

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2003

THESE N° 159 11

TRAITEMENT DES VERRUES CHEZ LE TRANSPLANTE RENAL PAR
PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE TOPIQUE :
ETUDE OUVERTE PROSPECTIVE MULTICENTRIQUE

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 113791 0

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 10 octobre 2003

Par

Sophie BLAISE

Née le 22 avril 1976 à Thionville

COMPOSITION DU JURY

M. le Professeur Christophe BEDANE..... - Président
M. le Professeur Jean-Marie BONNETBLANC..... - Juge
M. le Professeur Jean-Claude BEANI..... - Juge
M. le Professeur Yannick LE MEUR..... - Juge

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel
ADENIS Jean-Paul * (C.S)
ALAIN Jean-Luc
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)
ARNAUD Jean-Paul (C.S)
AUBARD Yves (C.S)
BARTHE Dominique
BEDANE Christophe (C.S)
BERTIN Philippe
BESSEDE Jean-Pierre
BONNAUD François (C.S)
BONNETBLANC Jean-Marie
BORDESSOULE Dominique (C.S)
BOUTROS-TONI Fernand
CHARISSOUX Jean-Louis
CLAVERE Pierre (C.S)
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)
COGNE Michel (C.S)
COLOMBEAU Pierre
CORNU Elisabeth
COURATIER Philippe
CUBERTAFOND Pierre
DANTOINE Thierry
DARDE Marie-Laure (C.S)
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)
DENIS François (C.S)
DESCOTTES Bernard (C.S)
DUDOGNON Pierre (C.S)
DUMAS Jean-Philippe
DUMAS Michel (SUR)
DUMONT Daniel (C.S)
DUPUY Jean-Paul (SUR)
FEISS Pierre (C.S)
FEUILLARD Jean (C.S)
GAINANT Alain (C.S)
GAROUX Roger (C.S)
GASTINNE Hervé (C.S)
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile
LABROUSSE François (C.S)
LASKAR Marc (C.S)
LEGER Jean-Marie (SUR)
LEROUX-ROBERT Claude (SUR)
LIENHARDT-ROUSSIE Anne
MABIT Christian
MARQUET Pierre
MAUBON Antoine (C.S)

PHYSIOLOGIE
OPHTALMOLOGIE
CHIRURGIE INFANTILE
NEPHROLOGIE
MEDECINE INTERNE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
DERMATOLOGIE
THERAPEUTIQUE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
PNEUMOLOGIE
DERMATOLOGIE
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
RADIOTHERAPIE
PSYCHIATRIE ADULTES
IMMUNOLOGIE
UROLOGIE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
NEUROLOGIE
CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
PARASITOLOGIE
PEDIATRIE
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
ANATOMIE
REEDUCATION FONCTIONNELLE
UROLOGIE
NEUROLOGIE
MEDECINE DU TRAVAIL
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
HEMATOLOGIE
CHIRURGIE DIGESTIVE
PEDOPSYCHIATRIE
REANIMATION MEDICALE
IMMUNOLOGIE
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
PSYCHIATRIE D'ADULTES
NEPHROLOGIE
PEDIATRIE
ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE
RADIOLOGIE

MELLONI Boris
MENIER Robert (SUR)
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique (C.S)
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PARAF François
PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (C.S)
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
STURTZ Franck
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNEGRE Alain (C.S)
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)

PNEUMOLOGIE
 PHYSIOLOGIE
 PHARMACOLOGIE
 NEUROCHIRURGIE
 CHIRURGIE INFANTILE
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
 ANATOMIE PATHOLOGIQUE
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 MEDECINE LEGALE
 INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
 RHUMATOLOGIE
 CANCEROLOGIE
 NEUROLOGIE
 ANATOMIE
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
 EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
 MEDECINE INTERNE
 REANIMATION MEDICALE
 CARDIOLOGIE
 MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALAIN Sophie
ANTONINI Marie-Thérèse
BOUTEILLE Bernard
CHABLE Hélène

DURAND-FONTANIER Sylvaine
ESCLAIRE Françoise

JULIA Annie
LAPLAUD Paul

MOUNIER Marcelle
PETIT Barbara
PLOY Marie-Cécile
RONDELAUD Daniel

VERGNE-SALLE Pascale
YARDIN Catherine

Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
 Explorations Fonctionnelles Physiologiques
 Parasitologie - mycologie
 Biochimie et génétique moléculaire, chimie des
 Explorations fonctionnelles
 Anatomie
 Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de
 Biologie cellulaire et de la reproduction
 laboratoire d'hématologie
 Biochimie et génétique moléculaire, chimie des
 Explorations fonctionnelles
 Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
 Anatomie et cytologie pathologiques
 Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
 Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de
 Biologie cellulaire et de la reproduction
 Rhumatologie
 Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de
 Biologie cellulaire et de la reproduction

A mes Parents,
qui ont su être guides tout en me laissant libre.

A ma sœur Laurence,
en témoignage de ma profonde affection.

A ma grand-mère Delphine,
Oreille attentive qui sait me supporter, témoin de tous les moments importants.

A mes grands-parents maternels,

A mes amis, et à tous ceux qui m'ont aidée,

A nos maîtres, membres du jury,

A notre président de thèse, Monsieur le Professeur **Christophe Bedane**,
Professeur des Universités de Dermatologie, Médecin des Hôpitaux, Chef de Service.
Vos enseignements m'ont guidée tout au long de nos études.
Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

A Monsieur le Professeur **Jean-Marie Bonnetblanc**,
Professeur des Universités de Dermatologie, Médecin des Hôpitaux.
Votre rigueur associée à votre gentillesse m'ont conduit durant nos études.
Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

A Monsieur le Professeur **Jean-Claude Béani**,
Professeur des Universités de Dermatologie, Médecin des Hôpitaux.
Votre gentillesse et votre disponibilité m'ont conduit durant mes études.
Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

A Monsieur le Professeur **Yannick Le Meur**,
Professeur des Universités de Dermatologie, Médecin des Hôpitaux.
Vous nous avez fait l'honneur d'accepter d'être juge de ce travail.
Soyez assuré de mon profond respect.

TABLE DES MATIERES :

INTRODUCTION.....	p 10
-------------------	------

PREMIERE PARTIE : PAPILLOMAVIRUS

CHAPITRE I / PAPILLOMAVIRUS ET VERRUES

I/ LES VERRUES

1) Epidémiologie et mode de contamination	p 11
2) Clinique	p 11
3) Examen histologique.....	p 13
4) Evolution.....	p 15

II/ PAPILLOMAVIRUS

1) Virologie.....	p 15
2) Pathogénèse.....	p 17
3) Classification.....	p 18
4) Détection des papillomavirus.....	p 18

CHAPITRE II / PAPILLOMAVIRUS, VERRUES ET TRANSPLANTES RENAU

I/ PAPILLOMAVIRUS ET TRANSPLANTES RENAU

1) Prévalence des papillomavirus dans les tumeurs des greffés.....	p 19
2) Notion de papillomavirus oncogènes.....	p 20
3) Types de papillomavirus dans les lésions pré malignes et malignes des transplantés	p 20
4) Types de papillomavirus dans les lésions bénignes des transplantés	p 21

II/ FACTEURS DE RISQUES

1) Epidémiologie.....	p 21
2) Rôle du déficit immunitaire.....	p 22
3) Le rayonnement ultraviolet.....	p 23
4) Papillomavirus, oncogénèse et ultraviolets.....	p 24
5) Imputabilité d'autres virus.....	p 24
6) Groupe HLA	p 26
7) Autres mécanismes de carcinogénèse.....	p 26

III/ TRANSPLANTES RENAU ET LESIONS CUTANÉES

1) Lésions bénignes.....	p 28
2) Lésions muqueuses.....	p 28

3) Epidermodysplasie verruciforme.....	p 28
4) Cancers cutanés.....	p 29

DEUXIEME PARTIE : LES DIFFERENTS TRAITEMENTS DES VERRUES

I/ LES TRAITEMENTS A VISEE PSYCHOLOGIQUE

1) LA SUGGESTION.....	p 34
2) L'HYPNOSE.....	p 34
3) L'HOMÉOPATHIE.....	p 35

II/ TRAITEMENTS IMMUNOMODULATEURS

A) TRAITEMENT PAR VOIE GENERALE OU LOCO-REGIONALE

1) Lévamisolé.....	p 36
2) Interféron.....	p 36
3) Ciméditine.....	p 37
4) Etrétinate.....	p 37
5) Facteur de transfert	p 37
6) Sulpharsphénamine.....	p 37
7) Inosine pranobex.....	p 38

B/ IMMUNOTHERAPIE LOCALE

1) Dinitrochlorobenzène	p 38
2) Diphénylcyclopropénone	p 39
3) Dibutylester de l'acide squarique.....	p 39
4) Imiquimod.....	p 39

III/ LES TRAITEMENTS ANTIVIRAUX

IV/ LES TRAITEMENTS DESTRUCTEURS

A) DESTRUCTION CHIMIQUE

1) La bléomycine.....	p 40
2) La podophylline.....	p 42
3) Le 5 FU.....	p 42
4) Le crayon de nitrate d'argent.....	p 43
5) Le formaline.....	p 43
6) Le glutaraldéhyde.....	p 43
7) Acide monochloroacétique.....	p 44
8) Solcoderm.....	p 44
9) Procaïne intralésionnelle.....	p 44
10) Kératolytiques.....	p 45
11) Cantharidine.....	p 45
12) La méthionine.....	p 46
13) Vitamine A.....	p 46
14) Benzalkonium chloride dibromide.....	p 46

B/ DESTRUCTION PHYSIQUE

1) Radiothérapie.....	p 46
2) Thermothérapie.....	p 47
• Cryothérapie.....	p 47
i) Azote liquide	p 47
ii)Le Fréon 12	p 48
• Traitement par la chaleur.....	p 49
3) Utilisation des ondes courtes.....	p 49
• La ionophorèse.....	p 49
• Les ultrasons.....	p 49

C/ DESTRUCTION CHIRURGICALE OU LASER

1) Le curetage.....	p 50
2) La Blunt dissection.....	p 50
3) L'électrocoagulation.....	p 50
4) Les lasers.....	p 51
a) laser CO2	p 51
b) laser pulsé à 585 nm.....	p 51

TROISIEME PARTIE : LA PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE

CHAPITRE I / PRINCIPE ET MECANISME D'ACTION

I/ PRINCIPE.....	p 54
II/ CAPTATION DU PHOTOSENSIBILISANT.....	p 55
III/ CYTOTOXICITE.....	p 55

CHAPITRE II / LES PRODUITS PHOTOSENSIBILISANTS

I/ LES DERIVES DE L'HEMATOPORPHYRINE.....	p 58
II/ PROTOPORPHYRINE IX	p 59
III/ AUTRES PHOTOSENSIBILISANTS.....	p 61

CHAPITRE III/ LES SOURCES LUMINEUSES

I/ LASERS.....	p 62
II/ LAMPES FILTRES.....	p 62
III/DIODES ELECTROLUMINESCENTES.....	p 63

CHAPITRE IV/ ETUDES CLINIQUES DANS LES PATHOLOGIES TUMORALES

I/ LA PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE SYSTEMIQUE.....	p 63
1) Maladie de Bowen.....	p 64
2) Carcinomes basocellulaires.....	p 64
3) Mélanome malin.....	p 64
4) Autres.....	p 64

II/ LA PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE TOPIQUE

1) Les kératoses actiniques	p 65
2) Maladie de Bowen	p 66
3) Carcinomes basocellulaires superficiels et nodulaires.....	p 67
4) Carcinomes épidermoïdes invasifs.....	p 69
5) Métastases.....	p 69
6) Lymphome cutané.....	p 70
7) Divers.....	p 70
8) Conclusion.....	p 70

CHAPITRE V/ ETUDES CLINIQUES DANS LES PATHOLOGIES NON-TUMORALES

1) Infections à Herpes virus	p 72
2) Infections à Papillomavirus.....	p 72
3) Psoriasis.....	p 73
4) Acné.....	p 73
5) Divers.....	p 74

CHAPITRE VI/ ETUDES DANS LES VERRUES..... p 74

CHAPITRE VII/ AVANTAGES DE LA TECHNIQUE..... p 78

CHAPITRE VIII/ INCONVENIENTS..... p 79

CHAPITRE IX/ INDICATIONS PRATIQUES p 81

CHAPITRE X/ L'AVENIR..... p 82

QUATRIEME PARTIE : ETUDE OUVERTE PROSPECTIVE RANDOMISEE MULTICENTRIQUE

I/ METHODOLOGIE.....	p 84
II/ RESULTATS.....	p 90
III/ DISCUSSION.....	p 91
IV/ CONCLUSION.....	p 96

BIBLIOGRAPHIE..... p 97

ANNEXES..... p 102

INTRODUCTION

Les verrues sont des lésions virales bénignes. Leur traitement n'est pas systématique chez le patient immunocompétent étant donné la possibilité de régression spontanée. Leur grande fréquence et leur contagiosité font que leur prise en charge est le plus souvent souhaitable. La fréquence des verrues est élevée et estimée entre 7 et 10 % de la population générale, ce qui pose un véritable problème de santé publique en terme de coût de prise en charge. Les papillomes viraux ou verrues sont causés par les virus des papillomes humains HPV (human papilloma virus).

Le traitement de référence est actuellement la cryothérapie, qui a pour principal inconvénient le fait d'être douloureuse. D'autres traitements ont été évalués avec des efficacités variables. La photothérapie dynamique (PDT) a été évaluée dans quelques études. Son principe repose sur l'activation d'agents photosensibilisants par de la lumière visible, permettant la destruction sélective de certains tissus, par un mécanisme d'oxydation irréversible. La méthodologie des études évaluant les différents traitements apparaît le plus souvent délicate étant donné la possibilité de régression spontanée.

Le problème des verrues chez les patients immunodéprimés est différent. Les chances de régression spontanée sont rares étant donné l'immunosuppression persistante. Le risque de survenue d'infection à HPV chez des patients immunodéprimés est majoré étant donné la baisse de l'immunité. Les risques de transformations des verrues en cancers cutanés, notamment spinocellulaires, sont élevés. Ces données impliquent la nécessité d'une prise en charge thérapeutique précoce.

Nous avons choisi d'évaluer des patients greffés rénaux, chez qui le pourcentage de verrues est très élevé (30 à 50 % 5 ans après la date de transplantation). Une étude ouverte prospective multicentrique est actuellement menée afin d'évaluer l'efficacité de la photothérapie dynamique dans le traitement des verrues chez les patients greffés rénaux, et d'en évaluer sa tolérance ainsi que le taux de récurrence après traitement. Les résultats préliminaires sont présentés.

PREMIERE PARTIE : PAPILLOMAVIRUS

CHAPITRE I / PAPILLOMAVIRUS ET VERRUES

Les verrues sont des lésions cutanées bénignes d'origine virale. Le virus impliqué est un virus à ADN appelé Papillomavirus humain (PVH). Il existe de nombreux sous-types de PVH et de nombreuses associations de sous-types de PVH avec des localisations spécifiques et des aspects cliniques des verrues. Nous allons détailler les différents types de verrues décrits en fonction de leur forme clinique et de leurs localisations. Puis sera détaillée la famille PVH et ses associations en fonction de ses sous-types.

I/ LES VERRUES

1) Epidémiologie et mode de contamination

Les verrues sont des affections virales bénignes fréquentes qui touchent les individus de tout âge, même si leur fréquence est plus élevée chez les enfants et les patients immunodéprimés. Leur incidence est estimée à 10 % dans la population générale avec un pic d'incidence situé entre 9 et 15 ans selon les pays [1]. La fréquence chez les patients transplantés rénaux est supérieure à 40 % [1].

L'étiologie virale des verrues implique une contagiosité. Celle-ci est interhumaine, le plus souvent à partir d'un microtraumatisme cutané. La transmission est directe ou indirecte par l'intermédiaire de squames infectées. La possibilité d'une contamination dans les lieux humides comme les piscines et les salles de sports est souvent avancée. La période d'incubation est mal connue. Les chiffres retrouvés vont de quelques semaines à plus d'un an.

2) Clinique

Le diagnostic est clinique. Il peut dans des cas exceptionnels être aidé par l'examen histologique ou la PCR. En France, les verrues vulgaires sont les plus fréquentes (56,8 %) devant les myrmécies (18,8%), les verrues planes (8,8%), les verrues filiformes(6%) et les

verrues plantaires en mosaïque (4,7%). Chaque forme clinique est préférentiellement associée à certains types de PVH.

Les verrues vulgaires sont des tumeurs épidermiques papillomateuses et kératosiques à limite nette, à surface grisâtre et rugueuse dont la taille varie de 1 à plusieurs millimètres, voire plusieurs centimètres en cas de confluence des lésions, qui sont souvent multiples. Les localisations préférentielles sont le dos de la main et les doigts. Il peut exister un phénomène de Köbner sur les zones de traumatisme. Les localisations péri-unguéales ou sous-unguéales sont souvent fissurées et douloureuses et s'associent souvent à un ongle dysmorphique. Les PVH associés sont de type 2 et 4.

Les verrues planes sont de petites papules à surface lisse, à peine saillante, de 3 à 4 mm de diamètre, de couleur rose pâle ou chamois. Les localisations préférentielles sont le visage, les avant-bras et les mains. Les PVH associés sont de type 3, 10, 28. Il faut savoir évoquer le diagnostic d'épidermodysplasie verruciforme en cas d'affection étendue.

Les verrues plantaires sont subdivisées en deux formes cliniques qui sont les myrmécies et les verrues plantaires en « mosaïque ». Les myrmécies sont des tumeurs profondes, endophytiques douloureuses et localisées aux points d'appui. Elles forment une hyperkératose localisée sans relief dont le diagnostic différentiel est le durillon. Le curetage de la corne superficielle fait apparaître une zone arrondie, translucide, marquée de ponctuations noirâtres hémorragiques évocatrices du diagnostic. Les myrmécies sont associées au PVH 1. Les verrues plantaires en mosaïque sont plus superficielles, plus étendues et légèrement en relief. Elles sont indolores et siègent en général en dehors des points d'appui. Elles sont associées au PVH 2.

Les papillomes verruqueux sont des verrues filiformes et digitiformes du visage et du cou. Ils sont souvent multiples car disséminés par l'action du rasage.

Les kystes épidermoïdes à inclusions ou papillomes kystiques et les verrues plantaires avec conservation des dermatoglyphes sont des lésions associées au PVH 60.

L'épidermodysplasie verruciforme (EV) est une maladie génétique caractérisée par une susceptibilité anormale à certains types de PVH, habituellement inoffensive dans la population générale. Le tableau clinique est polymorphe. L'EV se manifeste dès l'enfance par

des verrues planes disséminées prédominant sur les mains, les membres inférieurs et sur le visage. Les lésions peuvent également évoquer un pityriasis versicolor avec des macules squameuses dépigmentées ou une pigmentation brune. Il peut également exister des plaques plus ou moins infiltrées érythémateuses. Il existe un déficit immunitaire spécifique envers les PVH liés à l'épidermodysplasie verruciforme. Une plus grande incidence des infections par les PVH de l'EV est rapportée chez les patients immunodéprimés, notamment les transplantés rénaux, les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine et les patients cancéreux avec un profil de déficit immunitaire. De ce fait, l'EV sera révoquée dans le chapitre PVH et transplantés rénaux.

Plus de 20 types de PVH sont caractéristiques de l'EV. Les patients sont habituellement infectés par plusieurs types de PVH différents. Les types 5, 8 et 47 sont hautement oncogènes, retrouvés dans plus de 90% des carcinomes des EV. Les types 14, 20, 21 et 25 ont un faible pouvoir oncogène et sont détectés le plus souvent dans les lésions bénignes. Les PVH 3 et 10 ne sont pas spécifiques de l'EV et sont retrouvés dans les verrues planes chez les patients non immunodéprimés.

3) Examen histologique

L'image caractéristique est la vacuolisation des kératinocytes de la couche granuleuse et des couches supérieures de l'épiderme. Des inclusions basophiles composées de particules virales et des inclusions éosinophiles contenant une kératine anormale sont associées. L'histologie varie selon les types cliniques des verrues et le type de PVH.

Les myrmécies, liées au PVH 1, sont des tumeurs endophytiques avec une hyperacanthose, une papillomatose et une hyperkératose très marquée avec une parakératose abondante. La présence de volumineuses inclusions éosinophiles cytoplasmiques et parfois nucléaires est caractéristique. La taille de ces inclusions augmente avec leur progression vers la couche cornée et correspondent à l'accumulation du produit du gène E4 du PVH 1. Il existe une clarification du cytoplasme et une involution progressive du noyau avec accumulation de protéines virales.

Les verrues liées au PVH 2, verrues vulgaires, en mosaïque et filiformes, sont plus ou moins exophytiques, avec hyperacanthose et papillomatose marquées et des foyers de parakératose au sommet des papilles. L'effet cytopathogène caractéristique est la clarification

cytoplasmique périnucléaire progressive avec vacuolisation multifocale et la présence de très nombreux grains métachromatiques de kératohyaline dans les cellules de la couche granuleuse. Les virions intranucléaires sont peu nombreux.

Les verrues vulgaires liées au PVH 4 sont endophytiques. Dans la couche granuleuse et le stratum spinosum, il existe de larges cellules vacuolisées avec un noyau excentré en forme de croissant. Ces cellules sont isolées dans les couches profondes et regroupées dans les couches les plus superficielles. Elles sont surmontées dans la couche granuleuse par des cellules qui contiennent de nombreux grains très fins de kératohyaline.

Les verrues liées au PVH 7 sont exophytiques. Les cellules vacuolisées sont isolées ou groupées, avec un noyau central et sans granule de kératohyaline.

Les verrues planes sont liées au PVH 3. On y retrouve une hyperacanthose modérée et une papillomatose peu marquée. Il existe une vacuolisation périnucléaire des kératinocytes des couches épineuses et granuleuses avec un noyau basophile, picnotique, central en "oeil d'oiseau". Il n'y a pas de granule de kératohyaline. La couche cornée est en "filet de basket" avec très peu de parakératose. Les particules virales sont en nombre variable dans le noyau.

Les papillomes kystiques et les verrues liées au PVH 60 sont caractérisés par une hyperkératose avec ou sans parakératose, une vacuolisation et des corps d'inclusions intracytoplasmiques éosinophiles refoulant le noyau en périphérie dans les cellules des couches granuleuses et épineuses.

L'épidermodysplasie verruciforme a l'aspect histologique le plus caractéristique avec une clarification des cellules dès les couches suprabasales avec la présence de grains de kératohyaline irrégulièrement distribués dans les couches superficielles de l'épiderme. La couche cornée est lâche et a un aspect de "filet de basket". Les particules virales sont présentes dans les cellules de Malpighi mais aussi dans les cellules basales. Dans les lésions précancéreuses et les tumeurs malignes, l'effet cytopathogène disparaît et l'image histologique est celle d'une maladie de Bowen ou d'un carcinome spinocellulaire avec de monstrueuses cellules dyskératosiques.

4) Evolution

La régression spontanée des verrues est habituelle. Les verrues sont considérées comme anciennes après 2 ans d'évolution. Contrairement aux verrues planes, les verrues vulgaires et plantaires ne deviennent pas inflammatoires lorsqu'elles régressent. Lors de la disparition d'une verrue, d'autres à distance peuvent régresser, ce qui évoque une réaction systémique. L'image histologique montre un infiltrat lymphocytaire péri-vasculaire dans le derme papillaire avec une spongiose, une exocytose de cellules mononuclées et une nécrose kératinocytaire qui suggère une raréfaction de l'immunité cellulaire. On observe également une thrombose des vaisseaux intra et péri-lésionnels suggérant un infarctus, sans infiltrat lymphocytaire.

Les différentes propositions thérapeutiques ainsi que la stratégie en fonction de l'ancienneté des lésions seront exposées ultérieurement.

II/ PAPILLOMAVIRUS

Les Papillomavirus sont des virus très répandus et responsables de lésions cutanées ou muqueuses telles que les verrues, les condylomes, et les papillomes. Ils sont retrouvés chez l'homme mais aussi chez d'autres mammifères tels que le chien. Leur grande spécificité d'espèce nous amènera à ne traiter que les lésions induites chez l'homme. Il s'agit le plus souvent de lésions bénignes mais le caractère sexuellement transmissible des condylomes et leur présence dans les lésions précancéreuses suscitent un intérêt tant du point de vue de leur rôle dans la genèse de certains cancers que de la thérapeutique. Les condylomes, la maladie de l'orf et les nodules des trayeurs liés à des parapoxvirus et le molluscum contagiosum ne seront pas traités.

1) Virologie

Les Papillomavirus sont classés, parmi les Papovaviridae sur des bases structurales. Il s'agit de virus avec un ADN bicaténaire circulaire de 3 à 5×10^6 Daltons. Les PVH sont des virus de petite taille à ADN bicaténaire qui infectent les cellules épithéliales de la peau et des muqueuses. Si en 1977 seulement 4 types différents étaient connus, à ce jour, plus de 150

types ont été isolés à partir de lésions cutanéomuqueuses, et 80 types environ sont bien caractérisés[3]. Un type est reconnu comme nouveau si la séquence nucléotidique de référence de son génome partage moins de 90% d'homologie avec un type connu.

Classiquement, les différents types de PVH présentent une spécificité tissulaire et se distinguent en PVH cutanés, détectés dans les verrues, et en PVH muqueux, isolés dans les condylomes et les carcinomes anogénitaux de la population générale. Un troisième groupe comporte les types isolés dans l'épidermodysplasie verruciforme. Au moins une trentaine de types ont leur génome défini intégralement, et plusieurs sous-types apparentés sont en cours d'identification.

Ils possèdent une capsidie à symétrie cubique constituée de 72 capsomères disposés en structure icosaédrique. Ils font partie des virus nus, c'est-à-dire sans enveloppe, et sont donc résistants dans un milieu extérieur ainsi qu'au froid, à la dessiccation, aux solvants organiques, et aux détergents. Ils possèdent un génome avec 8000 paires de bases avec une dizaine de phases ouvertes de lecture sur un seul de ses brins [annexe 2]. Ces phases ouvertes sont groupées en trois régions E (pour early), L (pour late) et LCR (pour long control région) [1].

La région E contient des gènes impliqués dans la réplication de l'ADN viral (E1, E2) et des gènes responsables de la prolifération et de l'immortalisation cellulaire (E6, E7). La région L code pour les protéines de la capsidie virale. La région LCR est une région non codante qui contient des éléments régulateurs. E2 régule l'expression des oncogènes E6 et E7, qui codent pour des protéines qui interagissent avec deux protéines cellulaires majeures appartenant à la famille des anti-oncogènes codées par le gène P53 et le gène du rétinoblastome. Cette interaction inhibe l'action de ces deux protéines anti-oncogènes et entraîne la prolifération des cellules infectées [1].

Les PVH sont classés en deux groupes en fonction de leur risque oncogène : ceux à risque oncogène élevé et ceux à bas risque [annexe 3]. La détection préférentielle de certains types dans la majorité des cancers du col a conduit à la notion de PVH à risque oncogène élevé, les types 16 et 18 étant les plus fréquents [3]. Cette différence est liée au risque de transformation des gènes E6-E7 des PVH à risque élevé et ceux des PVH à bas risque. Le génome du PVH est intégré dans le génome cellulaire, et ce sont les protéines virales E6 et E7 qui inhibent les protéines anti-oncogènes de la cellule hôte. Les oncoprotéines codées par les phases ouvertes de lecture E6-E7 des PVH 16 et 18 (risque oncogène élevé) se fixent respectivement à la protéine P53 et au produit du gène de susceptibilité du rétinoblastome

(Rb). La protéine E7 des PVH à bas risque se fixe également à la protéine Rb mais l'affinité de liaison est plus faible [1,3].

Dans l'EV, les PVH 5 et 8 principalement, plus rarement les types 14, 17 et 20, sont associés à des carcinomes spinocellulaires développés sur les parties découvertes. Les mécanismes d'action des protéines E6 et E7 y semblent différents car les séquences virales ne sont pas intégrées dans le génome cellulaire, le PVH restant épisomal [3].

TYPE DE PVH	RISQUE CARCINOLOGIQUE
6,11,42,43,44	bas à négligeable
16,18	haut risque
31,33,35,39,45,51,52,53,55,56,58,59,63,66,68	

2) Pathogénèse

Les PVH sont hautement spécifiques d'espèces et sont caractérisés par un tropisme pour les kératinocytes des épithéliums malpighiens, kératinisés ou non. Au moment de l'infection, la particule complète avec sa capsid adhére à la membrane cytoplasmique et pénètre dans les cellules basales de l'épiderme. L'ADN viral atteint le noyau. Les PVH peuvent rester à l'état latent sous la forme d'épisomes multiples dans les cellules basales de l'épiderme. La réplication virale a lieu dans les cellules suprabasales où plusieurs copies sont synthétisées. La production des protéines de la capsid et l'assemblage des virions n'ont lieu que dans les couches superficielles de l'épiderme. La multiplication des PVH est liée aux étapes de la différenciation terminale des kératinocytes. La multiplication des PVH dans des cultures cellulaires est très difficile, car il faut pouvoir reproduire la différenciation épithéliale. L'effet cytopathogène est produit par l'accumulation du produit du gène viral E4 pour les verrues associées à PVH 1 ou par l'apparition de koïlocytes pour les lésions génitales. Dans les lésions précancéreuses et cancéreuses induites par certains PVH oncogènes, l'ADN viral intègre au génome de la cellule hôte ce qui est possible après activation de plusieurs gènes de la région E, en particulier E6-E7. La maturation cellulaire est perturbée et la production de virus est faible ou nulle.

3) Classification

Il existe plus de 70 sous-types de PVH, dont la liste n'est pas encore exhaustive. Contrairement aux autres virus, les techniques d'hybridation moléculaire de l'ADN viral sont utilisées pour le typage. La classification se fait en fonction du génotype et non du sérotype. Par convention, un nouveau type de PVH est décrit lorsqu'il existe plus de 10% de différence dans les séquences nucléotidiques des gènes précoces E6, E7 et du gène tardif L1 par rapport aux virus déjà connus.

Il existe trois grandes catégories de PVH liées à leur tropisme : les virus à tropisme cutané, ceux à tropisme cutané de l'épidermodysplasie verruciforme et ceux à tropisme muqueux oncogène ou non. Certains PVH sont très proches en hybridation et produisent des lésions cliniques identiques. La classification des virus en fonction de leur tropisme n'exclut pas que certains virus à tropisme cutané puissent être trouvés au niveau muqueux et inversement.

4) Détection des PVH

Les particules virales sont détectées au sein des lésions en microscopie électronique. Ce sont les verrues plantaires qui en contiennent en plus grande quantité, après les verrues planes et enfin les verrues vulgaires. Cinquante pour cent des condylomes contiennent des particules virales alors qu'elles sont absentes des dysplasies avancées et des carcinomes. L'immunohistochimie peut mettre en évidence les antigènes de la capsidie à l'aide d'anticorps spécifiques du PVH mais elle est peu employée car la biologie moléculaire est beaucoup plus sensible.

Il existe plusieurs techniques de biologie moléculaire. La technique du southern blot permet de détecter l'ADN viral, ainsi que son le type et de préciser si le génome viral est intégré ou non dans le génome de la cellule hôte. Cette technique est sensible et spécifique mais longue et ne permet pas de détecter de nouveaux types de PVH.

La technique du dot blot et du reverse blot sont des techniques plus rapides mais avec une plus faible sensibilité. L'hybridation in situ sur coupes permet de préciser la position profonde de l'intégration virale et de quantifier l'importance de cette intégration. La technique est reproductible mais moins sensible que le southern blot. La PCR (polymérase chain

reaction) est la méthode la plus sensible et la plus utilisée. Elle permet de détecter une seule copie de génome viral au sein de 105 cellules. Il n'existe pas actuellement de sérodiagnostic fiable pour le diagnostic d'infection par le PVH.

CHAPITRE II / PVH, VERRUES ET TRANSPLANTES RENAUX

Les infections à papillomavirus (PVH) sont très fréquentes chez les greffés et leur prévalence augmente avec l'ancienneté de la greffe pour atteindre 80 à 90 % des patients après plusieurs années. Les verrues infectent les individus de tout âge et sont plus fréquentes chez les enfants où leur incidence est estimée à 10 %. Leur prévalence au moment de la transplantation est en moyenne de 16 %[1]. Chez les transplantés rénaux, leur fréquence est plus élevée et atteint jusqu'à 40 % au cours des années.

I/ PVH ET TRANSPLANTES RENAUX

1) Prévalence des PVH dans les tumeurs des greffés

Elle est probablement sous-estimée étant donné les problèmes techniques. La fréquence de détection des PVH initialement rapportée était très variable (0-64 %), dépendant à la fois de la sensibilité des méthodes d'hybridation moléculaire (hybridation in situ, Dot Blot, Southern Blot) et des types de sondes utilisées. Lorsque les premières techniques de protein chain reaction (PCR) ont été introduites, malgré une meilleure sensibilité, les amorces utilisées ne permettaient de détecter qu'un nombre limité de types de PVH. Par ailleurs, bon nombre d'études ont été réalisées sur des prélèvements fixés au formol et inclus en paraffine, matériel moins fiable que les tissus congelés [4].

Plus récemment, les études utilisant une PCR dégradée ont révélé un taux de détection de PVH élevé (65-91 %)[4]. La fréquence des PVH est plus élevée chez les malades greffés ayant des carcinomes multiples [5].

La détection des types de PVH de l'épidermodysplasie verruciforme (EV) par PCR nichés dans les poils de différentes zones anatomiques (sourcil, cuir chevelu, membres) chez 100 % de greffés contre 45 % des volontaires sains hollandais suggère que les follicules pileux sont un réservoir de PVH. Une étude complémentaire recherchant la présence du PVH

5 (considéré comme hautement carcinogène dans l'EV) a montré qu'il était présent dans les mêmes conditions dans 45 % des follicules pileux des greffés rénaux contre 16 % des patients immunocompétents épilés dans les mêmes conditions [4].

2) Notion de PVH oncogène

La notion de PVH oncogène n'est pas vérifiée pour les carcinomes des greffés. Les types oncogènes les plus fréquents (type 5, 16 et 18) ont été fréquemment détectés, mais les types bénins ordinaires en particulier 1, 2, 6 et 11 ont également été mis en évidence dans des tumeurs malignes, remettant en cause le principe de PVH à haut risque chez les patients immunodéprimés [4]. Différents sérotypes de PVH à potentiel non oncogène type 1, 2, 4 ou à potentiel oncogène 5,16.18 ont été ainsi identifiés au sein de ces carcinomes cutanés [5].

La relation entre le type de PVH et le développement des cancers cutanés non mélaniques est intrigant. Si le spectre de PVH est différent chez les patients immunocompétents et les non-immunocompétents, les liens entre PVH chez les patients VIH et les transplantés d'organe semblent parallèles [6]. Les études se poursuivent pour connaître et identifier les différentes cibles des oncoprotéines PVH dont les actions seraient indépendantes ou liées aux rayonnements ultraviolets.

Plusieurs études retrouvent une accumulation aberrante de protéine p53 dans 44% des verrues des patients transplantés rénaux, alors que cette protéine était absente chez les immunocompétents [7]. Il reste à savoir si cette présence est liée à une mutation, à un immunosuppresseur, à la présence de PVH ou à un autre facteur. Une autre hypothèse est un lien avec l'hôte, ce qui semble être plus probable pour certains auteurs qu'un lien avec PVH [8]

3) Types de PVH dans les lésions prémaligènes et malignes des transplantés.

Les infections multiples sont fréquemment rapportées dans les tumeurs des greffés. La détection dans une même tumeur de plusieurs types de PVH peut correspondre à la co-infection d'une seule cellule par plusieurs virus ou à la présence de cellules infectées par des virus différents. Les résultats de Harwood et al sur 6 carcinomes spinocellulaires montrent que des types distincts de PVH peuvent être présents dans différentes zones du même

carcinome; à l'opposé, dans cette étude, aucune lésion provenant de sujets immunocompétents ne comportait d'infections multiples [4].

Ce sont les mêmes types de l'EV qui sont le plus fréquemment retrouvés dans les lésions prémalignes et malignes. Il existe actuellement une technique de PCR dégénérée polyvalente qui permet de détecter pratiquement tous les types de PVH connus, à la fois cutanés, muqueux et liés à l'EV. Un travail récent a ainsi mis en évidence des séquences génomiques de PVH dans 84 % des carcinomes spinocellulaires, 75 % des carcinomes basocellulaires et 88 % des kératoses prémalignes de patients greffés [4]. La majorité des types étant apparentée à l'EV (bien que des types muqueux aient aussi été détectés). Les pourcentages de présence de séquences génomiques de PVH dans des tumeurs chez des sujets immunocompétents étaient respectivement de 27, 36 et 54 % avec une prédominance des types de l'EV [4].

4) Types de PVH dans les lésions bénignes des transplantés

Les PVH de l'EV sont aussi détectés dans les lésions bénignes des mêmes patients. L'étude simultanée de lésions bénignes et malignes provenant des mêmes patients greffés a montré que la répartition des types de PVH y était semblable, mais la fréquence de détection variait selon les types histologiques : papillomes 77,5 %, kératoses actiniques 68 %, lésions bénignes variées 38 %, et sur peau saine 32 %. La présence fréquente des types de l'EV chez les greffés est aussi argumentée par des données sérologiques montrant une séroprévalence du PVH 8 plus élevée que dans une population témoin [4].

II/ FACTEURS DE RISQUES

La prolifération des verrues chez les greffés est corrélée au moins à deux facteurs indépendants qui sont le niveau d'immunodépression et le rayonnement ultraviolet. D'autres cofacteurs sont étudiés, notamment les groupes HLA et les co-infections virales.

1) Epidémiologie

L'incidence des lésions cutanées bénignes ou malignes augmente progressivement avec l'ancienneté de la greffe, atteignant plus de la moitié des patients à long terme. Le délai d'apparition dépend de l'âge au moment de la transplantation, du degré d'exposition solaire et

de l'immunosuppression. Il existe une augmentation progressive et régulière dans le temps de la prévalence des verrues chez les greffés d'organe. Elle est de 16% au moment de la transplantation, 23 % à 1 an, 35 % à 3 ans, 45 % à 5 ans, et 54 % à 7 ans [1].

La prévalence des verrues augmente avec les années chez les transplantés d'organe. Les données de la littérature trouvent une fréquence qui varie, en fonction des équipes, de 15 à 50 % à un an et de 77 à 92 % au-delà de cinq ans [1].

Le délai d'apparition des lésions est de l'ordre de 7 à 8 ans pour des patients greffés rénaux à 40 ans, et plus court chez les sujets plus âgés, ainsi que dans le cas d'une transplantation cardiaque où l'immunodépression est plus profonde. Les verrues peuvent disparaître avec l'allègement ou l'arrêt du traitement immunosuppresseur. Pour exemple, David décrit un cas de verrues récalcitrantes et résistantes à une polythérapie chez un patient VIH, guéries par un traitement antirétroviral avec un inhibiteur de protéase [9].

2) Rôle du déficit immunitaire

Les patients transplantés d'organe nécessitent un traitement immunosuppresseur qui apparaît comme un facteur de risque de développer des maladies dues à des virus, de nature infectieuse ou néoplasique. En plus des facteurs de risques généraux communs aux autres cancers comprenant l'urémie, la stimulation antigénique liée au greffon, il existe l'effet mutagène ou oncogène des traitements immunosuppresseurs. Les carcinomes étant une complication tardive, on manque de recul pour comparer les risques des différents protocoles et évaluer en particulier l'effet de la ciclosporine [11].

Les études confirment la forte corrélation entre l'apparition des verrues et le type de traitement immunosuppresseur. Soixante dix neuf pour cent des malades atteints de verrues ont au moins trois immunosuppresseurs [1]. Les malades indemnes de verrues 3 ans après la greffe possèdent un traitement immunosuppresseur d'entretien moins important. A l'inverse, un traitement d'entretien plus intense favorise la survenue des verrues [1]. Une immunosuppression plus intense, évaluée indirectement par le nombre d'immunosuppresseurs utilisés, accélère leur survenue. L'étude de Barba et al. montre une survenue plus précoce des verrues chez les malades traités par ciclosporine et prednisolone plus ou moins associées à de l'azathioprine par rapport à ceux traités par l'association azathioprine – prednisolone [11]. Ces résultats sont expliqués par une immunosuppression plus importante chez les malades traités par ciclosporine. Il semble que le risque de survenue des verrues augmente significativement avec les doses de ciclosporine et d'azathioprine [11]. L'apparition de nouveaux

immunosuppresseurs permet de diminuer le taux de rejet de greffe. Ces traitements sont néanmoins responsables d'une immunosuppression plus profonde qui favorise l'apparition des verrues. Aucune étude n'a été retrouvée concernant l'apparition des verrues chez les transplantés rénaux traités avec le mycophénolate mofétil.

Les lésions liées aux virus et notamment à PVH sont plus fréquentes chez les patients ayant un déficit de l'immunité cellulaire, notamment chez les patients séropositifs pour le virus de l'immunodéficience humaine ou les patients transplantés. Les patients ayant une épidermodysplasie verruciforme ont un déficit spécifique de l'immunité cellulaire avec une diminution de la cytotoxicité des « natural killer » et de la prolifération des lymphocytes T en présence de kératinocytes exprimant les PVH-EV [12]. Il existe aussi un déficit de l'immunité cellulaire non spécifique avec une anergie cutanée constante aux sensibilisants de contact (par exemple le DNCB). L'hypothèse avancée est un déficit associé fonctionnel des cellules de Langerhans présentant l'antigène. Plusieurs études suggèrent que certains allèles du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II pourraient être responsables d'une mauvaise présentation des antigènes viraux entraînant une immunotolérance spécifique.

3) Le rayonnement ultraviolet

Ce facteur de risque est également présent chez le patient immunocompétent. Chez les greffés, le rôle favorisant du soleil est illustré par l'atteinte préférentielle des parties découvertes des sujets à phototype clair soumis à des expositions solaires importantes [13,14,15].

Les UVB sont un facteur de risque important de cancer cutané car ils induisent une immunosuppression locale et systémique. Un des médiateurs de cette immunosuppression locale est l'acide urocanique cis-isomérique qui est trouvé en très grande quantité, notamment chez les patients avec une épidermodysplasie verruciforme. Le TNF α , le TGF α 1 et d'autres cytokines immunosuppressives semblent jouer un rôle dans ce déficit spécifique du système immunitaire envers les kératinocytes infectés par PVH-EV [12].

Des mutations spécifiques du gène p53 sont induites par les ultraviolets (mutations C en T et CC en TT) [16]. Ces mutations peuvent apparaître comme un marqueur de risque prédictif de cancers cutanés. Néanmoins, la fréquence des mutations du gène p53 est

retrouvée identique chez les patients transplantés et non transplantés[16]. Aucune relation n'a été retrouvée entre la détection de PVH et les mutations de p53. Aucun lien n'est également prouvé entre le rayonnement UV et les autres gènes suppresseurs de tumeurs tels que p16(CDKN2) et le gène ptc(patched) [16].

4) PVH, oncogenèse et ultraviolets.

Les mécanismes cellulaires de l'oncogenèse virale chez les greffés restent mal connus. Le génome du PVH ne semble pas intégré dans la cellule, et les altérations retrouvées de la P53 semblent correspondre plutôt aux modifications induites par les rayons UV qu'à celles induites par les PVH dans les cancers anogénitaux. La prolifération des PVH semble elle-même dépendre des rayons ultraviolets [4]. Chez les patients présentant des cancers cutanés, le taux de détection est plus élevé dans les tumeurs siégeant sur des zones photoexposées que sur des zones non exposées. A l'opposé, chez les patients sans cancer le taux de détection est identique (54 %) dans les lésions en zone exposée ou non exposée.

Chez les greffés, les PVH agiraient en synergie avec les rayons ultra-violets. Ainsi le couple verrue-carcinome épidermoïde semble bien représenter un véritable modèle de carcinogenèse virale.

Le déficit immunitaire permettrait la prolifération de PVH latents et la promotion tumorale. Les différents types de PVH interviendraient en conjonction avec d'autres promoteurs, surtout les rayons ultraviolets. L'étude de tumeurs multiples développées par un même patient sur plusieurs années a montré la persistance d'un ou plusieurs types de PVH. La prédominance des carcinomes spinocellulaires par rapport aux carcinomes basocellulaires laisse supposer que les PVH sont plus impliqués dans les carcinomes spinocellulaires. Les PVH pourraient aussi intervenir chez les sujets immunocompétents, mais le nombre de copies virales serait plus faible. Ces notions expliqueraient la négativité des premières recherches de PVH sur les tumeurs des sujets immunocompétents, réalisées avec des techniques moins sensibles[4].

5) Imputabilité d'autres virus

La recherche d'une infection par d'autres virus en particulier du groupe herpès (cytomégalovirus, herpes simplex, Epstein-Barr virus) dans les cancers cutanés des transplantés rénaux n'a été effectuée dans ce type de lésion que très rarement et uniquement avec le virus Epstein-Barr [5]. Il a été mis en évidence la présence de cytomégalovirus associé

au PVH dans les carcinomes cutanés des greffés rénaux avec une fréquence plus élevée dans les carcinomes multiples soulevant le rôle de la co-infection virale dans le développement des carcinomes multiples [5].

Pour démontrer le rôle potentiel d'une co-infection virale dans le développement des carcinomes cutanés multiples, il a été étudié deux sous populations de greffés rénaux, l'une n'ayant qu'un seul carcinome cutané et l'autre en ayant au moins deux. Cette étude montre qu'il n'y avait aucune différence significative concernant l'âge, le sexe et le délai entre la greffe et l'apparition du premier carcinome cutané. Une fréquence d'hybridations de PVH est significativement plus élevée dans les carcinomes multiples (52 %) que dans les carcinomes isolés (27 %). Chez les greffés rénaux, l'association entre PVH et cancer épidermoïde a été bien démontrée dans l'étude de Stark et al, [5] avec une différence significative de détection de l'ADN de PVH par une technique de PCR dans les carcinomes épidermoïdes (43 %) par rapport à la peau saine (16 %) des mêmes malades. Dans la littérature, le pourcentage de détection d'HPV dans les carcinomes varie de 0 à 60 %.

La présence de cytomégalovirus (CMV) est montrée dans les carcinomes cutanés des greffés rénaux avec une fréquence significativement plus élevée dans le groupe des carcinomes multiples par rapport au groupe des carcinomes uniques (30 % versus 9%). Les infections à cytomégalovirus (réactivation d'une infection ancienne latente ou primo-infection) sont une source de préoccupation constante des néphrologues car à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité dans la population des greffés rénaux. Les infections sont généralement précoces. Elles surviennent dans les 3 premiers mois après la greffe pouvant toucher jusqu'à 35 % des malades. Elles sont dépendantes de l'immunité cellulaire spécifique. En dehors des infections cliniquement parlantes, on peut trouver des inclusions de CMV au sein du greffon (1 % des biopsies). Il est probable que la présence de CMV dans les carcinomes cutanés des greffés rénaux soit avant tout un marqueur d'une immunosuppression cellulaire intense car le cytomégalovirus n'est pas un virus connu pour être oncogène contrairement aux PVH. Par ailleurs des synergies d'actions entre virus ont déjà été montrées et le CMV pourrait favoriser le développement et l'action oncogène de PVH. Concernant les autres virus du groupe Herpès, le virus Epstein-Barr est trouvé plus fréquemment dans le groupe avec plusieurs carcinomes (38 %) que dans le groupe avec un seul (27 %) mais sans différence significative[5].

Aucune différence avec les Herpes Simplex 1 et 2 n'a été trouvée dans les deux groupes, ni dans la littérature Ainsi l'étude démontre une présence significativement accrue des co-infections virales (42 %) dans le groupe des malades à carcinomes multiples comparé

aux malades n'ayant qu'un seul carcinome (18 %). Ces co-infections virales concernent particulièrement PVH et le CMV. Elles sont probablement le reflet d'une immunodépression cutanée sévère, mais qui n'apparaît pas liée directement à la durée de la greffe rénale. Finalement, l'identification de CMV au sein d'un carcinome cutané, voire une co-infection virale chez un malade greffé doit faire craindre la survenue d'autres carcinomes, et renforcer la surveillance dermatologique. La survenue de plus de deux carcinomes cutanés chez un même malade doit faire discuter une diminution de l'immunosuppression, ce d'autant qu'une co-infection virale serait mise en évidence[5].

6) Groupe HLA

Certains phénotypes HLA semblent associés à l'apparition de carcinomes épidermoïdes chez les transplantés d'organes. Chez l'immunocompétent, une étude réalisée par Friedman-Birnbaum et al., a écarté l'association entre phénotype HLA de classe I et verrues. Chez les transplantés d'organes, Welsh et al, ont montré une incidence plus faible de HLA-A1 et plus élevée de HLA-B44 chez les malades ayant des verrues, résultats non confirmés par d'autres équipes. Barba et al. se sont intéressés aux phénotypes HLA-A11 et à l'existence d'un « mismatch » HLA-B qui semblent être des marqueurs de carcinomes épidermoïdes chez les transplantés [11]. Dans leur étude, ils ne trouvent pas d'association entre verrues et HLA. Aucune étude portant sur les phénotypes HLA de classe II n'a été publiée. Les résultats de Pruvost ne montrent pas de lien entre HLA et verrues[1]. Concernant les HLA de classe II, le phénotype HLA DR1 était plus fréquent chez les malades atteints de verrues à 1 an mais cette différence n'était pas statistiquement significative.

7) Autres mécanismes de carcinogénèse

L'étude de Pruvost a tenté d'analyser les autres facteurs possiblement associés à l'apparition des verrues. Il confirme que ni l'âge ni le sexe n'influencent pas l'apparition de verrues à 3 ans après la transplantation. Néanmoins, l'âge du patient lors de la transplantation est l'un des plus importants facteurs de risques[15].

La fréquence des kératoses actiniques chez les transplantés d'organes est plus élevée que dans la population générale. Leur prévalence est de 38 % au-delà de 5 ans[1]. Cliniquement, les kératoses siègent sur les zones photoexposées et coexistent souvent avec les verrues. Les kératoses actiniques pouvaient apparaître comme un marqueur possible d'un

risque élevé de carcinomes cutanés. Il n'a pas été trouvé d'association entre l'apparition des verrues et la présence de kératoses[1].

L'âge, le sexe, le phénotype HLA et la présence de kératoses actiniques n'apparaissent pas comme des facteurs associés aux verrues. Trop peu puissante pour analyser une possible association verrues carcinomes, l'étude de Pruvost écarte une liaison forte verrues/ kératoses et verrues/ HLA [1].

Les autres facteurs de risque associés sont les autres facteurs immunosuppresseurs (grossesse, chimiothérapie, infection VIH), le diabète et le tabac.

Des études cliniques suggèrent que les carcinomes cutanés des greffés ne correspondent probablement pas tous au même modèle de carcinogénèse. Les différences de résultats dans la détection de PVH peuvent en partie être expliquées par l'hétérogénéité des malades. Le pourcentage de tumeurs contenant du génome de PVH est plus élevé chez les patients avec carcinomes multiples, qui présenteraient d'ailleurs un risque accru de cancers anogénitaux. Par ailleurs, des carcinomes peuvent apparaître chez des sujets exempts de verrues et parfois en zone couverte. Inversement, il existe des patients porteurs pendant plusieurs années de verrues très profuses qui ne développent jamais de carcinome.

D'autres facteurs étiologiques pourraient intervenir. Le rôle du virus d'Epstein-Barr n'est pas clairement démontré. Le rôle carcinogène des PVH dans les tumeurs cutanées semble nécessiter l'intervention des rayons UV. Chez les patients greffés, l'immunodépression due aux traitements immunosuppresseurs amplifie un phénomène qui peut se produire occasionnellement chez les sujets immunocompétents. Contrairement aux lésions anogénitales, il ne semble pas exister au niveau cutané de type de PVH à haut risque, et la carcinogénèse semble plutôt liée à la multiplicité et/ou la persistance chronique des PVH [4].

III/ TRANSPLANTES RENALES ET LESIONS CUTANÉES

Les carcinomes cutanés représentent les cancers les plus fréquents chez les patients transplantés, et l'association de carcinomes et de verrues a été signalée dès les premières publications. De nombreux travaux ont ensuite suggéré le rôle des PVH dans la survenue de

cancers cutanés. Si le rôle des PVH dans les cancers anogénitaux est bien établi, leur rôle dans les cancers cutanés reste discuté.

1) Lésions bénignes

Les lésions cutanées bénignes les plus fréquemment retrouvées chez les transplantés rénaux sont les verrues cutanées. Les verrues peuvent être très profuses réalisant au maximum une verrucose généralisée. Ces verrues sont multiples (plus de 5) dans 44 % des cas et siègent essentiellement aux mains. La prévalence des verrues au moment de la transplantation est en moyenne de 16 % [1,17]. Les verrues ont une évolution chronique sans tendance à la rémission. Elles peuvent aussi mimer une épidermodysplasie verruciforme détaillée plus loin. Les verrues débutent généralement après la première année de transplantation rénale, entre 2 et 10 ans[10]. Elles précèdent les lésions dysplasiques de quelques années et peuvent siéger dans les mêmes zones que les carcinomes ou à distance de ceux-ci.

Les molluscum contagiosum sont plus fréquents que dans la population générale, volontiers profus et difficiles à traiter. De nombreuses lésions kératosiques des greffés contiennent des signes histologiques d'infection à PVH. Il existe des formes de passage entre verrue vulgaire et carcinome invasif avec augmentation progressive des phénomènes dysplasiques.

2) Les lésions muqueuses

Les lésions muqueuses sont plus rares. Les infections anogénitales à PVH et les cancers du col utérin sont néanmoins plus fréquents chez les patients greffés rénaux avec un risque 17 fois plus grand que celui de la population générale pour une infection à PVH et neuf fois plus grand pour le cancer du col [12].

3) Epidermodysplasie verruciforme

L'épidermodysplasie verruciforme (EV) est une affection ubiquitaire génétique autosomique récessive très rare. Il existe quelques rares cas autosomiques dominants et liés à l'X décrits. La clinique est caractérisée par l'apparition dans l'enfance de verrues planes profuses évoluant de façon chronique. Les lésions dysplasiques et les cancers cutanés surviennent après 30 ans, le plus souvent dans les zones photoexposées, sous forme de

kératoses actiniques et de maladie de Bowen. Les tumeurs évoluent lentement ou parfois très rapidement et sont destructrices localement. Entre 20 et 30 ans, des carcinomes spinocellulaires apparaissent sur les parties découvertes chez 30 à 60% des patients [12]. Une plus grande incidence des infections par les PVH de l'EV est rapportée chez les patients immunodéprimés, notamment les greffés rénaux, les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine et les patients cancéreux avec un profil de déficit immunitaire.

L'EV est caractérisée par un déficit immunitaire spécifique avec une susceptibilité anormale à certains types de PVH habituellement inoffensifs dans la population générale. Des études récentes étudiant le polymorphisme des allèles de classe II du CMH suggèrent que des haplotypes DR-DQ spécifiques pourraient représenter des allèles de susceptibilité ou être liés au gène prédisposant à la maladie. Plus de 30 types de PVH sont caractéristiques de l'EV, souvent associés au sein des lésions. Les types 5, 8 et 47 sont hautement oncogènes, retrouvés dans plus de 90% des carcinomes des EV. Les types 14, 20, 21 et 25 ont un faible pouvoir oncogène et sont détectés le plus souvent dans les lésions bénignes. Les PVH 3 et 10 ne sont pas spécifiques de l'EV et sont aussi retrouvés dans des verrues planes dans la population générale[12].

S'associe à l'EV un déficit spécifique de l'immunité cellulaire avec une diminution de la cytotoxicité des « natural killer » et de la prolifération des lymphocytes T en présence de kératinocytes exprimant les PVH-EV. Il existe aussi un déficit de l'immunité cellulaire non spécifique avec une anergie cutanée constante aux sensibilisants de contact comme le DNCB. Un déficit fonctionnel des cellules de Langerhans présentant l'antigène est possible. Plusieurs études suggèrent que certains allèles HLA de classe II pourraient être responsables d'une mauvaise présentation des antigènes viraux, entraînant une immunotolérance spécifique.

Paradoxalement, les patients porteurs d'EV n'ont pas de sensibilité particulière à d'autres infections bactériennes, fongiques ou virales, ni à des cancers autres que cutanés.

4) Les cancers cutanés

Les transplantés rénaux ont un risque relatif de cancer accru de 6,3 fois par rapport à la population générale. Il s'agit essentiellement de tumeurs cutanées, de lymphome, de cancer de la vessie, ou de cancer bronchique [5].

Les carcinomes cutanés sont les cancers les plus fréquents. L'association de carcinomes et de verrues a été signalée dès les premières publications. Plusieurs types de tumeurs cutanées semblent être plus fréquents chez les greffés, mais la grande majorité d'entre eux correspond à des carcinomes. Les greffés rénaux ont une incidence élevée de carcinomes cutanés avec un risque qui passe à 10% 10 ans après la greffe, à 40% après 20 ans[10]. Le délai moyen entre la greffe rénale et la survenue du premier carcinome cutané est en moyenne de 6 ans [5]. Les femmes ont un risque relatif plus important [10]. Selon certains auteurs, l'évolution serait plus sévère avec risque accru de métastase ganglionnaire mais sans argument statistique précis[10].

L'augmentation du risque concerne surtout les carcinomes spinocellulaires et à un moindre degré les carcinomes basocellulaires. Ainsi le rapport carcinome spinocellulaire/basocellulaire (habituellement de 1/5 au sein de la population générale) est inversé (3/1) [4,17]. L'étude de Ramsay sur la population des transplantés rénaux du Queensland retrouve chez 361 transplantés un ratio spinocellulaire/basocellulaire de 3/7 avant transplantation et de 2/1 après transplantation[18].

La gravité des lésions tient à leur survenue précoce, leur caractère multiple et leur évolution récidivante et métastatique plus fréquente. La majorité des lésions siègent sur des zones photoexposées : la tête, le cou, le dos des mains et les avant-bras. Les carcinomes sont souvent associés à d'autres lésions dysplasiques à caractère multiple comme les kératoses pré-malignes, la maladie de Bowen, les kératoacanthomes et surtout les verrues.

Ces risques élevés d'apparitions de lésions bénignes et surtout malignes nécessitent une surveillance dermatologique étroite, au minimum annuelle chez les transplantés rénaux mais aussi les transplantés d'autres organes, notamment cardiaques, chez qui la fréquence de développer des cancers cutanés est 2 à 3 fois plus grande que pour les transplantés rénaux. Ces chiffres sont une approximation étant donné l'apparition plus récente de la chirurgie cardiaque. Ils sont dus au fait que les cardiologues appréhendent moins ce risque que les néphrologues et au plus grand développement de l'immunosuppression. Excepté un meilleur contrôle des facteurs de risque, seuls des traitements locaux par 5-fluorouracil ou rétinoïdes entrepris dès l'apparition des premières lésions pré-cancéreuses peuvent limiter l'évolution péjorative.

Une étude rétrospective sur cinq ans avec 0,3 mg/kg/J suggère une réduction significative de l'apparition de nouveaux cancers[19]. Un traitement systémique par rétinoïdes, en l'absence de contre-indication, peut donc également être discuté. La conduite à

tenir chez les transplantés en fonction de leur lésions cutanées est résumée dans l'annexe 4 [19].

DEUXIEME PARTIE : LES DIFFERENTS TRAITEMENTS DES VERRUES

Les verrues sont des lésions bénignes. Leur caractère douloureux sur les zones d'appui ainsi que le potentiel contagieux peuvent justifier la prise en charge thérapeutique, en plus de l'éventuel préjudice esthétique. De multiples traitements ont été proposés pour détruire les verrues. Leur nombre est évalué à plus d'une cinquantaine. Ce chiffre montre indirectement la difficulté d'éradication de ces tumeurs virales et l'absence d'un traitement réellement efficace. Il est ici énuméré les différentes techniques proposées et testées chez le sujet immunocompétent.

EVOLUTION SPONTANEE DES VERRUES CHEZ LES SUJETS IMMUNOCOMPETENTS

Il est indispensable de tenir compte de l'évolution spontanée des verrues pour le choix thérapeutique. Le caractère bénin et la possibilité de régression spontanée justifient l'emploi de thérapeutiques non dangereuses et avec peu d'effets secondaires. Il faut insister sur le fait qu'il n'existe pas de données chiffrées récentes. La mise en place d'un observatoire ou une réactualisation des chiffres apparaît être une tâche difficile étant donnée la fréquence élevée des verrues. Il n'existe à l'heure actuelle aucune méthode permettant l'éradication complète du virus, ce qui explique la fréquence des récurrences ou des résultats incomplets.

Quelques résultats ressortent des différentes études de la littérature : la majorité des verrues survient entre 11 et 20 ans (26 %) [20]. La fréquence est discrètement plus élevée chez les femmes. L'incubation est de 1 à 21 mois avec une moyenne de 4 mois. Il existe une grande contagiosité inter-humaine mais une absence de contagiosité entre les verrues de certains animaux et l'homme.

L'existence de cas de rémission spontanée est connue depuis longtemps. Son taux est par contre plus difficile à déterminer, mais reste indispensable pour interpréter les études cliniques. Baar avance un taux de régression spontanée de 97 % pour les verrues plantaires [20]. Il est le seul à annoncer un chiffre aussi élevé qui ne semble pas compatible avec la réalité. Les autres données de la littérature avancent des chiffres de 65 à 67 % à moins de 2 ans avec chronologiquement une disparition à 2 mois de 42 % et à 6 mois de 53% [20,21].

La régression spontanée semble être beaucoup plus aléatoire après 2 ans. Cette durée de 2 ans semble définir pour beaucoup d'auteurs les verrues rebelles, dont le taux est estimé à 10% [21].

Williams dans une étude de 325 enfants retrouve 7 % de verrues rebelles à 5 ans, sans tenir compte d'un traitement éventuel. Le chiffre réel semble être situé entre 10 et 20% selon les données des groupes témoins d'essai clinique [20]. L'âge du patient n'intervient pas dans ce pourcentage, tout comme la taille et le nombre des verrues.

L'évolution spontanée des verrues chez l'immunocompétent et sa variation en fréquence selon la date d'évolution sont des notions capitales, notamment dans la constitution de groupes homogènes dans les études thérapeutiques. La validité des résultats en dépend.

LES TRAITEMENTS TESTES DANS LES VERRUES

Plus d'une cinquantaine de traitements sont proposés dans la littérature. Certains ne seront pas abordés étant donné leur caractère inacceptable (métatarsectomie) ou suranné (vaccination, bismuth). L'analyse des études de la littérature est difficile étant donné les études disparâtres au niveau de la méthodologie. Nous rappelons également l'importance des cas de guérison spontanée qui apparaît comme un biais, bien souvent non mentionné dans les études. Les résultats avancés concernent les patients immunocompétents et seules les régressions totales ont été considérées comme réponse positive.

Les traitements sont énumérés et classés en 6 types: les traitements à visée psychologique, les traitements immunomodulateurs, les traitements antiviraux, les traitements destructeurs chimiques, physiques et chirurgicaux.

I/ LES TRAITEMENTS A VISEE PSYCHOLOGIQUE

Nous abordons dans ce paragraphe les traitements à visée psychologiques au sens large comme la suggestion ou les guérisseurs. Ces pratiques doivent être abordées car elles sont encore très utilisées et pas seulement dans nos campagnes.

1) LA SUGGESTION :

Ce terme inclut diverses pratiques au sens large. On y englobe les pratiques populaires et les méthodes « de grand-mère ». Chaque contrée a ses préférences : le « jeter de sort » lozérien, la pomme de terre irlandaise, la gousse d'ail ou l'oignon, le zeste de citron ou la chélidoine... Ces procédés, sur le plan psychologique, correspondent soit à un transfert à une personne, une plante ou un minéral, soit à une incantation pure: action directe d'une plante, d'un minéral ou de matières organiques.

L'étude de Spanos compare 24 patients avec un traitement par un faux laser froid à un groupe témoin de 17 patients sans traitement. Malgré le faible échantillon, une différence statistiquement significative est mise en évidence, mais le taux de guérison de 7 % est trop faible pour conclure à une réelle efficacité de la méthode [20].

Clarke applique un métal « magique » sur certaines verrues, les verrues non traitées, servant de contrôle et la durée d'observation est de 3 mois. L'étude est assez imprécise mais le groupe contrôle obtient plus de guérisons 24 % que le groupe traité 6 % ! Memmesheimer compare 70 patients traités par un produit minéral inerte contre un groupe contrôle. Aucune différence n'est observée à 6 mois [20].

2) L'HYPNOSE

L'hypnose a été expérimentée en 1927 par Bloch. L'hypnotiseur induit chez son patient un état hypnotique plus ou moins profond et lui demande, par imagerie mentale, sa participation active à la disparition des verrues. Cette méthode permet de pouvoir effectuer des études contrôlées, un membre controlatéral pouvant servir de témoin. Les études de Sinclair, Johnson et Surman ont trop de biais méthodologiques pour être interprétables.

Ullman montre une certaine efficacité de l'hypnose profonde par comparaison à une hypnose superficielle, mais les 2 groupes sont très hétérogènes et déséquilibrés (15 contre 47) [20].

Deux études se démarquent. Celle de Tenzel qui a l'avantage de comparer l'effet d'une hypnose profonde sur un membre avec un traitement placebo avec fluorescence et lampe de Wood sur le membre controlatéral. Il n'existe pas de différence significative à 5 mois chez 15 patients inclus [20]. Celle de Spanos, comparant l'hypnose, la relaxation avec suggestion, et la suggestion simple chez 19 patients dans chaque groupe où il ne trouve là non plus aucune différence significative [20].

3) L'HOMÉOPATHIE

Ce traitement apparaît comme complexe. Le choix thérapeutique paraît tenir compte de multiples critères comme le terrain, le type de verrue (cornée, craquelée, lisse, molle, pruriente, rougeâtre...) et de la localisation. Les combinaisons variables ne permettent alors aucune étude comparative.

Olsen avance 80 % de guérisons chez 547 patients mais avec de grandes erreurs méthodologiques (pas de groupe témoin, guérison appréciée par téléphone). Ces résultats n'ont pas été confirmés par deux études plus rigoureuses. Celle de Labrecque évalue le traitement le plus fréquemment employé (thuya occidentalis 30 ch, antimonium crudum 7 ch, nitricum acidum 7 ch), et ne retrouve pas de différence significative (groupe homéopathique 29 % de guéris contre 24% pour le groupe placebo). Kaintz obtient avec une étude contrôlée contre placebo le même résultat. Ces études remarquables montrent l'inefficacité de l'homéopathie [20].

Même s'il paraît évident que la suggestion ou l'hypnose paraissent inefficaces, ces méthodes ont l'avantage d'être peu coûteuses, sans effets secondaires et de pouvoir permettre d'attendre l'involution naturelle des verrues.

3) La ciméditine

Il s'agit d'un inhibiteur des récepteurs H2 connu pour ses propriétés immunomodulatrices. On retrouve deux études non contrôlées avec des résultats intéressants notamment dans les verrues anciennes, mais non confirmés par la seule étude contrôlée de bonne qualité méthodologique faite par Yilmaz. Il compare 2 groupes de 30 patients avec aucune différence significative à 3 mois (32 % contre 31 % dans le groupe placebo) [20]. La cimétidine semble donc inefficace.

4) L'étrétinate

Il présente une action sur la maturation cellulaire épidermique et des propriétés immunomodulatrices. Il n'existe que deux études non contrôlées. Celle de Rust avec de nombreuses sorties d'étude en raison d'effets secondaires et des résultats ininterprétables. Celle de Gelmetti dont le faible échantillonnage (12 patients) rend les résultats ininterprétables. Avec une dose de 1 mg/kg/j pendant 2 à 3 mois, il obtient 72 % de guérisons avec un recul de 1 an [20]. Mais il faut remarquer que les critères d'inclusion sont trop imprécis, notamment en ce qui concerne la durée des verrues qui est inconnue. Aucune conclusion ne peut être émise sur l'intérêt de l'étrétinate.

5) Le facteur de transfert

Il s'agit d'un produit issu d'un lysat de leucocytes humains qui permet le transfert de l'immunité cellulaire d'un donneur à un patient non immunisé. Une étude contrôlée versus placebo de Stevens montre une totale inefficacité.

6) Sulpharsphénamine

Une étude contrôlée versus placebo faite en 1934 par Allington avec une injection une fois par mois de 0,1 à 0,3 g de sulpharsphénamine réalisée 1 à 3 fois ne montre aucune

différence entre le groupe traité 52 % contre le placebo 48 % [20]. Ce dérivé mercuriel utilisé dans les années 30 n'est donc pas considéré comme efficace dans le traitement des verrues.

7) Inosine pranobex

Il s'agit d'un immunomodulateur testé dans le traitement des verrues génitales. On retrouve une seule étude contrôlée dans le traitement des verrues plantaires en mosaïque. L'inosine était donnée per os à 3g par jour pendant un mois dans le groupe traité, avec association d'un traitement local par acide salicylique quotidien et cryothérapie mensuelle. A trois mois, il n'y avait aucune différence significative entre les 2 groupes traité et placebo [20]. Ce traitement est inefficace du moins sur les verrues plantaires en mosaïque.

B/ Immunothérapie locale

Le principe d'un traitement par immunothérapie locale est de déclencher une réaction immunitaire de type eczéma de contact au niveau de la verrue afin de la détruire. Une sensibilisation préalable avec l'antigène est réalisée, puis le contact avec l'antigène est maintenu pour entretenir la réaction allergique. Trois agents ont surtout été utilisés: le dinitrochlorobenzène (DNCB) qui est actuellement interdit en France, le diphénylcyclopropénone (DPCP) et le dibutylester de l'acide squarique (DBEAS).

1) le dinitrochlorobenzène (DNCB)

Le DNCB est l'allergène le mieux connu. Il agirait comme un haptène s'attachant à une protéine virale renforçant son antigénicité et créant une réaction immune spécifique. Des interleukines potentialiseraient la réaction. Le produit doit posséder plusieurs propriétés: disponible, capable de sensibiliser 95 % des sujets, stable, non présent dans l'environnement, économique et sans effet secondaire. Les études utilisent du DNCB dilué dans 1% d'acétone avec application à l'aide d'une « fine chamber » pendant 24 heures. Des tests épicutanés étaient réalisés à distance à différentes concentrations afin d'établir la concentration minimale

réactogène qui était utilisée pour obtenir en permanence une réaction inflammatoire modérée en appliquant la solution sur la verrue.

Peu d'essais thérapeutiques étaient rigoureux sur le plan méthodologique et on note beaucoup de perdus de vue et d'effets secondaires parfois graves avec mise sous corticothérapie générale. Le risque carcinogène a été soulevé. Il semble peu probable que le DNCB soit efficace sur les verrues et compte tenu de son interdiction d'utilisation en France actuellement, cette option thérapeutique peut-être définitivement écartée.

2) le diphenylcyclopropénone (diphenciprone)

Cet agent sensibilisant a été proposé pour remplacer le DNCB et a été testé selon une méthodologie similaire. Quatre séries ont été retrouvées dans la littérature dont trois sont ininterprétables mais dont on peut retenir les effets secondaires très fréquents lors de traitements quotidiens. L'étude d'Orrechia montre moins d'effets secondaires avec des applications espacées toutes les 3 semaines. Larsen avance 85 % de guérisons pour des verrues de plus de 4 ans et 74 % pour celles de moins d'un an. Ces résultats sont discordants avec d'autres études réduisant le taux de guérisons parfois à 37 % [20]. Il n'existe pas d'étude avec des groupes placebo, ce qui ne permet pas de conclure sur l'efficacité du DPCP.

3) le dibutylester de l'acide squarique (DBEAS)

Cet agent sensibilisant a également été proposé pour remplacer le DNCB, avec des méthodologies similaires. Aucune conclusion ne peut-être faite étant donné les deux petites séries qui ont été publiées avec des résultats contradictoires.

4) Imiquimod

Il s'agit d'un immunomodulateur ayant l'autorisation de mise sur le marché pour les condylomes anaux-génitaux. Sa même action immunomodulatrice peut-être envisagée dans

les verrues vulgaires. Il n'existe néanmoins que quelques cas anecdotiques ne permettant pas de conclure[23].

Compte-tenu de la difficulté d'interprétation des études et le risque mutagène du DNCB et de ses dérivés, il est impossible de conclure sur l'efficacité de l'immunothérapie locale. Néanmoins, parmi tous ces traitements, seul l'imiquimod se distingue par ses résultats et ses effets secondaires acceptables.

III/ LES TRAITEMENTS ANTIVIRAUX

Nous pouvons citer dans ce paragraphe l'idoxuridine (IDU) non disponible en France, qui était utilisée pour son action verrucide directe. Un seul ancien essai non contrôlé a été retrouvé avec l'utilisation de l'IDU à différentes concentrations (10 %, 20 % et 40 %) dans un excipient à base de crème ou de diméthylsulphoxyde (DMSO) avec ou sans occlusif. Le trop faible échantillonnage (13 patients) ne permet pas l'interprétation des résultats [20].

Certains auteurs classent le traitement par photothérapie dynamique dans les traitements antiviraux. Ce classement paraît discutable, même s'il est vrai que ce traitement s'appuie sur l'inactivation des virus exposés aux ultra-violets. Les résultats de la PDT seront détaillés ultérieurement après l'explication de cette technique d'une manière plus détaillée.

IV/ LES TRAITEMENTS DESTRUCTEURS

Nous allons subdiviser les traitements destructeurs en trois sous-types : chimiques, physiques et chirurgicaux.

A) Destruction chimique

1) La bléomycine

Il s'agit d'un antimétabolite extrait du *Streptomyces verticilli*. Elle est contre-indiquée chez la femme enceinte et chez les enfants en raison d'un passage systémique et ne doit être

envisagée que lors des verrues rebelles. Fugita en 1970 obtenait 100% de guérisons par voie intra-lésionnelle. Les autres études non contrôlées retrouvées rapportent des taux de guérison variés allant de 31% à 75 % [20]. Il existe 5 modes d'administrations: l'injection intralésionnelle à l'aiguille, le dermojet, la multipuncture, le pansement et la ionophorèse.

En ce qui concerne le traitement avec injection intralésionnelle, peu d'études sont contrôlées, dont trois sont ininterprétables (Shumack, Amer et Lauret). Deux autres études sont acceptables: Shumer obtient 81% de guérisons avec la technique intralésionnelle contre 0 % dans le groupe placebo. Bunney note des résultats nettement significatifs en faveur de la bléomycine (58 % de guérisons contre 10 %) mais sur un échantillon faible de 24 patients. Hayes montre dans un essai en double aveugle sur 79 verrues que la dose de 0,5 UI/ml est aussi efficace que celle de 1 UI/ml. La bléomycine en intralésionnel semble être un traitement efficace des verrues avec une dose de 0,5 UI/ml [20]. Cependant il n'existe pas d'études avec un recul suffisant et il faut rappeler les effets secondaires de la bléomycine avec notamment le risque de nécrose et d'acrosyndrome lorsqu'elle est effectuée sur les doigts.

Il existe une seule étude contrôlée avec la méthode au dermojet, qui ne montre aucune différence entre les deux groupes. Cette méthode, moins douloureuse que la précédente, a été proposée par différents auteurs avec de bons résultats mais d'interprétation difficile.

La technique de multipuncture est réservée surtout dans les régions péri-unguéales pour éviter les effets secondaires des injections intralésionnelles dans ces régions (onychodystrophie, pigmentation, syndrome de Raynaud, acrosyndrome, nécrose). Après une anesthésie locale de la verrue avec une crème à base de lignocaïne et de pilocaïne (Emla®), la lésion est hydratée avec de l'eau pendant 10 minutes, puis une goutte de Bléomycine à 1 µ/ml est apposée dessus et de multiples piqûres sont réalisées. Une à 4 séances seraient nécessaires à un rythme mensuel. On retiendra comme étude celle de Munkvad qui trouve en données corrigées avec 1 an de recul 71 % de guérisons pour des verrues de plus de 2 ans d'âge. Les résultats sont nettement significatifs. Un phénomène de Raynaud sur 62 patients traités est à noter [20]. La multipuncture semble donc intéressante, même si nous manquons d'étude avec un recul suffisant.

Une seule étude datant de 1989 évalue l'efficacité d'un pansement imprégné de Bléomycine. Cette étude ouverte ne concerne que 5 patients et rapporte 100 % de guérisons

pour les verrues palmaires mais non pour les plantaires [20]. Ces résultats sont bien sûr nettement insuffisants pour permettre de conclure.

Le traitement des verrues avec Bléomycine par ionophorèse n'a pas montré une grande efficacité lors d'une étude non contrôlée chez 20 patients avec 35 % de guérison. Son avantage serait d'être indolore mais il est là aussi impossible de conclure.

La conclusion que l'on peut tirer du traitement par bléomycine est que le mode en intralésionnel paraît le plus efficace et que la dose de 0,5 UI/ml serait suffisante. La multiponction est réservée aux verrues des extrémités. Les essais ouverts avec les autres méthodes ne peuvent aboutir à des conclusions.

Un autre antimitotique est utilisé : le cidofovir qui est un analogue nucléosidique de la deoxycytidine. Plusieurs cas ainsi qu'une étude pilote ont été publiés le probant comme une alternative thérapeutique dans les verrues récalcitrantes et notamment chez les patients HIV[24,25].

2) la podophylline

Son indication reste le traitement des condylomes, mais Kurtin l'a testé en 1943 dans le traitement des verrues plantaires avec 60 % de guérisons [20]. Seule l'étude de Bunney est de bonne qualité méthodologique avec 296 sujets chez qui il compare la podophylline à 50 % laissée en place 3 semaines (application renouvelée 1 à 2 fois) à un collodion contenant de l'acide salicylique et de l'acide lactique à 16 %. La différence est significative en faveur de la podophylline avec un taux de guérisons de 81 % contre 84 % pour l'acide salicylique et lactique et 66 % pour le collodion [20]. Les autres études ne sont pas interprétables.

3) Le 5 FU

Tout comme d'autres antimitotiques, le 5 FU a été testé dans le traitement des verrues. Hurshouse réalise la seule étude contre placebo à la limite de la qualité méthodologique avec le patient qui est son propre témoin. Les résultats montrent 56 % de guérison contre 16 % pour le placebo au bout de 4 semaines chez 64 patients [20]. Les résultats manquent

néanmoins de recul. Son utilisation sous occlusion en région péri-unguéale est déconseillée car il existe un risque d'onycholyse sévère.

D'autres chimiothérapies locales, Velbé et une association de Méthotrexate, Demecolcin et Thiocolciranar, ont été testées et ne montrent pas de résultats supérieurs au 5 FU.

4) Le crayon de nitrate d'argent

Une seule étude a été réalisée contre placebo mais pas en aveugle. Les résultats sont significatifs pour les verrues de moins de 2 ans d'âge (43 % par rapport à 11 % pour le placebo) ou de plus de 2 ans (30 % contre 7 % pour le placebo) [20]. Il serait donc utile de confirmer les résultats de ce traitement peu onéreux et qui serait efficace même sur les verrues anciennes.

5) Le formaline

C'est Thomson en 1943 qui constate au cours de ionophorèses avec le Formaline à 3 % pour hyperhydrose la disparition des verrues. Des plus grandes séries sont réalisées mais non satisfaisantes du point de vue méthodologique. Seul Anderson effectue une étude acceptable comparant le Formaline, l'eau comme placebo et des tablettes de saccharose per os. Aucune différence entre les trois groupes n'est retrouvée avec respectivement 67 %, 62 % et 63 % [20]. Le formaline paraît donc inefficace dans le traitement des verrues.

6) Le glutaraldéhyde

Cette chaîne courte de dialdéhyde aliphatique réagit en laissant une pigmentation brunâtre avec la kératine pour former un complexe stable et irréversible. Seulement trois grandes séries ouvertes ont été réalisées donnant des résultats contradictoires. La plus importante montre un résultat significatif. Hirose montre que 8/11 patients avec des verrues de plus de 2 ans ont guéri. La solution dans l'éthanol à 10 % appliquée deux fois par jour serait la plus adaptée. Il est peu probable que d'autres études soient réalisées car le produit commercialisé en solution à 20 % en France (Verrutal®) a été retiré du marché étant donné de nombreux cas de nécroses digitales.

7) Acide monochloroacétique

Il s'agit d'une molécule qui hydrolyse les protéines créant ainsi une inflammation puis la destruction de la verrue. Deux études non contrôlées rapportent des taux de réussite mais non significative de 72% pour Dagnall et de 66% pour Dutta. La seule étude contre placebo est réalisée par Steele, mais celui-ci associe l'acide monochloroacétique à de l'acide salicylique à 60 %. L'effet significatif à 6 semaines (66 % de guéris contre 18 % pour le placebo) s'estompe à 6 mois (83 % versus 54 %), et on ne sait pas lequel des deux produits associés est actif [20]. Il est difficile de conclure et l'effet secondaire douloureux limite la réalisation d'études complémentaires.

8) Solcoderm

Il s'agit d'un mélange d'acides organique et inorganique (nitrique, oxalique, acétique, lactique) et de cuivre à un pH inférieur à 1. L'irritation produite entraînerait une obstruction des petits vaisseaux et un oedème de leur intima aboutissant à la nécrose. On retrouve un seul essai non contrôlé avec 0,05 à 0,1 ml de solcoderm sur la verrue jusqu'à l'obtention d'une sensation de chaleur puis nettoyage quotidien avec un antiseptique. La verrue tombe au bout de 1 à 6 semaines spontanément et en cas de rechute, le traitement peut être renouvelé chaque semaine au maximum 7 fois. Les résultats sont de 94 % avec 4 mois de recul, mais seulement chez 35 patients, ce qui ne nous permet pas de conclure [20].

9) Procaïne intralésionnelle

Deux à trois cc de procaïne à 1 % sont injectés dans la verrue jusqu'à blanchiment. Les études de Branson et de Frick ne sont pas de qualité satisfaisante. Celle de Wright est de qualité moyenne. Malgré une différence significative (48 % versus 0,47 % groupe contrôle), les chiffres sont ininterprétables étant donné l'absence de critères d'inclusion [20].

10) Kératolytiques

Cette thérapeutique est largement répandue avec notamment l'acide salicylique utilisé à des concentrations variant de 10 à 100 % dans de la vaseline ou du collodion. Son mécanisme serait une altération de la cohésion intercellulaire épidermique. L'acide lactique peut également être ajouté aux mêmes concentrations. Des préparations prêtes à l'emploi sont commercialisées actuellement (Duofilm®, Kérafilm®, Transvercid®...). Après humidification de la verrue pendant 5 minutes et détersion mécanique, la préparation est appliquée quotidiennement et au mieux sous occlusif. Les structures cutanées ou phanériennes périphériques à la verrue sont protégées avec un vernis à ongle. Le traitement est réalisé jusqu'à la guérison qui survient en moyenne quatre à huit semaines. Ce traitement est indolore, mais sa durée est parfois décourageante.

Les résultats des différentes études sont difficilement analysables étant donné la variabilité des concentrations, des associations des produits actifs ainsi que des excipients. La plupart des études retrouve néanmoins des taux de guérison identiques quelle que soit la concentration du produit qui varie de 1% à 60%.

Trois études contrôlées peuvent être mentionnées. Bart et Steele montrent des résultats significatifs pour les mains mais pas pour les pieds avec l'acide salicylique à 15 % dans une gomme karaya ou à 60 % dans de l'acide monochloroacétique à 12 semaines. Après 6 mois de traitement, cette différence diminue [20]. Des études contrôlées de bonne qualité devraient être réalisées pour préciser ces résultats et avec plus de recul.

11) Cantharidine

La cantharidine est une substance vésicante produite par certains insectes tropicaux et ayant une toxicité par destruction cellulaire épidermique. Elle est appliquée une fois par semaine ou de manière hebdomadaire à la concentration de 0,7 % dans une part égale de collodion ou d'acétone. Deux études ont été retrouvées : celle de Epstein et celle de Rosenberg avec pour toutes les deux des résultats non significatifs. Seul paraît ressortir des taux de guérisons meilleurs pour les localisations péri-unguéales. Des études complémentaires seraient là aussi nécessaires.

12) La méthionine

Il n'existe pas d'étude retrouvée dans la littérature, malgré les citations de la méthionine comme traitement possible dans les verrues.

13) Vitamine A

La vitamine A en injection locale et la vitamine A acide en application locale ont été testées. Les voies orales ou intramusculaires ont été des échecs. Steinberg a testé la vitamine A en injection locale à la posologie de 50 000 UI chez 300 patients. Les résultats sont ininterprétables, tout comme l'étude de Klauder. Les autres essais retrouvés, l'un mené par Bersaque avec la vitamine A en application locale à 2 %, l'autre réalisé versus placebo avec une concentration de 0,01 %, sont soit non significatifs, soit ininterprétables [20]. Ces résultats ne montrent pas d'effets favorables de la vitamine A dans le traitement des verrues.

14) Benzalkonium chloride dibromide

Le benzalkonium chloride dibromide libèrerait de la bromine en présence d'eau. Bunney est le seul à avoir effectué des études contrôlées avec ce produit commercialisé dans les pays anglophones sous le nom de Callusolve 40® (Benzalkonium chloride dibromide à 40%) et Verucosol® (benzalkonium + cetylpyridium bromide). Il serait aussi efficace que l'acide salicylique, mais d'autres études contrôlées seraient nécessaires pour affirmer cette conclusion [20].

B/ DESTRUCTION PHYSIQUE

1) Radiothérapie

Une seule étude contrôlée de qualité moyenne montre l'inefficacité de la radiothérapie à faible dose. Les doses utilisées étaient de 150 rad et les résultats montraient 6 % de guérison contre 90 % dans le groupe placebo chez 30 patients inclus. Pierron utilisant 1 500 à 1 600 rad en trois semaines annonce 100 % de guérisons mais la méthodologie de son essai n'est pas

acceptable. Une étude rétrospective de 110 patients traités par radiothérapie montre dans 50 % des cas des séquelles d'irradiation de gravité variable.

La radiothérapie est donc à proscrire car inefficace et avec des effets secondaires parfois graves et irréversibles.

2) Thermothérapie

Il existe deux procédés qui sont la cryothérapie et le traitement par la chaleur.

- Cryothérapie

La neige carbonique n'est plus utilisée et a été remplacée par l'azote liquide qui est d'utilisation plus pratique, que ce soit en application locale ou au cryojet.

i) Azote liquide

La technique thérapeutique a été standardisée par Bunney. L'azote liquide est appliquée au moyen d'un coton tige sur la verrue avec une pression verticale variable selon la taille de la verrue et sa topographie de 5 à 30 secondes. Un halo de givrage débordant de 1 à 2 mm autour de la verrue doit être obtenu. Le but est d'obtenir une brûlure du second degré avec clivage de dermo-épidermique et nécrose de l'épiderme infecté. L'utilisation d'un cryojet nécessite un temps d'exposition plus réduit d'en moyenne 10 secondes. L'apparition d'une phlyctène n'est pas nécessaire à l'effet thérapeutique et certains la considèrent comme un facteur pronostic d'apparition de verrues satellites. La même méthodologie est appliquée aux localisations péri-unguéales après découpage de l'ongle afin de libérer toute la verrue.

Une étude contrôlée de Berth Jones montre qu'il n'y a aucune différence significative entre une ou deux applications dans le traitement des verrues palmaires[20]. Une seule application suffit alors que deux sont nécessaires pour les localisations plantaires. Une autre de ses études montre qu'une détersion mécanique de la couche cornée est nécessaire uniquement lors des localisations plantaires

Le nombre total de séances nécessaires paraît être identique quelque soit le rythme d'application. Quinze jours semblent être l'intervalle idéal entre deux séances afin de limiter le nombre d'effets secondaires ainsi que la durée du traitement.

Aucune étude contrôlée contre placebo n'est possible. Et sur 8 grandes séries de la littérature, 6 sont ininterprétables du fait d'une méthodologie insuffisante. Deux séries de Bunney montrent des résultats contradictoires. Rademaker a effectué une étude avec traitement agressif avec azote liquide sous anesthésie générale sur des verrues plantaires en mosaïque de plus d'un an. Les résultats ne sont pas concluants et proches du taux de régression spontanée des verrues âgées de plus de 1 an.

Berth Jones ainsi que Bunney montrent par différentes études que l'association d'un traitement par azote liquide avec de l'acide salicylique dans l'intervalle des séances n'apporte aucun bénéfice supplémentaire par rapport à un traitement avec de l'azote seule. L'application 4 fois par jour pendant 15 jours d'un gel d'interféron à 1 million d'unités augmenterait significativement le taux de guérison à 6 mois selon Fanti[20].

L'ensemble de ces données laisse penser que l'azote liquide n'a pas une grande efficacité, alors qu'elle est pourtant le traitement de référence actuel des verrues. Elle accélérerait la régression spontanée mais n'augmenterait pas à distance le nombre de guérisons. Ce traitement n'est pas dénué d'effets secondaires tels que les phlyctènes ou la douleur qui limite son emploi notamment chez l'enfant. Il existe plus rarement des neuropathies cryo-induites ou des ruptures tendineuses au niveau des doigts et particulièrement au niveau latéropalmar. Le traitement des matrices unguéales risque également d'induire des effets irréversibles telles que les dystrophies unguéales.

ii) Le Fréon 12

Le dichlorodifluorométhane est un produit facile à conserver, disponible, et aux propriétés de congélation plus rapide que l'azote liquide. Son inconvénient est de posséder un temps de décongélation plus long que celui de l'azote. Mac Dow présente une étude aux résultats intéressants de 89% de guérison à 6 mois, mais la méthodologie est discutable avec un nombre de patients inclus inconnu, et seulement un nombre de verrues comptabilisé[20]. Des études complémentaires seraient nécessaires.

- **Traitement par la chaleur**

L'hyperthermie est obtenue en appliquant deux électrodes reliées à un générateur de radiofréquence sur la verrue. Une température de 50°C est obtenue et maintenue pendant 30 à 60 secondes. Deux à 4 mm sont traités toutes les 3 semaines. Une étude a été retrouvée avec des résultats à 3 mois significatifs avec 86 % de guéris contre 41 % pour le groupe contrôle mais chez un petit échantillonnage et avec un recul de seulement 6 mois[20].

Dans le cadre de la thermothérapie, on peut inclure le traitement par certains lasers, qui seront traités séparément plus loin.

3) UTILISATION DES ONDES COURTES

a) La ionophorèse

La première étude a été effectuée avec du salicylate de soude en 1955, puis la méthode a été réutilisée par Dinet en 1989 qui publie 3 cas de guérison totale de verrues en mosaïque. Une autre étude non contrôlée avec 14 patients ne paraît pas significative[20]. Cette méthode par ailleurs contraignante et donnant des résultats médiocres semble devoir être réservée à des indications limitées telles que les verrues mosaïques.

b) Les ultrasons

Cette technique se fait par contact direct, soit par immersion au rythme d'une fois par semaine pendant 15 minutes avec une puissance de 15 watts. Sur 4 études non contrôlées, 2 sont ininterprétables. Nous pouvons noter l'étude de Kassis qui montre dans une étude contrôlée l'inefficacité de cette méthode chez 40 patients[20]. Cette méthode peut donc être oubliée.

C/ DESTRUCTION CHIRURGICALE OU LASER

Sont inclus dans ce chapitre différents traitements comme le curetage, le blunt dissection, l'électrocoagulation avec ou sans curetage, l'excision suture, ou la volatilisation au

laser CO2. L'évaluation de l'efficacité est difficile car les études en double aveugle sont impossibles et le résultat immédiat est souvent excellent mais sans recul.

Six mois sont nécessaires voire au mieux 12 mois pour évaluer le risque de récurrence à long terme. Le second problème déjà exposé est le biais dans ces études de l'évolution spontanée des verrues selon leurs anciennetés.

Ces types de traitements nécessitent pour la plupart une anesthésie locale (Emla® ou xylocaïne®) voire générale.

1) Le curetage

C'est la technique la plus ancienne et la moins coûteuse. Son évaluation est impossible.

2) La Blunt dissection

Elle correspond à l'énucléation de la verrue le plus souvent plantaire après en avoir découpé ses bords. Les études de Pringle ou Prazac sont ininterprétables en raison de nombreux biais[20].

3) L'électrocoagulation

La technique correspond à une brûlure au bistouri électrique de la verrue après anesthésie locale, souvent associée au curetage. Elle a de meilleurs résultats que le curetage utilisé seul. Barr malgré une méthodologie approximative, montre un net avantage pour l'électrocoagulation par rapport au curetage simple mais Horwitz qu'avec 3 mois de recul mais le résultat n'est guère favorable (65 %) : données confirmées (64 %) par Wright. De plus Artese note à 75 jours 34 % de rechutes chez 150 patients opérés, ce sont les seuls chiffres qui sont hélas mentionnés dans cette étude faite contre AS. De toute façon, ces résultats sont non significatifs selon nos critères.

Malgré la mauvaise qualité des études, on peut conclure à l'absence d'intérêt de l'électrocoagulation d'autant que l'invalidité post-opératoire est importante. La cicatrisation est lente et douloureuse et il existe un risque de cicatrice dystrophique ou douloureuse. Cette technique est donc à proscrire dans les localisations plantaires.

4) Les lasers

Les lasers ne doivent pas être utilisés en première intention. Les lasers utilisés sont le laser CO2 continu ou ultrapulsé et le laser pulsé à 585 nm. Quelques essais ont été tentés avec d'autres lasers.

a) laser CO2

Pour le laser CO2, la technique est relativement efficace et consiste en la volatisation de la verrue par couche successive ou d'un curetage suivi d'une volatisation. En cas de curetage initial, le saignement peut gêner la visualisation des lésions pathologiques et absorber une partie du rayonnement laser. La volatisation seule est donc préférée. L'apparition de dermatoglyphes est garante d'une exérèse totale.

La marge d'exérèse est un facteur important de guérison. Les auteurs retiennent une valeur de 5 mm. Les résultats obtenus sont variables en fonction des études. Mac Burney et Mueller avec un recul de 6 mois obtiennent 100 % de guérison après 2 ou 3 reprises[21]. Logan obtient 45 % de guérison chez 22 patients mais malgré 5 mm de marge, il n'effectue qu'un seul passage, ce qui revient à ne faire aucune marge car la pénétration du rayon reste trop superficielle avec ce seul passage[21].

Des résultats intéressants ont été retrouvés dans les localisations péri et sous-unguéales. Lim et Street retrouvent 57 % après un traitement et 73 % de succès après un deuxième traitement[20]. La difficulté d'une marge d'exérèse correcte pour respecter la matrice unguéale explique le taux modeste après un premier traitement. Les effets secondaires apparaissent dans 30 % des cas avec une dystrophie définitive à type d'onycholyse, de pachyonychie ou de modification de courbure.

La méthode est efficace même si elle n'exclut pas les récurrences. Les précautions nécessaires sont le respect d'une marge d'exérèse péri-lésionnelle de 5 mm, une volatisation par couche successive et l'abandon du curetage. Comme dans toutes les autres techniques, le suivi du patient est indispensable pour le traitement précoce des récurrences.

Les effets secondaires sont principalement la lenteur de cicatrisation avec un délai de 2 à 6 semaines et le risque de cicatrice, qui doit être bien expliqué au patient. Elles existent dans

50% des cas au niveau des mains, et tous les aspects cliniques sont possibles. L'incapacité fonctionnelle dure en moyenne 15 jours. D'autres effets secondaires ont été décrits comme des cicatrices douloureuses (2,4 %) et/ou hyperkératosiques (5,4 %), ou des kystes épidermiques d'inclusion (1,2 %).

Ainsi, l'indication d'un traitement par laser doit être réservé aux verrues anciennes, supérieures au moins à un an et résistantes aux autres traitements, les verrues périunguérales qui ont un échec constant avec la cryothérapie. L'indication des verrues plantaires est discutée. Les verrues en mosaïque et celles de plus de 4 cm de diamètre ne sont pas indiquées.

b) Le laser pulsé à 585 nm

Le laser pulsé à 585 nm est également utilisé. Le principe est différent et s'appuie sur une action vasculaire. Les vaisseaux sous-jacents à la verrue sont coagulés entraînant l'ischémie de la lésion. La technique peut s'effectuer après anesthésie locale préalable qui n'est pas nécessaire. Les auteurs conseillent 1 à 5 séances à 3 à 4 semaines d'intervalle. Aucun soin postopératoire est utile. Seules des études non contrôlées sont disponibles.

c) laser à colorant pulsé

Depuis 1993, plusieurs auteurs ont rapporté leurs résultats avec le laser à colorant pulsé, pour agir par photothermolyse sélective en coagulant les vaisseaux dermiques dilatés situés sous les verrues. Les résultats sont variables allant de 21 % à 95 % selon les études ouvertes. Robson a réalisé une étude prospective randomisée comparant le laser à colorant pulsé et l'azote liquide. Chaque traitement a été effectué 4 fois à un mois d'intervalle. Les résultats sont de 70 % pour l'azote et 66 % pour le laser chez 40 patients et 223 verrues[22]. Les résultats concluent à l'efficacité de ce laser, similaire à l'azote liquide.

d) laser Erbium Yag

Avec sa longueur d'onde de 2940 nm, ce laser permet une ablation plus précise, et est indiqué dans les localisations difficiles (périunguérales ou plantaires).

CONCLUSION

L'étude de la littérature des traitements des verrues est très difficile. Les techniques sont très nombreuses et les résultats sont souvent contradictoires pour un même traitement entre différents auteurs. Une bonne méthodologie des études est difficile à obtenir et il faudrait au moins deux à trois essais de bonne qualité pour conclure sur l'efficacité d'une méthode.

L'abstention thérapeutique peut-être retenue devant le caractère bénin des lésions chez le sujet non immunodéprimé. L'indication d'un traitement même chez le sujet immunocompétent peut néanmoins être maintenu sur quatre arguments : la contagiosité, la possible persistance d'une infection à HPV malgré la disparition spontanée d'une verrue dans 30% des cas exposant au risque de récurrence, le caractère inesthétique et la gêne fonctionnelle.

La stratégie thérapeutique est donc loin d'être standardisée. Un traitement médical sera retenu pour les verrues inférieures à 2 ans. Le laser sera réservé aux verrues anciennes. Pour les verrues récentes, selon la topographie, on choisira l'abstention, l'azote liquide ou les kératolytiques pour les verrues vulgaires des mains ou des pieds, l'abstention, les trétinoïnes en crème ou lotion, ou un givrage avec l'azote liquide pour les verrues planes du visage, et l'abstention, un traitement d'appoint par voie orale, les kératolytiques, le laser CO₂, ou le curetage sous anesthésie locale pour les verrues péri-unguéales.

Pour les verrues anciennes, on choisira soit un décapage simple, soit des kératolytiques, le laser CO₂, le curetage sous locale, ou la chimiothérapie intralésionnelle.

TROISIEME PARTIE : LA PHOTOTHERAPIQUE DYNAMIQUE

La photothérapie dynamique a pour synonymes traitement photodynamique ou photochimiothérapie ou traitement par photo irradiation. Il s'agit d'une technique basée sur des réactions photochimiques, dont le principe repose sur l'utilisation combinée d'une substance photosensibilisante et d'une irradiation lumineuse appropriées. L'agent photosensibilisant peut-être administré par voie systémique ou locale et se trouve activé par une source lumineuse visible. La photothérapie dynamique a initialement été utilisée dans le domaine de la cancérologie pour des tumeurs de la vessie, du poumon, du colon, de l'oeil et de l'œsophage. Il existe actuellement plusieurs études en cours d'évaluation dans le traitement des tumeurs malignes cutanées ou sous-cutanées.

Les indications de la photothérapie dynamique dépassent le domaine de la cancérologie puisqu'elles s'étendent aux maladies vasculaires (athérosclérose), infectieuses (verruques) et inflammatoires chroniques (psoriasis). Elles pourraient également avoir un avenir en médecine esthétique, plus particulièrement dans le domaine de l'épilation définitive.

CHAPITRE I / PRINCIPE ET MECANISME D'ACTION

I/ PRINCIPE

Toute molécule peut se présenter sous différents états énergétiques. Une absorption lumineuse va la porter à des niveaux énergétiques différents (état singulet ou état triplet). La lumière véhicule une énergie qui est en relation inverse avec sa longueur d'onde, la lumière bleue est dotée d'un potentiel énergétique plus important que la rouge. Une molécule excitée par la lumière dispose d'une énergie qu'elle va perdre pour retrouver un état de plus basse énergie et plus stable. Cette perte d'énergie peut se faire sous trois formes : soit perte de chaleur, soit émission de fluorescence, soit passage à un état intermédiaire dit état triplet. C'est sous la forme d'un état triplet que la molécule photosensibilisante aurait le temps d'agir avec d'autres molécules du milieu tissulaire.

Les processus chimiques peuvent être induits selon deux voies principales. La première ou mécanisme de type I où le photosensibilisant qui est le plus souvent dégradé va réagir chimiquement avec les molécules en interaction directe. Le mécanisme de type II

correspond à un transfert d'énergie de l'oxygène amenant celui-ci à un état singulet. L'oxygène singulet est une espèce oxydante. Le stress oxydatif pourrait être relayé par un mécanisme d'apoptose agissant à la fois sur les membranes cellulaires et sur la mitochondrie. Les mécanismes de type II sont prépondérants dans la photothérapie dynamique (PTD).

II/CAPTATION DU PHOTOSENSIBILISANT

Les agents photosensibilisants utilisés sont des dérivés des porphyrines. Après administration, ils sont préférentiellement captés par les cellules tumorales. La substance photosensibilisante est destinée à se concentrer le plus électivement possible dans les tissus à traiter. Les raisons pour lesquelles ces dérivés sont sélectivement retenus au sein des tumeurs ne sont que partiellement connues : augmentation du nombre de vaisseaux et de leur perméabilité associée à un défaut de drainage lymphatique, pH intra-tumoral bas augmentant l'hydrosolubilité du photosensibilisant, présence en nombre élevé sur les cellules tumorales de récepteurs des lipoprotéines de faible densité auxquelles sont liés les agents photosensibilisants.

III/CYTOTOXICITE

Les érythroblastes sont spécialisés dans la synthèse des protoporphyrines, précurseurs de l'hème, mais toutes les cellules sont capables de le faire, notamment les kératinocytes. La synthèse de l'acide aminolévulinique (ALA) se passe dans la mitochondrie par combinaison de glycolle et du succinyl coenzyme A en acide delta-aminolévulinique qui se passe dans le cytoplasme. Cette étape est contrôlée par l'ALA synthétase, dont l'action est conditionnée par les besoins en hème de la cellule.

La condensation de deux molécules d'ALA sous l'action d'une déshydratase conduit au porphobilinogène. La combinaison par désamination de 4 molécules de porphobilinogène aboutit à la structure de base des porphyrines. Celle-ci se transforme en uroporphyrinogène sous l'action d'une co-synthétase, puis, par décarboxylation, en coproporphyrinogène qui passe dans la mitochondrie [annexe 5].

La synthèse de la protoporphyrine se passe dans la mitochondrie où le coproporphyrinogène est transformé en protoporphyrinogène, puis protoporphyrine IX par oxydation, chromophore capable d'induire des réactions photodynamiques.

En shuntant l'ALA synthétase par application d'une grande quantité d'ALA, on obtient une accumulation de protoporphyrine IX dans la mitochondrie.

L'irradiation déclenche ensuite une réaction photodynamique ou photoactivation qui va provoquer un stress oxydatif irréversible entraînant la mort cellulaire. Cette photoactivation conduit à la destruction cellulaire tumorale sélective par la production de substances toxiques dont l'oxygène singulet. L'activation de la protoporphyrine IX par la lumière visible va aboutir à la formation d'oxygènes singulets cytotoxiques, responsables de lésions cellulaires irréversibles au niveau des lysosomes, des mitochondries, et du noyau. Les membranes cellulaires, notamment cytoplasmiques, constituent les cibles primitives. La nécrose tumorale est en partie d'origine vasculaire résultant d'une atteinte de l'endothélium entraînant une stase veinulo-artériolaire, une vasoconstriction artériolaire, une thrombose, et la libération de médiateurs pro-inflammatoires et pro-coagulants. Il existe une production de cytokines comme le tumor necrosis factor et des perturbations immunologiques (effet mitogénique lymphocytaire, diminution de l'hypersensibilité de contact) dont le rôle réel in vivo reste à démontrer. L'utilisation de l'oxygène par la PTD potentialise ces effets en créant un véritable cercle vicieux. La diminution de l'oxygène est responsable d'un ralentissement du flux sanguin, d'une diminution du pH, et d'une augmentation de la pression intratissulaire qui aggravent les phénomènes vasculaires.

L'accumulation de la protoporphyrine IX, essentiellement dans les kératinocytes en prolifération, aboutit cliniquement à la destruction élective du tissu tumoral, avec une atteinte minimale du tissu sain avoisinant. La nécrose du tissu péri-tumoral reste modérée car le photosensibilisant est faiblement capté par le tissu normal. La PTD n'a pas montré d'effets mutagènes in vivo [1]. Les cellules cancéreuses présentent un déficit en chélatases permettant l'incorporation de métaux. Il y a accumulation de porphyrines non-métalées, fluorescentes (630 nm) et photosensibles dans les cellules cancéreuses. Ce processus s'effectue sans feedback négatif si l'ALA est administrée de façon exogène puisqu'elle arrive en aval de l'étape enzymatique clef. Ce mécanisme explique en partie la destruction élective du tissu tumoral.

CHAPITRE II / LES PRODUITS PHOTOSENSIBILISANTS

La substance photosensibilisante peut être administrée soit par voie intraveineuse avec un risque de photosensibilité prolongé sur plusieurs semaines, nécessitant alors des

précautions importantes de photoprotection, soit par voie topique. Cette dernière voie est particulièrement adaptée pour traiter les lésions cutanées, évitant ainsi les risques de photosensibilisation.

Le photosensibilisant idéal n'existe pas actuellement. Cependant plusieurs exigences sont nécessaires dont quatre propriétés essentielles qui sont :

1 / captation et rétention sélective par la tumeur

La substance doit être pure et non toxique. Sa pénétration doit être sélective dans le tissu pathologique et dans un délai optimal après la prise ou l'application du produit. Elle doit pouvoir être excitée par des sources lumineuses pénétrant bien les tissus. Une longueur d'onde de 630 nm pénètre à 5 mm de profondeur alors que les longueurs d'ondes entre 700 et 800 nm peuvent aller jusqu'à 2 cm. Au-delà de 850 nm, la réaction photodynamique ne serait pas assez puissante.

2 / production d'oxygène singulet

La substance doit générer de nombreux réactifs oxygénés après l'irradiation pour optimiser la destruction tissulaire.

3 / pénétration tissulaire suffisante

La pénétration sélective des substances dans le tissu tumoral est favorisée par l'augmentation de la vascularisation habituelle des lésions, leur forte activité mitochondriale, des taux de récepteurs LDL élevés, un drainage lymphatique plus faible piégeant les substances et un pH bas du liquide interstitiel qui augmente leur pénétration dans le tissu tumoral.

4 / photo-labilité

Les photosensibilisants les plus couramment utilisés sont les porphyrines ou leurs précurseurs. La première à avoir été développée est l'hématoporphyrine, et notamment l'hématoporphyrine dérivée (HpD) ou Photofrin®. Leur formation se fait lors du cycle de la synthèse de l'hème. Les deux étapes essentielles de ce cycle, à savoir la synthèse de l'acide

aminolévulinique (ALA) et la synthèse de l'hème, se situent dans les mitochondries. Les étapes intermédiaires se produisent dans le cytoplasme. Ces deux étapes essentielles sont sous le contrôle de deux enzymes : l'ALA-synthétase (enzyme majeur de régulation de la synthèse de l'hème) et la ferrochélatase, qui contrôle l'incorporation du fer à la protoporphyrine IX, aboutissant à la formation de l'hème.

I/ LES DERIVES DE L'HEMATOPORPHYRINE

Les dérivés de l'hématoporphyrine ont été tout d'abord utilisés dans les années 1960 à titre diagnostique pour repérer par fluorescence les tumeurs puis, dans les années 1970 à titre thérapeutique après irradiation par la lumière visible. Son utilisation a été autorisée pour la première fois en 1993 au Canada pour le traitement des cancers de la vessie, puis depuis 1995 aux États-Unis pour le traitement des formes avancées de cancers de l'oesophage. Actuellement, de nombreux pays l'ont autorisée.

En France, le Photofrin® est autorisé depuis 1996 pour le traitement des cancers du poumon et de l'oesophage. Le plus employé est un dérivé de sodium porfimère, produit purifié correspondant à un mélange d'oligomères de 2 à 8 molécules d'hématoporphyrine reliées par des ponts éthers. Le produit est administré par voie intraveineuse à la dose de 1 à 2 mg/kg , 24 à 96 heures avant l'irradiation tumorale, en règle par un laser dont la longueur d'onde est proche de 630 nm. Cette longueur d'onde ne correspond pas au spectre d'absorption maximale de l'hématoporphyrine qui est de 400 nm, car à cette longueur d'onde le pouvoir de pénétration est faible (1 à 2 mm) [26]. En effet, le spectre d'absorption des porphyrines montre plusieurs pics, dont un, plus faible, est situé entre 630 et 635 nm, correspondant à la lumière rouge qui est utilisée en PTD pour sa bonne pénétration dans les tissus.

L'application de fortes doses d'irradiation à 630 nm, plus pénétrantes, couplée à des doses relativement faibles de PS a permis d'optimiser la destruction tumorale vers la profondeur tout en respectant la peau saine adjacente. Ce choix atténue considérablement le risque de nécrose du fait que de fortes irradiations induisent à la fois une activation et une destruction du photosensibilisant. Il s'agit du phénomène de photobleaching qui permet d'éliminer rapidement les faibles quantités de photosensibilisants présents dans la peau saine avant le développement du photodommage [26].

L'effet secondaire principal des dérivés de l'hématoporphyrine est le risque de photosensibilisation généralisée et durable. Ce problème est résolu par l'utilisation de photosensibilisants topiques.

II/ PROTOPORPHYRINE IX

Il s'agit d'un précurseur naturel des porphyrines produites au cours de la synthèse de l'hème. L'utilisation d'acide 5 aminolévulique topique fut proposée pour la première fois par Kennedy et Pottier en 1990. Son administration se fait par application locale sous occlusion pendant 3 à 5 heures afin d'améliorer la pénétration du produit à travers la barrière cutanée. Les concentrations utilisées sont variables de 10 à 30 % avec une moyenne de 20%. L'irradiation se fait au mieux à une longueur d'onde de 630 à 635 nm à l'aide d'une source polychromatique (lampe halogène), d'une lumière monochromatique type laser 630 nm ou du spectre visible. Son spectre d'absorption maximale est de 410 nm [annexe 1].

Des dérivés méthyl ester d'acide 5-aminolévulique ayant une plus grande sélectivité et pénétrant mieux sont en cours de développement. Leur passage systémique est très faible, particulièrement pour le Metvix®(methyl aminolevulinate hydrochloride).

La forme galénique de l'ALA joue un rôle important du fait que l'ALA est hydrophile, ce qui limite sa pénétration dans la peau. Ce n'est donc pas la forme libre, mais les esters d'ALA, voire d'autres formes galéniques qui sont utilisés. Des études sont effectuées sur des formes injectables sous-cutanées qui permettraient une production plus rapide et plus importante de protoporphyrine IX.

La pénétration de ce produit est variable, superficielle et ne se fait qu'en présence de troubles de la kératinisation, ce qui limite son intérêt au traitement de lésions et notamment de carcinomes de faible épaisseur. L'application d'ALA, en topique, va permettre l'accumulation sélective de porphyrines essentiellement la protoporphyrine IX, particulièrement dans les kératinocytes en prolifération (perméabilité membranaire accrue de l'ALA, hydrophile, dans les cellules). L'excès de PP IX ainsi produit va déborder l'effet limitant de la ferrochélatase.

La photosensibilisation locale induite est de courte durée (24 heures).

Le protocole le plus souvent utilisé est l'application avec un débord de 1 à 2 cm sur la peau saine d'une émulsion de 5 ALA à 20% dans un excipient hydrolipidique. L'ALA est commercialisée par une firme suisse (Fluka Chemie AG, Buchs, Suisse) et l'excipient, huile

dans l'eau, par différentes sociétés : Doritin®(Chemofux, Vienne, Autriche), Unguentum®(Merck, Allemagne), Essex®(Schering corp. Etats-Unis), Eucerin® (Beiersdorf, Etats-Unis).

Deux produits sont actuellement proposés, mais non disponibles en France, en dehors des études cliniques :

- Lé vulan®, qui présente le 5 ALA sous forme d'un applicateur (Kerastick) similaire à celui de la colle Dermabond®. Il est développé par la société DUSA Pharmaceuticals et il s'agit du premier produit approuvé par la Fédération Dermatologique Américaine pour le traitement des kératoses actiniques. Le principe actif est l'ALA et le produit est présenté sous la forme d'un tube plastique contenant deux ampoules scellées : l'une contient l'actif qui est l'ALA HCl (5-amino-4-oxopentanoic acide hydrochloride), l'autre contient une solution d'éthanol pour la solubilisation de l'ALA. L'irradiation se fait par une lampe à lumière bleue, 14 à 18 heures après l'application du produit. L'illumination se fait par une lumière bleue centrée à 417 nm. La société Berlex a développé spécifiquement pour DUSA la « Blu-U blue light ». L'irradiation dure systématiquement 16 minutes et 40 secondes à une dose de 10 J/cm².
- Metvix®, qui est une crème contenant l'ALA sous une forme méthylée (méthyl-5-aminolévulinate hydrochloride). Il est commercialisé par PhotoCure ASA (Oslo, Norvège) et distribué par Galderma depuis le 19 décembre 2001. Il a une autorisation de commercialisation en Suède depuis le 18 juin 2001. L'irradiation se fait par une source de lumière rouge (Cure-light), 570-670 nm, 2 à 3 heures après l'application, et pendant une dizaine de minutes. La plus grande spécificité du Metvix® pour les tissus pathologiques limiterait l'atteinte de la peau saine périlésionnelle

La lésion traitée est recouverte par un pansement occlusif, type Tegaderm® (laboratoire 3M Santé), laissé en place pendant 3 à 6 heures. Ce délai correspond au temps de pénétration de l'ALA et à sa transformation intralésionnelle en protoporphyrine IX phototoxique. Cette pénétration peut-être évaluée cliniquement, par l'étude des lésions sous lampe de Wood dans une pièce sombre. La mise en évidence d'une fluorescence permet d'une part d'affirmer la captation ou la production de porphyrines par la tumeur et d'autre part d'en apprécier les limites déterminant ainsi le champ d'irradiation. La fluorescence rouge saumonée des porphyrines permet de choisir le moment idéal de l'irradiation. La fluorescence débute une heure après l'application topique de l'ALA, devient maximale vers la sixième heure pour décroître progressivement. Elle disparaît complètement après 24 heures, excluant

toute photosensibilité résiduelle. De façon générale, la lésion est irradiée après ce délai de 4 à 6 heures.

III/ AUTRES AGENTS PHOTOSENSIBILISANTS

Diverses autres substances photosensibilisantes utilisées par voie intraveineuse ou topique sont à l'étude: les porphines (tétrasodium mésotétraphényl porphine sulfonate) mais leur neurotoxicité en limite l'utilisation, les phthalocyanines et les dérivés chlorines (benzoporphynes derivatived monoacides BPD-MA) qui permettent d'espérer une amélioration de nos outils pour l'application de la photothérapie dynamique en clinique. Ces composés peuvent également être utilisés en association pour diminuer leurs effets secondaires et améliorer leur efficacité.

Citons le BPD vertéporfine. Ce produit est une porphyrine exogène, un dérivé de benzoporphyrine sous forme liposomale. Cette forme galénique permet une certaine protection du photosensibilisant contre les mécanismes enzymatiques de dégradation. Son administration se fait par voie intra-veineuse, mais son élimination rapide par voie hépatique dans les 24 heures limite les risques de photosensibilisation cutanée après quelques jours. L'illumination se fait au moyen d'un laser à 690 nm. Les laboratoires Novartis commercialise ce produit pour certaines formes de dégénérescence maculaire liée à l'âge en ophtalmologie.

CHAPITRE III/ LES SOURCES LUMINEUSES

Les sources lumineuses utilisées tiennent compte de la phototoxicité de la protoporphyrine IX, maximale pour une longueur d'onde de 635 nm. L'irradiation peut se faire soit par une lumière monochromatique (filtres spécifiques) ou polychromatique (dont la lumière visible), soit par laser. Les doses utilisées dans les séries, en particulier pour la photothérapie dynamique topique en dermatologie varient de 30 à 540 J/cm² en fonction des produits utilisés, de l'intensité des lampes et du rythme des cures dans les différents protocoles. La dose exacte nécessaire n'est donc pas définie mais se situe probablement entre 75 et 100 J/cm².

1. Lasers

Dans la photothérapie dynamique topique, on peut utiliser des sources simples et économiques comme une lampe halogène ou un projecteur de diapositives avec une lampe de 250 W, munies d'un filtre rouge (type Schott RG 570 ou 670, Mainz, Allemagne). On peut aussi utiliser des lasers émettant à une longueur d'onde proche de 635 nm , comme le laser ND Yag ou argon, à colorant pulsé (630 nm).

Il existe des systèmes avec des diodes lasers, plus compacts que les systèmes avec lasers à colorant. Dans un laser diode, le milieu actif est un cristal semi-conducteur constitué d'atomes neutres arrangés dans un réseau cristallin. Le matériau le plus utilisé dans le domaine des lasers semi-conducteurs est l'arséniure de gallium (630 à 980 nm). Le plus souvent, les lasers diodes proposés pour la photothérapie dynamique émettent généralement à 630, 635, 652 ou 730 nm. Le rendement des lasers à semi-conducteurs est très élevé de l'ordre de 20 à 30%. Les diodes remplacent avantageusement les lasers classiques à colorants.

La possibilité de l'utilisation de lasers dans la photothérapie dynamique systémique a permis d'étendre son utilisation à n'importe quelle partie du corps par endoscopie. Le prix des lasers conventionnels reste encore élevé, mais le développement de diodes lasers portables devrait permettre d'envisager l'utilisation de cette alternative thérapeutique en pratique de ville.

2. lampes filtrées

La source bleue type Blu-U Blue Light distribuée par DUSA aux USA et Schéring en Europe est constituée d'une batterie de tubes fluorescents intégrés dans un illuminateur qui a la forme d'un U et permettant d'irradier une large surface. Ce système est utilisé avec le Levulan® avec une énergie de 10 mW/cm². L'énergie du bleu est suffisante pour activer l'état triplet et d'obtenir un effet photodynamique, mais la pénétration du bleu est limitée en profondeur au derme superficiel.

La source verte type Saalman permet de traiter des lésions plus profondes mais nécessite une source de haute pression compte tenu du petit pic d'absorption et de la moindre énergie du vert.

Les sources rouges sont les plus utilisées, nécessitant une forte énergie. La bande 600 à 730 nm correspond à la fenêtre optique de la peau permettant une pénétration d'un cm. Les

lampes Omnilux pdt et PTD 1200 de Waldmann (580-740 nm) émettent entre 20 et 200 mW/cm² et la lampe Curelight de Photocure (570-670 nm) jusqu'à 75 mW/cm², ce qui limite le risque de brûlure.

3. diodes électroluminescentes

Appelées souvent LED, ces diodes électroluminescentes donnent de bonnes luminosités notamment dans le rouge. L'illuminateur développé par la société Quantum peut être équipé de diode LED émettant à 680, 730 ou 880 nm. L'irradiance délivrée peut atteindre 50 à 55 mW/cm².

Les sources non-cohérentes apparaissent comme étant plus facilement utilisables, peu chères et tout aussi efficaces que les autres sources lumineuses, notamment les lasers Argon.
[27]

CHAPITRE IV/ ETUDES CLINIQUES dans LES PATHOLOGIES TUMORALES

L'indication majeure de la photothérapie dynamique topique ou systémique est le traitement des carcinomes cutanés. Son efficacité par rapport aux traitements de référence (chirurgie, radiothérapie, cryothérapie...) n'est encore pas bien précisée et nécessite le développement d'études cliniques dont certaines sont en cours.

I/ LA PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE SYSTEMIQUE

Elle donne de bons résultats, dans des études récentes, en utilisant le Photofrin® en bolus intraveineux à la dose de 1 mg/kg avec une irradiation à la 48ème heure par laser 630 nm. L'irradiation est en règle de 150 MW / cm. La dose totale varie de 180 à 250 J / cm avec une moyenne vers 215 J / cm².

1) Maladie de Bowen

Des taux de rémissions cliniques (RC) de 100 % sont obtenus en une ou parfois 2 séances pour les maladies de Bowen. Ainsi Robinson et col. traitent plus de 500 Bowen avec un taux de RC de 100 % et un suivi de 6 mois sans récurrence [28]. Moins de 10 % des lésions ont nécessité une deuxième séance.

Jolles et col. obtiennent 100% de RC chez 6 patients avec un suivi de 12 mois [29].

2) Carcinomes basocellulaires

Les résultats des différentes études retrouvées sont très discordants. Pennington et col. enregistrent près de 100 % de récurrence dans les 6 mois après PTD [30], comme McCaughan et col. qui ont 85 % de récurrence à 6 mois en utilisant le photofrin® et 20 à 30 J / cm² d'irradiation à 630 nm [31].

Par contre l'importante étude de Wilson et col. effectuée chez 151 carcinomes basocellulaires chez 37 malades montre des résultats très favorables [32]. Les auteurs notent un taux de rémissions cliniques à 3 mois de 88 % après une irradiation. Le taux de rechute des rémissions cliniques reste élevé à 18 % sur 29 mois, mais il peut s'expliquer par le traitement initial de lésions récidivantes et surtout, par la présence de carcinomes basocellulaires sclérodermiformes qui sont responsables de près de 90 % des rechutes observées. Il apparaît de plus dans cette étude que les carcinomes basocellulaires du nez récidivent plus fréquemment (44 %), sans doute du fait des difficultés techniques dues aux contours anatomiques. Ces bons résultats en comparaison des études précédentes s'expliqueraient par les doses modérées de photofrin® associées à des irradiations lumineuses fortes jusqu'à 288 J / cm².

3) Mélanome malin

Le traitement du mélanome malin de l'uvée postérieure par PTD systémique avec de fortes doses de lumière reste du domaine expérimental même si des résultats partiels sont obtenus à propos de 36 cas avec 76 % de contrôle tumoral à un an [33]. La technique est dans cette localisation facilement réalisable et peut être répétée. Les effets secondaires sont modérés.

4) Autres cancers cutanés

Des résultats encourageants ont été rapportés pour le traitement du sarcome de Kaposi, mais demandent à être confirmés. Berstein rapporte une série de 26 patients avec 348 lésions traitées avec 1,0 mg/kg de porfimer sodium et des doses progressives irradiantes de 100 à 400 J/cm². On observe 32,5% de réponses complètes, 63,3% de réponses partielles et 4,2% de non répondeurs [34].

II/ LA PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE TOPIQUE

Toutes les études récentes montrent l'efficacité du 5 ALA topique sur les kératoses actiniques, les carcinomes basocellulaires superficiels, et les carcinomes épidermoïdes in situ ou micro-invasifs débutants, avec des taux de réponses de 90 à 100 %. Les résultats sont moins bons pour les carcinomes basocellulaires nodulaires.

1) Les kératoses actiniques

Les kératoses actiniques donnent dans toutes les études d'excellents résultats à court terme, approchant 100 % d'efficacité [35,36]. Le plus souvent, il s'agit d'études ouvertes. Jeffes et al ont traité 40 patients avec le même protocole de traitement par 5-ALA à 0%, 10%, 20% ou 30% pendant 3 heures irradiés avec un laser Argon à 630 nm de 10 à 150 J/cm². Il n'existe pas de différence significative entre les traitements de 10 à 30%. [34]

Morton fait une revue de la littérature des études comparatives [37] :

Kurwa et al ont comparé l'ALA avec le 5-fluorouracil (5-FU) dans une étude randomisée comparative chez 17 patients avec une atteinte des deux mains. La réduction des lésions est identique dans le bras traité par un seul traitement par ALA-PTD que dans le bras traité par 5-FU deux fois par jour pendant 3 semaines (70%). On peut s'attendre à de meilleurs résultats dans d'autres localisations, notamment dans les kératoses actiniques faciales non hypertrophiques qui ont de meilleurs résultats que les localisations acrales. La

douleur dans les deux groupes était identique, mais les meilleurs résultats sont obtenus dans les kératoses actiniques de la face et du cuir chevelu.

Szeimies et al rapportent une étude multicentrique randomisée comparant 699 kératoses actiniques traitées par m-ALA-PTD versus cryothérapie. 93% des kératoses étaient fines ou moyennement épaisses et 92% étaient situées sur la face ou le scalp. A 3 mois de recul, les résultats étaient similaires avec 69% de rémissions pour la PTD et 75% pour la cryothérapie, mais les résultats sont supérieurs si on ne considère que les lésions fines où on obtient 75% de rémissions complètes avec la PTD et 80 % avec la cryothérapie. Les résultats sont médiocres dans les localisations des bras et des mains [27]. Les résultats cosmétiques sont supérieurs avec la PTD [38].

Une seconde étude de Foley et al comparant le traitement avec m-ALA-PTD (deux séances à une semaine d'intervalle) avec la cryothérapie dans 855 kératoses actiniques montre de meilleurs résultats pour la PTD avec 91% à 3 mois contre 68% pour la cryothérapie à 3 mois. Le résultat cosmétique est lui aussi en faveur de la PTD.

Les kératoses actiniques peuvent avoir une rémission spontanée. Une étude de phase III avec ALA-PTD utilisant Levulan® chez 241 patients avec des lésions non-hyperkératosiques retrouve 72% de rémissions complètes à 12 semaines versus placebo.

La lampe Blu-U combinée au Levulan® et son applicateur Kerastick ont l'autorisation de mise sur le marché pour les kératoses actiniques non hypertrophiques. Le vert est aussi efficace que le rouge avec moins de douleur.

Stender and Wulf rapportent des rémissions complètes avec le 5-ALA-PTD et une lumière visible de trois cas de chéilite actinique. Un suivi à 6 et 12 mois n'a montré aucune récurrence [34].

2) Maladie de Bowen [37]

Il existe 13 études ouvertes et 3 études randomisées qui confirment l'efficacité de la PTD. Les résultats retrouvés utilisant 5-ALA à 20% dans les maladies de Bowen rapportent une guérison de 78 à 100 % des lésions. L'étude comparative randomisée du traitement de 40 lésions montre un résultat similaire pour la PTD (ALA) et la cryothérapie (une à trois séances), et un meilleur résultat 75% versus 50% pour la PTD lors d'une seule séance. La tolérance est nettement meilleure pour la PTD[39].

Dans une récente étude randomisée comparant l'ALA-PTD (une à deux séances) avec le 5FU topique à 5% pendant 4 semaines chez 40 patients, les résultats sont favorables à la PTD avec 88% après un à deux traitements et 82% à 12 mois, versus 67% et 48% pour le 5FU. De plus le 5FU est moins bien toléré et peut occasionner des réactions eczématiformes, voire des ulcérations, même si les douleurs ne sont pas supérieures à la PTD.

Une étude comparant la PTD à une irradiation par une lumière rouge et verte montre des résultats meilleurs avec la lumière rouge, présumant une pénétration insuffisante avec la lumière verte.

Il n'existe pas d'étude comparative entre le traitement par PTD et les autres traitements tels que la chirurgie, ou la radiothérapie. L'étude de Thestrup-Pedersen étudie les récurrences chez 617 patients avec 4,6% pour la chirurgie, 6% pour la radiothérapie, 14% pour le 5FU, 34% pour la cryothérapie. Aucune étude à long terme n'a été retrouvée pour la PTD.

Le traitement par PTD semble être une bonne indication dans le traitement des carcinomes épidermoïdes in situ petits et uniques, mais surtout dans les cas où ils sont multiples et larges. Une étude confirme 88% de guérison après une à trois traitements de PTD et 78% à 12 mois dans des lésions ayant de 20 à 55 mm de diamètre. Ce traitement est également utile dans les localisations difficiles comme les doigts, la face ou en périanal. Il existe deux cas de rémissions complètes d'érythroplasie de Queyrat du gland et un cas de régression partielle.

3) Carcinomes basocellulaires superficiels et nodulaires

Les études ouvertes avancent des résultats variables de rémissions complètes dans les basocellulaires superficiels allant de 79 à 100% [37]. Les premières études cliniques ont été réalisées en 1990 par Kennedy avec un traitement par ALA à 20 %, un temps d'incubation de 3 à 6 heures et une irradiation avec une lampe de 500 Watts. L'intensité variait de 150 à 300 mWcm². Ses résultats sont de 90 % de rémissions complètes chez les 80 basocellulaires superficiels traités après 2 à 3 mois de traitement. Dans une de leurs autres études effectuées en 1992, Kennedy et Pottier retrouvent 79% de taux de rémissions cliniques à 3 mois dans 300 basocellulaires superficiels [27,40]. Wolf et col. n'obtiennent qu'une seule rémission clinique sur 10 [41]. Ces mauvais chiffres pourraient être améliorés par la réalisation de deux cycles de traitement à 6 ou 8 semaines d'intervalle comme le soulignent Svandberg et col. qui

passent ainsi de 64 à 100 % de rémission clinique (suivi de 6 à 14 mois) et proposent cette adaptation thérapeutique pour tous les carcinomes basocellulaires de plus de 3 mm d'épaisseur [42]. Ces résultats doivent être modérés par un suivi toujours de courte durée de 18 mois au maximum, et des contrôles histologiques rarement réalisés. Warloe publie des résultats allant dans le même sens avec 96 % de rémissions complètes à 3 mois dans 96 basocellulaires superficiels chez 11 patients avec 11 lésions traitées par deux séances, 2 lésions traitées par 3 séances et les autres lésions traitées une seule fois [27].

Cairndurff et col. obtiennent initialement, au cours des carcinomes basocellulaires sans en préciser le type 14 rémissions cliniques sur 16 dont seulement 6 se maintiennent après 17 mois d'évolution, faisant tomber le taux de rémissions complètes à 50 % [43]. Lui et col. tempèrent les résultats avec les carcinomes basocellulaires superficiels. Si 7 carcinomes basocellulaires sur 8 (88 %) sont en rémissions cliniques, seulement 4 (50 %) sont histologiquement indemnes de tumeurs [44]. Hoerauf et al examinent les résultats de la PTD dans les basocellulaires superficiels des paupières. Quatre à huit semaines après le traitement, un contrôle histologique a été effectué et les résultats montrent la persistance de résidus tumoraux dans les formations cicatricielles. Ces résultats sont expliqués par l'insuffisance de pénétration de l'ALA par l'irradiation lumineuse dans ces lésions qui atteint le plus souvent le derme profond [27].

Les résultats avec des basocellulaires nodulaires sont inférieurs allant de 10 à 50%. L'absence de pénétration du 5 ALA à travers un épiderme normal peut expliquer ces échecs au cours des carcinomes basocellulaires nodulaires, en tout cas pour les délais d'application habituels de 3 à 5 heures. Szeimies et col. ont montré qu'une fluorescence secondaire à la présence de protoporphyrine IX était détectable dans le derme profond des carcinomes basocellulaires après une application de 5 ALA de 12 heures. Cette fluorescence est inexistante après une application de 4 heures. L'activité semble corrélée à un délai d'application suffisamment long [45].

Santoro et col. obtiennent avec un autre dérivé, le mésotétraphénylporphyrine sulfate tétrasodique 92,5 % de rémissions cliniques sur 292 carcinomes basocellulaires superficiels, inférieurs à 2 mm et 10,6 % de récurrences accessibles à une deuxième séance de PTD [46].

On ne retrouve qu'une seule étude comparative randomisée entre ALA-PTD et la cryothérapie dans les basocellulaires superficiels et nodulaires avec aucune différence significative en ce qui concerne la guérison ainsi que les effets secondaires. Les résultats

cosmétiques sont néanmoins supérieurs avec la PTD. Le taux de récurrence vérifiée histologiquement s'élève à 25% pour la PTD et à 15 % pour la cryochirurgie. La PTD est considérée comme aussi efficace que la cryochirurgie dans les basocellulaires superficiels avec à 3 mois 95% et 97% de guérisons après une à deux séances.

En ce qui concerne les récurrences, les chiffres retrouvés sont de 9% pour les basocellulaires superficiels à 45 mois avec ALA-PTD et 11% à 35 mois pour les superficiels et nodulaires avec m-ALA-PTD. Une étude disposant d'un recul de 36 mois de recul avec un traitement par 5-ALA par irradiation par lumière visible retrouve 50 % de guérisons seulement [47].

Les résultats de la PTD dans les basocellulaires sclérodermiformes et/ou pigmentés ne sont pas concluants.

4) carcinomes épidermoïdes invasifs

Il n'existe aucune étude comparative entre la PTD et les traitements standards. Des études ouvertes retrouvent des résultats très discordants allant de 54 à 100% de guérisons et de 0 à 69 % de récurrences entre 3 et 47 mois [37]. Les résultats sont seulement de 40% pour les formes bourgeonnantes avec 69% de récurrences.

5) métastases

La PTD topique est inefficace dans les métastases de spinocellulaires ou d'adénocarcinomes mammaires par défaut de pénétration. L'absence de fluorescence confirme l'absence de pénétration [43]. Le phénomène est identique dans les métastases cutanées de mélanome malin. La PTD n'est pas indiquée en raison de la gravité de la lésion qui nécessite un geste plus complet d'emblée, mais aussi de la pigmentation de la mélanine qui gêne la diffusion lumineuse [41].

En général, la prise en charge des métastases cutanées par PTD s'est montrée elle aussi décevante.

6) lymphome cutané

La PTD s'est avérée efficace de façon anecdotique dans quelques cas de lymphomes cutanés T [42]. Wolf et col. traitant deux mycosis fongoïdes en plaques par 5 ALA et irradiation en lumière visible spectre total par projecteur, obtiennent une rémission clinique et histologique après une série de cinq séances pendant 18 semaines chez le premier patient et une rémission clinique après 4 séances pendant 7 semaines chez le second patient[48]. Ces résultats sont maintenus à 3 et 6 mois[27]. Les résultats semblent intéressants dans les formes débutantes en plaques. La PTD effectuée dans les formes tumorales est décevante. Le mécanisme d'action de la PTD au cours des lymphomes n'est pas connu et impliquerait une atteinte mitochondriale des lymphocytes T par phototoxicité directe. Il existerait une accumulation préférentielle de porphyrines dans l'infiltrat lymphocytaire tumoral au cours du mycosis fongoïde du fait d'un déficit en ferrochélatase.

D'autres observations notent la persistance de lésions histologiques après traitement. Des études ultérieures sont nécessaires pour évaluer l'efficacité réelle de cette méthode au long cours, et dans les différentes formes du mycosis fongoïde.

7) autres lésions tumorales malignes

La PTD peut être un traitement adjuvant dans la maladie de Paget extra-mammaire pour le traitement de l'envahissement superficiel de l'épiderme compte-tenu du caractère récidivant et extensif des lésions [49].

8) conclusion

Les résultats tendent à laisser penser que l'indication à retenir en cancérologie cutanée est le traitement des carcinomes cutanés superficiels n'excédant pas 2 à 3 mm d'épaisseur, volontiers multiples et leurs précurseurs : kératoses actiniques, maladie de Bowen, carcinomes basocellulaires superficiels. Les taux de rémission complète immédiate pour ces lésions se situent entre 90 et 100 % après un ou deux traitements dans la majorité des cas. Une meilleure standardisation du rythme des séances et de la durée des traitements a permis d'obtenir un tel

taux de pourcentage de rémissions complètes. Le syndrome de Gorlin ou syndrome des basocellulaires neavoïde est une bonne indication de la PTD .

Son efficacité est supérieure aux traitements de référence (cryothérapie) dans les kératoses actiniques et dans la maladie de Bowen. Elle serait comparable dans les basocellulaires superficiels mais avec un résultat cosmétique et un confort supérieur pour le patient. L'efficacité à long terme reste à évaluer.

Le pronostic des récurrences des lésions infiltrantes ou sclérodermiformes est tout à fait différent. En ce qui concerne les carcinomes basocellulaires nodulaires, le taux d'efficacité de la PTD semble moins bon que pour les lésions superficielles. La chirurgie reste le traitement de choix des lésions de grande taille ou situées sur des zones à risque. On retient qu'une lésion d'une épaisseur supérieure à 2 à 3 mm n'est pas une bonne indication. Les carcinomes spinocellulaires invasifs ne doivent pas être traités à l'heure actuelle par PTD.

CHAPITRE V/ ETUDES CLINIQUES DANS LES PATHOLOGIES NON-TUMORALES

Les différents essais de PTD topique dans les dermatoses inflammatoires reposent sur l'accumulation de protoporphyrine IX après application d'ALA mise en évidence par fluorescence en lumière de Wood cliniquement ou sur coupe histologique. L'intérêt thérapeutique réel dépend non seulement de l'efficacité, de la facilité d'utilisation, de l'innocuité et du coût versus les traitements de référence ou de l'absence de traitement commode ou réellement efficace.

1) Infections à Herpes virus

Les premiers essais en double aveugle montrant l'efficacité du rouge neutre dans les infections à HSV1 et HSV 2 ne sont pas confirmés avec l'ALA. L'efficacité de l'acyclovir réduit l'intérêt de la PTD dans cette indication.

La PTD est néanmoins considérée comme une méthode intéressante de stérilisation du sang vis-à-vis de micro-organismes pathogènes comme le VIH.

2) Infections à HPV

Le traitement des verrues vulgaires par PTD sera traité spécifiquement. Dans l'épidermodysplasie verruciforme à HPV 8, l'ALA à 20 % pendant 6 heures, associée à une dose de 160 J/cm² permet de traiter de nombreuses lésions mais n'empêche pas les récives prévisibles compte tenu de la persistance dans la peau d'HPV 8 [50].

Des essais ont également été effectués dans les condylomes acuminés. L'heure optimale d'irradiation n'est pas précisément déterminée. Elle semble se situer entre 30 minutes et 3 heures. [51]. Les douleurs importantes et la réaction inflammatoire limitent son utilisation par rapport au laser CO₂ et à l'utilisation de l'imiquimod.

3) Psoriasis

L'utilisation de la PTD dans le psoriasis est ancienne et repose sur l'accumulation de protoporphyrine IX dans les plaques confirmées en lumière de Wood. Plusieurs essais ont été conduits, utilisant la PTD par voie topique ou intraveineuse. Il semblerait que la PTD puisse trouver sa place dans l'arsenal thérapeutique de cette pathologie. Son intérêt résiderait surtout dans la démonstration, par rapport à la photothérapie conventionnelle, d'un effet plus prolongé qui diminuerait le nombre de séances et de l'absence d'effet mutagène à long terme. Les traitements doivent être répétés pour obtenir de bons résultats. Les résultats seraient équivalents au dithranol [52]. La réponse au traitement est variable d'une plaque à l'autre et d'un individu à l'autre, le traitement est parfois douloureux et inducteur de phénomène de Koebner en cas de surdosage. Hürlimann montre une régression partielle de 15 psoriasis en plaques avec un traitement de 1 à 5 séances [27,53], Weinstein montre que l'efficacité de multiples séances est supérieure à un seul traitement, et atteste de meilleurs résultats avec de l'ALA à 20 ou 30% à un rythme d'une fois par semaine pendant quatre semaines [27].

Néanmoins, nous devons garder à l'esprit que la PTD peut également aggraver le psoriasis par des mécanismes immunopathologiques non cernés. Une aggravation du score érythémal, une augmentation de l'acanthosis et de la parakératose et une infiltration neutrophilique variable ont été rapportées. Une plus grande activité proliférative marquée par le nombre de positivités des antigènes Ki-67 kératinocytaires est significative dans les couches basales et supra-basales de l'épiderme.[27]

4) Acné

Le principe repose sur la particularité du *Propionibacterium acnes* de produire des porphyrines, coproporphyrines III, qui le rendent photosensible. Une fluorescence spontanée des lésions d'acné et des follicules pilosébacés sur coupes histologiques a conduit à l'utilisation de la PTD.

Une irradiation avec une longueur d'onde adaptée peut donc être efficace sans apport de produits extérieurs. Shalita et Coll. ont proposé l'utilisation du Clear light™, lampe à spectre étroit, émettant à 420 nm en lumière bleue à raison de deux irradiations par semaine pendant 4 à 8 semaines [54]. L'action porte à la fois sur les lésions d'acné et la séborrhée, amenant une réduction de 65 % des lésions inflammatoires après un mois de traitement. Le

résultat est jugé bon ou excellent chez 74 % des patients à l'arrêt du traitement, et chez 81 % des patients, 8 semaines après l'arrêt.

Une étude contrôlée utilisant l'ALA à 20% pendant 3 heures associé à une irradiation de 150 J/cm² chez 22 sujets retrouve une diminution de la production de sébum et une amélioration des paramètres cliniques. Les effets secondaires à type de folliculite et de pigmentation sont à noter. Des études contrôlées dans le traitement de référence sont nécessaires.

5) Autres pathologies non tumorales

La PTD a été utilisée empiriquement dans le lichen scléreux vulvaire, la sclérodermie en plaques, la pelade et l'hirsutisme. Ces études demandent confirmation. Les premiers essais prometteurs dans la pelade n'ont pas été confirmés. A signaler quelques résultats dans les angiomes capillaires et la cicatrisation.

CHAPITRE VI/ ETUDES DANS LES VERRUES

Diverses études ont été réalisées dans les verrues avec la photothérapie dynamique.

Les premières études publiées sont peu convaincantes. Il s'agit de l'étude en double aveugle de Veien comportant 56 patients porteurs de verrues symétriques. Un premier groupe était traité avec 0,1% de proflavine (3.6-diaminoacridinum monohydrogen sulfate) dans 100 % de DMSO (dimethylsulphoxide) versus placebo (1% picric acid dans 100% DMSO) avec une irradiation avec une lumière solaire (sunlamp and black light). Le deuxième groupe traité l'était avec 0,1 % neutral red dans 100% DMSO versus placebo 1% color ruber dans 100% DMSO avec une irradiation avec une lampe ordinaire Osram 588597. Dix patients sur 27 du premier groupe et 10 patients sur 23 du deuxième groupe ont été guéris après huit semaines. Dans les deux groupes, les verrues ont disparu simultanément dans le bras traité et le bras placebo. Cette étude effectuée chez des patients immunocompétents est peu concluante mais

laisse suggérer la difficulté de l'évaluation de l'efficacité étant donnée la possibilité de guérison simultanée à distance[55].

Stahl publie en 1979 une étude clinique contrôlée incluant 120 patients traités par photothérapie dynamique topique avec du bleu de méthylène à 0,1 % et une irradiation de 500 à 600 nm, versus un traitement kératolytique par acide salicylique et créosote [56]. Le rythme des séances de traitement était d'une fois par semaine pendant huit semaines. Les résultats donnent des taux de guérison identiques à l'évolution spontanée des verrues. Le traitement par PDT avec le bleu de méthylène n'est donc pas recommandé étant donné l'absence d'efficacité significative par rapport à l'évolution spontanée et le risque oncogène du traitement.

Les études de Stender sont les plus convaincantes. Il écrit une première lettre en 1996 avec une série de 4 cas traités par ALA-PDT chez des sujets présentant des verrues récalcitrantes après différents traitements (laser, cryochirurgie, agents topiques). Trois patients ont été traités par ALA-PDT 20% sous hydrocolloïde pendant 12 heures avec irradiation avec une lampe d'Osram 250 W à 30 cm pendant 30 minutes soit 50 J/cm². Le premier cas présentait des verrues palmo-plantaires multiples depuis plus de 6 ans. Il a été traité 2 fois à 6 semaines d'intervalle et une guérison clinique a été observée sans rechute après 14 mois de suivie. Le deuxième patient présentait des verrues du genou, des doigts et des plantes des pieds depuis 3 ans et a eu 3 traitements à 1 mois d'intervalle avec guérison clinique sans récurrence après 1 an de suivi. Le troisième patient avait des verrues mosaïques depuis 5 ans et a eu 3 traitements à 1 mois d'intervalle. Il a eu 2 traitements à 1 mois d'intervalle sans récurrence après un an de suivi[57].

Ces résultats encourageants amènent Stender à présenter une analyse rétrospective de 62 patients âgés de 16 à 79 ans traités par ALA-PDT à 20% [56]. Les patients inclus présentaient des verrues récalcitrantes (nombre de lignes de traitement non précisé), de localisation variable (main, pied, visage), de différents types (solitaire, multiple, plantaire, mosaïque). Le diagnostic était fait cliniquement (non précisé si c'était un dermatologue). Des photographies étaient prises avant traitement ainsi qu'une détersion de l'hyperkératose au scalpel. L'ALA à 20 % était appliquée sous occlusif d'hydrocolloïde (Tegaderm®). Après 4 à 5 heures, une irradiation avec une lampe Kindermann Osram 250 W avec 25 mW/cm² pendant 30 minutes à 15 cm était effectuée soit une dose totale de 45 J/cm².

L'irradiation était effectuée 1 fois par semaine pendant 3 semaines. Puis il était appliqué un traitement par Verucid® (10% d'acide salicylique et 11% d'acide lactique) une à deux fois par semaine. Le patient était revu 2 mois après le traitement. Si la guérison n'était

pas obtenue, un autre traitement était alors proposé. Les résultats montraient que 50% des patients ont ressenti une brûlure et une douleur. Sept ont refusé de poursuivre le traitement, 3 ont été perdus de vue, 30 patients soit 58% ont guéri, sans cicatrice, sans récurrence de 3 à 17 mois[58].

Le même auteur publie une étude pilote incluant 30 patients avec 250 verrues palmo-plantaires. Trois patients étaient immunodéprimés et la durée moyenne des verrues était de 3 ans. Une randomisation en 5 groupes était effectuée :

- le premier groupe irradié par une lumière blanche avec l'ALA-PTD 3 fois tous les 10 jours.
- le deuxième groupe irradié par une lumière blanche avec l'ALA-PTD une seule fois.
- le troisième groupe irradié par une lumière rouge de l'ALA-PTD 3 fois tous les 10 jours.
- le quatrième groupe irradié par une lumière bleue 3 fois tous les dix jours.
- le cinquième groupe traité par 4 séances de cryothérapie en deux mois.

Un traitement parallèle de 2 applications par semaine de Verucid® était autorisé.

Une deuxième cure du même traitement initial était effectuée 4 à 6 semaines après la première cure en cas de réponse partielle (réduction de diamètre de plus de 50 %). Les meilleurs résultats sont obtenus avec 73 % de guérisons dans le groupe 1 (avec 25 % de réponses partielles), 71 % dans le groupe 2, 42 % dans le groupe 3, 23 % dans le groupe 4 et 20 % pour la cryothérapie. Les résultats sont confirmés avec l'absence de récurrence à 12 mois de suivi. Aucun effet secondaire à type de cicatrice n'a été notifié et les patients avec verrues plantaires ont pu marcher immédiatement après le traitement. Seuls 3 patients ont arrêté le traitement en raison de douleurs, l'un après la première séance de PTD, l'autre après cryothérapie [59].

Concernant les 3 patients immunodéprimés, on note 2 échecs (un dans le groupe traité avec la lumière rouge et avec la lumière bleue). Le seul répondeur était dans le groupe 1.

Les mauvais résultats de la cryothérapie sont expliqués par les critères d'inclusion correspondant à des verrues résistantes au traitement conventionnel. Les meilleurs résultats sont en faveur de la lumière blanche peut-être grâce à la présence d'autres photosensibilisants que la Protoporphyrine IX.

La dernière étude de Stender publiée dans le Lancet est randomisée, contrôlée et apprécie la diminution relative de surface des verrues en double aveugle ainsi que le nombre

de verrues guéries versus placebo, le sujet étant son propre témoin. Quarante cinq patients ont été inclus avec 232 verrues récalcitrantes palmo-plantaires. Le traitement comportait l'application d'ALA à 20 % quatre heures avant l'irradiation avec une lampe Waldmann 1200 de 590 à 700 nm à 70 J cm² (50 mW cm²). Le rythme des irradiations était d'une fois par semaine pendant 3 semaines. Une deuxième cure pouvait être réalisée en cas de non réponse 1 mois après. Un traitement par Verucid® 2 fois par semaine était autorisé pendant le traitement. Les patients étaient réévalués à la 14 et la 18 ème semaines. Les immunodéprimés étaient exclus.

Les résultats de guérison sont de 56% dans le groupe traité et 42 % dans le groupe placebo. Il existe une diminution de taille des verrues traitées par rapport au groupe placebo. Elle est de 46 % à 14 semaines et 29 % à 18 semaines. Les résultats ne sont pas suffisants pour valider l'indication. En effet, l'effet placebo est respectivement de 42 % et 56% car tous les patients ont eu un traitement relativement efficace (décapage et application d'un kératolytique puissant) [60]. A noter qu'on retrouve un pic de fluorescence à 630 nm malgré l'absence d'application d'ALA sur les zones placebo. La possibilité de l'action de la protoporphyrine IX endogène peut expliquer cette fluorescence et les bons résultats du groupe placebo.

Dans l'étude de Fabrocini de 2001, 67 patients avec 121 verrues ont été traités par étude randomisée. Le premier groupe de 64 verrues était traité par ALA à 20 % une fois par semaine pendant trois semaines, irradiées avec une lampe de tungstène 400-700 nm à 50 mW cm², 50 J/cm². Le deuxième groupe comportait 57 verrues traitées par placebo. La différence était plus significative pour le groupe traité à 2 mois après le traitement (75 % versus 22,8 %) [61]. Les douleurs sont plus fréquentes et importantes dans le groupe traité aussi le bénéfice observé doit-il être nuancé du fait des contraintes et des douleurs. On peut regretter le faible recul de l'étude.

Cette revue de la littérature souligne la difficulté à établir une méthodologie correcte pour évaluer la PTD dans les verrues. Il est à noter qu'aucune étude n'a été retrouvée dans les verrues en mosaïques et les verrues multiples chez les immunodéprimés, alors que ce sont les plus difficiles à traiter.

CHAPITRE VII/ AVANTAGES DE LA TECHNIQUE

1) Une méthode non invasive et peu toxique

La PTD est un traitement non chirurgical, ambulatoire, et non invasif en ce qui concerne sa forme topique. Elle permet le traitement de lésions multiples et de grande taille supérieure à 10 cm en une séance. Il n'y a pas de toxicité systémique ni d'interaction médicamenteuse en dehors de l'association concomitante ou récente à une radiothérapie et à la doxorubicine. Les contre-indications se limitent à l'insuffisance rénale ou hépatique et aux porphyries.

Elle peut être renouvelée après quelques semaines. Elle ne nécessite habituellement pas d'anesthésie locale ou celle-ci semble pouvoir se faire avec la crème EMLA.

2) Un bon résultat esthétique

Les résultats cosmétiques sont bons. Les effets secondaires sont peu fréquents. Des cicatrices hyperchromiques sont possibles surtout sur le tronc. Les cicatrices hypertrophiques sont rares et sont décrites au cours des carcinomes basocellulaires nodulaires.

Les réactions restent le plus souvent modérées: oedème durant quelques jours, douleurs mineures lorsque la tumeur se nécrose. La cicatrisation se fait en 4 à 6 semaines, sauf au niveau des membres inférieurs où elle peut être très ralentie.

3) Une appréciation des marges tumorales

Un autre champ d'application de la PTD topique en cancérologie est l'appréciation des marges tumorales avant exérèse. Elles sont parfois difficiles à évaluer. L'application a été faite dans la maladie de Paget vulvaire et pourrait s'étendre à d'autres situations.

4) Un traitement adjuvant

La PTD pourrait être utilisée comme traitement adjuvant, après chirurgie, dans les tumeurs à haut potentiel de récurrence.

CHAPITRE VIII/ INCONVENIENTS

Ils sont relativement modestes et existent surtout pour la voie systémique.

1) La photosensibilisation

En administration intraveineuse, l'effet indésirable majeur est la photosensibilité prolongée généralisée imposant une protection stricte. Ce risque est du à la persistance des agents systémiques pendant 6 à 8 semaines voire plusieurs mois. Elle impose l'éviction de toute intensité lumineuse (lumière vive, projecteurs, soleil), mais ne nécessite pas de mesure contre la lumière intérieure. Cet effet secondaire peut impliquer une modification importante du mode de vie. Elle est parfois discrète à type d'érythème, parfois plus violente avec présence d'œdèmes et de bulles.

La PTD locale permet d'éviter cette phototoxicité et ne nécessite pas de conseils de photoprotection sauf en cas de grandes surfaces traitées où elle devrait alors être préconisée.

2) Les effets généraux

Par ailleurs, quelques signes généraux comme une fièvre, des troubles digestifs ou neurologiques (céphalées et vertiges) et des perturbations du bilan biologique, notamment hépatiques, ont été rapportés. La fréquence de ces effets est considérée comme rare et peu sévère.

3) Les effets locaux

a) La douleur

L'effet secondaire principal se présente comme une douleur survenant pendant l'irradiation, elle varie beaucoup d'un individu à l'autre mais également en fonction de la tumeur à traiter et de sa taille .

Une sensation d'échauffement est constante en cours d'irradiation, en raison d'une élévation de la température entre 39,5° et 42,5° C. Une anesthésie locale permet la plupart du

temps de régler rapidement le problème, mais la douleur souvent très modérée rend facultative l'application de crème anesthésiante.

b) L'inflammation

La lésion devient inflammatoire au bout de quelques heures, puis suintante, puis secondairement croûteuse. La lésion guérit rapidement en une quinzaine de jours après être passée par une phase de nécrose. Des réactions locales importantes sont parfois rencontrées lors de traitement de lésions multiples ou étendues notamment sur le visage avec douleurs, oedème et nécrose.

Un phénomène de Koebner est constaté dans le traitement du psoriasis.

Quelques eczémas de contact ont été constatés à l'excipient ou au principe actif, en particulier dans la forme estérifiée.

c) La cicatrice

Les résultats cosmétiques sont très satisfaisants. Les séquelles cicatricielles sont minimales et peuvent régresser. Il existe des troubles pigmentaires le plus souvent transitoires à type d'hypo ou hyperpigmentation.

Des dépilations prolongées voire permanentes ont été observées. La PTD a d'ailleurs été envisagée comme un traitement potentiel de l'hirsutisme.

Ces réactions sont facilitées par l'existence de phénomènes inflammatoires locaux préexistants, en présence de dommages actiniques marqués ou au cours du xéroderma pigmentosum.

d) risque carcinogène

Wolf rapporte le cas d'un mélanome malin de type SSM développé sur la peau adjacente au site d'irradiation, chez un homme de 82 ans ayant reçu 7 cures de PTD, pendant 4 ans [62].

Une étude expérimentale sur la souris sans poil n'a montré aucun risque carcinogène, avec un suivi à 8 mois.[35]

CHAPITRE IX/ INDICATIONS PRATIQUES

Compte-tenu des résultats exposés, de l'absence d'études contrôlées ainsi que le manque de suivi à long terme, cette technique ne peut être proposée que pour :

1. Les carcinomes à faible risque (primitifs, petite taille, superficiels) survenant chez des malades atteints de carcinomatose multiple en particulier naevomatose basocellulaire et arsenicisme chronique.
2. Les malades ayant une contre-indication à l'anesthésie générale ou à la chirurgie, et ceux ayant présenté des antécédents de radiothérapie antérieure.

La PTD ne devrait pas être réalisée dans les carcinomes basocellulaires sclérodermiformes. Elle peut être proposée à titre adjuvant ou palliatif pour des tumeurs évoluées, éventuellement associée aux autres techniques. Les métastases de petite taille < 2 cm et primitivement intradermiques peuvent être traitées efficacement par PTD.

L'efficacité de la PTD dépend de plusieurs facteurs tels que le sensibilisant utilisé, les modalités d'administration, la source lumineuse et la procédure de traitement.

CHAPITRE X/ L'AVENIR

- 1) L'utilisation de nouveaux photosensibilisants activés par des longueurs d'ondes plus pénétrantes et moins photosensibilisants.

Divers produits sont en cours d'évaluation :

- Les dérivés des benzoporphyrines sont proches du photofrin®, leur clairance courte permet une élimination tissulaire rapide et donc une photosensibilisation plus brève (1 semaine). Leur fixation membranaire plus importante du fait de leur lipophilie, associée à un pic d'absorption à 690 nm 4 fois supérieur à celui du photofrin® à 630 nm, permet une pénétration plus grande et une photoactivation plus efficace.

-La chlorine est une porphyrine hydrophile dérivée de la chlorophyle qui a une grande sélectivité, un haut pouvoir de destruction et n'entraîne que peu de photosensibilisation.

- Les purpurines insolubles sont délivrées sous forme topique et ont une forte absorption dans un spectre de 630- 775 nm.

- La phtalocyanine est un composé de synthèse proche du photofrin® dont la dosimétrie est fixe. Captée plus rapidement et plus sélectivement, elle est aussi éliminée plus vite. Les taux de réponse obtenus avec ce produit sont supérieurs au photofrin.

- 2) L'optimisation du rapport photosensibilisant/irradiation en augmentant la phototoxicité :

- En augmentant la concentration intratumorale des porphyrines: le déféroxamine (Desféral®) est un chélateur du fer qui inhibe la synthèse de l'hème (formé par incorporation du fer dans la protoporphyrine IX). Il s'ensuit une accumulation intratumorale de protoporphyrine IX, augmentant l'effet phototoxique de la PTD. En pratique, le Desféral® à 3% est combiné avec l'ALA à 20 % dans l'excipient, laissé sous occlusion pendant 20 heures avant l'irradiation.[63]

- En modifiant les sources d'irradiation: l'utilisation de laser à l'argon a été proposée. Sa longueur d'onde (514 nm) en lumière verte serait mieux absorbée dans les tissus que les lasers rouges et, à fortiori que la lumière visible.[64]

3) La combinaison de photosensibilisants :

Dans un modèle expérimental de tumeur mammaire, l'association de photofrin® et de méso-tétraphénylporphyrine a un effet synergique avec un taux de rémission complète de 100 %.

4) les formes galéniques

De nouvelles formes galéniques sont en cours d'évaluation. Elles permettraient une pénétration plus importante des topiques comme le 5 ALA, ou une fixation tumorale plus forte et plus spécifique du photosensibilisant couplé par exemple à des anticorps monoclonaux antitumoraux.

- L'excipient peut-être modifié:[53]

l'utilisation d'une lotion nanocolloïde (société ASAT AG, Zug, Switzerland) corrigerait l'instabilité chimique du 5 ALA, notée dans les solutions aqueuses classiques, à pH élevé, et permettrait ainsi une pénétration accrue.

- l'absorption cutanée peut-être augmentée: des agents activateurs comme l'acide éthylène diamine tétracétique (EDTA) et le diméthylsulfoxyde (DMSO) augmentent l'absorption cutanée de l'ALA.[65,66]

Ils sont ajoutés à la crème de base (20% d'ALA) avec des concentrations variables (2 à 20 % pour le DMSO, 2 à 4 % pour l'EDTA).

- l'injection intralésionnelle de 2 ml d'une solution aqueuse de 10 % d'ALA, suivie d'une irradiation après 4 heures, a entraîné la rémission complète d'un CBC superficiel, avec un suivi de 54 mois.[67]

5) La délivrance d'une irradiation interstitielle par mise en place in situ de fibres optiques (doses totales jusqu'à 300 J / cm linéaires).

6) L'élargissement à d'autres indications : métastases, angiosarcome de Kaposi cutané et muqueux en particulier au cours du SIDA, angiomes plans, tumeurs virales muqueuses, psoriasis.

QUATRIEME PARTIE : ETUDE OUVERTE PROSPECTIVE MULTICENTRIQUE

Les études préliminaires évaluant l'efficacité de la PTD sur les verrues ont montré une efficacité chez les patients immunocompétents évaluée à 56% contre 42 % dans le groupe placebo. Cette différence est non significative. Le problème de la régression spontanée des verrues chez l'immunocompétent ajoute un biais statistique. L'absence de régression spontanée chez les immunodéprimés permet de supprimer ce biais pour évaluer le taux d'efficacité. Le pourcentage de verrues est de 30 à 50 % 5 ans après la date de la transplantation. Le risque de dégénérescence des verrues en cancer épidermoïde et l'absence de traitement de référence incitent à évaluer l'efficacité d'une nouvelle thérapeutique. Il a donc été décidé de mettre en place une étude ouverte prospective multicentrique évaluant la photothérapie dynamique dans les verrues chez les transplantés rénaux.

I/ METHODOLOGIE

L'étude mise en place est multicentrique avec pour centres Limoges, Caen et Grenoble.

INVESTIGATEUR PRINCIPAL :

Service de Dermatologie, CHU Dupuytren, Limoges
Pr BEDANE C.

INVESTIGATEURS ASSOCIES :

Service de Dermatologie, CHU Dupuytren, Limoges
Dr BOULINGUEZ S.
Dr SPARSA A
Service de Néphrologie, CHU Dupuytren, Limoges
Dr LE MEUR Y.
Dr ALLOT V.
Service de Dermatologie, CHU Grenoble
Pr BEANI
Pr LECCIA
Service de Dermatologie, CHU Caen
Pr LEROY
Dr TACK

Ces trois centres avaient participé à une étude thérapeutique par photothérapie dynamique et étaient tous équipés de ce fait avec le même appareillage.

Le CHU Dupuytren de Limoges est le promoteur et prend en charge l'examen au CCPPRB, l'assurance et le surcoût faible évalué à 50 euros.

Objectifs de l'étude

L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité de la photothérapie dynamique dans le traitement des verrues chez des patients greffés rénaux. Le critère principal est la diminution d'au moins 50% de la surface globale des verrues traitées par photothérapie dynamique par rapport à la surface témoin trois mois après la première séance de traitement.

L'objectif secondaire est d'évaluer les effets indésirables et la tolérance de ce traitement ainsi que le taux de récurrence et de rechute des verrues 6 mois après dernier traitement.

Type d'étude

Il s'agit d'une étude clinique ouverte, multicentrique, comparative, prospective, avec bénéfice individuel direct.

Recrutement

Seront éligibles pour cette étude, tous les patients suivis dans les trois centres et se présentant pour le traitement de verrues quels que soient les traitements antérieurs et la durée d'évolution des verrues. Ces patients doivent être transplantés rénaux. La durée d'inclusion des patients est fixée à six mois. La durée totale de l'étude est de 18 mois.

Critères d'inclusion

Critères d'inclusion

- Les patients présentant des verrues quel que soit leur type clinique : verrues vulgaires, myrmécies, mosaïques, verrues planes, et les verrues filiformes.

- Les verrues seront localisées au niveau des pieds ou des mains, et devront être bilatérales et symétriques (atteinte des deux faces plantaires ou palmaires, ou atteinte des deux faces dorsales). Elles pourront être incluses quels que soient leurs traitements antérieurs et leur durée d'évolution.

- Les patients devront avoir au moins deux verrues sur chaque zone cible choisie.
- Les patients devront être greffés rénaux, quelle que soit la date de la transplantation.
- Les patients devront avoir un traitement immunosuppresseur dont la nature des traitements immunosuppresseurs associés devra être identique depuis au moins trois mois.

Critères d'exclusion

- seront exclus les condylomes anaux-génitaux
- seront exclus les patients ayant utilisé des moyens physiques de destruction (azote liquide, traitement chimique, laser...) un mois avant l'inclusion.
- seront exclus les patients présentant des lésions cutanées évoquant des carcinomes cutanés et localisées dans les zones cibles sélectionnées.
- seront exclus les patients participant à d'autres essais thérapeutiques.
- seront exclus les patients avec rejet de greffe aigu
- seront exclus les patients avec porphyrie
- seront exclus les patients ayant une hypersensibilité connue au Metvix®
- seront exclus les patients qui n'auraient pas donné leur consentement libre et éclairé par des informations claires et compréhensibles.
- seront exclues les femmes enceintes et les patients âgés de moins de 18 ans.
- seront exclus les patients sous tutelle ou sous curatelle.
- seront exclus les patients HIV positif.

Méthodologie de l'étude

Les résultats seront estimés en pourcentage de régression des surfaces traitées à trois mois de traitement par photothérapie dynamique par rapport aux surfaces témoins. Le traitement sera considéré comme efficace si on obtient une différence de plus de 50 % en faveur des surfaces totales traitées trois mois après la première séance de traitement par photothérapie dynamique.

La méthode consiste à déterminer deux zones cibles cutanées de chaque hémicorps du patient d'un diamètre de 5 centimètres et comprenant des verrues en nombre et en surface équivalente. Des calques des zones cibles seront effectués, notifiant toutes les verrues ainsi que les repères anatomiques constants (styloïde radiale ou cubitale, articulations interphalangiennes ou métacarpo-phalangiennes...).

Une photographie des deux zones cibles sera prise avant le début du traitement. La zone cible de l'hémicorps droit sera appelée « zone A » et celle de l'hémicorps gauche « zone B » .

Les parties kératosiques des deux cibles seront décapées au scalpel afin de visualiser les capillaires dermiques. Un traitement local chimique comprenant 30 % d'acide salicylique sera appliqué quotidiennement pendant une durée de huit jours. A ce terme, une première séance de photothérapie sera débutée sur l'une des deux cibles. Le choix de la zone A ou B traitée sera effectué par la D.R.R.C de Limoges par randomisation par centre avec des enveloppes.

Le traitement de la zone sélectionnée traitée consiste en l'application d'une crème de MAL (méthyl aminolévulinate) à 20 % en fine couche de 0,2 g/cm², sous pansement occlusif, soit environ 1 mm d'épaisseur. Le produit commercial utilisé est le Metvix®, une crème contenant l'ALA sous une forme méthylée (MAL) à 160 mg/g. Le pansement occlusif utilisé sera le Tégaderm®, laissé en place pendant 3 heures. Pour cette étude sera utilisée une lampe spécifique Curelight qui émet une lumière rouge émise par une lampe halogène de 150 W et dont le spectre a une longueur d'onde (570 à 670nm) appropriée au Metvix, et dont le spot lumineux a un diamètre de 5 cm. La lampe possède un étrier qui repose sur la surface cutanée permettant une distance stable chez tous les patients et à chaque séance de traitement. La zone cible est alors irradiée avec une lumière rouge dont l'intensité sera de 75 J/cm².

Le traitement est réalisé trois fois à une semaine d'intervalle et l'évaluation clinique sera faite trois mois après la première séance par un dermatologue. Une photographie ainsi qu'un calque seront alors effectués.

Un deuxième cycle pourra être effectué trois mois après le début du traitement si la superficie globale initiale n'est pas diminuée de 50 % au terme de la première cure. Cette superficie sera obtenue en additionnant les surfaces de chaque verrue traitée. En cas de deuxième cure, une évaluation clinique sera réalisée trois mois après le début de la deuxième cure et une évaluation photographique ainsi qu'un calque seront à nouveau réalisés.

Des consultations 6 mois et 9 mois après le début de la première cure seront faites pour évaluer les lésions cliniquement : lors de chaque évaluation, les surfaces totales témoins et traitées seront à la fois estimées au moyen d'un calque par un des investigateurs et au moyen de photographies étudiées par un comité d'experts indépendants.

Une évaluation de la douleur sera réalisée après chaque séance de photothérapie dynamique au moyen d'une échelle visuelle analogique de la douleur. Un questionnaire sera remis au patient lors de l'évaluation du troisième mois afin d'établir un critère de satisfaction concernant le traitement.

Analyse statistique

paramètres d'évaluation

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

calculer ces pourcentages, seront évalués le nombre et la taille des verrues sur les deux zones cibles, avant traitement et 3 mois après le début de la première cure:

- cliniquement et au moyen d'un calque par les investigateurs.
- par un comité d'experts indépendants au moyen d'une photographie.

On en déduira le pourcentage de régression et de guérison

CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES

1/ tolérance du traitement

La tolérance du traitement sera évaluée

par les investigateurs, lors de l'évaluation au deuxième mois, qui notifieront :

les réactions locales (irritation locale ou brûlure)

les éventuelles réactions systémiques

les autres effets secondaires

- par le patient grâce à une échelle visuelle analogique de la douleur à la fin de chaque séance de traitement. Un questionnaire d'indice de satisfaction où il pourra choisir entre quatre différents items qualifiant l'ensemble de la prise en charge thérapeutique : « pas satisfait », « peu satisfait », « satisfait », « très satisfait » sera établi lors de l'évaluation trois mois après de début du premier traitement.

On tentera d'en dégager un indice de satisfaction moyen du traitement.

2/ taux d'efficacité après deux séances de photothérapie dynamique

On réalisera une deuxième cure de photothérapie à l'évaluation du troisième mois sur les zones traitées n'ayant pas une diminution de superficie globale d'au moins 50 % par rapport à leur superficie initiale. Les résultats des surfaces globales traitées par photothérapie dynamique seront comparés à ceux des surfaces témoins non traitées. Le traitement sera considéré comme efficace si on obtient une différence de plus de 50 % en faveur des zones traitées au moment de l'évaluation du sixième mois.

Sera alors calculé le taux d'efficacité après une deuxième cure de photothérapie dynamique.

3/ taux de récurrence et de rechute

Des visites de contrôle à 6 mois, 9 mois et 12 mois après le début de la première cure seront réalisées avec une analyse de la surface totale traitée au moyen d'un calque effectué par un des investigateurs. La même analyse sera réalisée aux mêmes moments au moyen d'une photographie analysée par un comité d'experts indépendants.

Sera considérée comme récurrence, la réapparition d'une lésion ayant disparue après une ou deux cures de traitement. Il sera alors calculé un pourcentage de récurrence à 6 mois et à 12 mois pour les lésions traitées par une seule cure de photothérapie et un pourcentage de récurrence à 6 mois et à 9 mois pour celles ayant eu deux cures.

Sera considérée comme rechute une réaugmentation de superficie d'une lésion ayant régressé après une ou deux cures de PTD. Il sera également calculé un pourcentage de rechute à 6 mois (pour les lésions traitées par une ou deux cures) et à 12 mois (pour les lésions traitées par une cure).

b) Méthodologie

Les résultats des variables quantitatives seront présentés sous la forme moyenne +/- écart type et médiane et ceux des variables qualitatives exprimés en pourcentages. Les comparaisons des variables qualitatives en particulier le critère de jugement secondaire seront réalisées par des tests exacts de Fisher. Les comparaisons de moyennes seront réalisées par des tests de Wilcoxon appariés à l'aide du logiciel Statview 5.0 SAS Institute, Cary, CA, USA. Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques sera de 0,05.

C) Taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon a été estimée d'après la différence du pourcentage de régression des surfaces totales traitées par rapport à la surface totale témoin à 25 patients. Ce chiffre a été calculé pour obtenir une différence significative d'au moins 50 % entre la surface traitée et celle non traitée à 3 mois en utilisant un test statistique avec une puissance de 80 %, un risque α de 5 % et une fréquence spontanée de réduction de la surface des verrues de 10%

Compte tenu des capacités de recrutement des centres investigateurs, la durée de recrutement n'excèdera pas 6 mois, soit une durée totale d'étude de 18 mois.

Evaluation des surcoûts

Le premier surcoût quantifiable de cette étude est lié à l'utilisation du produit Metvix®, ainsi que de l'utilisation du pansement occlusif type Tégaderm®. Ce coût peut être négligeable étant donné le don du Metvix® pour l'étude par le laboratoire PhotoCure.

Le deuxième surcoût quantifiable est celui lié à l'utilisation de la lampe. Le coût est négligeable étant donné la présence de cette lampe dans le service pour de précédents protocoles.

Le surcoût restant correspond aux visites de consultations supplémentaires imposées par la fréquence du traitement. Les visites de dermatologie coïncideront dans la mesure du possible aux consultations de néphrologie afin de limiter le nombre de visites supplémentaires.

Le coût total est donc estimé à moins de 50 euros.

II/ RESULTATS

L'étude prospective multicentrique est actuellement toujours en cours. Sept patients ont été inclus jusqu'à présent dont deux ont été évalués à trois mois. Deux patients sont perdus de vue. Les résultats figurent dans le tableau de l'annexe 6.

En ce qui concerne l'objectif principal, le premier patient évalué présente une guérison complète. L'ensemble de la surface traitée a été guérie après une seule cure. La deuxième cure n'a pas été nécessaire. Les verrues satellites à la zone traitée et la zone controlatérale ont présenté la même surface de verrue, sans signe de régression.

En ce qui concerne le deuxième patient, les résultats sont plus mitigés avec un résultat estimé à 10% de régression de la zone traitée par rapport à la zone témoin. Une deuxième cure est en cours de réalisation.

En ce qui concerne la tolérance du traitement, elle se présente comme excellente avec une moyenne de l'indice de la douleur de 1 sur l'ensemble des séances et chez les deux patients. Les patients qui n'ont pas encore été évalués à 3 mois ont eux aussi un indice de la douleur à 1, excepté un seul patient, correspondant à un perdu de vue, ayant estimé sa douleur à 7.

Aucun effet secondaire cutané n'a été notifié. Seuls deux indices de satisfaction ont été pour l'instant rapportés : un patient pas satisfait (10% de régression), et un patient satisfait (100% de guérison).

III/ DISCUSSION

Il n'existe aucune étude publiée concernant l'évaluation de la PTD sur les verrues chez les transplantés rénaux. Nous avons réalisé un essai thérapeutique de phase II/III afin d'évaluer l'efficacité de la PTD dans le traitement des verrues chez ces patients immunodéprimés avant de pouvoir passer à une phase ultérieure et d'évaluer son efficacité à une plus grande échelle versus placebo ou traitement de référence.

a) choix de la méthodologie

Notre étude est une étude randomisée et contrôlée qui apprécie la diminution relative de surface des verrues du côté traité par rapport au côté controlatéral témoin ainsi que le nombre de verrues guéries par rapport à la zone témoin controlatérale. Le sujet est son propre témoin.

Le rythme d'irradiation d'une fois par semaine pendant 3 semaines est identique à celui des études effectuées chez les sujets immunocompétents. L'évaluation se fait deux mois après la fin du traitement au lieu d'un mois dans l'étude de Steiner. Ce choix a été défini afin de mieux évaluer la stabilité de la réponse thérapeutique, et d'éviter de considérer les réponses avec rechute précoce comme des réponses significatives.

Une deuxième cure peut être réalisée en cas de non réponse. Le faible nombre d'études avec la PTD ne nous permet pas d'affirmer que le rythme de 3 séances à une semaine

d'intervalle est le choix idéal. La possibilité d'une deuxième cure pourrait permettre une adaptation secondaire du rythme des séances d'irradiations pour des études ultérieures.

Un traitement par Verucid® 2 fois par semaine est autorisé pendant le traitement dans l'étude de Steiner, alors que nous l'avons proscrit. Il n'existe pas de traitement de référence validé dans le traitement des verrues, même si la cryothérapie est actuellement le traitement empirique le plus communément admis. Nous ne disposons d'aucune étude validée permettant de déterminer celui des patients immunodéprimés. Notre méthodologie s'attache à évaluer l'efficacité de la PTD, qui n'a jamais été évaluée chez l'immunodéprimé. Il nous a semblé plus rigoureux de s'abstenir d'un ajout d'une autre thérapeutique durant notre évaluation. Ainsi, les verrues étaient préparées par un traitement kératolytique avant le début de l'évaluation, puis aucun autre traitement hormis la PTD était associé. Le kératolytique est arrêté, à l'inverse de l'étude de Steiner.

La méthodologie s'accompagne d'une randomisation de la zone traitée par la DRRC de Limoges. Notre étude n'a pu être effectuée en double aveugle. Une méthodologie en double aveugle aurait signifié la conception de tubes placebo étiquetés, et un surcoût non négligeable. Une étude PTD versus placebo aurait également été intéressante. Elle pourrait être mise en place dans une étude ultérieure si notre étude confirme l'intérêt de la PDT. Les moyens techniques seraient néanmoins lourds. Ce placebo devrait avoir le même conditionnement que le Metvix®, le même mode de conservation d'étiquetage et de transport et les mêmes analyses d'absence de toxicité. Nous n'avons pas réussi à obtenir les moyens financiers pour la création d'un placebo.

Une étude PDT versus cryothérapie pourrait être mise en place si l'efficacité de PTD se confirmait. Aucune référence bibliographique n'a cependant été retrouvée sur la cryothérapie, qui reste le traitement empirique de référence. Les verrues, même chez le transplanté rénal, restent une pathologie cutanée non urgente et non grave, ce qui autorise des études ouvertes thérapeutiques qui évaluent d'autres traitements. Cette étude pourrait également être critiquée du fait de l'impossibilité technique d'être réalisée en double aveugle.

b) pourquoi une phase II/III ?

L'étude de phase II/III selon le plan de Gehan consiste à déterminer si le Metvix® est inefficace et donc non retenu pour la poursuite de l'étude. Le nombre de patients est restreint afin de pouvoir interrompre plus rapidement l'étude si aucun patient ne répondait favorablement. Le critère de jugement principal de cette essai de phase II/III est une

diminution de 50 % de la zone traitée par rapport à la zone traitée 3 mois après la fin des trois séances de traitement. Le risque choisi β est de 20 %. Il y a donc 20 % de chance de rejeter à tort le Metvix et de le considérer comme inefficace alors qu'il le serait. Un tel risque β correspond à un échantillonnage de 25 patients.

Notre premier patient évalué à deux mois montre une réponse positive avec régression de plus de 50 % de la surface traitée par rapport au côté non traité. Ce patient a en fait été guéri de ses verrues sur la zone traitée. Ce résultat préliminaire nous autorise à poursuivre notre étude par la deuxième étape de Gehan afin d'obtenir une estimation finale du taux inconnu de succès du Metvix®. Cette étude équivaut à un essai thérapeutique de phase II/III.

L'étude de phase II/III a pour objectif de confirmer l'efficacité du Metvix® sur des effectifs importants et sur des durées supérieures. La méthodologie est identique à celle de la phase II. Il s'agit d'une étude prospective multicentrique afin d'élargir le recrutement. Le nombre de patients nécessaire est alors de 25.

Une analyse statistique intermédiaire n'a pas été prévue initialement et ne peut pas être réalisée. Il faudra attendre la fin de l'étude pour étudier les résultats définitifs.

c) réalisation pratique

La réalisation de cette étude s'est accompagnée de nombreux écueils malgré l'acceptation par la DRRC et le CCPRB en novembre 2003. Le produit utilisé est le Metvix®, qui n'est pas encore commercialisé en France. Son autorisation de mise sur le marché (AMM) est en cours d'enregistrement par l'union européenne dans l'indication du traitement des kératoses actiniques et des carcinomes basocellulaires superficiels. L'AMM a été donnée en Allemagne, en Grande-Bretagne, et en Suède. Ce produit nous a été fourni par Photocure, laboratoire possédant la licence du Metvix®, fabriqué en Norvège, qui n'appartient pas à la commission européenne. Cette absence d'AMM n'a pas facilité l'importation du produit en France et nous a conduit à passer par l'intermédiaire d'une société britannique afin d'obtenir l'autorisation d'importation du produit par l'agence française du médicament. Cette démarche supplémentaire et imprévue a occasionné un surcoût supplémentaire qu'il a fallu également gérer.

Outre les démarches administratives lourdes et induisant de nombreux retards avant le début concret de l'étude, une erreur d'étiquetage des tubes de Metvix® ainsi qu'une date de péremption trop précoce n'a pas rendu les choses faciles.

Un autre problème rencontré est celui du recrutement. Les transplantés rénaux n'ont pas toujours des verrues bilatérales et symétriques. Ils ont déjà des antécédents lourds et sont souvent réticents à accepter un protocole avec un grand nombre de visites. Huit patients sont inclus actuellement. Trois patients sont perdus de vue, un décédé. Trois centres participent actuellement à l'étude. Les centres sont limités par la nécessité de posséder une lampe permettant d'effectuer la PTD. Nous prévoyons un amendement au protocole pour inclure un quatrième centre parisien et pour prolonger la durée d'inclusion d'au moins un an afin de parvenir au nombre de 25 patients.

d) commentaires

Si les résultats actuels ne concernent que peu de patients, le suivi étroit lors des séances de PTD nous permet déjà de confirmer la bonne tolérance de ce traitement. Aucun effet secondaire n'a été constaté depuis le début de l'étude. Les patients décrivent une sensation de chaleur comme « un coup de soleil ». La moyenne de la douleur est de 1 sur une échelle de 1 à 10.

Les premiers résultats sur l'efficacité de la PTD semblent être prometteurs, mais les inclusions sont pour l'instant relativement restreintes. Il semble que les effets de la PTD soient meilleurs dans les verrues planes que pour les verrues hyperkératosiques. Le traitement kératolytique semblerait pouvoir être adapté en cas de protocoles ultérieurs: un traitement systématique d'acide salicylique pendant 7 jours dans le cas des verrues planes n'est peut-être pas nécessaire, alors que l'utilisation d'une préparation kératolytique est beaucoup plus importante pour des verrues épaisses. L'épaisseur des verrues qui n'est pas évaluée dans notre étude, et qui paraît difficilement évaluable est peut-être un facteur de biais.

La poursuite d'un traitement kératolytique pendant le traitement pourrait améliorer l'efficacité de la PTD dans certains types de verrues épaisses, mais la méthodologie pourrait être critiquée. Le respect d'une bonne méthodologie dans le traitement des verrues est difficile, de la même manière, une étude versus placebo ou cryothérapie serait certes intéressante mais délicate. Ces types d'études exigeraient un grand nombre de patients à inclure, ce qui semble être peu réaliste.

Si les résultats préliminaires se confirmaient, cette étude aurait l'avantage de pouvoir élargir les indications de la PTD. On conçoit facilement qu'un traitement faisant preuve de son efficacité chez les immunodéprimés et dans les verrues résistantes pourrait être utile chez l'immunocompétent et dans des cas difficiles comme les verrues mosaïques, souvent exclues

des études. Le risque de dégénérescence des verrues en carcinomes épidermoïdes renforce la nécessité absolue de prévention et la recherche d'un traitement efficace.

Le frein principal de la PTD reste l'absence d'AMM du Metvix® en France, qui complique grandement la mise en place de tous les protocoles thérapeutiques, d'autant plus que le pays qui le commercialise n'appartient pas à la communauté européenne. L'AMM apporterait une simplification dans l'établissement des protocoles mais ne réglerait pas d'autres problèmes comme celui du coût. On s'attend en effet à un coût élevé de chaque tube de Metvix® alors que chaque cure nécessite au minimum trois tubes.

La technologie évolue et apporte à l'heure actuelle d'autres lampes de PTD avec des champs d'irradiation plus grand. Dans le cadre de notre protocole, une surface traitée plus étendue s'adapterait mieux la topographie palmo-plantaire des verrues chez les immunodéprimés et permettrait sans doute de convaincre plus facilement les patients susceptibles d'être inclus. L'équipement de ces lampes est également très coûteux.

Le question de la codification de l'acte par le dermatologue n'a pas encore été soulevée. La PTD reste encore peu connue et reconnue.

CONCLUSION

La fréquence des verrues est estimée entre 7 et 10% de la population générale et pose un véritable problème de santé publique en terme de coût de prise en charge. Leur contagiosité plaide pour une éradication précoce. De nombreux traitements ont été évalués tels que la cryothérapie, les topiques locaux, le laser ou encore la PTD. La cryothérapie reste le traitement de référence chez le patient immunocompétent. Son principal effet secondaire est la douleur.

La survenue d'infection à HPV chez des patients immunodéprimés pose une difficulté supplémentaire : leur baisse de l'immunité constitue un facteur de risque supplémentaire à la fois du point de vue de la contamination de verrues mais aussi de leurs proliférations. Les chances de rémissions spontanées sont rares. Le risque de dégénérescence en carcinomes spinocellulaires impose une prise en charge thérapeutique.

La PTD est une nouvelle modalité thérapeutique des cancers généraux et cutanés, particulièrement étudiée ces 10 dernières années. L'indication majeure est le traitement des carcinomes épidermiques et apparentés. Nous avons choisi d'évaluer la PTD dans le traitement des verrues chez les patients transplantés rénaux chez qui le pourcentage de verrues est très élevé (30 à 50 % 5 ans après la date de transplantation). Une étude prospective ouverte multicentrique (Limoges, Caen et Grenoble) a été établie afin d'évaluer son efficacité et sa tolérance. La mise en place de cette étude s'est heurtée à de nombreux problèmes. Après avoir résolu les difficultés légales liées à l'importation et au transport du Metvix®, l'écueil majeur reste le recrutement des patients. Seuls huit patients ont actuellement été inclus. L'ajout d'un quatrième centre permettra d'augmenter le nombre d'inclusions, mais une prolongation de la durée de l'étude sera sans doute nécessaire pour réunir les 25 patients.

Les résultats préliminaires sont pourtant encourageants. Nous attendons d'autres évaluations pour savoir si les premiers résultats se confirment. Aucun effet secondaire n'a été notifié, exceptée la sensation d'échauffement classiquement décrite. La PTD se présente comme un traitement séduisant car non invasif et bien toléré. Il faudra sans doute encore d'autres études pour évaluer son efficacité ou l'optimiser en comparant par exemple différents rythmes thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE :

1. H.Bocquet, M.Bagot. Tumeurs bénignes d'origine virale. EMC 12-725-A-10 : 1-9
2. J.C.Amorik. Verrues. Dubertret. 852-4.
3. S.Euvrard, J.Kanitakis, M.Faure, A.Claudy. Papillomavirus humains et carcinomes cutanés chez les greffés d'organe. Ann Dermatol Venereol 2001 ;128 :1252-5
4. J.N.Bouwes Bavinck, R.J.M.Berkhout. HPV infections and immunosuppression. Clinics in dermatol.1997 ;15 :427-37.
5. E.Parant, O.Jumbou, J.Dantal, M.Hourmant, B.Dreno. Virus impliqués dans les carcinomes cutanés des greffés rénaux. Ann Dermatol Venereol 2001 ;128 :871-5.
6. C.Ferrandiz,M.T.Fernandez,M.J.Fuente,A.Ariza. P53 protein expression in viral warts from renal allograft recipients. Br J of Dermatol.1996 ; 134 :808-16.
7. S.Euvrard, J.Kanitakis, M.Faure, A.Claudy. Papillomavirus humains et carcinomes cutanés chez les greffés d'organe. Ann Dermatol Venereol 2001 ;128 :1252-5
8. J.M.Mc.Gregor,P.H.Mc.Kee,M.Khorshid,C.M.Proby. P53 expression and human papillomavirus infection in transplant recipients and in patients with epidermodysplasia verruciformis. Br J Dermatol.1996;134:372-82.
9. S. Euvrard, Y. Chardonnet, C Hermier, J. Viac, J Thivolet. Verrues et carcinomes épidermoïdes après transplantation rénale. Ann Dermatol Venereol 1989;116:201-11.
10. C.Pruvost, D.Penso-Assathiany, N.Bachot, P.Lang, J-C.Roujeau. Facteurs associés à l'apparition de verrues chez les transplantés d'organe. Ann Dermatol Venereol 2002 ;129 :291-3.
11. A.Barba,G.Tessari,G.Talamini,G.C.Chieragato. Analysis of risk factors for cutaneous warts in renal transplant recipients. Nephron 1997 ;77 :422-6.
12. V.Venning. Renal transplantation and the skin. The Lancet.1988 ;6 :293-4.
13. C.Ferrandiz, M.J.Fuente, M.Ribera, I.Bielsa, M.T.Fernandez, R.Lauzurica, J.Roca. Epidermal dysplasia and neoplasia in kidney transplant recipients. J Am Acad Dermatol 1995 ;33 :590-6
14. J.Boyle, J.D.Briggs, R.M.MacKie, B.J.R.Junor. Cancer, warts, and sunshine in renal transplant patients. A base control study. The Lancet.1984 :31 ;702-12.
15. I.M.Leigh,J.A.G.Buchanan,C.A.Harwood,R.Cerio,A.Storey. Role of human papillomaviruses in cutaneous and oral manifestations of immunosuppression. JAID ;1999;21:S49-57

16. H.M.Ramsay, A.A.Fryer, C.M.Hawley, A.G.Smith, D.L.Nicol, P.N.Harden. Non-melanoma skin cancer risk in the Queensland renal transplant population. *Br J Dermatol.*2002 ;147 :950-6
17. L.M.de Jong-Tieben, R.J.M.Berkhout, J.T.Schegget, B.J.Vermeer, J.W.de Fijter, J.A.Bruijn, R.G.J.Westendorp, J.N.B.Bavinck. The prevalence of human papillomavirus DNA in benign keratotic skin lesions of renal transplant recipients with and without a history of skin cancer is equally high : a clinical study to assess risk factors for keratotic skin lesions and skin cancer. *Transplantation* .2000 ;69 ;44-9.
18. Resolution of recalcitrant hand warts in an HIV-infected patient treated with potent antiretroviral therapy. *J Am Acad Dermatol.*1999 ;40 :818-21.
19. D.Berg, C.C.Otley. Skin Cancer in organ transplant recipients : epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol.* 2002 ;46 :1-17
20. Combemale P, Delolme H, Dupin M. Traitement des verrues. *Ann Dermatol Venereol.*1998 ;125 :443-62ales
21. Amoric J.-C. Verrues. *Livre thérapeutique dermatologique Dubertret.* 852-4
22. K.J.Robson et coll. *J Am Acad Dermatol* 2000 ;43 :275-280.
23. J.Gilbert, M.M.Drehs, J.M.Weinberg. Topical imiquimod treatment of human papillomavirus in a patient with human immunodeficiency virus. *Acta Derm Venereol.*2001 ;81 :301-2.
24. M.D.P.Davis, B.S.Gostout, R.M.McGovern, D.H.Persing, R.L.Schut, M.R.Pittelkow. Large plantar wart caused by human papillomavirus-66 and resolution by topical cidofovir therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2000 ;43 :340-3.
25. D.Calista. Topical cidofovir for severe cutaneous human papillomavirus and molluscum contagiosum infections in patients with HIV/AIDS. A pilot study. *JEADV.*2000 ;14 :484-8.
26. Dandurand M. Actualité thérapeutique. Photothérapie dynamique. *Objectif peau.*1996 :50-3
27. Szeimies R.M, Calzavara-Pinton P, Karrer S, Ortel B, Landthaler M. Topical photodynamic therapy in dermatology. *Journal of Photochemistry and Photobiology B : Biology* 1996;36 :213-9
28. Robinson PJ et al. Photodynamic therapy : a better treatment for widespread Bowen's disease. *Br J Dermatol.* 1988 ;119 :59-61
29. Jones et al. Photodynamic therapy in the treatment of Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol.*1992 ;27 :979-82

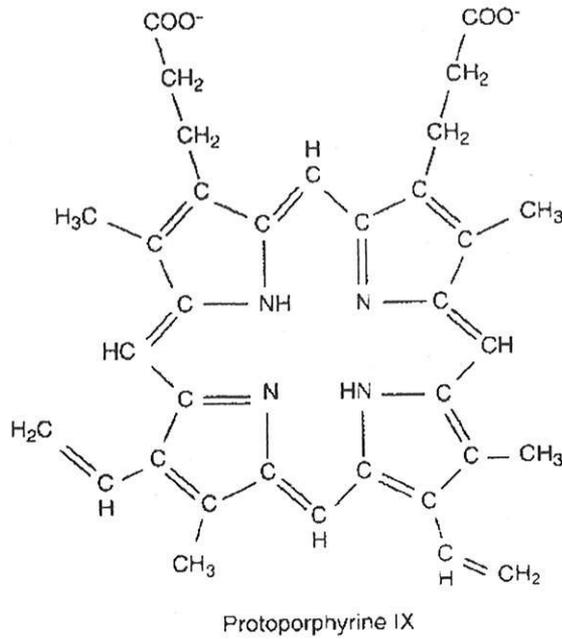
30. Pennington DG et al. Photodynamic therapy for multiple skin cancers. *Plast.Reconstr.Surg.*1988 ;82 :1067-71
31. McCaughan JS et al. Photodynamic therapy for cutaneous and subcutaneous malignant neoplasms. *Arch.Surch.*1989 ;124 :211-6
32. Wilson B et al. Photodynamic therapy for the treatment of basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.*1992 ;128 :1597-601
33. Favilla et al. Photodynamic therapy : a 5 year study of its effectiveness in the treatment of posterior uveal melanoma, and evaluation of haemato-porphyrine uptake and phototoxicity of melanoma cells in vitro. *Melanoma Research.*1995 ;5 :355-64
34. Karrer S, Szeimies R.M, Hohenleutner U, Landthaler M. Role of lasers and photodynamic therapy in the treatment of cutaneous malignancy. *Am J Clin Dermatol* 2001 ;2(4) :229-37
35. Stender IM, Wulf HC. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid in the treatment of actinic cheilitis. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 454-6
36. Szeimies RM, Karrer S, Sauerxald A et al. Photodynamic therapy with topical application of 5-aminolevulinic acid in the treatment of actinic keratosis : an initial clinical study. *Dermatology* 1996 :246-51
37. Morton CA. The emerging role of 5-ALA-PDT in dermatology : is PDT superior to standard treatments ? *Journal of Dermatological Treatment.*2002 ;13 :S25-9
38. Szeimies R.M, Karrer S, Radakovic-Fijan S, Tanew A, Calzavara-Pinton P.G, Zane C et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis : a prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2002 ;47(2) :258-62
39. C.A.Morton, C.Whitehurst, H.Moseley, J.H.McColl, J.V.Moore, R.M.Mackie. Comparison of photodynamic therapy with cryotherapy in the treatment of Bowen's disease. *Br J Dermatol.* 1996 ;135 :766-71
40. Kennedy JC et al. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX : Basic principles and present clinical experience. *J.Phtochem.Photobiol.B.Biol.*1990 :6 ;143-8
41. Wolf P et al. Topical photodynamic therapy with endogenous porphyrins after application of 5-aminolevulinic acid.*J Am Acad Dermatol.*1993 ;28 :17-21
42. Svandberg K et al. Photodynamic therapy of non-melanoma malignant tumours of the skin using topical 5-aminolevulinic acid sensitization and laser irradiation. *Br J Dermatol.*1994 ;130 :743-51
43. Cairndurff et al. Superficial photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid for superficial primary and secondary skin cancer. *Br J Cancer.*1994 ;69 :605-8

44. Lui H et al. Photodynamic therapy of non melanoma skin cancer with topical aminolevulinic acid : a clinical and histologic study. *Arch Dermatol.*1995 ;131 :737-8
45. Szeimies RM et al. Penetration potency of topical applied 5-aminolevulinic acid for photodynamic therapy of basal cell carcinoma. *Photochem. Photobiol.*1994 ;59 :763-6
46. Santoro O et al. Photodynamic therapy by topical meso-tetraphenylporphinesulfonate tetrasodium salt administration in superficial basal cell carcinomas. *Cancer Research* 1990 ;50 :4501-3
47. Fink-Puches R, Soyer HP, Hofer A, et al. Long term follow-up and histological changes of superficial nonmelanoma skin cancers treated with topical deltaaminolevulinic acid photodynamic therapy. *Arch Dermatol* 1998 ;134 :821-6
48. Wolf P et al. Photodynamic therapy for mycosis fungoides after topical photosensitization with 5-aminolevulinic acid. *J Am Acad Dermatol.*1994 ;31 :678-80
49. Zollo JD, Zeitouni NC. The Roswell Park Cancer Institute experience with extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol* 2000 ;142 :59-65
50. Karrer S et al. Epidermodysplasia verruciformis treated using topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 1999 ;140 :935-8
51. Ross E.V. et al. Selectivity of protoporphyrin IX fluorescence for condylomata after topical application of 5-aminolaevulinic acid: implications for photodynamic treatment. *Br J Dermatol* 1997 ;137 :736-42
52. Hongcharu W. et al. Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 2000 ;115 :183-92
53. Shalita A. Acnea. New optimum ways of using physical treatment. *European Academy of Dermatology and Venerology*, Munich, 12 octobre 2001 . S15.
54. N.K.Veien, G.Wettemark, J.Genner, H.Brodthagen. Photodynamic inactivation of verrucae vulgares. *Acta Dermatovener* 1977 ;57 :441-7
55. Stahl, Veien, Wulf. Photodynamic inactivation of virus warts : a controlled clinical trial. *Clinical and Experimental Dermatology* . 1979 ;4 :81-5
56. Stender I-M, Wulf H-C. Treatment of recalcitrant verrucae by photodynamic therapy with topical application of alpha-aminolaevulinic acid. *Clin Exp Dermatol* 1996 ;21 :388-96
57. Stender I-M, Lock-Andersen J, Wulf HC. Photodynamic Therapy of recalcitrant warts with 5-aminolevulinic acid : a retrospective analysis. *Acta Derm Venerol.* 1999 ;79 :400-1
58. Stender I.M, J.Lock-Andersen, H.C.Wulf. Recalcitrant hand and foot warts successfully treated with photodynamic therapy with topical 5-aminolaevulinic acid : a pilot study. *Clinical and experimental dermatology* 1999 ;24 :154-59.

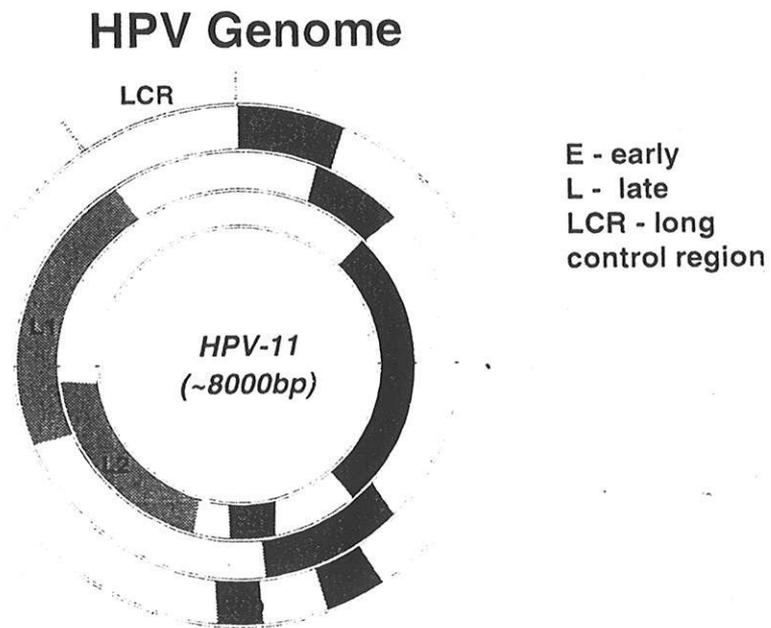
59. Stender I.M, Na H, Gluud C, Wulf H.C. Photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid or placebo for recalcitrant foot and hand warts : randomised double-blind trial. *Lancet*.2000 ;355 :963-6
60. Fabrocini G et al. Photodynamic therapy with topical delta-aminolaevulinic acid for the treatment of plantar warts. *J Photochem Photobiol B Biol* 2001 ;61 :30-4
61. Wolf P, Fink-Puches R, Reimann-Weber A et al. Development of malignant melanoma after repeated topical photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid at the exposed site. *Dermatology* 1997 ;194 :53-4
62. Fijan S, Hönigsmann H, Ortel B. Photodynamic therapy of epithelial skin tumors using delta aminolevulinic acid and desferrioxamine. *Br J Dermatol* 1995 ;133 :282-8.
63. Alvanopoulos K, Antoniou C, Melpo P and al. Photodynamic therapy of superficial basal cell carcinomas using exogenous 5 amino levulinic acid and 514 nm light. *J Eur Acad Dermatol Vénérol* 1997 ;9 : 134-6.
64. Hurlimann AF, Hanggi G, Panizzon RG. Photodynamic therapy of superficial basal cell carcinomas using topical 5-aminolevunic acid in a nanocolloïd lotion. *Dermatology* 1998 ; 197 :248-54
65. Peng Q, Warloe T, Berg K et al. 5 amino levulinic acid-based photodynamic therapy. Clinical research and future challenges. *Cancer* 1997; 79 :2282-308.
66. Soler AM, Warloe T, Tausjo J and al. Photodynamic therapy by topical aminolevulinic acid, dimethylsulphoxide and curettage in nodular basal cell carcinoma : a one year follow-up study. *Acta Derm Venereol* 1999 ; 79 : 204-6.
67. Fink-Puches R, Wolf P, Kerl H. Photodynamic therapy of superficial basal cell carcinoma by instillation of aminolevulinic acid and irradiation with visible light. *Arch Dermatol* 1997; 133 : 1494-5.
68. Fritsch C, Goerz G, Ruzicka T. Photodynamic therapy in dermatology. *Arch Dermatol*.1998 :134 :207-14

ANNEXES

*Annexe 1 : Structure chimique de la protoporphyrine IX.
Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie.2002 ;121 :8.*



Annexe 2 : Génome HPV



Phelps WC et al., Ann Intern Med, 1995

Annexe 3 : Principales caractéristiques cliniques liées aux différents types HPV.

HPV type	Associated clinical conditions
1	Deep plantar and palmar warts
2	Common warts, filiform warts, plantar warts, mosaic plantar warts
3	Plane warts
4	Common warts, plantar warts
5	EV, SCC in EV
6	Anogenital warts, laryngeal papillomas
7	Butchers' warts
8	EV, SCC in EV
9	EV
10	Plane warts
11	Anogenital warts, laryngeal papillomas
12	EV
13	Focal epithelial hyperplasia
14	EV, SCC in EV
15	EV
16	Anogenital warts; CIN, VIN, PIN; cervical carcinoma
17	EV
18	Genital warts, CIN, cervical carcinoma
19	EV
20	EV, SCC in EV
21-25	EV
26	Cutaneous lesions in immunosuppressed, rarely genital lesions
27	Common warts (rare)
28	Flat and common warts in normal and immunosuppressed
29	Cutaneous warts (rare)
30	Anogenital lesions, laryngeal carcinoma
31	Anogenital warts, CIN, cervical carcinoma
32	Focal epithelial hyperplasia, oral papillomas
33	CIN, VIN, cervical cancer
34	Orogenital warts
35	Anogenital warts, CIN, cervical cancer
36-38	EV
39	Anogenital warts, CIN, cervical cancer
40	Anogenital warts, CIN, VIN, PIN
41	Plane warts, SCC skin
42, 43	Anogenital warts
44	Orogenital warts
45	Anogenital warts, CIN, cervical cancer
46	Reclassified as HPV-20b
47	EV, SCC in EV
48	Cutaneous warts (rare)
49	EV
50	EV
51	Anogenital warts
52, 53	Anogenital warts, CIN, cervical cancer
54	Anogenital warts, Buschke-Löwenstein tumour (rare)
55	Orogenital warts
56	Anogenital warts, CIN, cervical cancer
57	Orogenital warts, skin lesions in immunosuppressed
58	Anogenital warts, CIN, cervical cancer
59	Orogenital warts
60	Plantar epidermoid cysts
61, 62	VIN
63	Cutaneous warts (rare), multiple punctate keratoses of foot
64	Orogenital warts, VIN
65	Pigmented plane warts
66-68	Anogenital warts, CIN, cervical cancer
69	CIN
70	Anogenital warts
72	Cervical lesions
73	Anogenital warts
75-77	Skin lesions in immunosuppressed

EV, epidermodysplasia verruciformis; SCC, squamous cell carcinoma; CIN, cervical intraepithelial neoplasia; VIN, vulval intraepithelial neoplasia; PIN, penile intraepithelial neoplasia.

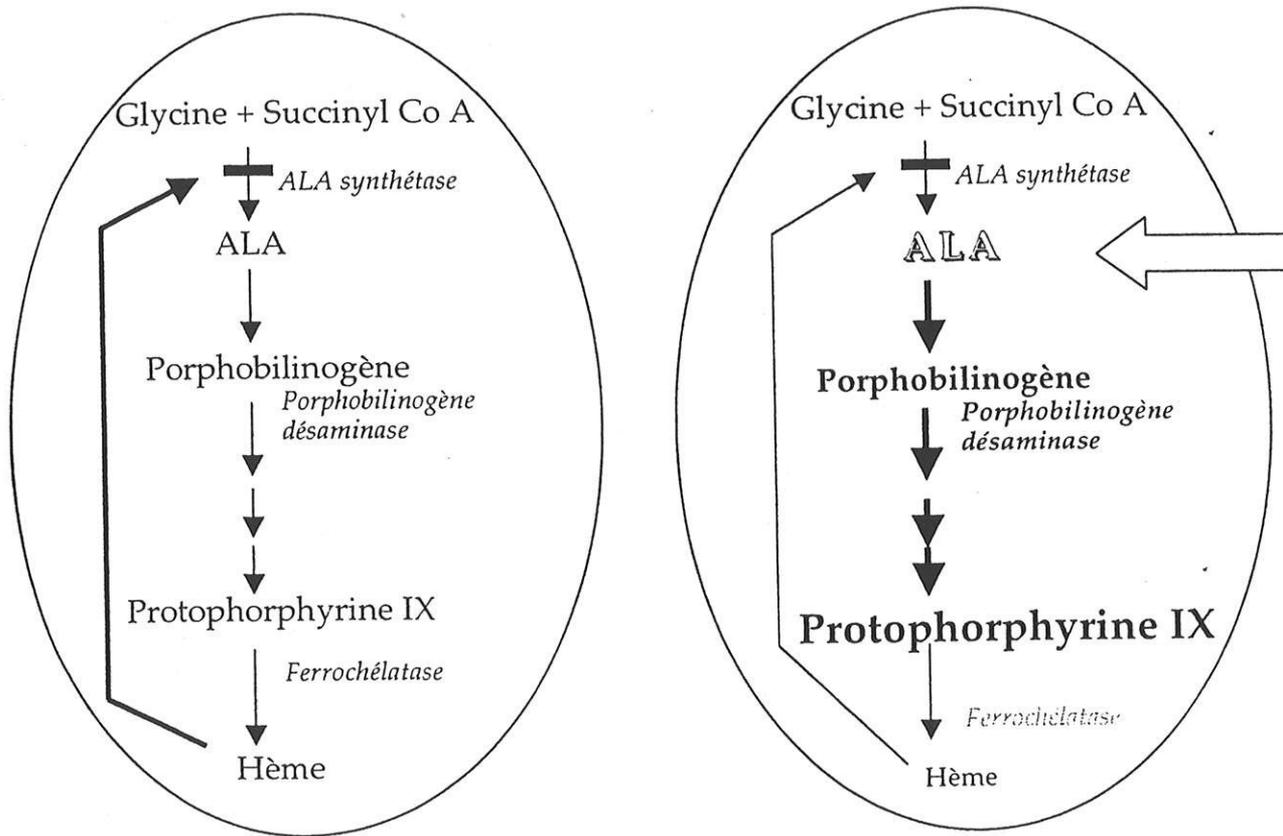
Annexe 4 : Prise en charge thérapeutique des transplantés rénaux selon le risque carcinologique. Berg and Otley. J Am Acad Dermatol. 2002 :8

Table V. Progression of therapeutic management for transplant recipients at risk of skin cancer

Stage of disease	Therapeutic considerations
Pretransplantation	Sun protection education
Posttransplantation	Sun protection education Risk assessment Low risk Annual sun protection education High risk Annual sun protection education and dermatologic examination Consider prophylactic use of topical retinoids
Actinic keratosis	Aggressive treatment with standard modalities Strict sun protection Consider prophylactic use of topical retinoids Follow up every 6 mo
Early cutaneous carcinogenesis (1-4 NMSC/y)	Aggressive treatment with standard modalities Strict sun protection Consider prophylactic use of topical retinoids Consider periodic treatment with topical 5-fluorouracil Follow up every 4-6 mo
Moderate cutaneous carcinogenesis (5-10 NMSC/y)	Aggressive treatment with standard modalities Strict sun protection Prophylactic use of topical retinoids Periodic treatment with topical 5-fluorouracil Consider treatment with systemic retinoids Discuss reduction of immunosuppression with transplant team Follow up every 2-4 mo
Catastrophic cutaneous carcinogenesis (>10 NMSC/y)	Aggressive treatment with standard modalities Strict sun protection Aggressive treatment with topical 5-fluorouracil Treatment with systemic retinoids Strongly consider reduction of immunosuppression with transplant team Follow up every 1-3 mo

NMSC, Nonmelanoma skin cancers.

Annexe 5. Biosynthèse de l'hème dans les conditions physiologiques et lors de l'ALA-PTD.
Kalka K, Merk H, Mukhtar H. Photodynamic therapy in dermatology. J Am Acad Dermatol.
2000 ;42 :3 :389-413



Annexe 6. Resultats préliminaires de l'étude prospective ouverte multicentrique du traitement des verrues chez le transplanté rénal par photothérapie dynamique topique.

n° inclusion	n° de centre	nom des patients	prénom	date de naissance	âge	sexe	date de la greffe	durée de la greffe	date des verrues	durée des verrues	ttt antérieur ?	type de verrues	localisation	détérioration mécanique	verrues satellites
1	2	TOR	CH	22/08/44	59,11	H	24/01/90	13,66	01/01/96	7,72	N	plane	main	O	O
2	2	MOR	PA	30/05/62	41,33	H	22/01/98	5,66	01/01/99	4,72	O	vulgaire	main	O	O
3	3	DEL													
4	3	RIC													
5	3	LEF													
6	1	FIA													
7	1	GUI	JE	30/06/42	61,00	H	05/01/83	20,00	01/01/93	10,00	N	vulgaire	main	O	O
8	3	GOU									O	vulgaire	main	O	O
9															
10															
11															
12															
13															
14															
15															
16															
17															
18															
19															
20															
21															
22															
23															
24															
25															

Résultats	53,81		13,11		7,48		O 2		N 2		O 4		N 0		O 4		N 0	
	H	F	H	F	H	F	O	N	O	N	O	N	O	N	O	N	O	N

n° inclusion	nb v. zone A S12	surface A S12	nb v. zone B S12	surface B S12	rapport ttt/non ttt S12	deuxième cure?	nombre de v satellites disparues en A S12	nombre de v satellites apparues en A S12	nombre de v satellites disparues en B S12
1	5	49	10	90	13,00	O	0	0	0
2	2	200	1	0	100,00	N	0	0	0
3					perdu de vue				
4									
5									
6									
7					DCD				
8					perdu de vue				
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									
17									
18									
19									
20									
21									
22									
23									
24									
25									

Résultats	3,5	124,5	5,5	45	O		N		0	0
					1	1	1	1		

n° inclusion	A=zone des v. satellites	A=nb de v. satellites	B=zone des v. satellites	B=nb de v. satellites	zone randomisée	nb v. zone A S1	surface A S1	nb v. zone B S1	surface B S1	EVA S1	EVA S2	EVA S3
1	O	3	O	5	B	5	50	10	103	1	1	1
2	O	7	O	1	B	2	208	2	36	1	1	1
3												
4												
5												
6												
7										1	1	1
8										7		
9												
10												
11												
12												
13												
14												
15												
16												
17												
18												
19												
20												
21												
22												
23												
24												
25												

Résultats	O		N		3	A		B		3,5	129	6	69,5	2,5	1	1
	O	N	O	N		O	N									
	2	0	2	0		0	2	0	2							

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des 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.

TRAITEMENT DES VERRUES CHEZ LE TRANSPLANTE RENAL PAR PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE TOPIQUE : ETUDE OUVERTE PROSPECTIVE MULTICENTRIQUE

RESUME :

La fréquence des verrues et leur contagiosité plaide pour une éradication précoce. La cryothérapie est le traitement de référence chez le patient immunocompétent avec comme principal effet secondaire la douleur. D'autres traitements ont été évalués tels que les topiques locaux, le laser ou encore la photothérapie dynamique topique.

La survenue d'infection à Human Papilloma Virus chez des patients immunodéprimés constitue un facteur de risque supplémentaire à la fois du point de vue de la contamination de verrues mais aussi de leurs proliférations. Les chances de rémissions spontanées sont rares. Le risque de dégénérescence en carcinomes spinocellulaires impose une prise en charge thérapeutique.

La photothérapie dynamique topique est une nouvelle modalité thérapeutique des cancers cutanés, particulièrement étudiée ces 10 dernières années. Nous avons choisi de l'évaluer dans le traitement des verrues chez les patients transplantés rénaux. Une étude prospective ouverte multicentrique a été établie afin d'évaluer son efficacité et sa tolérance. La mise en place de cette étude s'est heurtée à de nombreux problèmes. Après avoir résolu les difficultés légales liées à l'importation et au transport de l'acide 5-aminolévulinique, l'écueil majeur reste le recrutement des patients. Seuls huit patients ont été pour l'instant inclus mais les résultats préliminaires sont néanmoins encourageants. Aucun effet secondaire n'a été notifié, exceptée la sensation d'échauffement classiquement décrite.

La photothérapie dynamique se présente comme un traitement non invasif et bien toléré. Il faudra sans doute encore d'autres études pour évaluer ou optimiser son efficacité.

DISCIPLINE : DERMATOLOGIE ET VENEREOLOGIE

MOTS CLES : photothérapie dynamique topique, verrue, transplanté rénal.

Faculté de Médecine – 2, rue du Docteur Marchand – 87025 LIMOGES CEDEX