, sans que les kilomètres qui nous séparent l'affaiblissent.

A Clément, que j'aime et que j'admire. Merci pour ta patience qui te permet de supporter mon caractère qui n'est pas toujours facile.

Je dédie ce travail à mes **grands-parents**, partis trop tôt, et à **Quentin**, mon rayon de soleil.

ABREVIATIONS

ALA: acide 5-aminolévulinique

CHOP: cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone

CVP: cyclophosphamide, vincristine, prednisone

ECT: électrothérapie corporelle totale

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

HDAC: Histone Désacétylase

IFN: interféron

ISCL: International Society for Cutaneous Lymphomas

LCB: lymphome cutané B

LCP: lymphome cutané primitif

LCT: lymphome cutané T

MAL: méthyl-aminolévulinate

MF: mycosis fongoïde

PCEC: photochimiothérapie extra corporelle

PDT: photothérapie dynamique topique

PpIX: protoporphyrine IX

R-CHOP: rituximab, cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone

R-CVP: rituximab, cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone

SS: Syndrome de Sézary

TAP: thoraco-abdo-pelvien

WHO: World Health Organization

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau 1.</u> Classification WHO-EORCT des LCT	p.12
<u>Tableau 2.</u> Classification EORTC/ISCL 2007 des LCT de type MF/SS.....	p.16
<u>Tableau 3.</u> Stadification EORTC/ISCL des LCT non MF/SS.....	p.17
<u>Tableau 4.</u> Recommandations thérapeutiques du syndrome de Sézary.....	p.17
<u>Tableau 5.</u> Fréquence et survie à 5 ans de 429 LBC selon la classification WHO-EORTC 2005.....	p.18
<u>Tableau 6.</u> Résumé des caractéristiques des patients traités par PDT.....	p.46
<u>Tableau 7.</u> Résumé des précédents cas rapportés de MF traités pas PDT.....	p.50

TABLE DES MATIERES

I.	INTRODUCTION.....	p.9
II.	LYMPHOMES CUTANES.....	p.10
	1. LYMPHOMES CUTANES T.....	p.11
	2. LYMPHOMES CUTANES B.....	p.18
III.	TECHNIQUE.....	p.21
	1. LA PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE.....	p.21
	2. MATERIEL ET METHODE.....	p.25
IV.	PATIENTS ET RESULTATS.....	p.26
	1. PATIENTS PRESENTANTS UN LYMPHOME CUTANE T.....	p.26
	a. PREMIER CAS.....	p.26
	b. SECOND CAS.....	p.29
	c. TROISIEME CAS.....	p.32
	d. QUATRIEME CAS.....	p.34
	2. PATIENTS PRESENTANTS UN LYMPHOME CUTANE B.....	p.35
	a. PREMIER CAS.....	p.35
	b. SECOND CAS.....	p.37
	c. TROISIEME CAS.....	p.39
	d. QUATRIEME CAS.....	p.40
	e. CINQUIEME CAS.....	p.41
	f. SIXIEME CAS.....	p.43
V.	DISCUSSION.....	p.46
	1. CONCERNANT LES LYMPHOMES CUTANES T.....	p.48
	2. CONCERNANT LES LYMPHOMES CUTANES B.....	p.53
VI.	CONCLUSION.....	p.55
VII.	ANNEXES	
	1. FICHE D'INFORMATION SUR LA PDT REMISE AUX PATIENTS.....	p.56
	2. BROCHURE DU METVIXIA®.....	p.61
	3. BROCHURE DE LA LAMPE AKTILITE®.....	p.66

I. INTRODUCTION

Les lymphomes cutanés primitifs (LCP) représentent le deuxième type de lymphome extra-ganglionnaire après les lymphomes digestifs. Il s'agit de prolifération clonale B ou T cutanée bien identifiées par la classification WHO/EORTC 2005. Le traitement dépend du type de lymphome cutané : il peut s'agir d'un traitement local (tel que les dermocorticoïdes), d'un traitement systémique (allant du Méthotrexate® aux polychimiothérapies), d'un traitement chirurgical ou de la radiothérapie.

La photothérapie dynamique topique (PDT) est indiquée dans le traitement des kératoses actiniques, du carcinome basocellulaire superficiel et de la maladie de Bowen. Son efficacité dans le traitement du lymphome T cutané, notamment du mycosis fongoïdes (MF) a été rapportée par de nombreux auteurs. Concernant le lymphome cutané B, une seule étude actuellement rapporte le traitement de 3 cas avec succès.

Nous décrivons dix nouveaux cas de lymphomes cutanés primitifs (4 cas de lymphomes T puis 6 cas de lymphome B) pour lesquels un traitement par PDT a été réalisé ; nous en discuterons l'indication et l'efficacité afin de définir la place de la PDT dans les possibilités thérapeutiques des lymphomes cutanés primitifs.

II. LYMPHOMES CUTANES

Le terme de lymphome cutané primitif (LCP) regroupe les lymphomes T cutanés (LTC) et les lymphomes B cutanés (LBC) ; il s'agit d'une prolifération tumorale cutanée sans atteinte extra-cutanée évidente au moment du diagnostic. Après les lymphomes digestifs, la peau est le second site de lymphome non-Hodgkinien extra ganglionnaire [1], avec une incidence annuelle aux Etats-Unis de 1 cas pour 100.000 habitants [2]. En 2005, une classification de ces LCP et d'autres hémopathies de localisation cutanée fréquente a été établie, faisant référence : il s'agit de la classification WHO-EORTC [1]. Concernant la prise en charge thérapeutique, le Groupe français d'étude des lymphomes cutanés a établi des recommandations parues dans les Annales de dermatologie et de vénéréologie en 2010 [3,4].

1. LYMPHOMES CUTANES T

Les LCP sont en majorité de phénotype T (70 à 80% des cas) [5] ; le MF est le plus commun des lymphomes cutanés T et représente 50% de tous les lymphomes cutanés primitifs.

Les différents types de LCT sont rapportés dans le tableau 1.

On peut les regrouper en deux catégories :

- les LCT de bon pronostic comprenant le mycosis fongoïde, le MF folliculotrope, le lymphome pagétoïde, le lymphome chalazodermique, le lymphome cutané à grandes cellules anaplasiques, la papulose lymphomatoïde, le lymphome sous-cutané à type de panniculite, le lymphome T pléomorphe à petites et moyennes cellules CD4+

- et ceux de mauvais pronostic: syndrome de Sézary, LCT à cellules N/K de type nasal, lymphome T épidermotrope agressif CD8+, LCT à cellules $\gamma\delta$ +, LCT périphériques autres.

Tableau 1. Classification WHO-EORCT des LCT [1]

Mycosis fongoïde

MF, variants et sous-types

MF folliculotrope (avec ou sans mucine)

Lymphome pagétoïde

Lymphome chalazodermique

Syndrome de Sézary

Leucémie/lymphome T de l'adulte

Lymphoproliférations CD30+

Lymphome cutané à grandes cellules anaplasiques

Papulose lymphomatoïde

Lymphome sous-cutané à type de panniculite

Lymphome T cutané à cellules NK de type nasal

Lymphomes T cutané périphérique sans autre indication

Lymphome T épidermotrope agressif CD8+ (entité provisoire)

Lymphome T cutané à cellules $\gamma\delta$ + (entité provisoire)

Lymphome T pléomorphe à petites et moyennes cellules CD4+ (entité provisoire)

La prise en charge thérapeutique va dépendre du stade (tableau 2 et 3).

- Concernant les LTC à type de mycosis fongoïde et de syndrome de Sézary [3] :

- s'il s'agit d'un stade Ia à IIa : un traitement local est proposé en première intention (dermocorticoïdes très forts, la chlorméthine ou Caryolysine[®], la carmustine ou BICNU[®]). Les photothérapies PUVA et UVB TL01 sont une alternative. En cas de non réponse au traitement local ou d'un échappement un traitement systémique sera proposé en fonction de l'âge, des antécédents et des lésions du patient : l'interféron alpha seul ou en association avec une PUVAthérapie ou un rétinoïde ; l'acitrétine seule ou associée à de la

PUVAthérapie ; le bexarotène seul ou associé à de la PUVAthérapie ou de l'interféron alpha ; enfin l'électronthérapie corporelle totale.

- pour les stades IIb, un traitement systémique est proposé : l'interféron alpha seul ou associé à de la PUVA ou à un rétinoïde, le méthotrexate à faibles doses, le bexarotène. Un traitement local est en général associé : une radiothérapie pour les lésions tumorales, la carmustine ou la chlorméthine sur les plaques. En cas d'échappement ou de non réponse aux traitements on peut envisager une monochimiothérapie (doxorubicine liposomale ou la gemcitabine). Une polychimiothérapie sera indiquée à visée palliative ou en préalable d'une intensification thérapeutique avec discussion d'allogreffe avec les hématologues.

- pour les stades III et IVa : un traitement systémique est proposé en première intention. En cas d'érythrodermie avec envahissement sanguin, une photochimiothérapie extra corporelle (PCEC) doit être proposée, soit en monothérapie, soit en association (méthotrexate, interféron alpha, bexarotène). Si la PCEC est impossible ou non accessible, on discutera un traitement par interféron alpha, bexarotène, méthotrexate ou le chlorambucil associé à de faibles doses de prednison. En cas d'érythrodermie sans envahissement sanguin et de stade IVa non érythrodermique ces derniers traitements sont indiqués en première intention, éventuellement en combinaison.

- pour le syndrome de Sézary (stades IVa1, IVa2 et IVb) une récente revue de la littérature par *Olsen et al.* [8] a permis d'établir des recommandations thérapeutiques, résumées dans le tableau 4.

- Concernant les lymphoproliférations CD30+, les recommandations thérapeutiques [3] prennent en compte le type de lésion et leur évolutivité :

- pour la papulose lymphomatoïde : on propose dans un premier temps l'abstention thérapeutique car les lésions sont souvent autorégressives. Les dermocorticoïdes peuvent être prescrits. En cas d'une atteinte multiple ou invalidante, on peut proposer une PUVAthérapie, des badigeons de chlorméthine ou de carmustine. En cas d'échec, selon les rares publications et l'avis d'experts on discutera au cas par cas le méthotrexate, le bexarotène ou l'interféron alpha.

- pour le lymphome cutané à grandes cellules anaplasiques CD30+, on observe une régression complète dans 30% des cas, on peut alors proposer une simple surveillance. Pour les lésions non régressives, en cas de tumeur unique ou localisée (T1a, T1b ou T2a) on peut recourir à la radiothérapie ; en cas de lésions multifocales (>T2a) le méthotrexate est indiqué en première intention. En cas d'échec ou de contre-indication, on discutera un traitement par interféron alpha, bexarotène et exceptionnellement une polychimiothérapie type CHOP.

- Concernant les autres lymphomes cutanés T primitifs, le Groupe français d'étude des lymphomes cutanés n'a pas établi de recommandations compte tenu de la rareté des différentes pathologies et du faible nombre de publications. Toutefois, Willemze et Dreyling ont établi des recommandations en 2009 et proposent [9] :

- pour le lymphome sous-cutané à type de panniculite une radiothérapie ou une polychimiothérapie en cas d'association à une hémophagocytose.

- pour le lymphome T cutané à grandes cellules NK de type nasal, une polychimiothérapie en raison du caractère agressif du lymphome. Chez les patients présentant une tumeur unique et une contre-indication à une chimiothérapie, une radiothérapie peut être proposée.

- pour les lymphomes T périphériques SAI, une polychimiothérapie, à l'exception du lymphome T pléiomorphe à petites et moyennes cellules CD4+ pour lequel une radiothérapie ou une excision peut être envisagé en cas de tumeur unique.

Tableau 2. Classification EORTC/ISCL 2007 des LCT de type MF/SS [6]

T : atteinte cutanée

T1 : lésions cutanées limitées érythémateuses non infiltrées, papules ou plaques <10% SC

T1a : lésions érythémateuses non infiltrées

T1b : plaques

T2 : lésions cutanées érythémateuses non infiltrées, papules ou plaques > 10% SC

T2a : lésions érythémateuses non infiltrées

T2b : plaques

T3 : une ou plusieurs tumeurs (une tumeur est définie par une taille >à 1cm)

T4 : érythrodermie

N : statut ganglionnaire

N0 : pas d'adénopathie périphérique palpable

N1 : adénopathie périphérique palpable, histologie grade 1 allemand ou NCI LN0-2

N1a : pas de clone

N1b : clone +

N2 : adénopathie périphérique palpable, histologie grade 2 allemand ou NCI LN3

N2a : pas de clone

N2b : clone+

N3 : adénopathie périphérique palpable, histologie grade 3-4 allemand ou NCI LN4, clone +/-

Nx : adénopathie périphérique palpable, pas d'histologie de confirmation

M : statut viscéral

M0 : pas d'atteinte viscérale

M1 : atteinte viscérale (à documenter histologiquement)

B : atteinte sanguine

B0 : <5% de cellules de Sézary circulantes

B0a : pas de clone

B0b : clone+

B1 : >5% de cellules de Sézary circulantes <1000/μL

B1a : pas de clone

B1b : clone +

B2 : cellules de Sézary >1000/μL avec un clone T majoritaire

<u>Soit la stadification</u>	T	N	M	B
IA (plaques infiltrées ou non < 10% de SC)	1	0	0	0
IB (plaques infiltrées ou non > 10% de SC)	2	0	0	0
IIA (plaques infiltrées ou non avec adénopathies périphérique palpable, histologiquement non spécifique)	1,2	1,2	0	0
IIB (tumeurs)	3	0 à 2	0	0
IIIA (érythrodermie sans envahissement sanguin)	4	0 à 2	0	0
IIIB (érythrodermie avec envahissement sanguin limité)	4	0 à 2	0	1
IVA1 (envahissement sanguin important sans adénopathie spécifique)	1 à 4	0 à 2	0	2
IVA2 (adénopathie spécifique)	1 à 4	3	0	0 à 2
IVB (atteinte viscérale)	1 à 4	0 à 3	1	0 à 2

Tableau 3. *Stadification EORTC/ISCL des LCT non MF/SS [7]*

T : atteinte cutanée
T1 : lésion cutané solitaire
T1a : lésion <5cm
T1b : lésion >5cm
T2 : atteinte cutanée régionale : multiples lésions limitées à 1 ou 2 régions contiguës du corps
T2a : surface cutanée atteinte < 15cm
T2b : > 15cm et <30cm
T2c : >30cm
T3 : atteinte cutanée généralisée
T3a : multiples lésions cutanés touchant deux régions cutanées non contiguës
T3b : multiples lésions touchant plus de trois régions du corps
N : atteinte ganglionnaire
N0 : absence d'adénopathie clinique ou d'envahissement histologique ganglionnaire
N1 : atteinte ganglionnaire périphérique dans l'aire ganglionnaire (1 adénopathie) de drainage de l'atteinte cutané
N2 : atteinte d'au moins 2 adénopathies ou d'au moins une adénopathie en dehors d'une aire ganglionnaire de drainage
N3 : atteinte d'une adénopathie profonde
M0 : absence d'atteinte viscérale
M1 : atteinte viscérale (doit être documentée histologiquement)

Tableau 4. *Recommandations thérapeutiques du syndrome de Sézary [8]*

<u>Traitement de première intention</u>	<u>Traitement de seconde intention</u>
<u>Traitements en monothérapie :</u>	
-PCEC	-Alemtuzumab (Campath®)
-interféron alpha	-Chlorambucil + corticoïdes
-bexarotène	-Doxorubicine liposomale (Caelix®)
-méthotrexate faible dose (<100mg/sem)	-Inhibiteurs HDAC :
-denileukin diftitox (Ontak®) + corticoïdes	• Vorinostat
	• Romidepsine
<u>Traitements combinés :</u>	-Gemcitabine
-IFN α ou β + PUVA ou Mustargen® topique	-Deoxycoformycin (Pentostatine®)
-méthotrexate (faible dose) + Mustargen® topique	-Méthotrexate forte dose (>100 mg/sem)
-bexarotène + PUVA	-Fludarabine +/- cyclophosphamide
-immunomodulateurs (PCEC, IFN α ou β , bexarotène, seul ou en association) + ECT	-Méchloréthamine (Mustargen® IV)
	-Transplantation allogénique
	-Essai clinique
-Interféron α + bexarotène	
-PEPC + autre immunomodulateur (bexarotène, IFN α ou β , méthotrexate faible dose, seul ou en association)	
-méthotrexate faible dose + IFN α	

2. LYMPHOMES CUTANES B

Les lymphomes B cutanés représentent 20 à 25% des lymphomes cutanés primitifs. L'évolution clinique et le pronostic diffèrent complètement des lymphomes systémiques avec localisation secondaire à la peau ; la majorité des LCB reste localisée à la peau et est bien contrôlée par des traitements peu agressifs. Le diagnostic repose sur une confrontation anatomo-clinique.

Selon la classification WHO-EORTC 2005, on distingue trois principaux LCB :

- les lymphomes B cutanés de la zone marginale
- les lymphomes B cutanés centrofolliculaires
- les lymphomes B cutanés à grandes cellules : de type jambe, de type autre, intravasculaires.

Leur fréquence et leur pronostic sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5. Fréquence et survie à 5 ans de 429 LCB selon la classification WHO-EORTC 2005

	Fréquence	Survie à 5 ans
LCB indolents :		
Lymphomes cutanés B de la zone marginale	7%	99%
Lymphomes cutanés B centrofolliculaires	11%	95%
LCB de pronostic intermédiaire :		
Lymphomes B cutanés à grandes cellules, type jambe	4%	55%
Lymphomes B cutanés à grandes cellules, type autre	<1%	50%
Lymphomes B cutanés à grandes cellules intravasculaires	<1%	65%

Le Groupe français d'étude des lymphomes cutanés a récemment élaboré un algorithme diagnostique et des recommandations thérapeutiques [4].

- Concernant les lymphomes cutanés B de la zone marginale :

- en cas de lésions uniques ou peu nombreuses de taille significative une radiothérapie (30 Gray) peut être proposée en première intention. En fonction de la localisation, une exérèse chirurgicale peut être discutée.

- en cas de lésions peu évolutives avec faible masse tumorale, une simple surveillance peut être réalisée, avec un traitement ponctuel par dermocorticoïdes, chirurgie exérèse ou radiothérapie faible dose.

- en cas de lésions multiples évolutives ou de masse tumorale plus élevée, un traitement par chlorambucil ou rituximab peut être proposé.

- en zone d'endémie borélienne, une antibiothérapie d'épreuve par doxycycline peut être indiquée.

- Concernant les lymphomes cutanés centrofolliculaires :

- en cas de lésions uniques, localisées ou peu nombreuses, la radiothérapie est le traitement de première intention (30 Gray).

- en cas de lésions multiples peu évolutives avec faible volume tumoral une attitude de surveillance peut aussi être proposée avec traitement à la demande.

- en cas de lésions multiples évolutives ou de masse tumorale plus élevée le rituximab est le traitement de première intention.

- en cas de formes progressives échappant aux autres traitements, avec extension cutanée, ou étendues, les polychimiothérapies associées au rituximab sont indiquées (de type R-CHOP ou R-CVP).

- Concernant les lymphomes cutanés B à grandes cellules de type jambe :

- la chimiothérapie de type R-CHOP est le traitement de référence. Chez les sujets âgés, en mauvais état général ou avec une fonction cardiaque altérée, la dose d'anthracycline pourra être réduite (mini R-CHOP) ou supprimée (R-CVP).

- les données actuelles ne permettent pas de valider la radiothérapie en traitement de première intention.

- l'indication de la doxorubicine liposomale pégylée reste à préciser sur un plus grand nombre de malades.

III. TECHNIQUE

1. LA PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE

La photothérapie dynamique topique est une méthode physico-chimique destinée à détruire des tissus pathologiques. Le principe est basé sur l'activation d'une substance photosensibilisante par un rayonnement mono ou polychromatique [10,11].

L'action thérapeutique repose sur une triade (figure 1):

- *une molécule photosensibilisante* qui lorsqu'elle est activée par un rayonnement approprié va induire des réactions photochimiques dont l'accepteur d'énergie est l'oxygène. En effet ce dernier est indispensable à la réaction de photo-oxydation et à la création d'oxygène singulet aboutissant à la lyse du tissu traité.
- *une sélectivité relative* de la pénétration de la substance photosensibilisante dans les cellules anormales du fait de leur état métabolique ou prolifératif.
- *une source lumineuse spécifique*, dont la longueur d'onde sera adaptée au spectre d'absorption de la substance photosensibilisante et dont la pénétration dans les tissus sera suffisante (une longueur d'onde de 630 nm pénètre de 5 à 8 mm dans la peau).

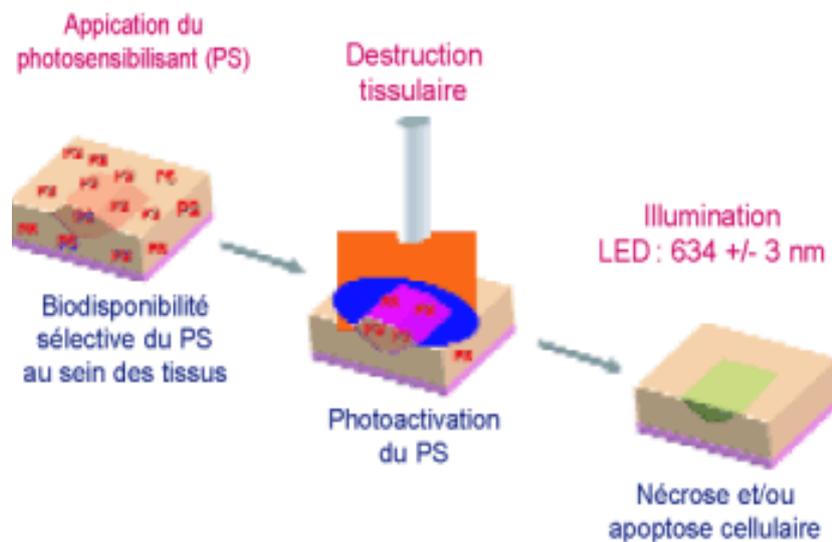


Figure 1. Principe de la PDT avec la triade substance photosensibilisante, pénétration dans les cellules anormales, illumination [10].

Les molécules photosensibilisantes actuellement les plus utilisées par voie topique sont des molécules précurseurs des porphyrines, notamment l'acide 5-aminolévulinique (ALA) et sa forme estérifiée, le méthyl-aminolévulinate (MAL) plus lipophile. L'ALA est un précurseur intervenant dans la biosynthèse de l'hème. En appliquant de l'ALA exogène, on augmente la concentration intracellulaire de protoporphyrine IX (PpIX), photosensibilisant endogène doté de capacité photodynamique. Cet excès de PpIX peut alors être photoactivé et c'est en revenant à l'état de base que les molécules de PpIX transfèrent leur énergie à l'oxygène moléculaire et génèrent des molécules d'oxygène singulet.

La porphyrine est métabolisée en 24 heures évitant une photosensibilité résiduelle durable.

L'autorisation de mise sur le marché de la PDT avec l'utilisation du Metvixia® date du mois de septembre 2006 ; les indications sont :

-le traitement des *kératoses actinique fines ou non hypertrophiques*, et non pigmentées du visage et du cuir chevelu. Après la réalisation d'une première séance, les lésions traitées sont réévaluées à trois mois, et une seconde séance peut être réalisée si besoin.

-le traitement du *carcinome basocellulaire superficiel* non récidivant du tronc, des membres et du cou. Après réalisation d'une première séance, les lésions traitées sont réévaluées à trois mois ; deux séances à une semaine d'intervalle peuvent être répétées si le traitement a été insuffisant.

-le traitement du *carcinome intra-épidermique* (ou maladie de Bowen) non pigmenté, lorsque la chirurgie est impossible, chez le sujet immunocompétent. Deux séances de PDT à une semaine d'intervalle sont pratiquées. Après une réévaluation à trois mois, deux nouvelles séances peuvent être réalisées.

Mais la PDT a été utilisée dans la prise en charge de nombreuses pathologies [12,13]:

- *dans la pathologie tumorale*, pour le traitement des lymphomes T cutané de type mycosis fongoïde, la maladie de Paget extra-mammaire, le sarcome de Kaposi, l'érythroplasie de Queyrat, le kérato-acanthome

- *dans la pathologie inflammatoire*, pour le traitement de l'acné, du psoriasis, du lichen scléro-atrophique, des plaques de Morphée, le granulome annulaire, la maladie de Hailey-Hailey, la porokératose actinique

- dans la *pathologie infectieuse*, pour le traitement des verrues vulgaires récalcitrantes, les condylomes, les dermatophyties, les leishmanioses cutanées

- enfin dans la *photoréjuvenation*.

De nombreux cas de mycosis fongoïde traités avec succès par PDT ont été rapporté dans la littérature sous forme de petites séries ou de « case report ». Le but de notre étude est d'évaluer l'efficacité de la PDT dans le traitement des lymphomes cutanés primitifs T et B.

Les indications sont :

-des lésions uniques ou de faible volume tumoral en raison d'une surface limitée d'illumination (144 cm²)

-en alternative à une radiothérapie

-choix d'une qualité de cicatrisation, n'empêchant un autre traitement par la suite.

2. MATERIEL ET METHODE

Le diagnostic est établi par l'analyse anatomopathologique d'une biopsie cutanée avec coloration standard et étude immuno-histochimique, selon la classification WHO-EORTC 2005.

Un bilan d'extension par scanner thoraco-abdomino-pelvien ou par Pet-Scan est réalisé pour tous les patients.

Le photosensibilisant utilisé dans notre étude est l'aminolévulinate de méthyle (Metvixia®). Il est appliqué pendant trois heures directement sur les lésions à traiter sous pansement opaque à la lumière.

Après l'ablation de l'excédent de crème, la lésion est illuminée à la dose de 37 J/cm² (lampe Aktelite®) sauf pour le premier patient pour lequel la première séance a été réalisée à la dose de 75 J/cm² puis 10 J/cm² à la seconde séance (lampe Curelight®).

Le nombre de séance et l'intervalle entre chaque séance sont détaillés dans le tableau 6.

Sur le plan antalgique les patients sont prémédiqués par la prise d'un gramme de paracétamol trente minutes avant l'illumination. On réalise une vaporisation à l'eau stérile pendant l'illumination. A la fin de la séance, une pommade cicatrisante est appliquée sur la lésion. Si le patient n'a pas été suffisamment soulagé par le paracétamol à la première séance, vingt milligrammes de néfopam sont administrés par voie orale lors de la séance suivante.

IV. PATIENTS ET RESULTATS

Le traitement a été bien toléré. Les patients ont ressentis une douleur légère à modérée pendant l'illumination.

Les effets secondaires immédiats étaient une sensation de brûlure. Il n'y a pas eu de lésions bulleuses. Seul le second patient a présenté une ulcération secondaire au traitement.

Les résultats cosmétiques étaient satisfaisants.

Les caractéristiques des patients ainsi que les résultats sont détaillés dans le tableau 6.

L'âge moyen était de 73,3 ans.

1. PATIENTS PRESENTANT UN LYMPHOME CUTANE T

a. PREMIER CAS

Un patient de 76 ans consultait en janvier 2003 pour des lésions érythémato-squameuses du dos évoluant depuis une dizaine d'années, d'aggravation récente avec l'apparition de lésions sur la face (figures 2 et 3). Il était traité par cures de dermocorticoïdes forts, qui devenaient inefficaces. L'analyse anatomo-pathologique de ces lésions montrait un infiltrat lymphocytaire sous-épidermique en bande, constitué de petit lymphocytes avec un noyau rond, parfois irrégulier ; on observait un épidermotropisme sous forme de cellules isolées ou de quelques thèques intra-épidermiques (figure 4 et 5); l'étude immuno-histochimique

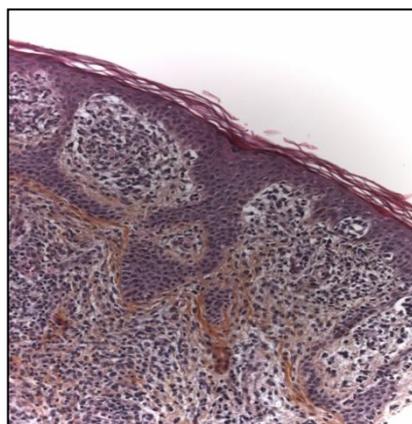
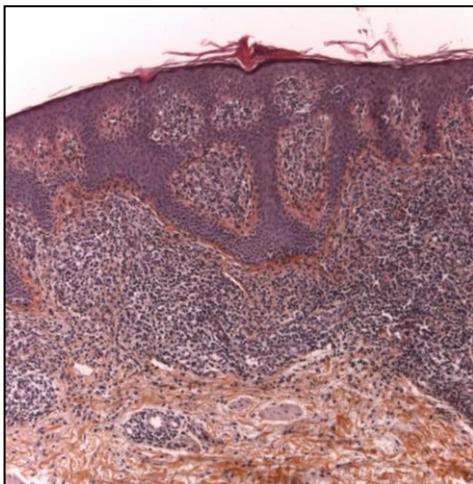
(figure 6) montrait que cet infiltrat est constitué de lymphocyte T CD4+ permettait le diagnostic de lymphome T cutané épidermotrope de type **mycosis fongoïde**. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) était normal ; il s'agissait donc d'un stade IB selon la stadification EORTC/ISCL 2007 [6].



Figure 2. Mycosis fongoïde, lésion pré-tragienne droite avant traitement.



Figure 3. Mycosis fongoïde, lésion temporale gauche avant traitement.



Figures 4 (HESx100) et 5 (HESx200) : infiltrat lymphocytaire sous-épidermique en bande ; épidermotropisme sous forme de cellules isolées ou de quelques thèques intra-épidermiques

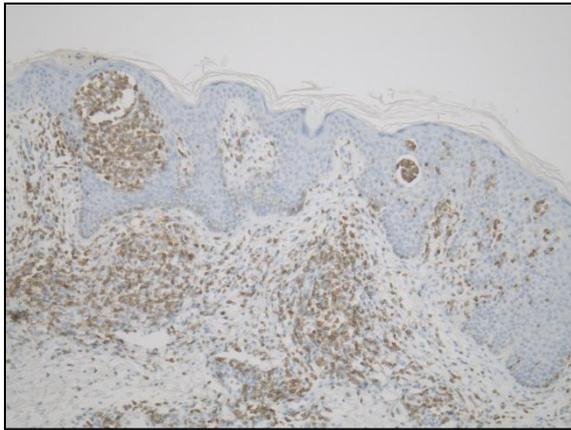


Figure 6 : immuno-marquage fait essentiellement de lymphocytes CD4+.

Les lésions temporale gauche et pré-tragienne droite mesurant respectivement 3 sur 3,5 cm et 4 sur 3,5 cm (figures 2 et 3) étaient traitées par PDT. Les lésions du dos étaient traitées par une application quotidienne de dermocorticoïdes très forts. Le suivi montrait une **guérison complète** à 4 mois (figures 7 et 8) ; le patient est toujours en rémission à ce jour (8 ans de suivi).



Figure 7. Lésion pré-tragienne droite après traitement.



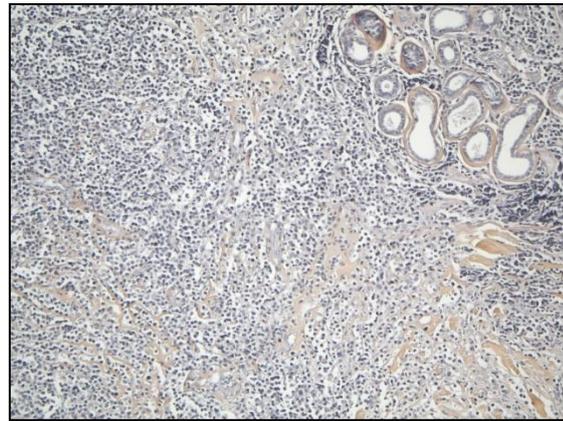
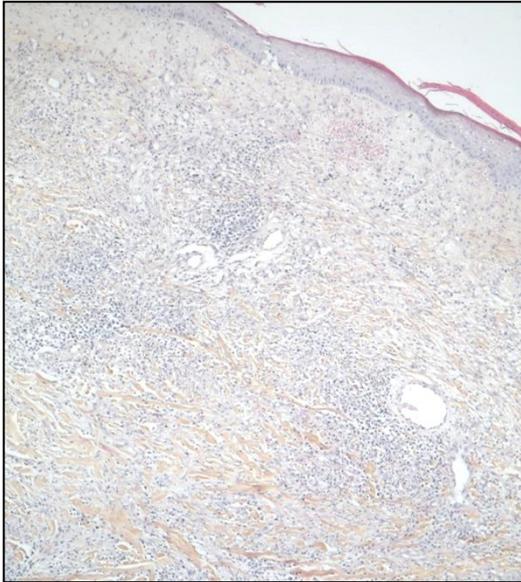
Figure 8. Lésion temporale gauche après traitement.

b. SECOND CAS

En juin 2009, un patient de 85 ans aux antécédents de valvuloplastie aortique, double pontage coronarien et néoplasie pulmonaire, était hospitalisé dans le service de dermatologie. Il présentait trois lésions de la jambe droite, violacées, légèrement infiltrées, crouteuses, évoluant depuis quelques mois (figure 9). L'analyse anatomopathologique de la biopsie d'une de ces lésions montrait un infiltrat lymphocytaire du derme moyen et profond, constitué d'éléments de petite taille et de taille intermédiaire (figures 10 et 11) ; l'étude immuno-histochimique (figure 12) retrouvait une population T exprimant le CD2, CD3, CD5, CD4 et CD8 (il existait un trou phénotypique au CD7) ; ceci était en faveur d'un **lymphome T pléomorphe à petites et moyennes cellules**. Le bilan d'extension par Pet-Scan montrait une fixation uniquement au niveau des lésions de la jambe droite ; il s'agissait donc d'un stade T2a N0 M0 selon la stadification EORTC/ISCL [7].



Figure 9. Lymphome T pléomorphe à petites et moyennes cellules avant traitement.



Figures 10 (HESx100) et 11(HESx200) : infiltrat lymphocytaire du derme moyen et profond, constitué d'éléments de petite taille et de taille intermédiaire.

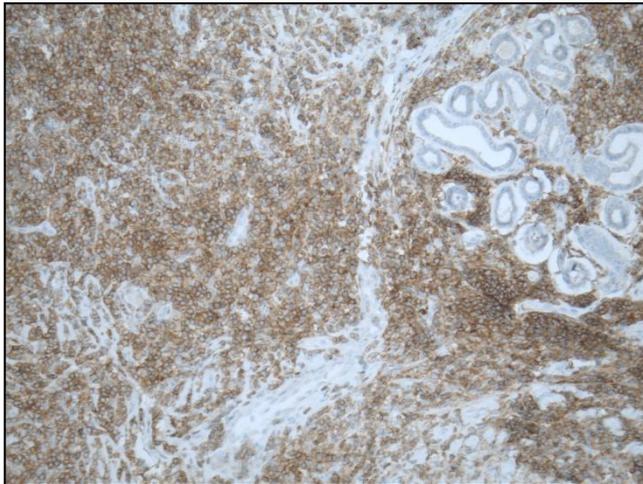


Figure 12 : immuno-marquage CD4+ x100.

Devant le diagnostic de lymphome T non épidermotrope de bon pronostic, d'atteinte localisée, il était décidé d'un traitement par photothérapie dynamique topique : le patient recevait 2 cycles de PDT avec 2 séances par cycle. L'évolution locale à 2 mois (septembre 2009) était plutôt satisfaisante avec une désinfiltration des lésions et une ulcération post-thérapeutique au moment de la quatrième séance (figure 13). Malheureusement le patient décédait en octobre 2009 des complications d'une endocardite infectieuse.



Figure 13. Lymphome T pléiomorphe à petites et moyennes cellules après traitement ; ulcération post-thérapeutique.

c. TROISIEME CAS

Une patiente de 73 ans était prise en charge dans le service en décembre 2010 pour le bilan d'une lésion de la joue droite évoluant depuis 6 mois. Il s'agissait d'une tumeur nodulaire, érythémato-squameuse, mesurant 4,5 x 7 cm (figure 14). L'analyse anatomo-pathologique de la biopsie montrait un épiderme très altéré ; le derme est envahi depuis sa partie superficielle jusqu' à l'hypoderme par un infiltrat polymorphe constitué de lymphocytes de petites et de grande taille (figure 15). L'étude immuno-histochimique (figure 16) montre que l'infiltrat exprime le CD3, le CD2 et très fortement le CD30 ; quelques cellules expriment le CD4, d'assez nombreuses le CD8. Ceci est en faveur d'un **lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+**. Le bilan d'extension par scanner TAP était négatif, ce qui correspondait à un stade T1b N0 M0.



Figure 14. Lymphome anaplasique à grandes cellules CD 30+, avant traitement.

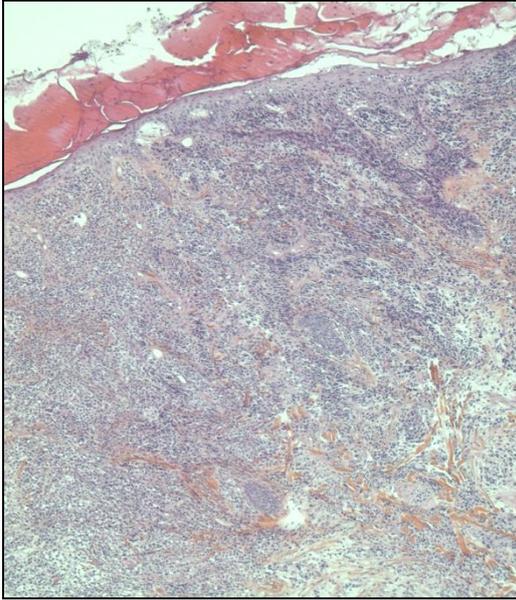


Figure 15 (HESx50). Infiltrat polymorphe constitué de lymphocytes de petites et de grande taille envahissant le derme sur toute son épaisseur.

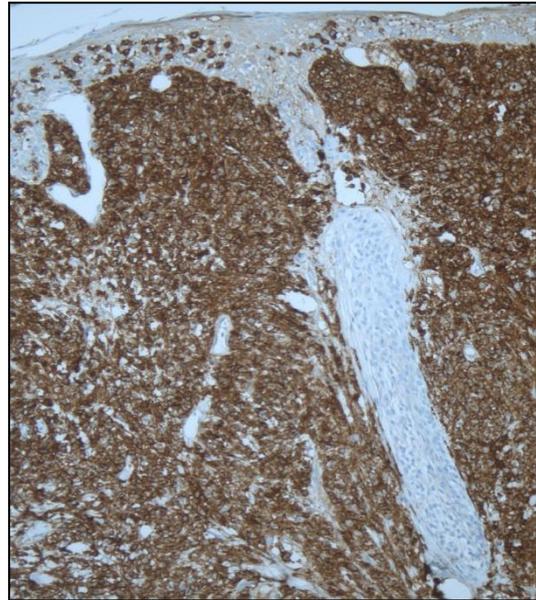


Figure 16. Immuno-marquage CD30 (x50) fortement positif

La patiente a été traitée par 3 séances de PDT à 15 jours d'intervalle. L'évaluation à 15 jours de la troisième séance de PDT montrait une **efficacité insuffisante du traitement** (figure 17), avec simplement une réduction du volume tumoral. Il était donc décidé de débiter un traitement par Méthotrexate® ainsi qu'une radiothérapie.



Figure 17. Lymphome anaplasique à grandes cellules CD 30+, après traitement. Réponse partielle.

d. QUATRIEME CAS

Une patiente de 38 ans était suivie pour un **mycosis fongoïde** évoluant depuis 11 ans. Elle avait reçu initialement un traitement par photothérapie UVB TL01 qui avait été efficace dans un premier temps. Elle réalisait des cures de dermocorticoïdes très forts en cas d'apparition de nouvelles plaques. Elle présentait 3 plaques du flanc droit (mesurant 8x6 cm, 6x4 cm et 4x4 cm), soit un stade IA, qui devenaient très prurigineuses et résistantes au Dermoval® (figure 18).



Figure 18. Mycosis fongoïde du flanc, avant traitement.

En janvier 2011 il été réalisé une première séance de PDT, l'évaluation 6 semaines plus tard montrait une réponse partielle, il était donc décidé de réaliser une seconde séance. L'examen 2 mois après la seconde séance montrait une guérison de plus de 75% des lésions. Une troisième séance sera réalisée afin d'obtenir une guérison complète.

2. PATIENTS PRESENTANT UN LYMPHOME CUTANE B

a. PREMIER CAS

Il s'agissait d'un patient de 88 ans suivi dans le service de dermatologie pour un carcinome épidermoïde sous-orbitaire gauche traité chirurgicalement, par radiothérapie puis par chimiothérapie. En août 2008, il présentait une lésion érythémateuse bourgeonnante de la cheville droite d'environ 3 cm de diamètre, apparue depuis 1 mois (figure 19). L'analyse anatomo-pathologique montrait une prolifération tumorale au sein du derme superficiel, moyen et profond, sans épidermotropisme, séparé de l'épiderme par une bande de derme sain (figure 20); l'étude immuno-histochimique (figure 21) montrait une positivité du CD20 et du CD79a, en faveur d'un **lymphome cutané B à grandes cellules de type jambe**. Le bilan d'extension avec la recherche d'atteinte ganglionnaire était négatif.



Figure 19. Lymphome B à grandes cellules de type jambe, avant traitement.

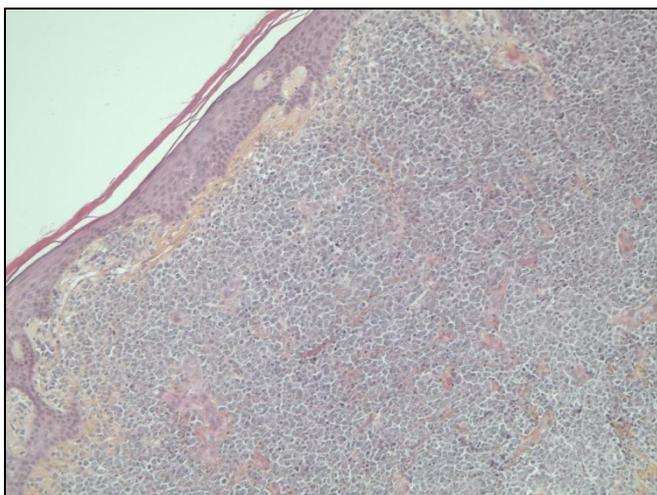


Figure 20 (HESx100). Prolifération tumorale au sein du derme superficiel, moyen et profond.

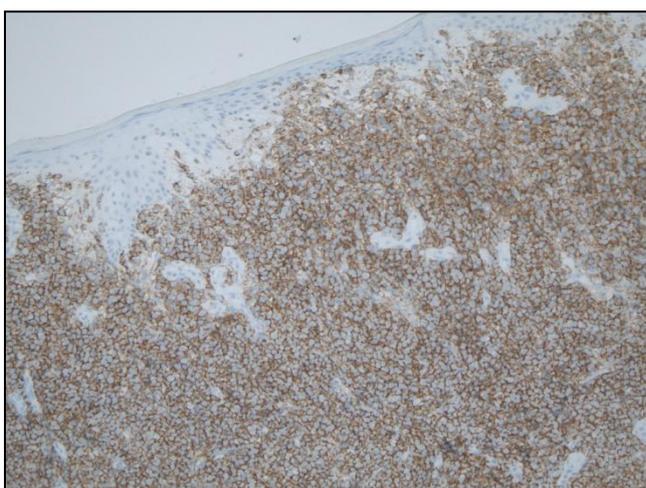


Figure 21 (CD20x100) : immunomarquage fortement positif

Compte tenu de l'âge, de la localisation et de l'état général du patient il était décidé d'un traitement par PDT. Le suivi à 6 mois de la deuxième séance montrait une **guérison clinique** (figure 22). Le patient décédait en mars 2009 des complications de son carcinome épidermoïde sous-orbitaire, à 19 mois du traitement par PDT du lymphome B à grandes cellules de type jambe, sans récurrence.



Figure 22. Lymphome B à grandes cellules de type jambe, après traitement.

b. SECOND CAS

Un patient de 76 ans, qui avait pour antécédents un néoplasie prostatique en cours de traitement sous hormonothérapie, un méningiome frontal opéré en 2003 et un infarctus du myocarde, présentait un **lymphome B à grandes cellules de type jambe** au niveau du membre inférieur droit qui évoluait depuis 6 mois au moment du diagnostic. Il s'agissait de lésions en plaques multifocales sur une surface de 15 x 10 cm (figure 23). Le bilan d'extension par scanner TAP était négatif.



Figure 23. Lymphome B à grandes cellules de type jambe, avant traitement.

Une première séance de PDT était réalisée en décembre 2010. L'évaluation à 1 mois était plutôt favorable, avec une macule érythémateuse mesurant 7 x 3,5 cm. Deux nouvelles séances étaient réalisées en février et mars 2011. L'examen à un mois de la troisième séance montre une **guérison complète** (figure 24).



Figure 24. Lymphome B à grandes cellules de type jambe, après traitement : pigmentation cicatricielle.

c. TROISIEME CAS

Une patiente de 79 ans était adressée en avril 2010 pour la prise en charge d'un **lymphome B à grandes cellules de type jambe**. Elle présentait au niveau de la face antérieure de la jambe droite une lésion bilobée, en plaque, ulcérée, mesurant 4 cm sur 2 cm de grand axe, évoluant depuis environ 3 ans (figure 25). Dans ses antécédents on notait une hypertension artérielle, un diabète non insulino-dépendant, un cancer utérin traité chirurgicalement et par curiethérapie. Un bilan d'extension par scanner thoraco-abdomino-pelvien était normal.



Figure 25. Lymphome B à grandes cellules de type jambe, avant traitement.

Un traitement par PDT était effectué avec la réalisation de deux séances à deux semaines d'intervalle. L'examen à un mois de la deuxième séance était satisfaisant, montrant une désinfiltration de la lésion (figure 26). Cependant l'évaluation un mois après la deuxième séance montrait une **récidive en périphérie** de la lésion traitée, et l'apparition d'un nouveau nodule. Il était alors décidé de faire une 3^{ème} séance de PDT sur la récidive et une cryochirurgie sur le nodule. L'évolution a été marquée par l'efflorescence de plusieurs nodules cutanés dont un volumineux justifiant un traitement systémique par 4 cures de rituximab (de juillet à septembre 2010), associé à une radiothérapie.



Figure 26. Lymphome B à grandes cellules de type jambe, après traitement. Réponse partielle, avec récurrence en périphérie 1 mois après la 2^{de} séance de PDT.

d. QUATRIEME CAS

Une patiente de 79 ans était hospitalisée dans le service de dermatologie en mars 2010 pour le bilan d'un **lymphome B diffus à grandes cellules de type jambe**. A l'examen elle présentait trois nodules rosés de la jambe gauche mesurant 3cm, 2 cm, et 1,5cm de diamètre apparus depuis le mois de janvier 2010 (figure 27). Le bilan d'extension par scanner thoraco-abdomino-pelvien était négatif.



Figure 27. Lymphome B à grandes cellules de type jambe, avant traitement.

Un traitement par PDT était proposé avec 2 séances à 2 semaines d'intervalle. L'évolution était défavorable avec une croissance tumorale très rapide et l'**absence d'efficacité de la PDT**. A quinze jours de la première séance de PDT, les nodules mesuraient 6,5 x 5cm, 5 x 3,5

cm et 2,5 cm de diamètre, et de multiples nodules satellites s'étaient développés (figure 28). Il était alors décidé d'une chimiothérapie par R-CHOP associée à une radiothérapie. La patiente a eu 4 cures de rituximab puis 7 cures de CHOP. Devant une réponse clinique partielle mais une dose cumulée d'Endoxan®, une seconde ligne de chimiothérapie par VP16-Holoxan® était débutée. Cette deuxième ligne de chimiothérapie s'est montrée inefficace et la patiente est actuellement traitée par lénalidomide (Revlimid®).



Figure 28. Lymphome B à grandes cellules de type jambe, après traitement par PDT. Absence de réponse.

e. CINQUIEME CAS

Un homme de 81 ans nous était adressé en juillet 2010 pour le bilan de multiples nodules centimétriques de l'avant-bras droit évoluant depuis 3 mois (figure 29). L'analyse anatomopathologique de la biopsie cutanée montrait une prolifération tumorale occupant la quasi-totalité du derme, avec des cellules aux volumineux noyaux arrondis, un peu irréguliers, fortement nucléolés (figure 30); l'étude immuno-histochimique (figure 31) montrait une expression du CD20, CD79a, BCL6 et IRF4, en faveur d'un **lymphome B à grandes cellules de type autre**. Le bilan d'extension était négatif, un traitement par dermocorticoïde très fort était proposé dans un premier temps du fait d'un début de régression spontanée des lésions.



Figure 29. Lymphome B à grandes cellules de type autre, de l'avant-bras droit, avant traitement.

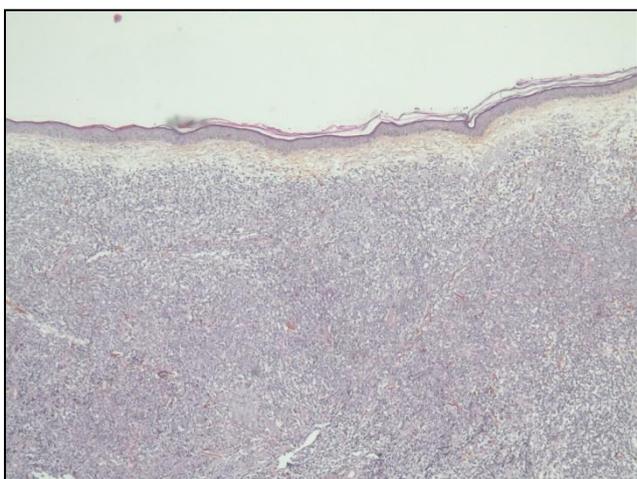


Figure 30 (HESx50). Prolifération tumorale occupant la quasi-totalité du derme, avec des cellules aux volumineux noyaux arrondis, un peu irréguliers

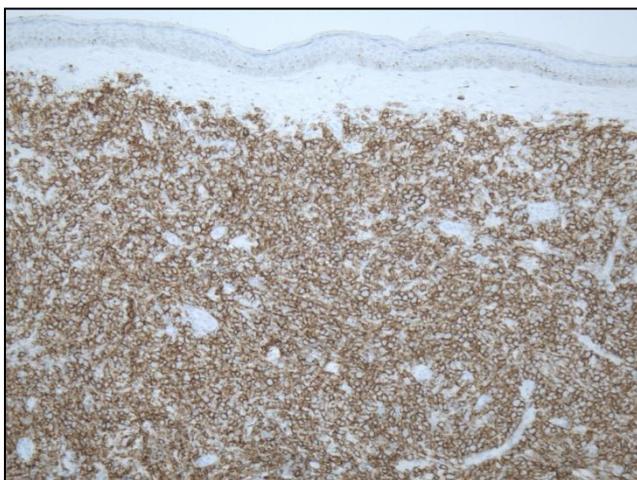


Figure 31 (CD20x50). Immunomarquage fortement positif.

Devant la persistance de lésions nodulaires, une première séance de PDT était réalisée en septembre 2010. L'évaluation clinique à 2 mois mettait en évidence un érythème non infiltré résiduel, une seconde séance de PDT était donc réalisée en décembre 2010. L'examen en

février 2011 montrait une **guérison de la zone traitée** par PDT (figure 32), mais on notait l'efflorescence de nouveaux nodules en amont, au niveau du bras. Le patient était alors mis sous méthotrexate à faible dose, et de nouvelles séances de PDT étaient programmées.



Figure 32. Lymphome B à grandes cellules de type autre, de l'avant-bras droit, après traitement.

f. SIXIEME CAS

Un patient de 58 ans consultait en août 2008 pour une lésion mamelonnée rétro et sus auriculaire droite (figure 33) associée à 2 nodules temporaux évoluant depuis environ 4 ans. L'analyse anatomo-pathologique de la biopsie cutanée montrait qu'il s'agissait d'un **lymphome B à grandes cellules de type autre.**



Figure 33. Lymphome B à grandes cellules de type autre, rétro-auriculaire droit, avant traitement.

Un traitement par PDT était réalisé, et s'était montré d'une **faible efficacité**. Le bilan d'extension montrait en fait des adénopathies jugulo-carotidienne bilatérale et hilare droite. Le patient recevait alors un traitement systémique par rituximab à la dose de 375mg/m² par semaine pendant 4 semaines. La tolérance et l'efficacité était bonne avec une guérison clinique à la 4^{ième} cure de Mabthéra® (figure 34). Le patient est toujours en rémission avec actuellement un suivi de 30 mois.



Figure 34. Lymphome B à grandes cellules de type autre, rétro-auriculaire, après 2 séances de PDT et 4 cures de rituximab.

Patients	Age / sexe	Type de lymphome, localisation	Nombre de séances	Intervalle entre les séances	Résultats	Suivi
LYMPHOMES CUTANE T						
1	76 A/H	MF, face	2	1 semaine	RC	8 ans
2	85 A/H	LTPPMC CD4+, jambe droite	4	3 séances à 1 semaine, puis 4ième séance à 1 mois	RC	Décès lié à une autre cause
3	73 A/F	LTGCA CD30+, joue droite	3	2 semaines	RP	
4	38 A/F	MF, flanc droit	2	1 mois	RP	
LYMPHOMES CUTANES B						
1	88 A/H	LBGC type MI, cheville droite	2	1 mois	RC	19 mois
2	76 A/H	LBGC type MI, jambe droite	3	1 mois	RC	2 mois
3	79 A/F	LBGC type MI, jambe droite	2	1 mois	RP	Récidive à 1 mois
4	79 A/F	LBGC type MI, jambe gauche	2	2 semaines	PDR	
5	81 A/H	LBGC type autre, avant-bras droit	2	1 mois	RC	Récidive à distance à 2 mois
6	58A/H	LBGC type autre, rétro-auriculaire dt	2	2 semaines	RC	30 mois
<p><i>MF : mycosis fongoïdes ; LTPPMC CD4+ : lymphome T pléiomorphe à petites et moyennes cellules CD4+ ; LTGCA CD30+ : lymphome T à grandes cellules anaplasique CD30+ ; LBGC type MI : lymphome B à grandes cellules type membre inférieur ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle ; PDR : pas de réponse</i></p>						

Tableau 6. Résumé des caractéristiques des patients traités par PDT.

V. DISCUSSION

La photothérapie dynamique est indiquée dans le traitement des kératoses actiniques fines et non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu, le carcinome basocellulaire superficiel non récidivant du tronc, des membres et du cou, et la maladie de Bowen non pigmentée lorsque la chirurgie est impossible. Mais son utilisation est étendue dans beaucoup d'autres domaines : pathologies tumorales, pathologie inflammatoire, infectieuse et photoréjuvenation [11].

A travers ces observations nous présentons les résultats d'un traitement par PDT dix patients (cinq hommes et cinq femmes) :

- **quatre cas de lymphomes cutanés T** : un cas de mycosis fongoïde avec une réponse complète au traitement, un cas de MF avec une réponse quasi complète, un cas de lymphome T pléiomorphe à petites et moyennes cellules avec aussi une réponse complète et un cas de lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+ avec une réponse partielle
- **six cas de lymphomes cutanés B à grandes cellules** : quatre de type « jambe » avec une réponse complète pour deux patients, une réponse partielle pour un patient et l'absence de réponse pour un cas, et deux de type « autre » avec une réponse complète.

Le mécanisme d'action de l'efficacité de la PDT pour le traitement des lymphomes cutanés primitifs n'est pas complètement compris. Il s'agirait d'une destruction directe des cellules tumorales associée à une destruction par la réaction inflammatoire induite par la PDT.

Grebenova et al. [14] ont démontré in vitro que, après photosensibilisation, les cellules B et T lymphomateuses sont plus sensibles que lymphocytes normaux à une illumination.

L'étude de *Boehncke et al.* [15] montre que la PDT est capable d'inhiber la prolifération des lymphocytes T transformés in vitro et in vivo. Cette étude a été complétée en 1996 [16] par la mise en évidence de l'accumulation du photosensibilisant dans l'infiltrat lymphocytaire des plaques de MF.

De plus, il a été démontré que la PDT induit des mutations sur les lymphoblastes et donc pourrait induire une toxicité sur la lignée lymphocytaire T [17].

Enfin, dans l'étude de *Shanler et al.* [18], il a été étudié l'accumulation de la protoporphyrine dans les tissus, par la mesure de la fluorescence, dans le cadre du traitement par PDT de carcinomes basocellulaires et de lymphomes cutané T ; l'expérience a permis de mettre en évidence que la protoporphyrine s'accumulait 3,6 fois plus dans le tissu tumoral que dans le tissu sain environnant. Ils ont aussi démontré que le photosensibilisant s'accumulait préférentiellement dans l'infiltrat lymphocytaire des LCT.

1. CONCERNANT LES LYMPHOMES CUTANES T

- D'après notre observation nous pouvons conclure, pour les deux patients présentant un MF, à une efficacité de la PDT (avec une guérison clinique et 8 ans de suivi pour le premier patient), mais le recul pour le second de MF est insuffisant : il s'agissait de lésions en plaque, peu infiltrées. Les deux patients avaient reçu auparavant un traitement local par dermocorticoïdes très forts qui devenait inefficace. Ce résultat est en accord avec les données de la littérature.

L'efficacité de la PDT dans le traitement du lymphome T cutané et notamment du mycosis fongoïdes a souvent été rapportée.

Le premier cas rapporté de mycosis fongoïde date de 1994 par *Svanberg et al* [19]. Deux patients (4 lésions) ont été traités, avec l'application d'acide aminolévulinique comme photosensibilisant et l'utilisation d'un laser comme source lumineuse. Ils avaient obtenu 50% de réponse complète avec un suivi de 6 à 14 mois.

On constate que le traitement est efficace pour les lésions maculaires (patch) ou en plaque, soit pour les stades IA, IB et IIA. L'étude d'*Edström et al* de 2001 est la série avec le plus grand nombre de patients. Douze lésions ont été traitées : 7 ont guéri (avec un suivi de 4 à 21 mois), 2 ont régressé, et 3 n'ont pas répondu au traitement ; parmi les 3 lésions pour lesquelles la PDT a été inefficace, 2 lésions étaient tumorales [20]. En 2008, il rapportait les résultats du suivi au long court de ses patients (entre 5 ans 11 mois et 8 ans 10 mois): sur les 7 patients qui avaient montré une réponse complète à la PDT, 3 avaient développé un MF tumoral et étaient décédés (il précisait tout de même qu'ils n'avaient pas récidivé sur la zone traitée par PDT) ; un patient avait reçu un traitement complémentaire par méthotrexate,

rétinoïde, interféron, PUVA, UVA1 et radiothérapie ; 3 autres patients n'avaient pas récidivé et étaient toujours en rémission [21].

Cependant on retrouve dans la littérature 3 cas rapportés de MF à un stade tumoral pour lesquels le traitement par PDT s'est montré efficace, avec un nombre élevé de séances nécessaires pour 2 d'entre eux [22, 23, 24].

Les critères de traitement le plus souvent retrouvés sont le caractère unique des lésions [25,26] et la résistance aux traitements habituels [25,27]. En effet, dans l'étude de *Coors et al* [27], les deux patients présentant un mycosis fongoïde avaient développé de nouvelles lésions alors qu'ils été traités par PUVAthérapie et interféron α -2a ; les lésions traitées par PDT n'avaient pas récidivées avec un suivi de 18 et 14 mois.

Dans l'étude de *Zane et al* [26], cinq patients ayant un mycosis fongoïde unilésionnel (stade IA) résistant aux traitements par dermocorticoïdes et photothérapie avaient été traité par PDT. Quatre avaient présenté une rémission complète, un une rémission partielle (avec un suivi de 12 à 34 mois). Le traitement était répété une fois par semaine jusqu'à guérison clinique avec le même matériel que dans notre étude (l'aminolévulinate de méthyle et lampe Aktilite®). Une à neuf séances avaient été nécessaires.

Références	Nombre de patients	Nombre de lésions	Stade	Nombre de traitement	Rémission clinique	Suivi (mois)
Svanberg et al [19]	2	4	Non précisé	1-2	2/4	6-14
Wolf et al [28]	2	3	Plaque	4-5	3/3	8-14
Amman et Hunziker [29]	1	1	Plaque	1	0	
Stables et al [30]	1	1	Non précisé	1	1/1	12
Eich et al [22]	1	2	Tumoral	12	2/2	24
Wang et al [31]	1	3	Non précisé	3	3/3	17-33
Orenstein et al [23]	2	1 5	Patch Tumoral	1 1	1/1 5/5	24-27
Markam et al [24]	1	1	Tumoral	5	1/1	12
Edström et al [20]	10	10 2	Plaque Tumoral	2-11	7/10 0/2	4-21
Paech et al [32]	1	2	Plaque	2	2/2	12
Leman et al [33]	1	2	Plaque	2	2/2	12
Coors et al [27]	2	4	Plaque	2-6	4/4	14-18
Zane et al [26]	5	5	Patch	1-9	4/5	12-34
Recio et al [25]	2	2	Plaque	3	2/2	24
Hegyí et al [34]	1	1	Plaque	3	1/1	16

Tableau 7. Résumé des précédents cas rapportés de MF traités pas PDT

- **Pour le second cas**, la PDT semblait être efficace mais le patient, aux lourds antécédents de néoplasie pulmonaire, remplacement valvulaire aortique et pontage coronarien est décédé des complications d'une endocardite infectieuse ; il présentait lui aussi des lésions en plaques peu infiltrées. Il s'agissait du premier cas de lymphome T pléiomorphe à petites et moyennes cellules traité par PDT, à notre connaissance.

- **Concernant notre troisième cas**, la PDT n'a été pas suffisamment efficace, justifiant un traitement complémentaire par Méthotrexate® et radiothérapie ; c'est le 3^{ième} cas rapporté de lymphome cutané anaplasique à grandes cellules CD30+.

Dans la littérature deux cas de lymphomes cutané à grandes cellules anaplasiques traités par PDT ont été rapportés. Le premier par *Coors et al* [27]: il s'agissait d'une patiente traitée par interféron α (3 millions d'unités 3 fois par semaine) depuis 3 ans pour un lymphome T cutané à grandes cellules anaplasiques CD 30+. Malgré le traitement, deux lésions étaient apparues au niveau du cuir chevelu et avaient été traitées avec succès par PDT, avec un suivi de 15 mois. Le second cas a été rapporté par *Umegaki et al* [35]: la PDT avait été indiquée dans un premier temps afin de réduire le volume tumoral. La lésion avait ensuite été traitée par radiothérapie avec l'absence de récurrence pendant deux ans.

Il apparaît donc à travers ces trois observations que la PDT pourrait être un traitement en association avec un traitement systémique ou une radiothérapie, dans la prise en charge des lymphomes à grandes cellules anaplasiques CD30+.

Parmi les autres cas de lymphomes cutanés T traités par PDT dans la littérature on

retrouve :

- deux cas de lymphome T épidermotrope agressif CD8+. Le premier cas a été rapporté par *Eich et al* [22] : il s'agissait d'une lésion de l'oreille résistante aux traitements par PUVA, rétinoïdes et interféron α pour laquelle la PDT n'avait permis qu'une rémission partielle. Le second cas a été rapporté par *Coors et al* [27] : il s'agissait d'une patiente de 65 ans qui présentait un LCT CD8+, et qui avait été traitée par PUVA et rétinoïdes per os pendant 1 an. Deux après elle récidivait de façon localisée au niveau du bras ; elle refusait la photothérapie corporelle totale. Un traitement par PDT était alors réalisé et se montrait efficace ; trois mois après, elle récidivait sur d'autres zones. Une PUVA était alors de nouveau débutée, et était efficace, avec un suivi de 14 mois.

- le cas d'une patiente de 40 ans présentant une papulose lymphomatoïde dont certaines lésions résistantes aux traitements (injection de corticoïdes intra-lésionnel, méthotrexate) avaient guéri après un traitement par PDT, avec un suivi de 11 mois [36].

2. CONCERNANT LES LYMPHOMES CUTANES B

Parmi nos patients, on observe une efficacité du traitement par PDT :

- avec une **réponse complète** pour le premier cas. Le patient décédait en mai 2010 des complications du carcinome épidermoïde sous-orbitaire, à 19 mois du traitement par PDT de son lymphome B à grandes cellules de type jambe.

- pour le second cas les résultats sont encourageants avec une **réponse complète**, mais le traitement reste récent. Le suivi est de 2 mois.

- pour le cinquième patient avec une **réponse complète** de la zone traitée. Malheureusement il a récidivé en à distance, au niveau du bras, deux mois après la deuxième séance de PDT. De nouvelles séances de PDT sont programmées pour les nouveaux nodules et un traitement par méthotrexate a été débuté.

Concernant le sixième patient, la PDT n'avait pas été réellement efficace ; le nodule rétro-auriculaire était volumineux, limitant l'efficacité de la PDT. L'association avec le rituximab était d'autant plus indiquée qu'il existait une atteinte ganglionnaire. Le patient est en **rémission complète** avec un suivi de 30 mois.

La troisième patiente n'avait montré qu'une **réponse partielle**. En effet la lésion avait bien évolué dans un premier temps avec une nette réduction tumorale après la première séance, puis la patiente avait récidivé un mois après la seconde séance en périphérie de la zone traitée par PDT. De nouvelles séances de PDT associées à une cryochirurgie avaient été inefficaces. La patiente avait ensuite été traitée par rituximab et radiothérapie.

Pour la quatrième patiente, la PDT s'est montrée totalement **inefficace**. Au moment de la prise en charge initiale, les nodules étaient déjà volumineux. Elle présentait une forme agressive et rapidement évolutive nécessitant une polychimiothérapie associée à une radiothérapie.

Dans la littérature, on ne trouve qu'un seul article rapportant 3 cas de lymphome cutané B traités par PDT seulement [37]: il s'agissait d'un cas de lymphome B cutané centrofolliculaire (premier cas) et de deux cas de lymphome B cutané de la zone marginale (second et troisième cas). Les deux premiers patients n'avaient pas reçu de traitement antérieur ; pour le troisième, une radiothérapie avait permis une rémission de six mois. Le photosensibilisant utilisé pour les patients 1 et 3 était l'acide aminolévulinique (ALA) ; le dérivé méthyl ester de l'ALA (Metvix®) était employé pour le second patient comme dans notre étude. La source lumineuse était aussi la même que celle utilisée dans notre étude (lampe Aktilite®). Une seule séance a été nécessaire pour obtenir une guérison pour les patients 1 et 2 ; une seconde séance a été réalisée à une semaine d'intervalle pour le troisième patient. Les trois patients sont en rémission complète avec un suivi entre 8 et 24 mois. Une étude avec un plus grand nombre de patients est en cours.

Il apparaît donc dans la littérature seulement 3 cas de lymphomes cutanés B indolents traités avec succès par PDT. Nous rapportons les premiers cas de lymphomes B cutanés de pronostic intermédiaire traités par PDT.

VII. CONCLUSION

Il semble donc que la PDT, peut devenir un traitement de seconde intention, après échec des traitements locaux par dermocorticoïdes très forts, chlorméthine ou carmustine, pour le **lymphome T cutané** de type MF du stade IA au stade IIA, seule ou en association avec un traitement systémique, mais il reste à protocoliser le nombre de séances, la dose à délivrer, la durée des intervalles de traitement, la prise en charge antalgique.

Concernant les autres types de lymphomes T cutanés, l'efficacité de la PDT doit être évaluée dans un essai clinique à plus grande échelle. La PDT pourrait être un traitement local du **lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+** en association à un traitement systémique ou en complément de la radiothérapie. Concernant le **lymphome pléiomorphe à petites et moyennes cellules**, la PDT pourrait être un traitement de première intention en alternative à la radiothérapie.

La PDT pourrait aussi faire parti de l'arsenal thérapeutique du **lymphome cutané B** pour des lésions en plaques (et non nodulaires), en première intention en alternative à la radiothérapie, seul ou en association à un traitement systémique, ou afin de réduire le volume tumoral avant un traitement chirurgical. La réalisation d'une étude avec un plus grand nombre de patients s'impose.

ANNEXE 1

Fiche d'information
sur la Photothérapie
Dynamique en Dermatologie



Madame, Mademoiselle, Monsieur,
Votre médecin vous a prescrit un traitement
par Photothérapie dynamique.

But du traitement

Principe de la méthode

La Photothérapie dynamique (PDT) est une méthode alternative à différents traitements (par exemple la chirurgie, la cryothérapie ou la radiothérapie) des lésions cutanées cancéreuses ou pré cancéreuses.

Le médicament actif spécifique de la PDT est contenu dans une crème.

Après application, la crème est absorbée sélectivement par le tissu malade et va le rendre sensible à la lumière.

Sous l'effet de l'illumination avec une lumière rouge, la crème devient active et détruit de manière ciblée les cellules anormales, qui seront éliminées par l'organisme en quelques jours. La peau saine qui entoure la lésion n'est pas touchée.

Une à deux séances de traitement sont prescrites selon la maladie. Vous serez réexaminé au bout d'environ 3 mois pour évaluer les résultats.

Déroulement de Séance

1. Préparation de la lésion

En début de séance, le dermatologue gratte superficiellement la surface de la couche cornée à l'aide d'une curette.



2. Application de la crème

Une crème est appliquée et sera recouverte d'un pansement occlusif suivi d'un pansement opaque à la lumière qui devra rester en place environ trois heures.



Pendant ce temps, vous pouvez vous installer dans la salle d'attente. En règle générale, vous ne sentirez rien pendant cette phase, ou seulement des légers picotements ou fourmillements.



3. Illumination

Au bout de ces trois heures, l'excédent de crème est enlevé et la lésion nettoyée est exposée à une lumière rouge. La durée d'exposition varie de dix à vingt minutes selon la lampe utilisée. Durant cette illumination vos yeux seront protégés par des lunettes totalement opaques.





Les effets secondaires éventuels

Durant l'illumination, vous pouvez ressentir une gêne, parfois même une douleur. Si cette douleur est forte, vous devez la signaler au médecin. Il pourra alors vous soulager en refroidissant la zone douloureuse.

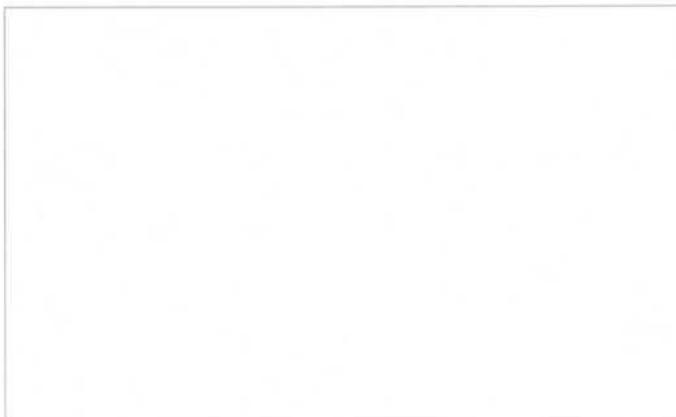
Dans les heures ou les jours qui suivent, des douleurs légères, un érythème (rougeur), des croûtes, un oedème (gonflement localisé) peuvent survenir. Ces manifestations régressent spontanément en quelques jours et ne nécessitent aucun traitement. Vous pouvez laver et savonner la zone traitée qui ne nécessite aucun pansement ni soin spécifique.

Dans de rares cas, des troubles résiduels de la pigmentation ou une rougeur peuvent persister plusieurs semaines.

Que dois-je faire par la suite ?

Il est recommandé de protéger la zone traitée de la lumière et de ne pas vous exposer au soleil pendant les deux à trois jours qui suivent le traitement. Il est conseillé d'utiliser régulièrement une protection solaire ou vous protéger la tête d'un chapeau. Faites régulièrement suivre votre peau par votre dermatologue !

Pour toute question complémentaire, consultez votre dermatologue



ANNEXE 2

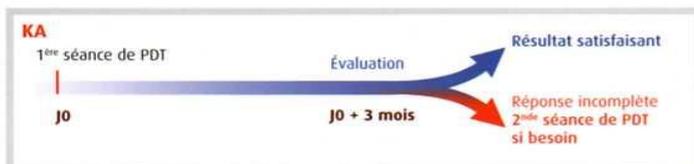
- Traitement des **kératoses actiniques** fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu.
- Traitement du **carcinome basocellulaire superficiel** non récidivant du tronc, des membres et du cou. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie.
- Traitement des **carcinomes intraépidermiques (maladie de Bowen)** non pigmentés, lorsque la chirurgie est impossible, chez les sujets immunocompétents. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie et le contrôle de la guérison doit être effectué.

metvixia
aminolévulinate de méthyle 168 mg/g Crème

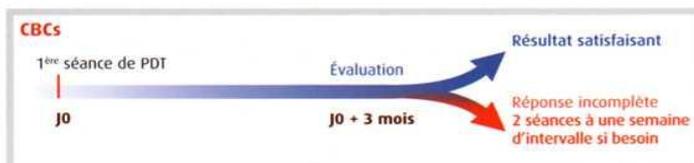
UN TRAITEMENT CIBLÉ

Indications et conditions particulières*

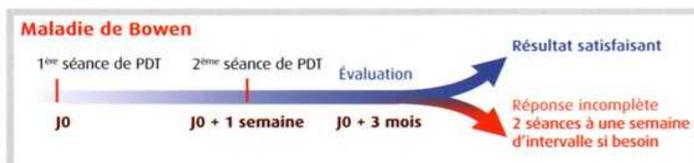
- Traitement des **Kératoses actiniques** fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu.



- Traitement du **carcinome basocellulaire (CBC) superficiel** non récidivant du tronc, des membres et du cou. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie.



- Traitement des **carcinomes intraépidermiques (Maladie de Bowen)** non pigmentés, lorsque la chirurgie est impossible, chez les sujets immunocompétents. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie et le contrôle de la guérison doit être effectué.



Après 1^{ère} ouverture, conserver le tube maximum 7 jours au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)*.

*Résumé des caractéristiques du produit en vigueur.

GALDERMA
Committed to the future
of dermatology



www.galderma.com

metvixia®

aminolévulinate de méthyle 168 mg/g Crème

● **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : METVIXIA 168 mg/g, crème** ● **2. COMPOSITION QUALITATIVE :** Aminolévulinate de méthyle : 168 mg sous forme de chlorhydrate pour 1 g de crème - Excipients : Monostéarate de glycérol auto-émulsifiant, alcool céstostéarylique, stéarate de polyoxyl 40, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), édétate disodique, glycérol, vaseline blanche, cholestérol, myristate d'isopropyle, huile d'arachide, huile d'amande raffinée, alcool oléique, eau purifiée. ● **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** crème. La couleur varie entre le crème et le jaune pâle. ● **4. DONNÉES CLINIQUES** ● **4.1. Indications thérapeutiques :** Traitement des kératoses actiniques fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu. Traitement du carcinome basocellulaire superficiel non récidivant du tronc des membres et du cou. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie. Traitement des carcinomes intraépidermiques (maladie de Bowen) non pigmentés, lorsque la chirurgie est impossible, chez les sujets immunocompétents. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie et le contrôle de la guérison doit être effectué. ● **4.2. Posologie : Posologie ; Adultes (y compris les sujets âgés) -** Traitement des kératoses actiniques. Une séance de thérapie photodynamique doit être effectuée. Les lésions traitées doivent être évaluées après 3 mois et une seconde séance peut être effectuée en cas de besoin - Traitement des carcinomes basocellulaires superficiels. Une séance de thérapie photodynamique doit être effectuée. Les lésions traitées doivent être évaluées après 3 mois et, en cas de besoin, un traitement de deux séances à une semaine d'intervalle l'une de l'autre doit être répété - Traitement de la Maladie de Bowen. Deux séances de thérapie photodynamique consécutives espacées d'une semaine doivent être effectuées. Les lésions traitées doivent être évaluées après trois mois et, si nécessaire, deux séances supplémentaires espacées d'une semaine peuvent être effectuées. Les lésions multiples peuvent être traitées durant la même séance. **Mode d'administration :** Avant d'appliquer METVIXIA crème, il convient de préparer la surface des lésions afin d'éliminer les squames et les croûtes et de rendre la surface des lésions rugueuse - À l'aide d'une spatule, appliquer une couche de METVIXIA crème (d'environ 1mm d'épaisseur) sur un rayon de 5 à 10mm de peau saine autour de la lésion. Recouvrir la zone traitée d'un pansement occlusif pendant 3 heures - Retirer le pansement et nettoyer la zone avec une solution saline, puis exposer immédiatement la lésion à un spectre continu de lumière rouge de 570 à 670nm pour une dose totale de lumière de 75J/cm² à la surface de la lésion. Il est possible d'utiliser une lumière rouge présentant un spectre plus étroit mais activant les porphyrines accumulées de la même façon. L'intensité de la lumière sur la surface de la lésion ne doit pas dépasser 200mW/cm² - Utiliser impérativement des lampes portant le marquage CE, équipées des filtres et/ou des miroirs réfléchissants nécessaires pour minimiser l'exposition à la chaleur, à la lumière bleue et aux rayons UV. Il est essentiel de s'assurer que la dose de lumière administrée est celle qui convient. La dose de lumière est déterminée par plusieurs facteurs, notamment la taille du champ lumineux, la distance entre la lampe et la surface de la peau et le temps d'exposition. Ces facteurs varient en fonction du type de lampe employé et celle-ci doit être utilisée conformément au manuel de l'utilisateur. La dose de lumière fournie sera contrôlée si un détecteur adapté est disponible - Le patient et l'opérateur doivent respecter les instructions de sécurité fournies avec la source de lumière. Pendant l'exposition, le patient et l'opérateur doivent porter des lunettes protectrices correspondant au spectre lumineux de la lampe - La peau saine non traitée environnant la lésion n'a pas besoin d'être protégée pendant l'exposition. **Enfants et adolescents :** il n'existe pas de données concernant le traitement des patients âgés de moins de 18 ans. ● **4.3. Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (incluant l'huile d'arachide) - Carcinome basocellulaire sclérodermiforme - Carcinome basocellulaire nodulaire - Carcinomes intra-épithéliaux muqueux (Bowen muqueux) - Porphyrine. ● **4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi :** METVIXIA ne doit être administré que par un médecin, une infirmière ou un autre professionnel de santé formé à l'utilisation d'un traitement photodynamique avec METVIXIA - METVIXIA n'est pas recommandé pendant la grossesse - Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de METVIXIA crème dans le traitement des lésions pigmentées ou à forte infiltration. METVIXIA ne doit pas être utilisé pour soigner les kératoses actiniques épaisses (hyperkératosiques) - L'aminolévulinate de méthyle peut provoquer une sensibilisation au contact de la peau. Parmi les excipients, l'alcool céstostéarylique et l'huile d'arachide peuvent, dans quelques cas rares, provoquer des réactions cutanées locales (par exemple, un eczéma de contact), le parahydroxy-benzoate de méthyle et le parahydroxy-benzoate de propyle (E218, E216) provoquent parfois des réactions allergiques (susceptibles d'être retardées). Tout traitement aux UV devra être interrompu avant le début du traitement. Par précaution générale, l'exposition au soleil des sites de lésion traités et de la zone de peau environnante sera évitée pendant quelques jours après le traitement. Le contact direct de METVIXIA crème avec les yeux devra être évité. En raison de la présence d'huile d'arachide, ce médicament n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 3 ans. ● **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** Aucune étude spécifique d'interactions n'a été réalisée avec l'aminolévulinate de méthyle. ● **4.6. Grossesse et allaitement : Grossesse :** pour l'aminolévulinate de méthyle, il n'existe aucune donnée clinique concernant la femme enceinte. Aucune étude de toxicité reproductive n'a été menée chez l'animal. METVIXIA n'est pas recommandé pendant la grossesse. **Allaitement :** La quantité d'aminolévulinate de méthyle excrétée dans le lait maternel suite à l'administration topique de METVIXIA crème est inconnue. En l'absence de données cliniques, l'allaitement devra être interrompu pendant 48 heures après l'application de METVIXIA crème. ● **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** Sans objet. ● **4.8. Effets indésirables :** Entre 60% et 80% des patients ayant participé aux essais cliniques ont manifesté une réaction locale sur le site du traitement imputable aux effets toxiques de la thérapie photodynamique (phototoxicité) ou à la préparation de la lésion. Les symptômes les plus fréquents sont les sensations de douleurs cutanées. La

sévérité des symptômes est généralement d'intensité faible à modérée, mais en de rares cas, il arrive qu'elle nécessite l'arrêt prématuré de l'illumination. Habituellement, les symptômes commencent au moment de l'illumination ou juste après et durant quelques heures, et disparaissent généralement le jour du traitement. Les autres signes fréquents de phototoxicité sont des érythèmes et oedèmes pouvant persister pendant une à deux semaines, parfois plus longtemps. Dans deux cas, ces signes ont persisté pendant plus d'un an. L'incidence des troubles cutanés est décrite dans le tableau ci-dessous.

Troubles cutanés et des phanères	Très fréquents (>1/10)	Douleur et inconfort décrit comme une sensation de brûlure et de piqûre, érythème, encroûtement.
	Fréquents (> 1/100, < 1/10)	Prurit, oedème, desquamation, cloques, saignement cutané, kératose, ulcération, sensation de piqûre/picotement cutanés, infection cutanée, érosion, sensation cutanée de chaleur.
	Peu fréquents (> 1/1000, < 1/100)	Suppuration, hyper/hypopigmentation, rash, eczéma, cicatrice, acné rosacée, urticaire.

Les réactions non locales peu fréquentes (<1%) comprennent céphalées, nausées, douleur de l'oeil, fatigue et malaise. Des cas isolés de cicatrice ont été rapportés mais leur relation avec le traitement reste incertaine. En cas d'utilisations répétées, la fréquence et l'intensité des réactions phototoxiques locales n'augmentent pas. En raison de la présence de glycérol, risque de troubles digestifs et de diarrhée. En raison de la présence d'huile d'arachide, risque de survenue de réactions d'hypersensibilité (choc anaphylactique, urticaire). En raison de la présence de parahydroxybenzoate, risque d'eczéma de contact exceptionnellement, réactions immédiates avec urticaire et bronchospasmes. ● **4.9. Surdosage** : La sévérité des réactions phototoxiques locales, comme les érythèmes, les douleurs et la sensation de brûlure, peut s'accroître en cas d'application prolongée ou de très forte intensité lumineuse. ● **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES** ● **5.1. Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique: Agent antinéoplasique, code ATC: L01X D03 **Mécanisme d'action**: Après application topique de l'aminolévulinate de méthyle, les porphyrines s'accumulent à l'endroit des lésions cutanées traitées, de façon intracellulaire. Les porphyrines intracellulaires (y compris de type PpIX) sont photoactives, avec des composants fluorescents; sous l'action de la lumière et en présence d'oxygène, de l'oxygène singulet se forme, ce qui risque d'endommager les compartiments cellulaires, en particulier les mitochondries. L'activation par la lumière des porphyrines accumulées entraîne une réaction photochimique et par conséquent une phototoxicité pour les cellules cibles exposées à la lumière. ● **5.2. Propriétés pharmacocinétiques** : On a étudié l'absorption dermique in vitro de l'aminolévulinate de méthyle radiomarqué appliqué à la peau humaine. Après 24 heures, l'absorption cumulée moyenne au travers de la peau humaine a été de 0,26% de la dose administrée. Un dépôt cutané contenant 4,9% de la dose s'est formé. Il n'a été réalisé aucune étude correspondante sur des peaux humaines présentant des dommages similaires à des lésions de kératoses actiniques, avec en outre une surface rugosifiée ou absence de couche cornée. Chez l'être humain, on a démontré que l'accumulation des porphyrines était plus importante dans les lésions que dans une peau saine en cas de traitement avec METVIXIA crème. Après application de la crème puis, 3 heures plus tard, exposition à une lumière non cohérente d'une longueur d'onde de 570 à 670nm, pour une dose totale de lumière de 75J/cm2, un blanchissage optique complet a été observé avec des niveaux de porphyrines équivalents aux valeurs observées avant traitement. ● **5.3. Données de sécurité précliniques** : Les données précliniques issues des études conventionnelles de toxicité et de génotoxicité, avec ou sans photoactivation, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude de cancérogénicité ni des fonctions de reproduction n'a été réalisée pour l'aminolévulinate de méthyle. ● **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES** ● **6.1. Incompatibilités** : Sans objet. ● **6.2. Durée de conservation** : 18 mois. ● **6.3. Précautions particulières de conservation** : A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) - Après 1ère ouverture: à conserver maximum 7 jours au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). ● **6.4. Nature et contenu de l'emballage extérieur** : 2 g en tube en aluminium avec verni interne de protection et scellé par un dispositif en latex. Bouchon vissé en PEHD. **6.5. Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination** : Pas d'exigences particulières. ● **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Galderma International - Tour Europlaza - 20, avenue André Prothin - La Défense 4 - 92927 Paris La Défense Cedex. ● **8. PRÉSENTATIONS ET NUMÉROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE** : 377 198-5: 2 g en tube (Aluminium verni). ● **9. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : LISTE I – REMBOURSE PAR LA SEC. SOCIALE A 65%*. ● **PRIX** : 206,04 EUROS. ● **DATE D'APPROBATION/RÉVISION** : avril 2008.

*Pour les kératoses actiniques : Metvixia est remboursable pour celles qui sont multiples (non hyperkératosiques et non pigmentés) du visage et du cuir chevelu, réparties sur une surface cutanée étendue, en échec des autres traitements.

Vous pouvez nous faire part de toute remarque relative à la qualité de notre visite médicale en adressant un e-mail à qualiteVM@galderma.com.
En application de la Loi Informatique et Libertés du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression des données vous concernant. Vous pouvez exercer ce droit auprès de notre Laboratoire.

Une approche simple et sélective^{1, 2, 3}

1

Préparation de la lésion



Préparer la lésion en enlevant les squames et les croûtes de la zone lésée.¹

2

Application de la crème



Appliquer à l'aide d'une spatule environ 1 mm d'épaisseur de Metvixia[®] crème en débordant sur la peau saine autour de la lésion sur un rayon d'environ 5 - 10 mm.¹



Recouvrir la zone traitée d'un pansement occlusif et laisser agir pendant 3 heures (protéger de la lumière).¹

3

Illumination



Au bout de 3 heures, retirer le pansement et nettoyer la zone avec une solution saline puis exposer immédiatement la lésion à un spectre continu de lumière rouge de 570 à 670 nm (dose totale de lumière 75J/cm²), ou utiliser un spectre plus étroit.¹ Par précaution générale, l'exposition au soleil des sites de lésion traités et de la zone de peau environnante sera évitée pendant quelques jours après le traitement.¹

A 3 mois : si la zone traitée présente une réponse incomplète au traitement, elle devra être retraitée si jugé nécessaire.¹

Tube 2 g
Prix : 206,04€
Remboursé Sec. Soc. 65%²
Agréé collectivité



*Pour les kératoses actiniques : Metvixia est remboursable pour celles qui sont multiples (non hyperkératosiques et non pigmentés) du visage et du cuir chevelu, réparties sur une surface cutanée étendue, en échec des autres traitements.

1. Résumé des caractéristiques du produit en vigueur.
2. Photodynamic Therapy for Non-melanoma Skin Cancer. Szeimies RM et al. Acta Derm Venereol 2005; 85(6):483-90
3. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: An international consensus. Braathen LR et al. J Am Acad Dermatol 2007; 56:125-43



ANNEXE 3



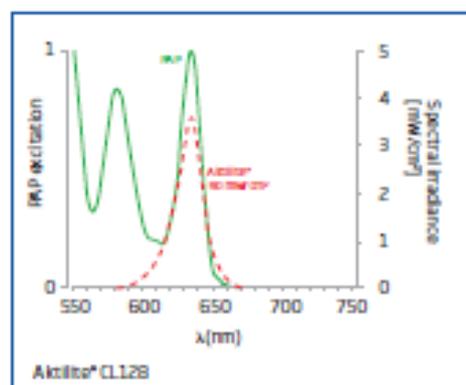
Aktelite®

Introducing Aktelite® CL128, a state-of-the-art innovation in light-emitting diode (LED) lamp technology for photodynamic therapy (PDT)

aktelite

Why red light matters

The depth of light penetration into the skin is dependent upon the wavelength of the light itself—the longer the wavelength, the greater the depth of penetration.



The lamp emits heat-free visible red light at a peak wavelength of 630 nm, which allows the deepest possible dermal penetration, and is the exact wavelength required for the activation of Metvixia™ Cream.

Simple to use

Aktelite® CL128 is easy to operate and easy to position over the designated area of skin under treatment. Its compact design ensures quick and convenient storage.



Durable and efficient

PDT requires a lamp that will stand the tests of time and usage. The Aktelite® CL128 lamp harnesses the lighting technology of the future—high-brightness LEDs.

LEDs consume power at a fraction of the rate of systems based on older broadband technology, and use less than 10% of the energy of a halogen bulb, keeping energy costs low.

And you will rarely need to worry about repair costs either. Each lamp is equipped to provide close to 4000 hours of illumination. That corresponds to approximately 30,000 patient treatments before recalibration.

Metvixia™ Cream is indicated for the treatment of thin and moderately thick, non-hyperkeratotic, non-pigmented actinic keratoses of the face and scalp in immunocompetent patients, in combination with illumination using the Aktelite® CL128 lamp.

Innovation

Although the concept of PDT has been around for many years, perfecting the process has finally become a reality with the development of the highly selective topical PDT agent, Metvixia™ (methyl aminolevulinate) Cream, 16.8%.

Aktilite® CL128 has been developed specifically for use with Metvixia™ Cream.

Successful treatment with photodynamic therapy depends on the two elements of the procedure (the photosensitizing agent and the light) combining. Aktilite® CL128 was developed with this in mind, emitting visible cold red light that enables deep penetration into the skin.

In addition, the Aktilite® CL128 LED lamp has been manufactured to the highest quality and was designed to be compact, easy to operate, and easy to store. It is meant to provide many years of maintenance-free use.

Versatility

Where some PDT lamps can be cumbersome to operate, Aktilite® CL128 has been designed with the operator in mind. Because of its unique features—an articulating arm and a swivel head—Aktilite® CL128 is easy to use and even easier to position.

Additionally, Aktilite® CL128 is capable of treating areas up to 80x180 mm in size.



Please see Important Safety Information for Metvixia™ Cream on back cover.

Abbreviated technical data

Aktilite® CL128 is an LED lamp containing 128 diodes. For full technical information about Aktilite® CL128, please refer to the Aktilite® CL128 operator's manual.

Illumination surface	144 cm ² (180x80 mm)
Peak wavelength	630 nm
Light dose (fluence)	Adjustable; presetting (recommended for Metvixia™ Cream PDT treatment): 37 J/cm ²
Dosage	A light dose of 37 J/cm ² is required for the optimal activation of Metvixia™ Cream. The dosage is calibrated for use at a distance of 80 mm from the skin; at a distance of 50 mm, the dosage will be approximately 10% higher.
Number of light-emitting diodes	128
Fluence rate	70-100 mW/cm ²
Weight of device	8.5 kg with arm
Weight of trolley stand	11 kg
Operating voltage of the lamp	48 V (DC)
Operating voltage	85-264 VAC 47-63 Hz Single phase

Important Safety Information

The most common related adverse reactions during PDT with Metvixia™ Cream include contact sensitization, erythema, pain, burning, and skin discomfort/irritation. In addition, pruritus, crusting and erosions, edema, and exfoliation of the skin in the area where the cream is applied are likely. Metvixia™ Cream should not be used in patients with cutaneous photosensitivity or known allergies to porphyrins or to any of the cream's components, which include peanut and almond oils. Metvixia™ Cream should not be applied to the eyes or mucous membranes. Patients should be cautioned to avoid sunlight and bright artificial light, and to wear protective clothing for 48 hours after treatment. Prolonged exposure to Metvixia™ Cream for longer than 4 hours should be avoided. Nitrile gloves should be worn at all times by providers when handling Metvixia™ Cream. Protective eyewear must be worn by all persons when the lamp is in use. Pregnancy Category C.

Please see enclosed full Prescribing Information for Metvixia™ Cream.

Aktilite is a registered trademark of PhotoCure ASA.
Metvixia is a trademark of Galderma.
Galderma is a registered trademark.
©2009 Galderma Laboratories, L.P.
Galderma Laboratories, L.P.
34501 N. Freeway
Fort Worth, TX 76177
MVX-013 Printed in USA 01/09



BIBLIOGRAPHIE

- [1] Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768-85.
- [2] Groves FD, Linet MS, Travis LB et al. Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1240-51.
- [3] Beylot-Barry M, Dereure O, Vergier B, et al. Prise en charge des lymphomes T cutanés : recommandations du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés. *Ann Dermatol Venereol* 2010; 137: 611-21.
- [4] Grange F, D'Incan M, Ortonne N et al. Prise en charge de lymphomes B cutanés : recommandations du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés. *Ann Dermatol Venereol* 2010; 137: 523-31.
- [5] Beylot-Barry M. Définition, classification, diagnostic clinique et histologique des lymphomes T cutanés. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132: 5S5-10.
- [6] Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; 110: 1713-22.
- [7] Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N et al. TNM classification for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the ISCL and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the EORTC. *Blood* 2007; 110: 479-84.
- [8] Olsen AE, Rook AH, Zic J et al. Sézary syndrome: Immunopathogenesis, literature review of therapeutic options, and recommendations for therapy by the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC). *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 352-404.
- [9] Willemze R, Dreyling M. Primary cutaneous lymphoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20: 115-8.
- [10] Salomon D. La photothérapie dynamique en dermatologie, un nouvel outil thérapeutique. *Rev Med Suisse* 2005; 16: 1094-8.
- [11] Debauche P, Leroy B, Tennstedt D et al. La photothérapie dynamique comme modalité thérapeutique nouvelle dans la prise charge des lésions précancéreuses et cancéreuses cutanées. *Louvain Medical* 2005; 124: 14-26.
- [12] Fernández-Guarino M, García-Morales I, Harto A et al. Photodynamic therapy: new indications. *Actas Dermosifiliogr* 2007; 98: 377-95.

- [13] Ibbotson SH. Topical 5-aminolaevulinic photodynamic therapy for the treatment of skin conditions other than non-melanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2002; 146: 178-88.
- [14] Grebeňová D, Cajthamlová H, Bartošová J et al. Selective destruction of leukaemic cells by photo-activation of 5-aminolaevulinic acid-induced protoporphyrin-IX. *J Photochem Photobiol B* 1998; 47: 74-81.
- [15] Boehncke WH, König K, Rück A et al. In vitro and in vivo effects of photodynamic therapy in cutaneous T cell lymphoma. *Acta Derm Venereol* 1994; 74: 201-5.
- [16] Boehncke WH, Rück A, Naumann J et al. Comparison of sensitivity towards photodynamic therapy of cutaneous resident and infiltrating cell type in vitro. *Lasers Surg Med* 1996; 19: 451-7.
- [17] Dealh JT, Oleinick NL, Evans HH. Large mutagenic lesions are induced by photodynamic therapy in murine L5178Y lymphoblasts. *Photochem Photobiol*. 1993; 58: 259-64.
- [18] Shanler SD, Wan W, Whitaker JE et al. Photodynamic therapy with topical δ -aminolevulinic acid for the treatment of cutaneous carcinomas and cutaneous T cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 602.
- [19] Svanberg K, Andersson T, Killander D et al. Photodynamic therapy of non-melanoma malignant tumours of the skin using topical delta-amino levulinic acid sensitization and laser irradiation. *Br J Dermatol* 1994; 130: 743-51.
- [20] Edström DW, Porwit A, Ros AM. Photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid for mycosis fungoides: clinical and histological response. *Acta Derm Venereol* 2001; 81: 184-8.
- [21] Edström DW, Hedblad MA. Long-term Follow-up of Photodynamic Therapy for Mycosis Fungoides. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 288-90.
- [22] Eich D, Eich HT, Otte HG et al. Photodynamic therapy of cutaneous T-cell lymphoma at special sites. *Hautarzt* 1999; 50: 109-14.
- [23] Orenstein A, Haik J, Tamir J et al. Photodynamic therapy of cutaneous lymphoma using 5-aminolevulinic acid topical application. *Dermatol Surg* 2000; 26: 765-9.
- [24] Markam T, Sheahan K, Collins P. Topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for tumor-stage mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 2001; 144: 1262.
- [25] Recio ED, Zambrano B, Alonso ML et al. Topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of unilesional mycosis fungoides: a report of two cases and review of the literature. *Int J Dermatol* 2008; 47: 410-3.
- [26] Zane C, Venturini M, Sala R et al. Photodynamic therapy with methylaminolevulinate as a valuable treatment option for unilesional cutaneous T-cell lymphoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006; 22: 254-8.

- [27] Coors EA, Von Den Driesch P. Topical photodynamic therapy for patients with therapy-resistant lesions of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 363-7.
- [28] Wolf P, Fink-Puches R, Cerroni L et al. Photodynamic therapy for mycosis fungoides after topical photosensitization with 5-aminolevulinic acid. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 678-80.
- [29] Amman R, Hunziker T. Photodynamic therapy for mycosis fungoides after topical photosensitization with 5-aminolevulinic acid. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 541.
- [30] Stables GI, Stringer MR, Robinson DJ. The treatment of cutaneous T-cell lymphoma by topical aminolevulinic acid photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 1997; 137: 50.
- [31] Wang I, Bauer B, Andersson-Engels S et al. Photodynamic therapy utilising topical delta-aminolevulinic acid in non-melanoma skin malignancies of the eyelid and the periorcular skin. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 182-8.
- [32] Paech V, Lorenzen T, Stoehr A et al. Remission of a cutaneous Mycosis fungoides after topical 5-ALA sensitisation and photodynamic therapy in a patient with advanced HIV-infection. *Eur J Med Res* 2002; 7: 477-9.
- [33] Leman JA, Dick DC, Morton CA. Topical 5-ALA photodynamic therapy for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 516-8.
- [34] Hegyi J, Frey T, Arenberger P. Unilesional mycosis fungoides treated with photodynamic therapy. A case report. *Acta Dermatoven APA* 2008; 17: 75-8.
- [35] Umegaki N, Moritsugu R, Katoh S et al. Photodynamic therapy may be useful in debulking cutaneous lymphoma prior to radiotherapy. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 42-5.
- [36] Rodrigues M, McCormack C, Yap LM et al. Successful treatment of lymphomatoid papulosis with photodynamic therapy. *Australas J Dermatol* 2009; 50: 129-32.
- [37] Mori M, Campolmi P, Mavilia L et al. Topical photodynamic therapy for primary cutaneous B-cell lymphoma: a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 524-6.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

