

LE TRAITEMENT DU PSORIASIS PAR LASER EXCIMERE

Serge MORDON
Directeur de Recherche
UPRES EA 2689, INSERM IFR 22,
Pavillon Vancostenobel,
CH&U de Lille
59037 Lille Cedex
Tel: +33 (0) 320 446 708
email: mordon@lille.inserm.fr

Plan

Introduction

L'action photoablative

Le laser Excimère

Les résultats des études cliniques

Conclusion

Introduction

Les photothérapies font partie de l'arsenal thérapeutique dans le traitement du psoriasis. Elles sont en général utilisées en monothérapie, en ambulatoire, ou en association en alternance avec d'autres thérapies locales, telles que l'acide salicylique, le calcipotriol, les rétinoïdes, ou les dermocorticoïdes. La PUVAthérapie est habituellement utilisée pour les psoriasis étendus et rebelles aux thérapeutiques usuelles. La photothérapie UVB est une alternative chez les patients atteints de psoriasis en gouttes peu sévère, soit en monothérapie, soit en association avec des préparations à base de goudron de houille, comme photosensibilisant.

Plusieurs articles font état de l'utilisation du laser pour le traitement du psoriasis. Différents lasers ont pu être évalués: le laser à colorant pulsé a été proposé pour traiter la composante vasculaire associée au psoriasis (Zelickson - 1996, Lanigan - 1997). La volatilisation des plaques de psoriasis au laser Er:YAG (Boehncke-1999) ou laser CO₂ (Asawanonda-2000) a fait l'objet elle-aussi d'évaluation clinique. Cependant, aucun de ces lasers n'a fait la démonstration de sa supériorité sur les techniques conventionnelles. Il en va de même de la photochimiothérapie après application préalable d'acide amino-lévulinique (Stringer - 1996). Récemment, le laser Nd:YAG 1.32µm semble avoir permis d'obtenir des résultats intéressants (Ruiz-Esparza - 1999), mais c'est surtout le laser Excimère 308nm initialement proposé par Bonis (Bonis -1997) et repris par l'équipe de Rox Anderson à Boston (Asawanonda - 2000) qui semble offrir une alternative à la photothérapie UVB (311nm) dans le traitement du psoriasis (Green-1988). L'émission de ce laser se situe dans le spectre d'action pour le traitement du psoriasis défini entre 300 et 313nm par Parrish (Parrish-1981)

Cette efficacité vient d'être confirmée par l'homologation récente de deux lasers excimères par la FDA (Food and Drug Administration) pour cette application particulière.

Cet article se propose de présenter le laser excimère et de faire une synthèse des premiers résultats cliniques publiés par Bonis et Asawanonda (Bonis - 1997) (Asawanonda- 2000)

L'action photoablative

Le laser Excimère induit une action photoablative, appelée aussi photodécomposition ablative. Elle est basée sur l'utilisation de photons présentant une énergie supérieure à l'énergie de liaisons des molécules biologiques. Le processus photoablatif consiste ainsi en une dissociation ou une rupture de la matière et de l'expulsion des fragments à une vitesse supersonique. Des photons ayant une énergie de l'ordre de 3 à 5eV sont susceptibles de dissocier des liaisons peptidiques ou des liaisons carbone-carbone des chaînes polypeptidiques.

Les lasers émettant dans l'U.V. tels que les lasers à excimères (ArF: 193nm-6,4eV ou XeCL: 308nm-4eV) ou bien un laser Nd:YAG quadruplé en fréquence (266nm-4,7eV) sont bien adaptés à la photoablation. En Ophtalmologie, on utilise plus particulièrement le laser ArF (193nm) pour la chirurgie réfractive (Kératectomie PhotoRéfractive (PRK) ou bien LASIK (Laser Assisted In-Situ Keratomileusis)). Chaque impulsion de ce laser détruit les liens moléculaires entre les cellules de la cornée avec une précision de l'ordre de 0.25 microns. On peut donc dire que le laser excimère produit un rayon «froid» avec une action très superficielle, sur quelques microns, permettant ainsi d'enlever précisément (en fonction uniquement de la dose de lumière) des couches de tissus sans causer de brûlure thermique.

Le laser Excimère 308nm Xe-Cl

La lumière laser excimère est un faisceau produit par un mélange d'un gaz rare et d'un halogène. Dans le cas du laser excimère émettant à 308nm, il s'agit du Xénon et du Chlore. Le mot «excimère» signifie «dimères excités», c'est-à-dire qu'il s'agit de paires excitées de deux atomes (dimères) de gaz. Avec des rendements de 2%, ce laser émet des impulsions de quelques nanosecondes à quelques dizaines de nanosecondes avec une fréquence de répétition de l'ordre de quelques Hz à quelques centaines de Hz. L'énergie de chaque impulsion peut être très variable: de quelques mJ en médecine à quelques Joules dans l'industrie où sont utilisés des lasers excimères de plusieurs mètres de longueurs et pesant plusieurs tonnes.

Aujourd'hui deux sociétés américaines proposent ce type de laser. Photomedex a obtenu l'homologation de la FDA en Janvier 2000, Surgilight en Août 2000.

Dans le cas du laser Xtrac développé par la société Photomedex, le faisceau est délivré au moyen d'une pièce à main (spot de 2.5cm cm de diamètre) connecté au laser Excimère par un faisceau de fibres optiques. Ce laser délivre des trains d'impulsions dont la durée varie de 20 à 40ns à une cadence de 50 à 100Hz. Chaque impulsion ayant une énergie de 5mJ, un temps d'exposition de 1 seconde est donc nécessaire afin d'obtenir 500mJ. Un traitement réalisé sur une zone de 4.9cm² (spot de 2.5cm) avec une fluence de l'ordre de 3J/cm², nécessite donc un temps d'exposition de l'ordre de 15 sec.



Laser Xtrac développé et commercialisé par la société Photomedex.
www.photomedex.com

Les résultats des études cliniques

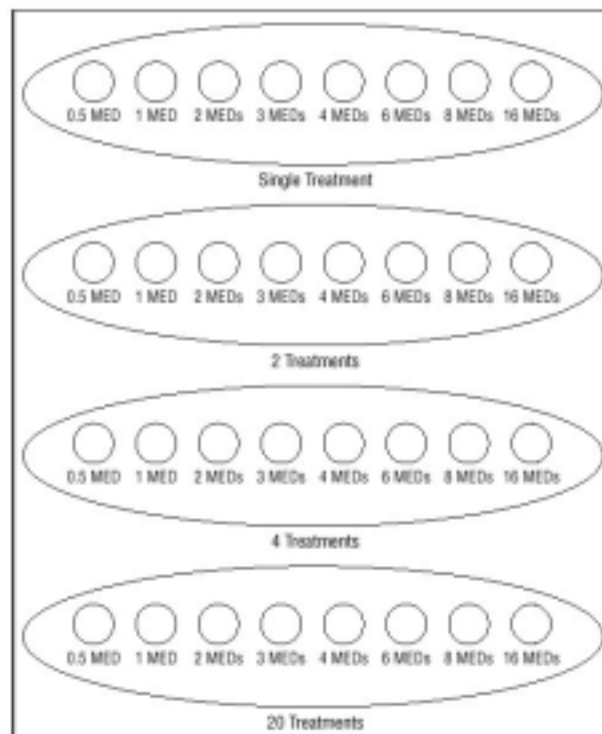
En 2000, seules deux études cliniques ont été publiées.

L'étude publiée par Bonis en 1997 a été réalisée sur 10 patients avec un laser Excimère 308nm (Lambda Physik). Le protocole visait à comparer sur les mêmes plaques de psoriasis l'efficacité du laser Excimère et de la photothérapie UVB. L'irradiation avec le laser était réalisées sur des zones de 3cmx3cm. Le choix de la dose était variable pour chaque plaque (Les auteurs ne précisent pas s'ils recherchaient à obtenir un érythème) . Le traitement était répété 3 fois par semaine jusqu'à disparition complète du psoriasis. La dose cumulée variait de 2.57 à 8.11 J/cm² (moyenne: 4.45 J/cm²) et le nombre de séances variait de 7 à 11 (moyenne=8.3). En comparaison le nombre de séances en photothérapie UVB réalisée avec un protocole conventionnel variait de 29 à 33 (moyenne: 30.1 séances) avec une dose moyenne de 31 J/cm². Ainsi, avec un protocole d'irradiation assez similaire à celui utilisé en photothérapie UVB, les plaques de psoriasis disparaissaient 3 fois plus rapidement avec le laser excimère 308nm qu'avec la photothérapie UVB.

Depuis, cette équipe s'est particulièrement intéressée à l'action de ce laser sur le mécanisme d'apoptose de lymphocytes T préalablement marqués avec l'anticorps monoclonal APO2.7 ou au moyen de la technique TUNEL; les mesures de fluorescence s'effectuant par cytométrie de flux. L'apoptose de ces cellules, dépend de la dose de lumière (dans cette étude de 20 à 200 mJ/cm²). Les premières cellules apoptotiques apparaissent 12 heures après l'irradiation et à 24 heures, on note un pourcentage de cellules T apoptotiques variant de 45% à 66mJ/cm² à 80% à 200mJ/cm².

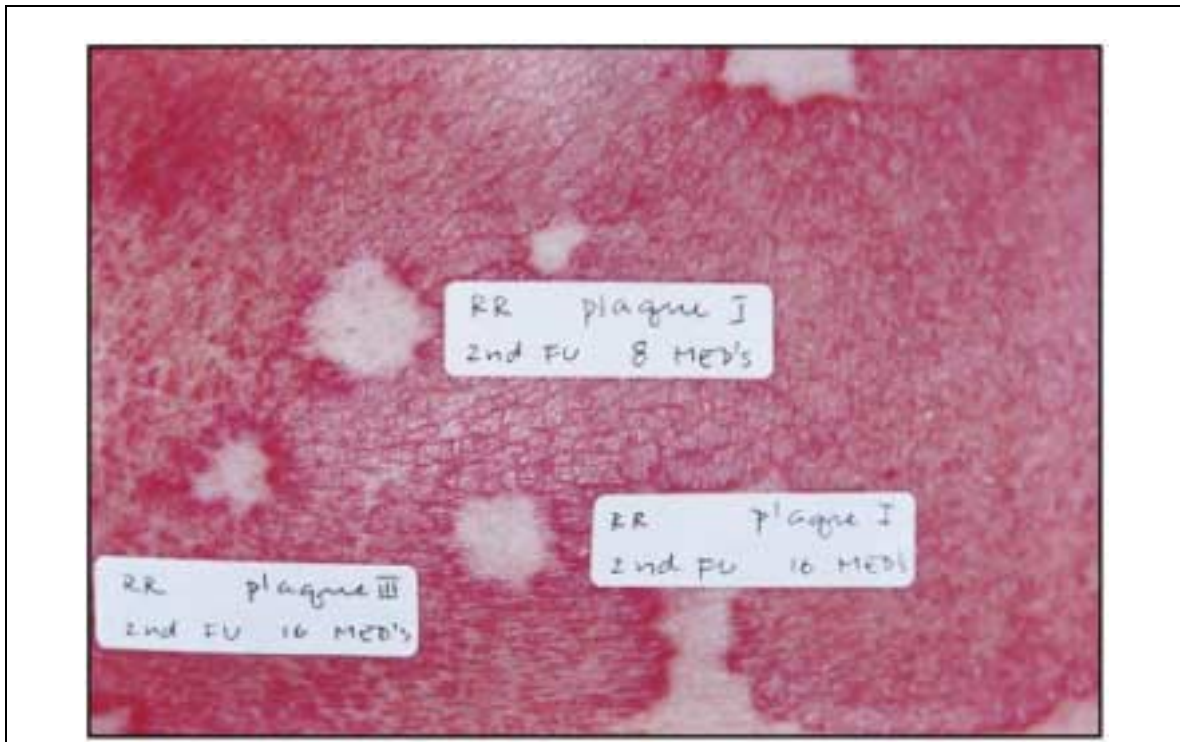
L'étude clinique la plus complète a été publiée en Mai 2000 par Asawanonda. Cette étude réalisée par l'équipe d'Anderson a été menée sur 13 patients présentant au moins 4 grandes plaques de psoriasis. Le laser utilisé était un laser Excimère 308nm (Photomedex). La première phase a consisté à déterminer pour chaque plaque la dose minimale conduisant à un érythème (MED: Minimal Erythema Dose - DEM en français). La deuxième phase a consisté à illuminer 8 zones (spot de 2,5 cm de diamètre) sur chaque plaque à des doses variables (0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 et 16 fois la DEM). Les 4 plaques étaient traitées différemment. Les 4 plaques recevaient respectivement 1, 2, 4 et 20 traitements. En cas de séances multiples, l'irradiation était réalisée 2 fois par semaines, avec 72 heures entre 2 séances; signifiant que pour la 4^{ème} plaque, l'irradiation était réalisée en 10 semaines.

Un score PSI (psoriasis index score: 0-absence de psoriasis à 4-réapparition complète) a été déterminé pour chaque zone traitée, 2 semaines, 2 mois et 4 mois après le traitement. Un PSI inférieur ou égal à 1.5 était considéré par les auteurs comme satisfaisant.



Protocole d'irradiation des 4 plaques de psoriasis mis en œuvre dans l'étude de P. Asawanonda et al "308nm Excimer Laser for the Treatment of Psoriasis: a Dose-Response Study. Archives of Dermatology, vol 136, Mai 2000, pages: 619-624

Cette étude montre que la dose permettant d'obtenir la DEM est de: 203.03 ± 57.84 mJ/cm². Les traitements réalisés avec des doses élevées (8 et 16 DEM) donnent de manière significative ($p < 0.05$) de meilleurs résultats que les zones traitées avec des doses moyennes (2, 3, 4 et 6 DEM). A 4 mois, une récurrence est observée sur tous les sites traités avec des doses moyennes alors qu'aucune récurrence n'est observée sur les sites traités à forte dose (figure 1). Les auteurs concluent qu'il est donc possible avec ce laser d'éliminer les plaques de psoriasis avec un seul traitement avec des doses moyennes comprises entre 1.6 et 3.2J/cm². Les quelques histologies réalisées ont confirmé l'observation clinique. En effet, les biopsies des zones traitées ont montré la disparition des signes de psoriasis après une dose de 8 DEM .



Seules quelques zones de psoriasis ont été traitées (cercles de diamètre 2.5cm). Cette photographie montre les résultats obtenus 4 mois après un seul traitement au laser Excimère (308nm) avec une dose de 8 DEM (1,6J/cm²) ou 16 DEM (3,2 J/cm²).

Photographie publiée dans l'article de P. Asawanonda et al "308nm Excimer Laser for the Treatment of Psoriasis: a Dose-response Study Archives of Dermatology, vol 136, Mai 2000, pages: 619-624

CONCLUSION

L'utilisation du laser Excimère 308nm est une approche nouvelle dans le traitement du psoriasis. Le fait que la FDA est homologuée récemment deux machines pour cette application donne un crédit certain à ce nouveau laser. Cette technique permet d'être extrêmement sélectif puisque seules les plaques de psoriasis sont traitées. Des évaluations à plus long terme restent nécessaires afin de vérifier la permanence de la rémission.

BIBLIOGRAPHIE

Zelickson BD, Mehregan DA, Wendelschfer-Crabb G, Ruppman D, Cook A, O'Connell, P, Kennedy WR. Clinical and histologic evaluation of psoriatic plaques treated with a flashlamp pulsed dye laser. *J Am Acad Dermatol* 1996 Jul;35(1):64-8

Lanigan SW, Katugampola GA. Treatment of psoriasis with the pulsed dye laser. *J Am Acad Dermatol* 1997 Aug;37(2 Pt 1):288-9

Asawanonda P, Anderson RR, Taylor CR. Pendulaser carbon dioxide resurfacing laser versus electrodesiccation with curettage in the treatment of isolated, recalcitrant psoriatic plaques. *J Am Acad Dermatol* 2000 Apr;42(4):660-6

Boehncke WH, Ochsendorf F, Wolter M, Kaufmann R. Ablative techniques in Psoriasis vulgaris resistant to conventional therapies. *Dermatol Surg* 1999 Aug;25(8):618-21

Stringer MR, Collins P, Robinson DJ, Stables GI, Sheehan-Dare RA. The accumulation of protoporphyrin IX in plaque psoriasis after topical application of 5-aminolevulinic acid indicates a potential for superficial photodynamic therapy. *J Invest Dermatol* 1996 Jul;107(1):76-81

Bonis B, Kemeny L, Dobozy A, Bor Z, Szabo G, Ignacz F. 308 nm UVB excimer laser for psoriasis. *Lancet* 1997 Nov 22;350(9090):1522

Asawanonda P, Anderson RR, Chang Y, Taylor CR. 308-nm excimer laser for the treatment of psoriasis: a dose-response study. *Arch Dermatol* 2000 May;136(5):619-24

Ruiz-Esparza J. Clinical response of psoriasis to low-energy irradiance with the Nd:YAG laser at 1320 nm report of an observation in three cases. *Dermatol Surg* 1999 May;25(5):403-7

Green C., Fergusson J., Laskmipathi T., Johnson BE. 311nm UVB phototherapy: an effective treatment for psoriasis. *Br. J. Dermatol.*, 1988, 119: 691-696

Parrish JA, Jaenecke KF. Action spectrum for phototherapy of psoriasis. *J. invest. Dermatol.*, 1981, 76: 359-362
