

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2008

Thèse n° 3149
11

**PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES
MALADIES DE BOWEN DE GRANDE TAILLE PAR
IMIQUIMOD TOPIQUE 5%**

THESE
POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 20 octobre 2008

PAR

Hélène DUROX

Née le 11 décembre 1979 à Chartres



EXAMINATEURS DE LA THESE :

Mr le Professeur Bédane

-Président

Mr le Professeur Bonnetblanc

-Juge

Mr le Professeur Labrousse

-Juge

Mr le Professeur Weinbreck

-Juge

Mme le Docteur Sparsa

-Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

Doyen de la Faculté : Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

Assesseurs : Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur PREUX Pierre-Marie

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE – CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS :

C.S = Chef de Service

| | |
|---------------------------------------|---|
| ACHARD Jean-Michel | PHYSIOLOGIE |
| ADENIS Jean-Paul (C.S) | OPHTALMOLOGIE |
| ALAIN Sophie | BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE |
| ALDIGIER Jean-Claude (C.S) | NÉPHROLOGIE |
| ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S) | MÉDECINE INTERNE |
| ARNAUD Jean-Paul (C.S) | CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE |
| AUBARD Yves (C.S) | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE |
| BEDANE Christophe (C.S) | DERMATOLOGIE |
| BERTIN Philippe (C.S) | THÉRAPEUTIQUE |
| BESSEDE Jean-Pierre | OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE |
| BONNAUD François (C.S.) | PNEUMOLOGIE |
| BONNETBLANC Jean-Marie | DERMATOLOGIE |
| BORDESSOULE Dominique (C.S) | HÉMATOLOGIE ET TRANSFUSION |
| CHARISSOUX Jean-Louis | CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIE |
| CLAVERE Pierre (C.S) | RADIOTHÉRAPIE |
| CLEMENT Jean-Pierre (C.S) | PSYCHIATRIE ADULTES |
| COGNE Michel (C.S) | IMMUNOLOGIE |
| COLOMBEAU Pierre | UROLOGIE |
| CORNU Élisabeth | CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE |
| COURATIER Philippe | NEUROLOGIE |
| DANTOINE Thierry | GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT |
| DARDE Marie-Laure (C.S) | PARASITOLOGIE |
| DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S) | PÉDIATRE |
| DENIS François (C.S) | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE- HYGIENE |
| DESCOTTES Bernard (C.S.) | ANATOMIE |
| DESPOIT Jean-Claude | NUTRITION |
| DUDOGNON Pierre (C.S) | REEDUCATION FONCTIONNELLE |
| DUMAS Jean-Philippe (C.S) | CHIRURGIE UROLOGIQUE ET ANDROLOGIE |
| DUMONT Daniel (C.S) | MÉDECINE DU TRAVAIL |
| FEISS Pierre (C.S) | ANESTHÉSIOLOGIE ET RÉANIMATION CHIRURGICALE |
| FEUILLARD Jean (C.S) | HEMATOLOGIE |
| GAINANT Alain (C.S) | CHIRURGIE DIGESTIVE |
| GAROUX Roger (C.S) | PÉDOPSYCHIATRE |
| GASTINNE Hervé (C.S) | RÉANIMATION MÉDICALE |
| JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile | IMMUNOLOGIE |
| LABROUSSE François (C.S) | ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES |
| LACROIX Philippe | MEDECINE VASCULAIRE |
| LASKAR Marc (C.S) | CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE |
| LIENHARDT-ROUSSIE Anne | PEDIATRIE |
| MABIT Christian | ANATOMIE- CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE |
| MARQUET Pierre | PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE |
| MATHONNET Muriel | CHIRURGIE DIGESSTIVE |
| MAUBON Antoine (C.S) | RADIOLOGIE |
| MELLONI Boris | PNEUMOLOGIE |
| MERLE Louis (C.S.) | PHARMACOLOGIE |
| MONTEIL Jacques | BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE |
| MOREAU Jean-Jacques (C.S) | NEUROCHIRURGIE |
| MOULIES Dominique (C.S) | CHIRURGIE INFANTILE |

NATHAN-DENIZOT Nathalie
 PARAF François
 PILLEGAND Bernard
 PIVA Claude
 PLOY Marie-Cécile
 PREUX Pierre-Marie
 RIGAUD Michel (C.S)
 SALLE Jean-Yves
 SAUTEREAU Denis (C.S)
 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)
 VERGNENEGRE Alain (C.S)
 VIDAL Elisabeth (C.S)
 VIGNON Philippe
 VIROT Patrice (C.S)
 WEINBRECK Pierre (C.S)
 YARDIN Catherine (C.S)

ANESTHÉSIOLOGIE ET RÉANIMATION CHIRURGICALE
 ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 MÉDECINE LÉGALE
 BACTÉRIOLOGIE, VIROLOGIE
 INFORMATION MÉDICALE ET ÉVALUATION
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
 MÉDECINE PHYSIQUE ET RÉADAPTATION
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
 RHUMATOLOGIE
 CANCÉROLOGIE
 NEUROLOGIE
 ANATOMIE
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
 ÉPIDÉMIOLOGIE- ÉCONOMIE DE LA SANTÉ - PRÉVENTION
 MÉDECINE INTERNE
 RÉANIMATION MÉDICALE
 CARDIOLOGIE
 MALADIES INFECTIEUSES
 CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers :

AJZENBERG Daniel
 ANTONINI Marie-Thérèse
 BOUTEILLE Bernard
 CHABLE Héléne
 DRUET-CABANAC Michel
 DURAND-FONTANIER Sylvaine
 ESCLAIRE Françoise
 JULIA Annie
 LE GUYADER Alexandre
 MOUNIER Marcelle
 PETIT Barbara
 PICARD Nicolas
 QUERVEN-BERTIN Isabelle
 RONDELAUD Daniel
 TERRO Faraj
 VERGNE-SALLE Pascale
 VINCENT François

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
 EXPLORATIONS FONCTIONNELLES PHYSIOLOGIQUES
 PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
 BIOCHIMIE ET GENETIQUE MOLÉCULAIRE
 EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
 ANATOMIE
 BIOLOGIE CELLULAIRE
 HÉMATOLOGIE
 CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
 BACTÉRIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE HOSPITALIERE
 ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
 PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
 BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
 CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
 BIOLOGIE CELLULAIRE
 RHUMATOLOGIE
 PHYSIOLOGIE

P.R.A.G. :

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

Professeurs associés à mi-temps :

BUCHON Daniel
 BUISSON Jean-Gabriel

MÉDECINE GÉNÉRALE
 MÉDECINE GÉNÉRALE

Maître de Conférences associé à mi-temps :

DUMOITIER Nathalie
 PREVOST Martine

MEDECINE GENERALE
 MÉDECINE GÉNÉRALE

REMERCIEMENTS

A nos maîtres, membres du jury,

A notre président de thèse,
Monsieur le **Professeur Christophe Bédane**,
Professeur des Universités de Dermatologie,
Médecin des Hôpitaux, Chef de Service.

Vous nous faites l'honneur de bien vouloir présider ce jury de thèse. Nous vous remercions de nous avoir inspiré ce travail et de nous avoir aidés et soutenus tout au long de sa réalisation. Nous vous remercions pour ce que vous nous avez appris, pour votre confiance, votre disponibilité et vos conseils.

L'étendue de vos connaissances et de votre compétence est pour nous un exemple. Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A Monsieur le **Professeur Jean-Marie Bonnetblanc**,
Professeur des Universités de Dermatologie,
Médecin des Hôpitaux.

Vos connaissances admirables, votre sens clinique, votre gentillesse, votre disponibilité, votre rigueur dans le travail et bien sûr votre grande humilité sont pour nous un modèle.

Nous vous remercions pour nous avoir transmis votre passion de la Dermatologie (et du Limousin).

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A Monsieur le **Professeur François Labrousse**,
Professeur des Universités d'Anatomie Pathologique,
Praticien Hospitalier, Chef de Service.

Nous vous remercions pour avoir accepté de juger ce travail et pour nous avoir fait part de vos connaissances lors de nos réunions communes.

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A Monsieur le **Professeur Pierre Weinbreck**,
Professeur des Universités de Maladies Infectieuses,
Médecin des Hôpitaux, Chef de Service.

Nous vous remercions pour avoir accepté de juger ce travail et pour nous avoir transmis votre passion de l'Infectiologie. Vos connaissances, votre dynamisme et votre disponibilité sont pour nous un exemple. Nous vous sommes reconnaissants de nous avoir ouvert les portes de votre discipline et de votre service.

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A Madame le **Docteur Agnès Sparsa**,
Praticien Hospitalier de Dermatologie.

Pour tout ce que tu fais pour nous, pour ton soutien tout au long de ces années, pour nous avoir fait partager l'ensemble de tes connaissances et ton amour pour la Médecine et la Dermatologie, je tiens à te remercier et à te témoigner toute ma gratitude et mon admiration.

Tu as toujours été disponible pour nous, tu nous aides à devenir grands et ton soutien est précieux. Ta rigueur dans le travail et ton dévouement sont exemplaires.

Merci d'être ce que tu es.

Sois assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Julien,

Pour avoir traversé les épreuves à mes côtés, pour ta patience, ton aide, pour l'affection que tu me portes chaque jour et pour tout le reste, pour être là.

A ma famille, mes parents, ma sœur, Mikaël, Antonin et Garance,

Pour m'avoir aidée à devenir ce que je suis, pour m'avoir soutenue tout au long de ma vie professionnelle, dans mes choix et dans les épreuves de la vie quotidienne.

A Michèle et Francis,

Pour m'avoir apporté tant de choses et parce que vous comptez beaucoup pour moi.

A tous mes amis et leurs enfants,

Pour avoir été ma force et mon soutien.

A mes collègues internes : Itzia, Valérie, Sorilla, Emilie, Céline, Elly-Marie, Claire et Julie avec qui j'ai eu le plaisir de travailler ou que j'ai eu le plaisir de connaître.

A mes Chefs de Cliniques et amis : Cyril, Anne et Julie.

Aux Docteurs Eric Denes et Christian Derancourt,

Pour m'avoir fait partager vos connaissances, pour votre aide précieuse, votre disponibilité, votre bonne humeur et votre gentillesse.
C'est un plaisir de travailler avec vous.

Aux services de Dermatologie et de Maladies Infectieuses,

Pour leur accueil chaleureux, leur gentillesse, leur bonne humeur et leur soutien.

A Catherine Coulon, sans qui cette thèse ne serait pas ce qu'elle est aujourd'hui.

A Sophie, Marie-Christine et Annie, pour m'avoir guidée dans mes premiers pas d'interne. Votre aide et votre gentillesse m'ont été précieuses.

A tout le service de Dermatologie du Docteur Quist, pour m'avoir chaleureusement accueillie sur votre île et pour les bons moments que nous avons passés ensemble.

A mes aides informaticiens, pour la logistique ...

A tous ceux qui m'ont aidée et soutenue dans la préparation de cette thèse.

SOMMAIRE

SOMMAIRE

| | |
|---|-------|
| I/ Introduction | p 12 |
| II/ Généralités | p 14 |
| A. La maladie de Bowen | p 15 |
| B. Les papillomavirus humains | p 40 |
| C. L'imiquimod (ALDARA™) | p 48 |
| III/ Etude clinique préambule | p 68 |
| IV/ Etude clinique Patients et Méthode | p 70 |
| A. Type et Objectifs de l'étude | p 71 |
| B. Critères de jugement et d'évaluation | p 71 |
| C. Population de l'étude | p 72 |
| D. Méthodologie de l'étude | p 73 |
| V/ Etude clinique Résultats | p 78 |
| A. Données épidémiologiques | p 79 |
| B. Données thérapeutiques | p 80 |
| C. Critères de jugement | p 82 |
| VI/ Discussion | p 90 |
| VII/ Conclusion | p 99 |
| VIII/ Bibliographie | p 101 |
| IX/ Annexes | p 125 |
| X/ Liste des tableaux et figures | p 138 |
| XI/ Table des matières | p 140 |

ABREVIATIONS

5-FU : 5-Fluorouracil
ACE : antigène carcino-embryonnaire
ADN : acide désoxyribonucléique
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ARNm : acide ribonucléique messenger
CBC : carcinome basocellulaire
CD : cellules dendritiques
CL : cellules de Langerhans
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité
CPA : cellule présentatrice de l'antigène
Da : Dalton
EQ : érythroplasie de Queyrat
EV : épidermodysplasie verruciforme de Lutz et Lewandowsky
HSV : Herpès simplex virus
ICAM-1: *intercellular adhesion molecule 1*
IFN : interféron
IFN- α : interféron alpha
IFN- β : interféron bêta
IFN- γ : interféron gamma
IL : interleukine
ITT : intention de traiter
KA : kératose actinique
L_TCD4⁺ : lymphocytes T CD4⁺
L_TCD8⁺ : lymphocytes T CD8⁺
MB : maladie de Bowen
MCP : *Macrophage Chemotactic Protein*
MIP : *Macrophage Inflammatory Protein*
MST : maladies sexuellement transmissibles
NK : *natural killer*
PB : papulose bowénoïde
PCR : *polymerase chain reaction*
PDT : photothérapie dynamique topique
PDV : perdu de vue

PP : per protocole
PVH : papillomavirus humain
RA : récepteur adénosine
RC : réponse complète
RP : réponse partielle
Th1 : T helper type 1
Th2 : T helper type 2
TLR : *Toll like receptor*
TNF- α : *Tumor Necrosis Factor alpha*
UV : ultraviolets
VIH : virus de l'immunodéficience humaine
VIN : néoplasies vulvaires intra-épithéliales

I/ INTRODUCTION

La maladie de Bowen (MB) est une forme de carcinome épidermoïde intra-épithélial (*in situ*) cutané ou muqueux, décrit initialement en 1912 par J.T. Bowen. Elle atteint aussi bien les hommes que les femmes de tous âges mais prédomine chez les patients âgés de plus de 60 ans. Elle est peu fréquente chez les sujets à peau noire. L'incidence est mal évaluée en France, elle est estimée entre 15 et 25/100000 habitants par an en fonction des pays. Les lésions sont plus fréquentes chez les immunodéprimés et 1 patient sur 5 présente des lésions multiples.

Les lésions de la MB sont classiquement induites par l'exposition solaire mais d'autres facteurs étiologiques ont été impliqués dans la pathogénie de cette maladie comme les papillomavirus humains (PVH). L'évolution de la maladie est indolente et les lésions restent *in situ* pendant de nombreuses années. Cependant, l'évolution vers un carcinome épidermoïde invasif est possible.

Le traitement de référence de la MB est la chirurgie avec un taux de guérison proche de 95% à 5 ans. Cependant, cette alternative thérapeutique trouve ses limites dans les localisations fonctionnelles ou affichantes, lorsque la lésion est de grande taille ou située sur une zone de cicatrisation difficile. D'autres thérapeutiques ont été proposées mais aucune n'a fait la preuve de sa supériorité dans toutes les situations cliniques.

L'imiquimod (ALDARA™) est un immunomodulateur topique qui possède à la fois des effets antitumoraux et antiviraux par stimulation de la production locale de cytokines pro-inflammatoires (TNF et IFN- α) et de l'immunité cellulaire. Il s'agit d'un ligand des *toll-like récepteur* (TLR) 7 et 8. L'activation du TLR-7 entraîne une réponse immunitaire à médiation cellulaire dépendante des lymphocytes T helper de type 1. En se fixant sur le TLR-7, l'imiquimod déclenche l'activation d'une voie d'apoptose tissulaire spécifique bcl 2 dépendante. L'efficacité de l'imiquimod a été démontrée dans le traitement des condylomes anogénitaux, des carcinomes basocellulaires (CBC) superficiels et des kératoses actiniques (KA). Dans diverses études, l'imiquimod a également été utilisé dans d'autres types de tumeurs épithéliales (kérato-acanthome, maladie de Paget extra-mammaire). Compte tenu de son mécanisme d'action avec une double activité antitumorale et antivirale, l'imiquimod topique à 5% pourrait être une alternative thérapeutique intéressante dans la prise en charge de la MB et en particulier des lésions de grande taille, de localisation difficile ou encore en cas de contre-indication chirurgicale.

L'objectif de notre travail était d'évaluer l'efficacité thérapeutique et la tolérance de l'imiquimod topique à 5% dans la prise en charge de la MB de grande taille.

II/ GENERALITES

A. La maladie de Bowen

1. Epidémiologie

La MB est une pathologie peu fréquente dont l'incidence est mal connue. Il s'agit d'une forme *in situ* de carcinome épidermoïde cutané, décrite pour la première fois par John T. Bowen en 1912 [1]. En France, les MB ne sont pas enregistrées systématiquement dans les registres de cancers et certaines lésions sont détruites sans qu'un examen histologique ait été réalisé, ce qui rend un calcul de l'incidence difficile.

L'incidence annuelle de la MB était évaluée à 22,4/100000 femmes et 21,8/100000 hommes au Canada entre 1996 et 2000, et à 15/100000 habitants aux Royaume-Uni en 2004 [2, 3]. Une autre étude réalisée aux Etats-Unis entre 1976 et 1984 retrouvait une incidence de la MB proche de 15/100000 habitants par an [4]. Les incidences sont très variables en fonction des zones géographiques et en particulier de la latitude. Dans une étude portant sur la population japonaise résidante sur l'île de Kauai (Hawaii) entre 1983 et 1987, l'incidence standardisée de la MB était évaluée à 13/100000 résidents japonais par an, avec un âge moyen de survenue des lésions de 74 ans. Or, au Japon, l'incidence de la MB était évaluée à seulement 0,2/100000 habitants par an. Il apparaît donc que l'exposition aux UV joue un rôle important dans l'épidémiologie de la maladie. D'autre part, la fréquence de la MB observée chez les sujets d'origine caucasienne résidants sur l'île de Kauai est 11 fois supérieure à celle observée chez les japonais de l'île, sans qu'il ait été observé de différence entre les modes de vie de ces deux populations. Par ailleurs, la moyenne d'âge observée chez les caucasiens présentant une MB était inférieure à celle observée chez les japonais (65,2 ans contre 74 ans) [5]. Ainsi, il apparaît que la latitude et l'exposition solaire ne sont pas les seuls facteurs expliquant les différences d'incidence observées entre les différentes populations et que l'origine ethnique joue un rôle important. D'autre part, la MB est rare chez les sujets à peau noire.

La MB est classiquement une pathologie du sujet âgé, excepté dans sa localisation génitale où 50% des lésions sont observées avant 50 ans. Elle peut survenir à tout âge chez l'adulte mais elle est rare avant la troisième décennie et la plupart des lésions surviennent après 60 ans (>80%) avec un pic dans la septième décennie [2, 6-9].

La MB semble plus fréquente chez la femme et chez les sujets caucasiens mais les différentes études épidémiologiques ne sont pas concordantes en ce qui concerne le sex-ratio [2, 6, 8-12].

La lésion est souvent unique mais les formes multiples sont observées dans 10 à 20% des cas [13]. Les lésions peuvent apparaître n'importe où sur la peau, sur les zones couvertes ou non, mais prédominent sur les zones photo-exposées (70% des cas) : les mains, la tête et le cou chez l'homme, les membres inférieurs chez la femme [7, 10-14]. Trois quarts des patients ont des lésions situées sur les membres inférieurs (60 à 85%) [9, 10, 15]. L'atteinte du lit unguéal et des muqueuses est possible, en particulier les muqueuses génitales et plus rarement la muqueuse buccale ou la conjonctive [8].

2. Présentation clinique

a) La MB cutanée

La forme classique de la MB est une macule, une papule ou plus souvent une plaque érythémateuse rouge sombre, infiltrée ou non, souvent unique, à limites irrégulières, polycycliques mais nettes, s'étendant progressivement de façon centrifuge sans aspect de guérison centrale (figure 1). La taille de la lésion est variable, de quelques millimètres à plusieurs centimètres en fonction de la durée d'évolution [8]. La surface granuleuse est souvent squameuse ou croûteuse, parfois verruqueuse ou ulcérée. Les squames peuvent être facilement détachables ou au contraire très adhérentes. La lésion est asymptomatique. Elle n'entraîne généralement ni prurit, ni douleur. Des formes hyperkératosiques, nodulaires, papillomateuses ou verruqueuses sont possibles [2].

Elle prédomine sur zones photo-exposées.

b) Les formes muqueuses

Toutes les muqueuses peuvent être le siège de MB, en particulier les muqueuses génitales.

Les localisations muqueuses les plus fréquemment rencontrées sont par ordre décroissant : le gland, la vulve, l'anus, les muqueuses bucco-pharyngée et cornéo-conjonctivale.

L'aspect clinique est celui d'une plaque érythémateuse le plus souvent unique, plane, bien limitée, lisse, souple, non érosive, indolore, à progression lente, parfois discrètement prurigineuse. Elle peut prendre un aspect érythroplasique, leucoplasique ou érythro-leucoplasique (figure 1).

◆ *Muqueuse génitale masculine*

Au niveau génital, la forme muqueuse de la MB est appelée l'érythroplasie de Queyrat (EQ). Certains auteurs différencient l'EQ de la MB génitale « *stricto sensu* », pour d'autres, il s'agit de la même entité à des sites différents ; l'EQ correspondant alors à l'atteinte des muqueuses et la MB correspondant à l'atteinte des zones cutanées de la région génitale [16-19]. La MB génitale est donc diagnostiquée au niveau du versant cutané du prépuce, au niveau du fourreau de la verge, voir plus à distance. Elle réalise une plaque érythémateuse ou rouge-brune, bien limitée, avec desquamation superficielle modérée. Les deux entités ont une image histologique commune.

▪ *Erythroplasie de Queyrat*

L'EQ est rare et survient de façon prépondérante chez les patients non circoncis, après 50 ans [20]. Le délai diagnostique est environ de 2 à 10 ans. Les lésions surviennent au niveau du gland et du versant cutané-muqueux du prépuce (image « en miroir »). Elles prennent l'aspect d'une zone érythémateuse brillante, bien limitée, à surface veloutée et humide. La lésion est le plus souvent asymptomatique mais un prurit, des douleurs voire des saignements sont possibles. Le décalottage peut être difficile chez certains patients. Chez les patients circoncis, les lésions du gland sont plus caractéristiques et se présentent sous la forme d'une macule érythémateuse sèche, luisante, parfois croûteuse, ou d'allure lichénoïde [2]. Les lésions peuvent être discrètes et passer presque inaperçues ou recouvrir toute la surface du gland.

◆ *Muqueuse génitale féminine*

La MB vulvaire atteint surtout les femmes ménopausées, après 50 ans. La lésion est généralement unique (85% des cas) et s'étend progressivement. Elle est ubiquitaire mais elle a un tropisme particulier pour la zone vestibulaire postérieure. Elle se présente sous la forme d'une plaque bien limitée, érythroplasique ou leucoplasique, à bords irréguliers, parfois maculo-papuleuse, de couleur brunâtre [21]. Rarement, elle peut prendre un aspect verruqueux. La muqueuse autour est saine. Il peut exister une symptomatologie discrète : un prurit vulvaire localisé, des brûlures, des fissures, parfois des dyspareunies, mais la lésion peut rester asymptomatique.

La MB vulvaire est à distinguer de la papulose bowénoïde (PB) dont l'histologie est similaire mais qui est classiquement considérée d'origine virale [22].

La PB apparaît chez des femmes plus jeunes, de moins de 40 ans, avec un pic de fréquence aux alentours de 28-35 ans. Les lésions sont souvent pluri-focales et associées aux PVH, elles sont polymorphes et peuvent se présenter sous la forme de macules, de papules ou de plaques de couleur variable (roses, rouges, blanchâtres ou grises, chamois à brun foncé). La plupart des patientes sont asymptomatiques, d'autres présentent un prurit ou des brûlures en cas de fissures associées. La PB pourrait régresser spontanément.

c) Les autres formes cliniques

◆ ***MB pigmentée***

La MB pigmentée est rare et touche habituellement les sujets noirs mais des cas ont été rapportés chez des sujets caucasiens. Cette forme clinique représentait moins de 2% des MB dans une série de 420 patients publiée en 1998 par Ragi *et al* [23, 24].

La forme pigmentée de la MB se présente comme une plaque pigmentée inhomogène avec une surface verruqueuse ou squameuse et elle doit être différenciée d'une kératose séborrhéique ou d'un mélanome [25]. Au niveau unguéal, elle peut se présenter comme une mélanonychie et déborder sur le rebord unguéal latéral, mimant ainsi un mélanome (figure 2). Le pronostic est identique à celui de la forme classique.

◆ ***MB de localisation palmaire ou plantaire***

Les lésions palmo-plantaires peuvent être très étendues avec la survenue de fissures. Elles sont souvent associées à une hypertrophie de friction et ont souvent un aspect verruqueux (figure 2). Au niveau palmaire, les lésions peuvent être confondues avec un psoriasis et conduire à un retard diagnostique important [26]. Au niveau interdigital, les lésions sont souvent confondues avec un intertrigo fongique.

Les localisations palmo-plantaires, péri-unguéales et digitales multiples sont fréquemment associées aux PVH et en particulier au PVH 16 (retrouvé dans 60% des cas) qui jouent probablement un rôle important dans la carcinogénèse [27, 28]. Les localisations palmo-plantaires sont également évocatrices d'une intoxication à l'arsenic.

◆ *MB péri ou sous-unguéale*

L'atteinte de l'appareil unguéal est peu fréquente et les mains sont plus souvent atteintes que les orteils [29, 30]. Au cours de l'atteinte unguéale, on peut observer une desquamation péri-unguéale et/ou une modification de la pigmentation unguéale, un érythème et une paronychie. Les lésions péri-unguéales sont polymorphes, il peut s'agir de petites macules érythémateuses et finement squameuses ou de plaques verruqueuses et croûteuses. L'atteinte isolée du lit de l'ongle est rare et on observe souvent une extension des lésions aux autres composants de l'appareil unguéal (figure 2). On peut observer une onycholyse, une hyperkératose sous-unguéale, une dyschromie ou une dystrophie de la tablette unguéale avec lyse partielle [31, 32]. Plus rarement, on retrouve une érythronychie longitudinale, un pseudo-fibrokatome ou une mélanonychie longitudinale. La MB semble plus agressive lorsqu'elle touche l'appareil unguéal [33]. Des atteintes micro-invasives sont possibles en cas de lésions anciennes [31]. Dans une étude récente, il apparaît que les MB unguéales se présentant comme une mélanonychie longitudinale avec une destruction partielle de la tablette unguéale sont associées au PVH 56 [34, 35].

Les atteintes péri-unguéales sont plus fréquentes chez les hommes, sur les trois premiers doigts de la main gauche [30, 31]. Plusieurs doigts peuvent être atteints simultanément [36, 37]. La moyenne d'âge retrouvée chez les patients présentant des MB péri-unguéales est de 55 ans et le délai diagnostique est de 3 à 5 ans [2, 30]. Les lésions sont souvent confondues avec des verrues.

◆ *MB multiple*

Les formes multiples de la MB sont observées dans 10 à 20 % des cas [11]. Ces formes multiples peuvent être essentiellement rencontrées lors d'irradiations cutanées : exposition solaire chronique, PUVAthérapie, radiothérapie ; après contact avec des carcinogènes : l'arsenic, la liqueur de Fowler, les herbicides ; ou chez les patients immunodéprimés.

On retrouve également des localisations multiples au niveau digital, souvent associées à la présence de PVH [38].

◆ *Forme clinique de l'immunodéprimé*

Les patients immunodéprimés ont un risque accru de développer un cancer cutané, en particulier des cancers cutanés non mélaniques et essentiellement des carcinomes épidermoïdes [39]. Dans une étude rétrospective comparative récente, les auteurs ont montré que les patients immunodéprimés présentaient un risque accru de développer une MB [40]. Vingt-trois pour cent des cancers cutanés chez les transplantés rénaux sont des MB. Elles sont retrouvées chez des patients plus jeunes et plus souvent masculins. Les lésions sont plus souvent multiples et plus agressives. Elles siègent de façon prédominante au niveau du tronc et des extrémités, en particulier le cou. Après un traitement chirurgical, la récurrence des MB est plus fréquente chez les patients immunodéprimés que chez les patients immunocompétents avec des taux respectifs de 9% et 3%, après un suivi moyen de 35 mois [40].

◆ *Forme clinique du sujet noir*

La MB est rare chez les sujets à peau noire. Plusieurs séries de patients avec des MB rapportent une faible proportion de sujets noirs. Dans une série portant sur 155 patients, seulement 4 cas de MB chez des patients à peau noire étaient retrouvés et dans une autre étude portant sur 130 patients, aucun cas n'était rapporté [32, 41, 42].

Les lésions sont souvent pigmentées et non spécifiques. Les patients sont plus âgés et les zones non photo-exposées sont plus fréquemment atteintes (environ trois fois plus) [43]. Le retard diagnostique est important.

Figure 1 : Formes cliniques classiques de la MB.

A : MB cutanée classique

B : MB papillomateuse

C : MB du gland ou érythroplasie de Queyrat

D : MB de la verge

E : MB vulvaire

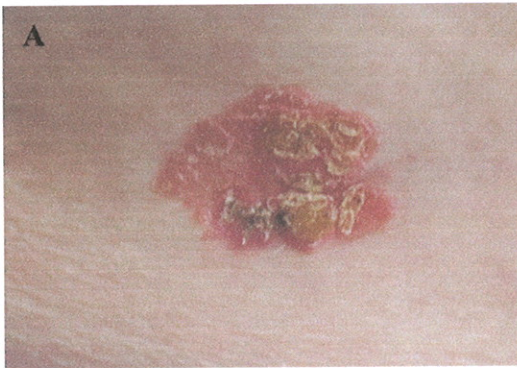


Figure 2 : Autres formes cliniques de la MB.

A : MB unguéale

B : MB du pied

C : MB pigmentée chez un sujet afro-américain [32]

D : MB pigmentée chez une femme de phototype III [25]



3. Facteurs de risque connus ou suspectés

Plusieurs facteurs étiologiques sont reconnus dans la pathogénie de la MB et sont superposables à ceux mis en cause dans les carcinomes épidermoïdes invasifs [8, 44]. On peut citer les facteurs suivants :

- ♣ le phototype clair (**annexe 1**),
- ♣ l'irradiation UV (irradiation solaire, photo-chimiothérapie),
- ♣ les radiations ionisantes,
- ♣ les dermatoses chroniques ou les lésions cutanées préexistantes,
- ♣ l'immunodépression,
- ♣ les carcinogènes : exposition à l'arsenic et aux pesticides,
- ♣ les papillomavirus humains.

L'incidence des cancers cutanés est plus élevée chez les sujets à peau claire et le risque augmente avec l'irradiation solaire ambiante et la latitude.

Les sujets d'origine caucasienne sont plus vulnérables aux effets délétères des radiations UV. Ceci est expliqué par l'existence d'une différence de taille et de répartition des mélanosomes épidermiques [45]. Les mélanosomes de petite taille, peu denses et regroupés, sont plus fréquents dans les kératinocytes des sujets d'origine caucasienne et sont moins efficaces pour bloquer les UV tandis que les mélanosomes retrouvés dans l'épiderme des peaux foncées sont plus gros, plus denses, moins regroupés et permettent une meilleure protection contre les effets délétères et carcinogènes de la lumière solaire.

L'effet cumulatif de l'irradiation UV provenant de l'exposition solaire est le facteur étiologique le plus connu [2]. L'exposition aux UV initie la transformation cellulaire et une immunosuppression. Le rayonnement solaire induit des lésions et des mutations de l'ADN et des kératinocytes pouvant conduire au développement des cellules tumorales. Il entraîne aussi une altération de la réponse immunitaire face aux cellules transformées avec une tolérance immunitaire à la prolifération cellulaire.

L'exposition à la PUVAthérapie peut également conduire, de façon dose-dépendante, au développement de lésions carcinomateuses [2].

L'arsenic est retrouvé dans de nombreux médicaments ou produits chimiques comme la solution de Fowler (utilisée jadis dans le traitement du psoriasis) ou les antiépileptiques. Plus de 50% des carcinomes secondaires à l'arsenic sont des MB. Elles surviennent tardivement après l'exposition, avec un délai d'au moins 10 ans. Les MB de localisation palmo-plantaire sont classiquement évocatrices d'une intoxication arsenicale [46]. Dans une étude publiée en 1998, la majorité des MB liées à l'arsenic étaient situées sur le tronc, 47% étaient situées sur les paumes et seulement 6% sur les plantes. Tous les patients présentaient des lésions multiples et 70% avaient entre 2 et 10 lésions. Le délai moyen entre l'exposition à l'arsenic et l'apparition des MB était de 39 ans. Tous les patients présentant une MB avaient des kératoses arsenicales palmaires, 82% des kératoses plantaires et 65% des macules hypopigmentées [47]. Les MB liées à l'arsenic sont plus agressives et nécessitent un suivi prolongé [48, 49].

Des facteurs de risque particuliers ont été retenus pour les lésions du pénis. La quasi-totalité des lésions se développe chez des patients non circoncis, tandis que les lésions sont plus rares chez les patients circoncis. D'autres facteurs de risque ont été évoqués : l'infection à PVH, le lichen scléreux, l'existence d'un phimosis, le tabagisme et le manque d'hygiène [2].

4. Critères diagnostiques

a) Clinique

Le diagnostic est évoqué, avant tout, cliniquement. L'absence de symptômes, la fixité de la lésion et son caractère unique sont des éléments évocateurs de MB.

Cependant, il existe souvent un retard au diagnostic de 5 à 8 ans [8].

La forme pigmentée peut être difficile à différencier d'un mélanome [25].

Dans tous les cas, le diagnostic sera porté par l'examen anatomopathologique.

b) Dermatoscopie

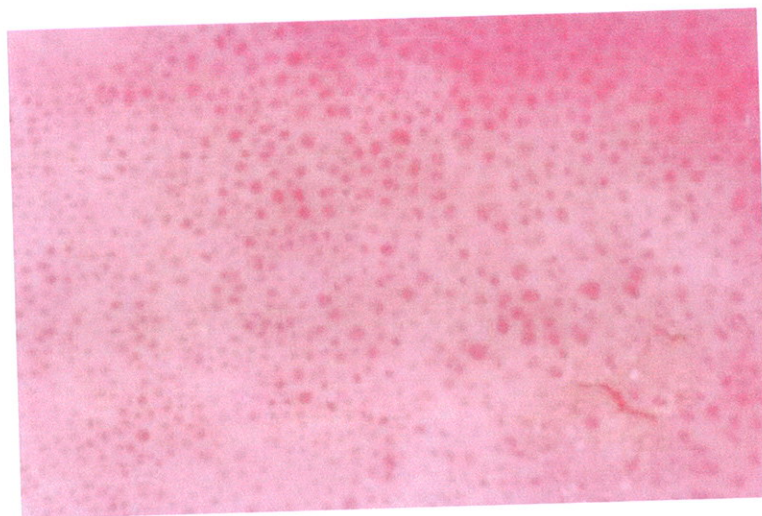
La dermatoscopie est classiquement utilisée dans le diagnostic des lésions pigmentées afin de différencier les mélanomes des autres lésions mélanocytaires ou non mélanocytaires. Elle peut également être utile dans le diagnostic des lésions cutanées non pigmentées car elle permet l'observation de structures vasculaires et/ou de petites zones pigmentées invisibles à l'œil nu.

L'intérêt de la dermatoscopie dans le diagnostic des MB est controversé [50]. Sa sensibilité et sa spécificité sont mal déterminées [25].

A l'examen dermatoscopique des MB, on observe rarement un réseau pigmenté ou des stries linéaires, par contre, on observe un patron vasculaire de type glomérulaire dans 86 à 100% des MB non pigmentées et 80% des MB pigmentées, et une surface squameuse dans 64 à 90% des cas. [51-53]. Ainsi, l'association de ces deux critères est très en faveur d'une MB, bien que non spécifique (figure 3). Dans le cas de MB pigmentées, des petits globules bruns (90% des cas) et/ou une pigmentation homogène (80% des cas) peuvent être retrouvés (figure 4) [25].

Le diagnostic de certitude reste anatomopathologique.

Figure 3 : Image dermatoscopique d'une MB non pigmentée (grossissement x 10) [52].



Présence de nombreux vaisseaux de type glomérulaires distribués à travers toute la lésion. Quelques squames (en bas à droite).

Figure 4 : Image dermatoscopique d'une MB pigmentée.



- Zones rondes bien circonscrites de vaisseaux rouges d'allure globulaire.
- ⇒ Petits points bruns étroitement rassemblés.

c) Histopathologie

Les caractéristiques histologiques de la MB sont identiques quelle que soit la localisation anatomique [54, 55]. Les lésions siègent strictement dans l'épiderme avec respect de la membrane basale. Sur le plan strictement anatomopathologique, la MB ne peut être différenciée d'une EQ ou d'une PB [8].

On observe une prolifération tumorale intra-épidermique caractérisée par une désorganisation architecturale de toute la hauteur de l'épiderme, et parfois de l'épithélium pilosébacé. On retrouve des atypies cyto-nucléaires avec des kératinocytes différents en taille et en structure, multi-nucléés avec des noyaux volumineux et hyperchromatiques. Parfois, on peut également observer des cellules dyskératosiques. Il existe des troubles de la maturation de l'épiderme avec présence de mitoses anormales fréquentes, remontant dans les couches supérieures de l'épiderme. On retrouve généralement une perte de la couche granuleuse avec présence en surface d'une parakératose et d'une acanthose avec parfois hyperkératose (figure 5). Les crêtes épidermiques sont allongées et épaissies.

Cette désorganisation reste cantonnée à l'épiderme, ne pénètre pas dans le derme et la jonction dermo-épidermique est intacte. L'assise basale est normale, sans aucun point de rupture de la basale [56]. Une rupture de la membrane basale est à rechercher car elle signifie l'évolution vers un carcinome épidermoïde, potentiellement invasif.

Au niveau du derme superficiel, il existe une augmentation de la vascularisation et un infiltrat inflammatoire variable, essentiellement lympho-histiocytaire, dense, à limite inférieure nette.

En cas de MB induite par l'arsenic, il peut exister une vacuolisation cellulaire intense.

En cas d'association aux PVH, on peut observer des koïlocytes.

Il peut également exister un envahissement des appareils pilosébacés, ce qui peut conduire à des échecs thérapeutiques lorsque des méthodes de destruction superficielles sont utilisées.

Plusieurs variants histologiques de la MB ont été décrits, en particulier des formes verruqueuses ou hyperkératosiques, psoriasiformes, atrophiques, pigmentées ou pagétoïdes [2]. Plusieurs de ces variants peuvent coexister au sein d'une même lésion.

La forme verruqueuse ou hyperkératosique est marquée par une hyperkératose, une papillomatose importante avec parfois des invaginations profondes de l'épiderme.

La forme psoriasiforme est caractérisée par une acanthose régulière avec un épaississement des crêtes épidermiques et une parakératose en surface.

La forme atrophique est marquée par un amincissement de l'épiderme au sein duquel on retrouve des atypies et une désorganisation architecturale sur toute l'épaisseur. Il existe souvent une hyperkératose parakératosique en surface.

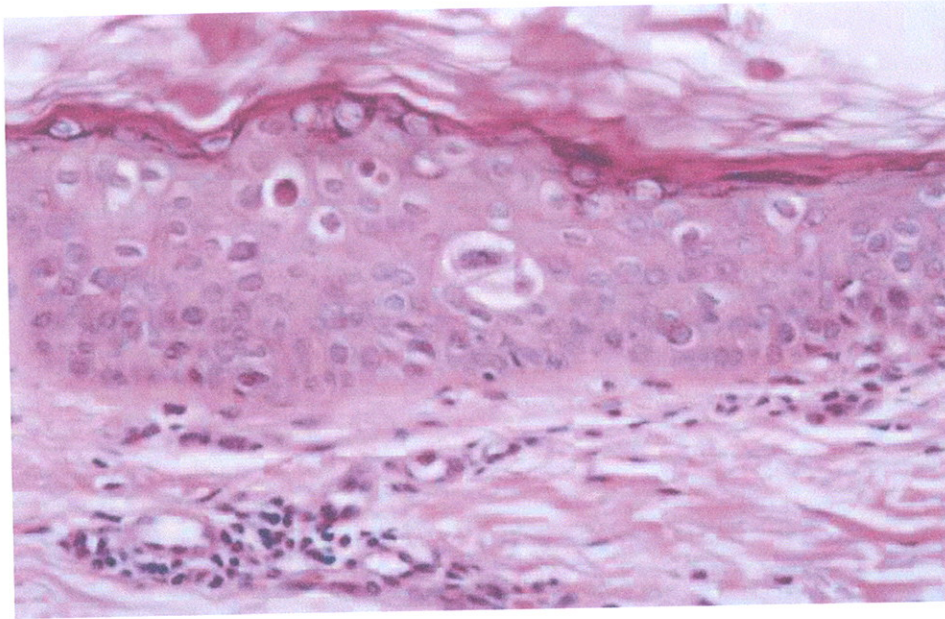
Dans la forme pigmentée, on retrouve de la mélanine au sein des cellules tumorales et des mélanophages sont présents dans le derme sous-jacent.

Dans la forme pagétoïde, on retrouve des petits foyers de cellules au cytoplasme clair et des plages de kératinocytes relativement normaux. La couche basale peut également être épargnée. Parfois, cela est associé à une hyperplasie psoriasiforme de l'épiderme. Cette forme pagétoïde de la MB peut mimer une maladie de Paget extra-mammaire ou un mélanome malin *in situ* [57]. Dans ce cas, les marqueurs immunologiques sont utiles : antigène carcino-embryonnaire (ACE) et cytokératine 7 pour la maladie de Paget, protéine S100 pour le mélanome.

La forme irrégulière montre une acanthose irrégulière et souvent une vaste inflammation chronique du derme sous-jacent.

La MB se distingue histologiquement de la KA par la présence d'atypies de toute l'épaisseur de l'épithélium. Dans la KA, les anomalies sont regroupées en foyers, n'intéressent pas toute l'épaisseur de l'épiderme et restent localisées dans les couches moyennes et inférieures [58]. Les lésions alternent avec des zones d'épiderme intact. Les annexes pilosébacées sont intactes. Dans la KA, la distribution de la kératine est semblable à celle de l'épiderme normal alors qu'elle est variable dans la MB. On retrouve également des signes d'élastose actinique marquée.

Figure 5 : Aspects histologiques de la maladie de Bowen (coloration HES, grossissement 400).



- Désorganisation architecturale de l'épiderme.
- Présence d'atypies cellulaires dans toute l'épaisseur de l'épiderme avec des cellules géantes et multi-nucléés.
- Respect de la membrane basale.

5. Diagnostics différentiels

Le diagnostic clinique n'est pas toujours aisé en fonction des formes cliniques et plusieurs diagnostics différentiels peuvent être évoqués.

Dans sa forme cutanée, la MB peut évoquer :

- ♣ un psoriasis,
- ♣ un eczéma nummulaire,
- ♣ une kératose actinique,
- ♣ un carcinome basocellulaire superficiel ou pagétoïde,
- ♣ une maladie de Paget mammaire ou extra mammaire,
- ♣ un lichen simplex chronique ou verruqueux,
- ♣ une kératose séborrhéique,
- ♣ un lupus érythémateux,
- ♣ un épithélioma intra-épidermique de Jadassohn.

Dans sa forme pigmentée, elle peut évoquer :

- ♣ une kératose séborrhéique,
- ♣ une kératose actinique pigmentée,
- ♣ un lentigo solaire,
- ♣ un carcinome basocellulaire,
- ♣ un naevus,
- ♣ un mélanome.

Au niveau génital, la MB peut être confondue avec :

- ♣ une leucoplasie,
- ♣ une érythroplasie inflammatoire de type Zoon,
- ♣ une maladie de Paget,
- ♣ un lichen scléreux ou plan,
- ♣ un psoriasis,
- ♣ un carcinome épidermoïde invasif d'emblée.

6. Association à d'autres pathologies

a) Néoplasies internes

Différentes études avaient suggéré une association entre la MB et des cancers viscéraux. Cependant, plusieurs études et méta-analyses ont infirmé cette hypothèse [4, 59, 60]. Il n'y a pas d'intérêt à rechercher une néoplasie profonde devant l'existence d'une MB.

Il existe probablement une relation indirecte entre la MB et certaines néoplasies internes du fait d'un facteur étiologique commun comme les PVH (responsables de cancers gynécologiques) ou l'arsenic (pouvant entraîner des néoplasies pulmonaires) [48, 61]. Ainsi, un examen gynécologique et une surveillance régulière doivent être proposés devant une MB de localisation anogénitale et une surveillance prolongée doit être proposée en cas de MB liée à l'arsenic afin de dépister une néoplasie pulmonaire.

b) Autres dermatoses

La MB peut s'associer ou compliquer d'autres dermatoses chroniques comme : le lupus érythémateux, les porokératoses, les carcinomes de Merkel, les cicatrices de brûlures, les plaies chroniques ou post-traumatiques et les verrues séborrhéiques [62-65]. Des associations ponctuelles à d'autres dermatoses ont également été rapportées (naevus de Becker, poromeccrine) [66, 67].

La MB peut également être associée à d'autres cancers cutanés non mélaniques, comme un CBC dans 23% des cas ou un carcinome épidermoïde dans 10% des cas. Trente à 50% des patients présentant une MB ont eu ou auront un cancer cutané non mélanique [59, 68]. Le suivi est donc important afin de dépister ces lésions précocement.

7. Traitements

a) Modalités thérapeutiques

◆ *Exérèse chirurgicale*

C'est la méthode de choix qui emporte la totalité de la lésion en passant en peau saine. Cette technique permet un contrôle histologique de la pièce opératoire et permet donc de vérifier

l'absence de foyers de micro-invasion de la basale. La marge de sécurité à respecter est de 5 millimètres [8].

L'exérèse est complétée d'une suture simple bord à bord, d'une plastie ou d'une greffe mince suivant le siège et la taille de la lésion. La fermeture de la plaie en l'absence de suture est plus longue à obtenir, avec une cicatrice souvent inesthétique et affichante. L'excision des lésions des membres inférieurs peut être associée à une certaine morbidité du fait d'une cicatrisation souvent difficile [69]. En effet, la plaie est souvent refermée sous tension avec un risque de nécrose et de déhiscence [9].

Dans les MB de la région péri-anale, une exérèse large est recommandée. Une étude portant sur 47 MB péri-anales montrait que le taux de rechute après une exérèse locale simple (marges cliniques saines) était significativement plus élevé qu'après une exérèse large de la tumeur (marges microscopiques saines), avec des taux respectifs de 53,3% et 23,1% après un suivi moyen de 104 mois [70]. Dans les 2 cas, les rechutes ont été observées après 3 ans de suivi.

La chirurgie micrographique de Mohs peut être proposée dans certaines localisations difficiles, lorsqu'elles sont uniques (paupière, orifice nasal, buccal ou anal, régions génitales, MB digitale) du fait de son épargne tissulaire [71]. Cependant cette technique est coûteuse et n'est pas utilisée en routine. Elle est limitée à des centres spécialisés et nécessite des anatomopathologistes entraînés.

Les taux de guérison rapportés après exérèse chirurgicale sont proches de 95% [9]. Le taux de rechute après exérèse complète d'une MB cutanée est de 4,5 à 19% en fonction des séries et d'environ 10% en cas de localisation vulvaire [15]. Lorsque les marges de sécurité ne sont pas respectées, le taux de récurrence peut atteindre 50% dans les MB vulvaires.

◆ *Cryothérapie*

La cryothérapie, ou destruction par congélation, est un des moyens thérapeutiques les plus utilisés du fait de sa disponibilité, de son efficacité rapportée et de son faible coût [15].

Des résultats très variables ont été rapportés par différents auteurs après l'application d'azote liquide pour la destruction de MB, ce qui reflète probablement la diversité des techniques et protocoles utilisés [9]. Le protocole le plus utilisé est la congélation par spray d'azote liquide pendant 30 secondes sur une zone débordant la lésion de 3 millimètres, avec ou sans anesthésie locale. D'autres protocoles peuvent être utilisés : 2 cycles de 20 secondes ou 3 cycles de 20 secondes à plusieurs semaines d'intervalle [15]. Une ulcération est possible après

cryothérapie (25% des cas) et la cicatrisation peut être lente (jusqu'à 6 mois sur la jambe), surtout si la lésion est large, ce qui en limite son utilisation dans le traitement des lésions multiples et à faible potentiel de cicatrisation [9]. Il persiste ensuite une cicatrice dépigmentée mais de bonne qualité.

Le taux de rechute après une cryothérapie satisfaisante est de 5 à 10% à 12 mois (0 à 35% selon les séries) et des taux de guérison proches de 100% ont été rapportés [72]. Cependant, la destruction tissulaire ne semble pas suffisante en cas de MB avec envahissement des annexes pilosébacées [9].

La cryothérapie est le traitement de choix pour les petites lésions uniques, localisées sur des sites à bon potentiel de cicatrisation [15]. Son efficacité a été rapportée dans le traitement de l'EQ et dans la MB digitale [38].

◆ *Curetage-électrocoagulation*

Quelques études ont rapporté l'efficacité de cette technique dans le traitement de la MB mais ne donnent pas de détails sur les modalités pratiques et l'équipement utilisé. Les taux de guérison rapportés après curetage seul sont de 60 à 93% et de 80 à 90% après combinaison curetage-électrocoagulation [9].

Dans un essai comparatif, cette technique semble être préférable à la cryothérapie en termes de douleurs, de cicatrisation et de taux de récurrence [73]. Par ailleurs, elle présente quelques avantages par rapport à l'exérèse chirurgicale pour les lésions superficielles ou extensives [9]. Cependant, le contrôle histologique est difficile. La cicatrisation est plus lente qu'après une chirurgie avec suture bord à bord.

Le succès de cette méthode dépend de l'expérience de l'opérateur et de la technique utilisée [74]. Elle doit être réservée à des lésions cutanées de petites tailles et précoces. Les taux de guérison observés sont inférieurs à ceux observés pour la chirurgie et le taux de rechute semble être aux alentours de 20%. Ceci pourrait être dû à l'envahissement des structures péri-annexielles par la tumeur.

Il s'agit d'une des techniques les moins coûteuses [75].

◆ *5-Fluorouracil*

Le 5-Fluorouracil (5-FU) a été utilisé en topique pour le traitement des MB dans plusieurs études (essais ouverts et séries de faible effectif) [76-79]. Il est employé en crème à 5%, en

application quotidienne ou biquotidienne sur la lésion pendant 1 semaine à 2 mois selon l'évolution clinique [80]. Le traitement peut être répété si nécessaire. Dans l'EQ, le traitement recommandé est de 2 applications par jour pendant 4 à 5 semaines mais l'inflammation locale est fréquente [76]. Des concentrations inférieures sont moins efficaces. Les lésions hyperkératosiques ou survenant sur les membres inférieurs semblent être moins sensibles au traitement [2].

Le taux de guérison est estimé à 90% et le taux moyen de rechutes à 14%.

L'efficacité du produit peut être augmentée par une application sous occlusif, par iontophérèse, permettant une augmentation de la pénétration folliculaire, ou encore par un pré-traitement de la lésion au laser ce qui permet une ablation du stratum cornéum et une augmentation de pénétration du 5-FU [15, 78].

Ce traitement local peut cependant être très irritant, surtout au niveau des muqueuses et en particulier vulvaires, ce qui peut en limiter son utilisation. Des schémas thérapeutiques moins agressifs ont été proposés (2 applications/jour, 1jour/semaine pendant 3 mois) mais les résultats, en particulier à long terme, sont moins bons. Pour atténuer l'irritation, il est possible d'appliquer simultanément un dermocorticoïde.

Le 5-FU a également été évalué en association avec d'autres traitements comme l'imiquimod, l'acitrétine, la cryothérapie ou le laser [81].

◆ *Radiothérapie*

Bien que la MB puisse être favorisée par les radiations ionisantes, elle est également sensible et curable par ces dernières avec des taux de guérison de 89 à 100% et 0 à 6% de récurrences [9, 15]. Cependant, elle comporte des risques de radiodermite et de radionécrose avec une réparation cutanée problématique et des cicatrices de qualités médiocres.

Les modalités radiothérapeutiques dépendent de l'âge, du siège et de l'extension de la lésion [82].

L'indication est exceptionnelle et n'est retenue qu'en cas de contre-indications aux autres méthodes, dans certaines localisations (localisation péri-anale, ou site fonctionnel), pour des lésions étendues, chez un patient âgé ou en mauvais état général [15, 81, 83].

L'électronthérapie est particulièrement adaptée aux localisations génitales au prix d'un risque de radiodermite.

◆ *Photothérapie dynamique topique (PDT)*

Cette technique nécessite l'activation d'un photosensibilisant, en général un dérivé des porphyrines, par la lumière visible. Plusieurs photosensibilisants et différentes sources lumineuses peuvent être utilisés [84-87]. Dans la plupart des études, les auteurs utilisent 1 ou 2 cycles de traitement en fonction de la réponse clinique, voire jusqu'à 4 cycles avec des intervalles entre deux cycles allant de 1 semaine à 3 mois [88]. Deux études ont rapporté des taux de guérison de 100% après 2 cycles de traitement, avec un recul de 12 et 18 mois [89, 90]. Le taux de rechute observé après une surveillance de 12 mois est en moyenne de 0 à 12% selon les protocoles utilisés [91]. Deux cas de transformation de la MB en carcinome épidermoïde après PDT ont été rapportés [81, 92].

Dans des études comparatives, la PDT semble supérieure à la cryothérapie et au 5-FU en termes d'efficacité, de tolérance et de résultats esthétiques [90, 91, 93-95].

Cette technique semble adaptée à la plupart des MB, en particulier les MB de grande taille, y compris dans les localisations digitales ou faciales, mais avec une indication limitée en cas de MB multiples car la prise en charge serait longue et coûteuse [96].

Le traitement est rapide et la cicatrisation complète avec d'excellents résultats esthétiques mais la tolérance est parfois médiocre avec des sensations de brûlure et des douleurs. La PDT apparaît être la solution thérapeutique la plus onéreuse [75].

◆ *Laser*

Plusieurs lasers peuvent être utilisés dans la MB : laser CO₂, laser argon et Nd-YAG. La totalité de la lésion est détruite par vaporisation sous anesthésie locale, ou générale (en cas de zone étendue) [97]. Le laser a été utilisé dans le traitement des MB de localisation difficile, comme les doigts ou la région génitale. Au niveau vulvaire, on peut obtenir une excellente cicatrice réalisant une véritable vulvectomie superficielle.

Les résultats sont difficiles à interpréter car les études sont réalisées sur de faibles effectifs et portent sur plusieurs types de néoplasies cutanées [15]. De plus, les résultats sont controversés en fonction des auteurs. Une série rétrospective portant sur 6 cas de MB digitales traitées par laser CO₂ rapportait de bons résultats esthétiques et aucune rechute après un suivi de 0,5 à 7,7 ans, tandis que des échecs du traitement dans cette même localisation ont été rapportés par d'autres auteurs [98, 99].

D'autre part, le contrôle histologique de la lésion est impossible en totalité.

◆ *Imiquimod*

L'efficacité de l'imiquimod dans le traitement de la MB a été démontrée dans plusieurs études mais le schéma thérapeutique est mal défini et l'imiquimod n'a pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans cette indication.

L'imiquimod est un immunomodulateur topique qui a été utilisé en crème à 5% dans le traitement des MB de grandes tailles, des MB des membres inférieurs ou de sites de cicatrisation difficile et l'EQ. Il semble particulièrement intéressant dans les localisations multiples ou pour les lésions de grandes tailles [100]. Son efficacité a également été montrée chez les patients immunodéprimés [101, 102].

Du fait d'un double effet, antiviral et antitumoral, l'imiquimod semble intéressant dans le traitement des MB ou des PB associées aux PVH aussi bien que pour les MB non associées aux PVH [103].

Des cas d'échec du traitement avec développement d'un carcinome épidermoïde invasif après traitement par imiquimod ont été décrits [104].

◆ *Autres traitements*

L'étrétinate, l'isotrétinoïne et l'interféron alpha (IFN- α) et gamma (IFN- γ) ont été essayés en cas de lésions multiples et surtout vulvaires associées à des lésions cervicales dysplasiques, sans que leur efficacité soit suffisante [15, 81, 105]. D'autres thérapeutiques comme les traitements hyperthermiques (8 cas) ou le diclofénac (2 cas) ont également été proposés [106, 107].

b) Stratégies thérapeutiques

La méthode thérapeutique de choix reste l'exérèse chirurgicale précoce et complète de la lésion. Elle autorise en outre un examen histologique de la pièce opératoire qui permet de vérifier que l'exérèse passe en peau saine et de rechercher des foyers de micro-invasion, compte tenu du potentiel évolutif en carcinome épidermoïde.

De nombreuses autres méthodes thérapeutiques destructrices ont été proposées dans la prise en charge des MB mais ne permettent pas de contrôle histologique complet. Elles peuvent donner d'excellents résultats mais nécessitent une surveillance rigoureuse.

Tous les traitements ont des avantages et des inconvénients qui sont dictés par les caractéristiques lésionnelles, l'état général, la disponibilité et les coûts (à la fois en durée de traitement et de soins et en équipement) [100, 108]. Aucun traitement n'est supérieur aux autres dans toutes les situations cliniques et les traitements sont à peu près équivalents en termes de taux de rechute.

Le choix sera fonction de plusieurs facteurs comme :

- ♣ l'âge et le terrain,
- ♣ le nombre et la taille des lésions,
- ♣ l'épaisseur et le type de la lésion,
- ♣ l'évolution et l'extension,
- ♣ la localisation de la lésion et le potentiel de cicatrisation du site atteint.

Dans une étude de coût publiée en 2003, l'exérèse chirurgicale et le curetage paraissaient les techniques les moins coûteuses tandis que la PDT était la plus onéreuse (coût x 2,5) [75].

Chez les patients âgés présentant des lésions de faible épaisseur, lentement progressives, localisées aux membres inférieurs avec un potentiel de cicatrisation faible, les techniques peu agressives constituent une bonne alternative thérapeutique [100].

Tableau 1. Résumé des principales alternatives thérapeutiques dans la MB d'après les recommandations de 2006 [15]. Les scores attribués aux différents traitements prennent en compte le bénéfice, la facilité et le temps nécessaire à la réalisation du traitement, la cicatrisation, le résultat cosmétique, l'accessibilité et le coût de la technique utilisée.

| Caractéristiques lésionnelles | 5-FU topique | Imiquimod topique ^a | Cryothérapie | Curetage | Exérèse | PDT | Radiothérapie | Laser ^b |
|--|--------------|--------------------------------|--------------|----------|----------------|-----|---------------|--------------------|
| <i>Sites à bon potentiel de cicatrisation^c :</i> | | | | | | | | |
| - une ou quelques lésions de petites tailles | 4 | 3 | 3 | 1 | 3 | 3 | 5 | 4 |
| - lésion unique de grande taille | 3 | 3 | 3 | 5 | 5 | 2 | 4 | 7 |
| - lésions multiples | 3 | 4 | 2 | 3 | 5 | 3 | 4 | 4 |
| <i>Sites à faible potentiel de cicatrisation^c :</i> | | | | | | | | |
| - une ou quelques lésions de petites tailles | 2 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1-2 | 5 | 7 |
| - lésion unique de grande taille | 3 | 2-3 | 5 | 4 | 5 | 1 | 6 | 7 |
| Localisation faciale | 4 | 7 | 2 | 2 | 4 ^d | 3 | 4 | 7 |
| Localisation digitale | 3 | 7 | 3 | 5 | 2 ^d | 3 | 3 | 3 |
| Localisation péri-anale | 6 | 6 | 6 | 6 | 1 ^e | 7 | 2-3 | 6 |
| Localisation pénienne | 3 | 3 | 3 | 5 | 4 ^d | 3 | 2-3 | 3 |

1 : traitement de choix ; 2 : bon choix ; 3 : assez bon choix ; 4 : choix raisonnable mais non nécessaire habituellement ; 5 : mauvais choix ; 6 : ne devrait pas être utilisé ; 7 : preuves disponibles insuffisantes.

^a Pas d'AMM pour la MB. ^b Fonction du site. ^c Potentiel de cicatrisation du site atteint laissé à l'appréciation du clinicien. ^d En prenant en compte la chirurgie micrographique de Mohs pour l'épargne tissulaire ou si lésion mal définie/récurrente. ^e Exérèse large recommandée.

8. Evolution et Pronostic

L'évolutivité de la MB est lente et la transformation en carcinome épidermoïde invasif ne survient que tardivement, après plusieurs mois ou années d'évolution. Le pronostic est globalement bon.

Le risque d'évolution en carcinome épidermoïde invasif est faible, estimé à 3 à 5% pour la forme cutanée et pouvant aller jusqu'à 20% [2, 8, 109]. En cas de transformation, 13% des carcinomes métastaseront et dans ce cas la mortalité est évaluée à 10% [110]. Il est probable que le risque de transformation soit relié à l'ancienneté de la lésion, l'âge du patient et le statut immunitaire. Le risque de transformation en carcinome épidermoïde invasif n'est pas proportionnel au nombre de récurrences. Environ trois quarts des récurrences surviennent dans les trois premières années.

Les formes génitales et péri-anales de la MB ont un pronostic plus réservé avec un risque plus élevé d'invasion et une plus grande fréquence de récurrence (10%), avec des récurrences plus tardives, survenant au delà de la troisième année [70]. Chez la femme, il existe un risque d'association à une dysplasie vulvaire ou cervicale, et chez l'homme, 16% des carcinomes épidermoïdes du pénis sont associés à une MB.

Des cas de régression spontanée de MB ont été décrits [111-114].

9. Suivi et surveillance

Quelle que soit la méthode thérapeutique choisie, une surveillance régulière s'impose afin de dépister précocement les récurrences ou l'apparition d'une autre tumeur cutanée maligne non mélanique. Le suivi doit être particulièrement rigoureux pendant les 2 années suivant la prise en charge de la MB et doit être poursuivi à vie. Cependant, il n'existe pas de consensus quant à la fréquence des consultations de suivi.

Le suivi doit être particulièrement prolongé (supérieur à 5 ans) en cas de MB génitales du fait du risque plus élevé de récurrence et de l'existence de rechutes plus tardives. Par ailleurs, dans ces localisations, le risque de voir se développer un carcinome invasif est plus important et le suivi doit s'attacher à dépister ces lésions le plus précocement possible.

Dans le cas des MB liées à l'arsenic, certains auteurs recommandent un examen dermatologique soigneux de façon semestrielle afin de dépister de nouvelles lésions cutanées, et en particulier des carcinomes épidermoïdes invasifs qui peuvent se développer sur des MB préexistantes [47].

Dans le cas des MB unguéales, des auteurs préconisent un suivi semestriel pendant 4 ans afin de détecter les rechutes et dépister de nouvelles lésions.

B. Les papillomavirus humains

1. Agents pathogènes

Les papillomavirus humains (PVH) sont des virus non enveloppés, de 55 nm de diamètre, icosaédriques à ADN bicaténaire circulaire, appartenant à la famille des *Papovaviridae*, infectant les cellules épithéliales [115, 116]. Ce sont des virus ubiquitaires, ayant un tropisme pour les épithéliums malpighiens, impliqués dans une large variété de pathologies, des verrues vulgaires à l'exceptionnelle épidermodysplasie verruciforme de Lutz et Lewandowsky (EV). On retrouve plus d'une centaine de types différents de PVH qui diffèrent dans leur tropisme tissulaire et leur potentiel oncogène [117]. La plupart sont associés à des lésions épithéliales spécifiques.

Bien que la peau soit le site le plus fréquent d'infections extra-génitales à PVH, l'infection peut se développer au niveau de la cavité buccale, de l'œsophage, du larynx, de la trachée ou des conjonctives [116].

Les PVH infectent les cellules basales de l'épiderme et se multiplient dans les couches supérieures, plus différenciées [116].

La plupart des lésions engendrées par les PVH sont bénignes mais certains PVH sont associés à des lésions tumorales.

Tableau 2 : Principaux PVH à faible et fort potentiel oncogène.

| PVH muqueux à fort potentiel oncogène | PVH muqueux à faible potentiel oncogène | PVH cutanés |
|--|--|---|
| 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 | 6, 11, 13, 40, 42-44, 54, 55, 61, 62, 70, 72, 74, 81 | 1-4, 8, 10, 27, 28, 41, 48, 57, 60, 63, 65, 76 |
| | | <u>Sous groupe EV :</u> 5*, 8*, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20*, 21-25, 36, 46, 47* |

* : PVH cutanés à risque oncogène

2. Epidémiologie

La transmission du virus peut se faire par contact direct avec un tissu infecté, par auto ou hétéro-inoculation, ou par contact indirect via des objets ou des surfaces infectés (sol des piscines) [116]. Le mode de contamination des condylomes (PVH génitaux) est le plus souvent sexuel. La transmission verticale materno-foetale et la transmission périnatale sont possibles. L'infection génitale a le plus souvent lieu au début de l'activité sexuelle. Les porteurs sains de PVH représentent environ 20% des hommes et 25 à 40% des femmes de moins de 25 ans [118]. L'estimation de la prévalence de l'infection dans le monde varie de 2 à 44% [119, 120].

Les condylomes sont actuellement les maladies sexuellement transmissibles (MST) les plus fréquentes avec une prévalence 2 fois supérieure à celle de l'herpès génital. Environ 1 à 2% de la population américaine est infectée et on considère que 3 à 5% de la population présentera une infection clinique à PVH au cours de sa vie et que 10 à 15% présente une infection latente, source de contamination à l'occasion de réactivation de l'infection. Quarante pour cent des adultes âgés de 50 ans ont été en contact avec des PVH et 1% des femmes vont présenter des condylomes. Les cellules cibles des PVH étant les cellules épithéliales basales, leur infection est possible grâce à des microtraumatismes de contact. Il semble que la circoncision diminuerait le risque d'acquisition et de transmission des PVH en augmentant l'épaisseur de l'épithélium du gland, le rendant ainsi plus résistant aux microtraumatismes et moins sensible aux PVH [118, 121].

La charge virale des PVH muqueux peut être très élevée au niveau des lésions génitales, facilitant ainsi leur transmission. Le génome des PVH cutanés est détecté sur de la peau saine chez 40% des sujets immunocompétents et 90% des sujets immunodéprimés. Par contre, la charge virale des PVH cutanés est faible au niveau des lésions cutanées qui sont donc moins contagieuses que les lésions muqueuses [118].

3. Pouvoir pathogène

L'infection à PVH peut être latente, infra-clinique ou clinique [116]. L'infection latente est définie par la présence intracellulaire de génome viral sans aucune manifestation clinique ou cytologique. Elle peut être détectée par des techniques de biologie moléculaire. L'infection infra-clinique est une infection non visible cliniquement mais qui se traduit par des anomalies

cytologiques et histologiques. Lors de l'infection clinique, les lésions sont visibles à l'œil nu et entraînent souvent des symptômes [122].

Les principales manifestations cliniques observées dépendent du type de PVH en cause et on distingue cliniquement les formes cutanées, muqueuses et tumorales.

a) Formes cutanées

♣ Verrues vulgaires

Il s'agit de papules rugueuses, kératosiques, siégeant le plus souvent au niveau des doigts des mains, sur leur face dorsale. La régression spontanée survient dans 2/3 des cas.

♣ Verrues plantaires

De nombre variable, elles peuvent être regroupées en placards hyperkératosiques (verrues en mosaïque) ou en petite tumeur (myrmécie).

♣ Verrues planes, plus rares

Ce sont de petites papules à peine surélevées, à surface lisse. Elles sont plus fréquentes chez l'immunodéprimé.

♣ Epidermodysplasie verruciforme de Lutz et Lewandowsky

Il s'agit d'une génodermatose rare, autosomique récessive, caractérisée par une infection cutanée à PVH, disséminée, d'évolution chronique. Certains types de PVH sont associés à la maladie (tableau 2) et le pronostic est lié au potentiel oncogène de certains d'entre eux (PVH 5, 8 et moins fréquemment 20 et 47).

b) Formes muqueuses

♣ Condylomes anogénitaux

Les condylomes acuminés (végétations vénériennes ou crêtes de coq) sont considérés comme une des plus fréquentes des MST et sont principalement associés à des PVH à faible potentiel oncogène (6,11). Ils se présentent comme des papules, généralement multiples, proliférant à la surface des muqueuses génitales ou anales.

♣ Papillomatose laryngée

Elle survient chez les nourrissons dont la mère est porteuse de condylomes. La contamination a lieu dans la filière génitale au cours de l'accouchement. Elle est heureusement très rare.

♣ Hyperplasie épithéliale focale

Il s'agit d'une atteinte de la muqueuse orale observée dans certaines ethnies d'Amérique latine.

c) Formes tumorales

Le potentiel oncogène de certains PVH (16, 18, 31, 35) se traduit par des états dysplasiques, des carcinomes *in situ* et des cancers invasifs. La séquence évolutive (de la dysplasie modérée à la dysplasie sévère des néoplasies intra-épithéliales) est démontrée pour le col utérin, possible au niveau anal, non prouvée au niveau pénien, oral ou vulvaire où des tumeurs sont observées au niveau des muqueuses génitales externes et de la région périnéale (PB, tumeur de Buschke-Loewenstein) et de la muqueuse orale (papillomatose orale floride) [116].

Tableau 3 : Différents types de PVH et leurs manifestations cliniques classiquement associées [115, 123, 124].

| Manifestations cliniques | Type de PVH |
|--|--|
| <i>Lésions cutanées :</i> | |
| - Verrues vulgaires | 2, 4, 27, 29 |
| - Verrues plantaires | 1 |
| - Verrues planes | 3, 10, 28, 49 |
| - Verrues pigmentées | 4, 60, 65 |
| - Verrues vulgaires des greffés rénaux ou des immunodéprimés | 75-77 26, 27 |
| - Verrues planes chez l'immunodéprimé | 49 |
| - Verrues des bouchers | 7 |
| - Myrmécie | 63 |
| - Epidermodysplasie verruciforme | 3, 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19-25, 36, 47, 50 |
| - Kérato-acanthome | 37 |
| - Kystes épidermoïdes | 57, 60, 63 |
| - Infections cutanées | 78 |
| <i>Lésions muqueuses :</i> | |
| - Condylomes génitaux | 6, 11 |
| - Papillomatose laryngée | 6, 11 |
| - Papillomatose orale des patients VIH | 72, 73 |
| - Papillomes vulvaires | 70 |
| - Hyperplasie épithéliale focale | 13, 32 |
| <i>Lésions tumorales :</i> | |
| - Papulose bowénoïde | 16, 18, 33, 39, 55 |
| - Tumeur de Buschke-Loewenstein | 6, 11, 40 |
| - Dysplasies et néoplasies anogénitales | 16, 18, 26, 27, 30, 31, 33-35, 39, 40, 42-45, 51-59, 61, 62, 64, 66-69, 71-74 |
| - Carcinomes épidermoïdes cutanés | 38, 41, 48 |
| - Carcinomes laryngés | 30 |
| - Papillomes oraux, papillomes des sinus et de la cavité nasale | 57 |

4. Rôle des PVH dans la MB

a) Rôle des PVH dans la carcinogénèse

L'évidence d'une responsabilité du PVH dans la carcinogénèse cutanée repose sur 2 modèles de pathologie humaine : l'EV et les greffés rénaux. L'EV est une dermatose génétique rare caractérisée par l'apparition de verrues planes, extensives, qui se transforment dans 30 à 50% des cas en KA, en MB ou en carcinome épidermoïde invasif, surtout en zone photo-exposée [116]. Les PVH, surtout de type 5, mais aussi de type 8, 14, 17, et 20, sont détectés le plus souvent, et les rayons UV joueraient le rôle de cocarcinogène [125]. Chez les transplantés rénaux, l'incidence des verrues, des lésions pré-épithéliomateuses ou des carcinomes cutanés, en particulier des carcinomes épidermoïdes, est significativement augmentée, ces derniers étant 20 fois plus fréquents que dans la population générale. La survenue de carcinomes cutanés sur ce terrain est corrélée à l'ancienneté de l'immunosuppression et aux expositions UV. La mise en évidence, dans plusieurs cas, du génome des PVH 5, 6, 11, 16 et 18 dans des lésions précancéreuses ou des carcinomes cutanés, suggère un rôle étiologique de ces virus dans la carcinogénèse cutanée [126-128]. De l'ADN de PVH est en effet retrouvé dans 60% des CBC et des carcinomes épidermoïdes des transplantés rénaux. Il est également retrouvé dans 30% des tumeurs cutanées chez l'immunocompétent [116].

Chez le sujet immunocompétent, le rôle des PVH dans la carcinogénèse cutanée reste discuté, en dehors de la localisation anogénitale. Le rôle carcinogène direct des PVH muqueux à haut risque est bien démontré pour le cancer du col utérin. Après intégration du génome viral, les protéines virales E6 et E7 sont produites. Elles exercent leur fonction carcinogène en favorisant la dégradation des protéines suppresseurs de tumeurs p53 et pRb [118, 129]. Au niveau mondial, le PVH de type 16 est le virus oncogène le plus fréquemment trouvé dans les cancers (50 à 60%), suivi par le PVH de type 18 (10 à 12%). Par contre, les mécanismes de carcinogénèse des PVH cutanés sont moins bien connus, bien qu'il semble exister une relation entre ces PVH non muqueux et les cancers cutanés [130, 131]. Il est fort probable que des facteurs individuels et environnementaux interviennent dans la pathogénie des cancers cutanés non mélaniques associés aux PVH, comme l'immunosuppression et les radiations UV [132].

b) Association PVH et MB

L'implication des PVH oncogènes de type 16, 18, 31 et 33 a été démontrée dans la MB génitale mais elle est moins clairement établie dans la MB extra-génitale [133-135]. Des PVH, en particulier 16 et 18, ont été isolés dans 20 à 30% des MB anogénitales, mais d'autres types de PVH ont également été retrouvés [136]. Une étude montrait la présence de PVH de type 8 dans 100% des lésions d'EQ, associés à des PVH oncogènes génitaux de type 16 (88% des cas), 39 et 51. Les auteurs de cette étude suggéraient que la présence de PVH de type 8 puisse permettre de distinguer l'EQ (présence de PVH 8) de la MB génitale (absence de PVH 8) [137]. Cependant, dans une autre étude, il n'a pas été mis en évidence de différence entre les PVH associés à l'EQ et ceux associés à la MB [138].

Plusieurs études ont pu montrer la présence de PVH, le plus souvent de type 16, dans des MB de localisations extra-génitales [133, 139-142]. Dans ces localisations, le taux de détection de PVH par PCR, chez l'immunocompétent, varie de 0 à 67% selon les études [27, 139]. Il s'agit le plus souvent de PVH de type muqueux, mais des PVH non muqueux ont également été détectés [143, 144]. Dans une étude reprenant les résultats de 10 séries de MB extra-génitales, on retrouvait, quels que soient les principaux types de PVH recherchés, un taux de positivité des lésions pour les PVH voisin de 47% (31/65 cas) pour les MB acrales et de 24% (98/376 cas) pour les MB non acrales [27, 145-150]. A l'inverse, dans la série de Lu *et al* publiée en 1996, aucun génome de PVH n'avait été retrouvé sur 91 prélèvements, dont 8 localisations acrales [148]. Cependant, les techniques de détection des PVH ne sont pas standardisées entre les différentes études ce qui pourrait expliquer certaines différences observées. Les PVH retrouvés dans les lésions cutanées sont variables et il n'existe pas de type prédominant.

Une série de 28 biopsies de MB extra-génitales montrait la présence de PVH oncogènes par hybridation *in situ* dans 29% des cas [151]. Dans cette série, on retrouvait également une proportion importante de localisations palmo-plantaires. Dans une autre série portant sur 94 cas de MB extra-génitales, la présence du génome de PVH 16 a été retrouvée par PCR dans 83% des échantillons cutanés [152].

Les MB acrales, essentiellement péri-unguéales, semblent être une localisation préférentielle d'association à l'infection à PVH. Le PVH 16 est le plus fréquemment retrouvé dans les MB acrales mais d'autres types ont également été décrits dont les PVH 2, 18, 20, 31, 33-35, 54, 56, 58, 61, 62 et 73 [27, 28, 34, 35, 134, 135, 141, 145-147, 149, 150, 153-161]. Le rôle possible d'une auto-inoculation ou d'une hétéro-inoculation des PVH à partir de foyers

génitaux a été évoqué, d'autant plus qu'il existe des cas associant des lésions à PVH muqueux oncogènes au niveau génital et au niveau acral [126, 135, 157, 162, 163].

Le rôle des PVH semble prédominant dans les MB siégeant dans les zones non photo-exposées (muqueuses, paumes et plantes), cependant, dans une étude publiée en 2004, de l'ADN de PVH était retrouvé dans 58% des MB extra-génitales avec une proportion identique en zones photo-exposées (55%) et non photo-exposées (65%) [164].

En 2003, une étude comparative visant à mesurer l'expression des protéines de régulation du cycle cellulaire dans les MB associées ou non aux PVH a été réalisée. Les résultats montraient qu'il n'existait pas de différence significative de prolifération cellulaire entre les lésions de MB associées aux PVH et les MB non associées aux PVH. Ces résultats suggèrent que l'infection par les PVH seule ne peut pas induire la prolifération cellulaire dans les lésions de MB [165].

C. L'imiquimod (ALDARA™)

1. Forme et Présentation

La forme commerciale de l'imiquimod, Aldara™, se présente sous la forme d'une crème à 5% de principe actif, en sachet unidose de 250mg, par boîte de 12 sachets. Chaque sachet contient 12,5 mg d'imiquimod.

2. Classe pharmacothérapeutique

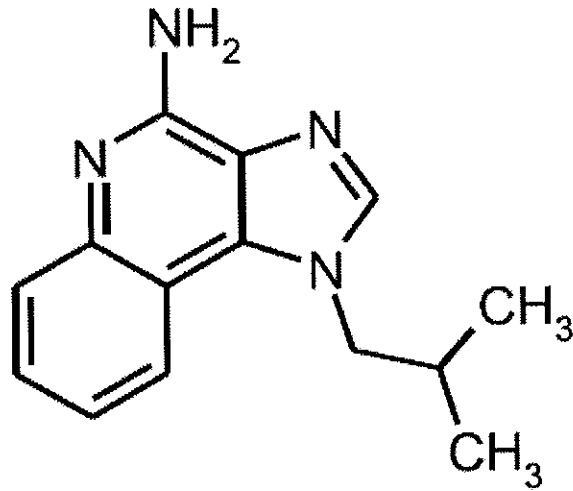
L'imiquimod est une imidazo-quinoline, développée par les laboratoires MEDA Pharmaceuticals (Saint Paul, MN, Etats-Unis), de formule chimique $C_{14}H_{16}N_4$: 1-(2-méthylpropyl)-1H-imidazo [4,5-c] quinolin-4-amine (figure 6). Il s'agit d'une molécule hydrophobe de petite taille, dont le poids moléculaire est de 240,3 Da, ce qui lui permet de pouvoir pénétrer la barrière cutanée et d'être utilisée sous forme topique [166, 167].

L'imiquimod est un modulateur de la réponse immunitaire appartenant à la classe pharmacothérapeutique des chimiothérapies à usage topique :

- D : Médicaments dermatologiques
- D06 : antibiotiques et chimiothérapie à usage dermatologique
- D06B : chimiothérapie à usage topique
- D06BB : antiviraux
- D06BB10 : imiquimod

L'imiquimod topique à 5% a l'AMM, chez l'adulte, dans le traitement des verrues génitales externes, du CBC superficiel et des KA.

Figure 6 : Formule chimique de l'imiquimod.



3. Pharmacodynamie

In vitro, plusieurs études d'affinité montrent l'existence d'un récepteur membranaire de l'imiquimod à la surface des cellules immunitaires répondeuses, cellules présentatrices de l'antigène (CPA), principalement les monocytes et les macrophages [166]. Dans les modèles animaux, l'imiquimod est efficace contre les infections virales et se comporte comme un agent antitumoral, principalement par induction de l'IFN- α et d'autres cytokines pro-inflammatoires. L'imiquimod n'a pas d'activité antivirale directe. Des augmentations de la concentration systémique de l'IFN- α et d'autres cytokines après application topique d'imiquimod ont été observées.

4. Etudes de sécurité pré-clinique

Les données non cliniques, obtenues dans des études de la pharmacologie, de la tolérance et du potentiel mutagène et carcinogène, n'ont révélé aucun risque particulier chez l'homme.

Une irritation dermique locale a été observée chez le rat et la souris, en particulier avec les doses élevées.

Lors d'une étude de carcinogénicité de deux ans réalisée chez la souris, l'application cutanée 3 jours par semaine n'a pas entraîné l'apparition de tumeurs de la zone d'application. Par contre, chez les animaux traités, la fréquence des tumeurs hépatocellulaires a été plus élevée que chez les témoins. Le mécanisme n'est pas connu, mais l'absorption systémique de l'imiquimod à partir de la peau humaine étant minime et l'imiquimod n'étant pas mutagène, le risque pour l'homme résultant d'une exposition systémique apparaît faible.

La crème à l'imiquimod a été évaluée dans un test biologique de la photocarcinogénicité réalisé sur des souris albinos nues exposées à des rayons ultraviolets artificiels. Des tumeurs sont apparues plus précocement et en plus grand nombre dans le groupe des souris recevant la crème placebo que dans le groupe témoin exposé à un faible rayonnement UV. L'administration locale de la crème à l'imiquimod n'a pas entraîné d'augmentation des tumeurs, à quelques doses que ce soit, par rapport au groupe recevant la crème placebo.

5. Pharmacocinétique

L'absorption systémique de l'imiquimod après application topique est minime. Moins de 0,9% d'une dose unique d'imiquimod radiomarqué au carbone C_{14} appliquée localement est

absorbée à travers la peau de volontaires sains et est rapidement excrétée par les voies rénale et digestive [168]. Aucune concentration quantifiable (> 5 ng/ml) de principe actif n'est détectée dans le sérum après application locale unique ou répétée [169].

Dans une étude portant sur des patients présentant des KA multiples, une faible absorption systémique de la crème à 5% d'imiquimod à travers la peau est observée, avec une administration 3 fois par semaine pendant 16 semaines, à des dosages différents (12,5 à 75 mg). Le taux d'absorption percutanée ne varie pas significativement entre la première et la dernière dose. Une demi-vie apparente a été calculée, qui est environ 10 fois supérieure à la demi-vie de 2 heures observée après administration sous-cutanée, ce qui suggère une rétention prolongée du médicament dans la peau. L'élimination urinaire est inférieure à 0,6% de la dose appliquée à la seizième semaine chez ces patients [170].

6. Mécanisme d'action

L'imiquimod possède une activité antivirale et antitumorale dans les modèles animaux, cependant il n'existe pas d'activité antivirale et antitumorale directe *in vitro* [169].

Le mécanisme d'action de l'imiquimod repose sur l'induction combinée de l'immunité naturelle, par la mise en jeu de l'IFN- α , et de l'immunité acquise, en stimulant la réponse des lymphocytes T.

Les figures 7 et 8 résument le mécanisme d'action de l'imiquimod.

a) Rôle des toll-like receptor (TLR)

Les *toll-like receptor* ou TLR, dont une dizaine sont actuellement connus, représentent un composé majeur dans la réponse innée et permettent la synthèse de cytokines [171]. Ce sont des récepteurs membranaires de signalisation, situés à la surface des cellules immunitaires du système inné, qui reconnaissent des motifs moléculaires conservés chez les pathogènes, les PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns*) [172]. Ils peuvent également être activés par des ligands endogènes.

L'activation des systèmes inné et acquis passe par l'interaction de l'imiquimod avec les TLR, et en particulier le TLR-7 [173]. L'imiquimod est un agoniste du TLR-7 et sa fixation à celui-ci induit une synthèse dose-dépendante d'ARNm de diverses cytokines (IFN- α , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 et autres) par les CPA, via la voie de signalisation TLR-7-MyD88 et la

synthèse du facteur de transcription nucléaire NF- κ B. L'imiquimod induit la production des ARNm de ces cytokines de manière directe et indépendante [166, 172].

b) Action sur l'immunité innée

Le système immunitaire inné est la première ligne de défense de l'organisme. Il génère le signal qui identifie l'antigène et le type de réponse à mettre en jeu. Il dépend de la capacité des cellules phagocytaires à reconnaître les pathogènes via la fixation du complément ou par la liaison à un récepteur spécifique, qui ensuite active le système, en particulier les cellules *natural killer* (NK) qui sont capables d'éliminer le pathogène [172, 174].

Les effets de l'imiquimod sur l'immunité innée, en particulier la capacité à induire l'IFN- α et d'autres cytokines, semblent responsables en grande partie des effets antiviraux et antitumoraux de la molécule. Les principaux acteurs de l'immunité innée sont les interférons alpha (IFN- α) et bêta (IFN- β) et les cellules NK, capables de détruire les cellules tumorales sans spécificité antigénique.

L'imiquimod semble stimuler l'immunité innée par l'induction, la synthèse et la libération de cytokines comme l'interféron (IFN), l'interleukine-6 (IL-6), l'IL-12, le *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), et d'autres cytokines. L'imiquimod peut également induire, de façon directe, une prolifération et une différenciation des cellules B non spécifiques, sans que cela soit le résultat de l'induction de cytokines, et augmente l'activité des cellules NK [175, 176].

Après application locale d'imiquimod crème à 1 ou 5% sur la peau de souris nues, on observe une augmentation du taux d'ARNm de l'IFN- α , de l'IFN- α lui-même, et du TNF- α au site de l'application, avec un pic atteint à la quatrième heure [177]. On observe également une élévation de la 2',5'-oligoadénylate synthétase, enzyme à activité antivirale, qui est associée à la stimulation des cellules NK et à l'induction de perforine dans les granules contenus dans les lymphocytes T cytotoxiques, ce qui contribue à l'effet antitumoral de l'imiquimod [167]. De plus, cette enzyme est nécessaire à l'activité antivirale de l'IFN [172]. Les kératinocytes provenant de peau traitée par imiquimod ont également une expression augmentée d'ARNm de l'IFN- α , d'IL-6 et d'IL-8. Dans les cellules répondeuses à l'imiquimod (kératinocytes et CPA), on observe également une induction de chimiokines comme l'IL-8, la *macrophage inflammatory protein-1 α* (MIP-1 α), la *macrophage inflammatory protein-1 β* (MIP-1 β) et la *macrophage chemotactic protein-1* (MCP-1). Lorsque ces chimiokines sont produites, elles

attirent les cellules immunitaires à l'endroit où elles ont été produites, localisant ainsi la réponse immunitaire au site de la lésion.

La production de cytokines induite par l'application d'imiquimod est retrouvée uniquement au site d'application et n'est pas retrouvée à distance [177].

D'autre part, l'imiquimod active la maturation fonctionnelle des cellules de Langerhans (CL) qui deviennent activées et migrent plus rapidement vers les ganglions lymphatiques régionaux et permettent une augmentation de la présentation de l'antigène aux lymphocytes T [177]. Une réponse cellulaire T spécifique est alors déclenchée.

c) Action sur l'immunité acquise

Les défenses immunitaires spécifiques, acquises, font intervenir les lymphocytes T (immunité à médiation cellulaire) et les anticorps (immunité à médiation humorale). L'immunité acquise dépend de la reconnaissance des antigènes étrangers, présentés par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type I ou II, par les CPA, comme les CL épidermiques. Les lymphocytes spécifiques de l'antigène reconnaissent l'antigène étranger et se multiplient de façon clonale pour induire une réponse immunitaire spécifique.

L'imiquimod stimule l'immunité acquise et en particulier la réponse à médiation cellulaire qui joue un rôle important dans l'immunité antitumorale. L'imiquimod active au moins 4 types de CPA : les cellules dendritiques (CD), les CL, les monocytes et macrophages, et les lymphocytes B.

Comme nous l'avons vu, l'imiquimod stimule la migration des CL vers les ganglions régionaux où elles accroissent la présentation de l'antigène aux lymphocytes T helper [178]. Ainsi, les lymphocytes deviennent activés et induisent la réponse immunitaire. L'imiquimod ne stimule pas directement la prolifération des lymphocytes T mais de façon indirecte en stimulant la production des cytokines de la réponse T helper de type 1 (Th1), en particulier l'IFN- γ et l'IFN- α , par les CD et les monocytes. L'IFN- α induit alors la sous-unité $\beta 2$ du récepteur à l'IL12 (IL-12 $\beta 2$ -R) sur les L_TCD4⁺ Th1 qui peuvent ensuite répondre à l'IL-12 et produire de l'IFN- γ et de l'IL-2. Ces cytokines sont capables d'activer la transformation des L_TCD4⁺ en L_TCD8⁺ cytotoxiques. Ces L_TCD8⁺ cytotoxiques vont alors tuer les cellules tumorales et induire une réponse mémoire. L'imiquimod augmente également de façon significative la libération de la perforine contenue dans les granules des L_T cytotoxiques, ce

qui renforce les mécanismes de défense antitumorale [179]. D'autre part, l'IFN- γ stimule en retour l'activation des CPA, permettant une activation durable du système immunitaire.

D'un autre côté, l'imiquimod inhibe la production des cytokines de la réponse T helper de type 2 (Th2), en particulier l'IL-5, chez la souris et chez l'homme [180]. L'imiquimod semble être une molécule intéressante dans les pathologies où une augmentation de la réponse Th1 est nécessaire (par exemple la dermatite atopique).

Un autre facteur favorisant la destruction des cellules tumorales est la surexpression de *l'intercellular adhesion molecule 1* (ICAM-1) qui permet l'afflux des cellules immunitaires effectrices [181]. L'imiquimod augmente l'expression d'ICAM-1 à la surface des cellules endothéliales dermiques, permettant le recrutement des cellules de la circulation. Il se produit également une augmentation des macrophages dans l'infiltration péri et intra-tumorale.

Enfin, une étude chez la souris a confirmé que l'imiquimod stimule les lymphocytes B, de façon préférentielle les lymphocytes activés, et augmente la production d'immunoglobulines spécifiques de l'antigène [182].

d) Voie de signalisation des récepteurs-adénosine

Indépendamment des TLR, l'imiquimod interfère avec la voie de signalisation des récepteurs- adénosine (RA). La voie de signalisation des RA peut supprimer la transcription des cytokines pro-inflammatoires. En se fixant aux RA, l'imiquimod se comporte comme un antagoniste partiel et entraîne une réduction de l'activité adénylate cyclase [183]. Ce nouveau mécanisme augmente l'activité pro-inflammatoire en supprimant le mécanisme de rétrocontrôle qui limite normalement la réponse inflammatoire. Il se produit alors une majoration de l'inflammation, qui agit de façon synergique avec la voie d'activation dépendante des TLR. Cette synergie peut contribuer à la forte réaction inflammatoire observée cliniquement chez les patients traités [167].

e) Rôle pro-apoptotique

La rémission clinique des lésions tumorales ne s'accompagne pas toujours d'une inflammation. D'autres mécanismes que la stimulation du système immunitaire semblent contribuer à l'effet antitumoral de l'imiquimod [184, 185]. L'imiquimod possède des effets pro-apoptotiques *in vitro* et *in vivo*, à haute concentration. Il est capable d'induire l'apoptose des cellules cancéreuses en contournant les mécanismes développés par les tumeurs pour

résister aux signaux apoptotiques naturels [173, 186]. Il a été montré qu'après traitement par imiquimod topique, les cellules tumorales sont plus sensibles à l'apoptose via une diminution de l'expression de la protéine Bcl-2 (protéine anti-apoptotique). Ainsi, l'imiquimod rend la tumeur plus sensible aux signaux pro-apoptotiques en altérant les programmes de mort ou d'homéostasie cellulaire [167].

L'effet pro-apoptotique de l'imiquimod a été observé à des concentrations d'environ 25 à 50µg/ml, concentrations 5 à 10 fois supérieures à celles requises pour entraîner l'induction des cytokines pro-inflammatoires par les CD, via la voie des TLR. Cependant, cette concentration nécessaire est 3 logs au dessous de celle contenue dans la présentation commerciale d'imiquimod crème à 5%. Il est donc raisonnable de penser que l'effet pro-apoptotique contribue à l'effet antitumoral global de l'imiquimod.

f) Effet anti-angiogénique

L'imiquimod étant également efficace chez des patients immunodéprimés, ceci suggère que l'effet antitumoral de la molécule soit également lié à des phénomènes non immunologiques associés à la progression tumorale, comme l'angiogénèse tumoro-induite.

L'angiogénèse tumorale, qui consiste en la formation de nouveaux vaisseaux au sein de la tumeur, est nécessaire à la progression des tumeurs solides. Cette angiogénèse dépend de facteurs angiogéniques sécrétés par les cellules tumorales mais les lésions tumorales sont également infiltrées par des cellules mononucléées qui produisent des facteurs à la fois angiogéniques et anti-angiogéniques comme l'IFN, l'IL-10 et l'IL-18. Or, l'imiquimod est connu pour être inducteur de cytokines comme l'IFN- γ , le TNF- α et l'IL-12. Toutes ces cytokines inhibent expérimentalement l'angiogénèse et le facteur le plus inhibiteur est l'IFN- γ qui est un médiateur de l'activité anti-angiogénique de l'IL-12 [187, 188]. L'inhibition de l'angiogénèse entraîne la nécrose et l'apoptose des cellules tumorales.

L'effet anti-angiogénique de l'imiquimod semble lié à plusieurs mécanismes. L'imiquimod entraîne l'induction de cytokines qui inhibent l'angiogénèse (IFN, IL-10, IL-12), il augmente la production locale de facteurs inhibiteurs endogènes de l'angiogénèse, il diminue la production locale de facteurs pro-angiogéniques et il favorise l'apoptose des cellules endothéliales [189].

Dans une étude publiée en 2005, les auteurs ont montré une réduction significative de l'angiogénèse dans la peau de souris, après induction de celle-ci par injection sous cutanée de

suspension cellulaire tumorale, après application locale d'imiquimod [190]. L'inhibition de l'angiogénèse, *in vitro*, semble proportionnelle à la concentration d'imiquimod utilisée et à la fréquence d'application. Cet effet anti-angiogénique passe par l'IL-18, produit par les macrophages activés, qui augmente la production d'IFN- γ . D'autre part, la production locale d'IL-18 par l'imiquimod serait importante pour le contrôle des lésions tumorales liées aux PVH car les protéines oncogènes E6 et E7 des PVH à haut risque inhibent la production d'IFN- γ induite par l'IL-18 [191]. De plus, l'oncoprotéine E6 est capable de se lier directement à l'IL-18 pour en diminuer l'expression [192]. La stimulation de la production locale d'IL-18 par l'imiquimod peut donc inverser la régulation négative induite par les protéines oncogènes virales. Il en résulte alors un effet protecteur contre l'infection virale et une inhibition de l'angiogénèse tumorale.

Ainsi, en plus de son activité pro-inflammatoire, l'imiquimod possède un effet inhibiteur sur l'angiogénèse tumorale, qui dépend de l'induction de plusieurs cytokines anti-angiogéniques dont l'IL-18, qui favorise la production d'IFN- γ , l'inhibiteur le plus important de l'angiogénèse. Cet effet est important, à la fois pour les lésions tumorales, bénignes ou malignes, induites par les PVH, et pour les lésions tumorales solides angiogéno-dépendantes.

Figure 7 : Principales voies d'action de l'imiquimod.

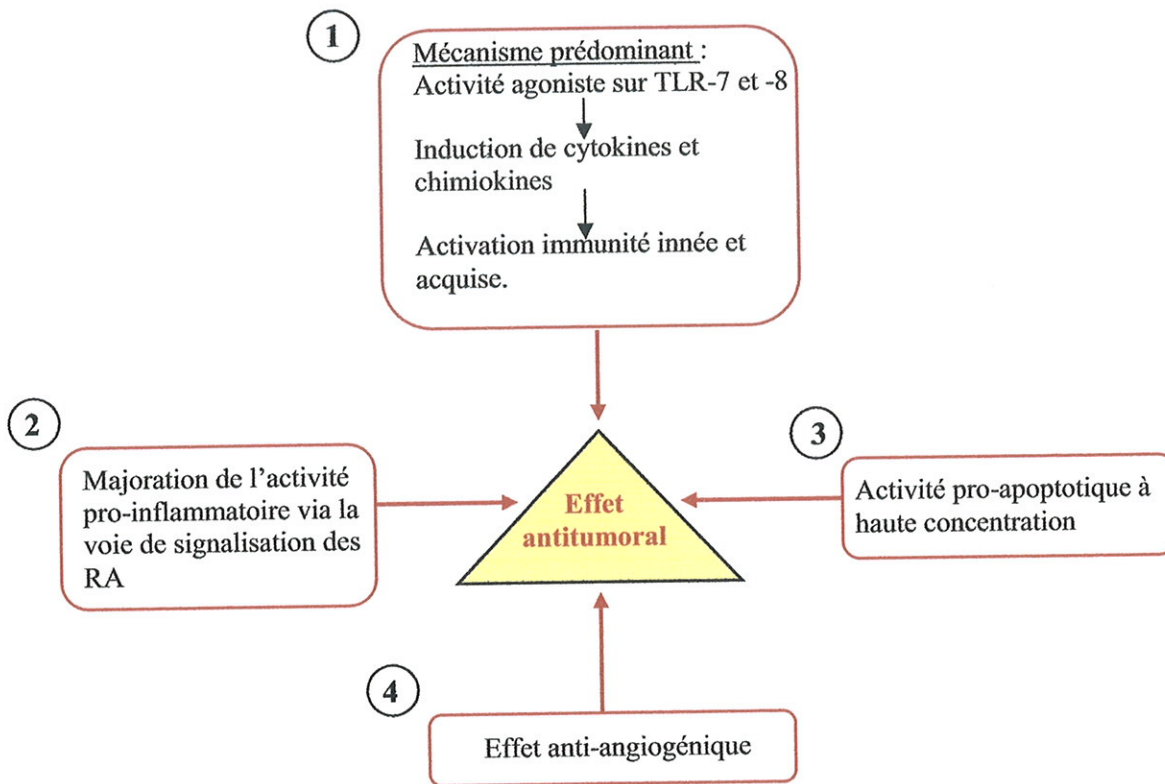


Figure 8 : Mécanisme d'action de l'imiquimod : modulation de la réponse immunitaire innée et acquise [181].

L'imiquimod agit via l'activation de la voie TLR-7-MyD88 qui entraîne la stimulation et la libération de cytokines (IFN- α , TNF- α , IL-6, IL-12) par les CPA activées (CL, CD, monocytes/macrophages et lymphocytes B). Ces cytokines vont particulièrement stimuler la voie Th 1 ce qui va entraîner la production d'IFN- γ et d'IL-2 par les lymphocytes T helper CD4.

L'IFN- γ et l'IL-2 activent la transformation des lymphocytes T CD4 en lymphocytes T CD8 cytotoxiques qui vont pouvoir détruire les cellules infectées et/ou les cellules tumorales via la lyse ou l'apoptose. Ceci aboutit à une immunité mémoire.

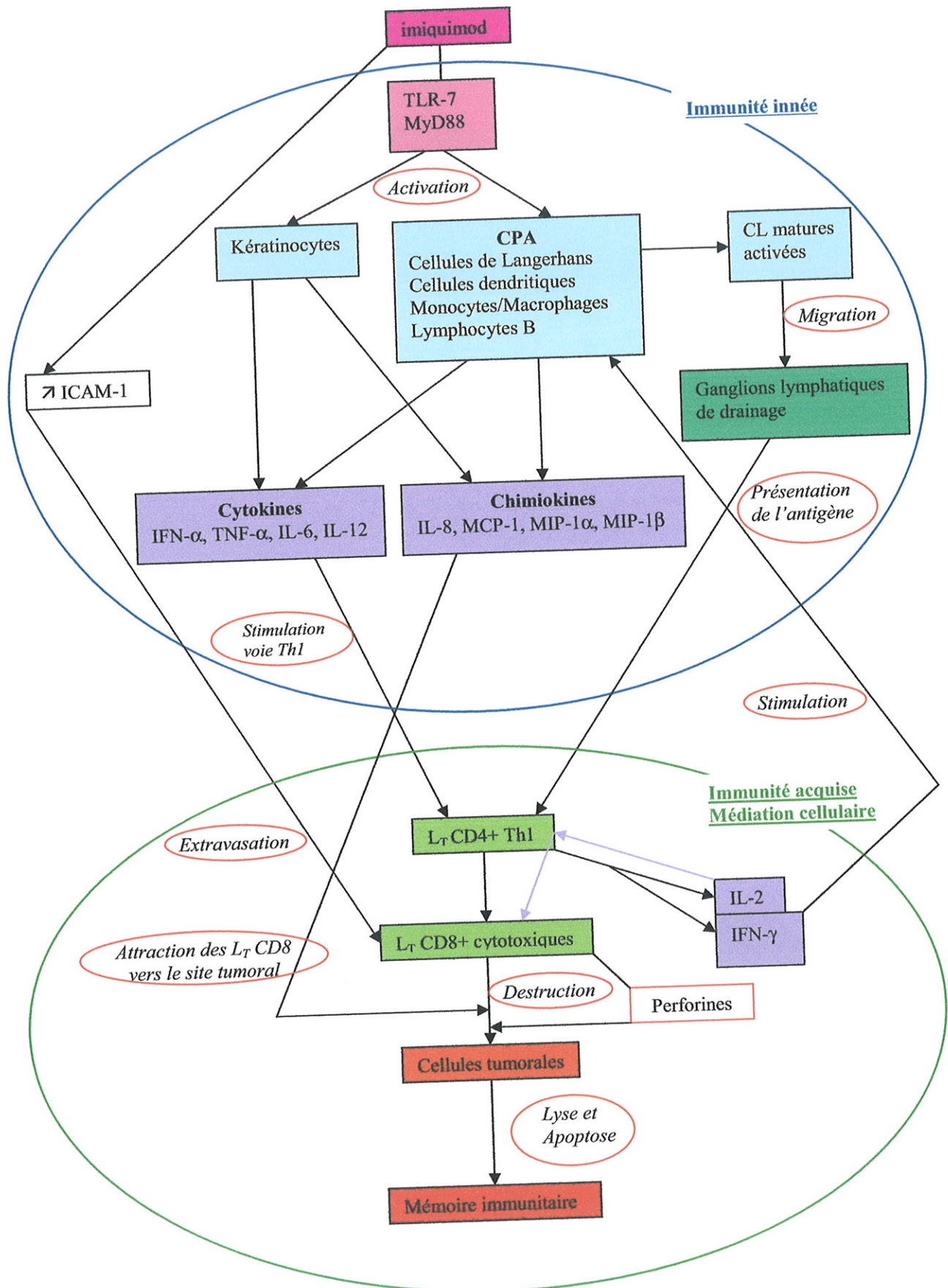
L'IFN- γ stimule l'activation des CPA, ce qui maintient le cycle actif.

L'imiquimod stimule également la production d'IFN- α , d'IL-6 et d'IL-8 par les kératinocytes. Les CPA activées induisent des chimiokines comme l'IL-8, la MCP-1 α , les MIP-1 α et MIP-1 β . Ces chimiokines attirent les lymphocytes T CD8 cytotoxiques à leur site de production, donc au niveau de la lésion. Les lymphocytes T cytotoxiques participent ainsi à l'élimination des cellules infectées et/ou tumorales.

L'imiquimod favorise la migration des CL vers les ganglions lymphatiques de drainage ce qui accroît la présentation de l'antigène aux lymphocytes T helper CD4. Ainsi, ces lymphocytes T deviennent activés et induisent l'immunité à médiation cellulaire.

Les molécules d'adhésion endothéliales (ICAM-1) sont surexprimées ce qui permet un afflux de lymphocytes T CD8 activés. Cette interaction permet la localisation de ces lymphocytes au site de la lésion.

Enfin, l'imiquimod accroît la production de perforine, par les lymphocytes T CD8, qui sont des enzymes jouant un rôle clé dans la destruction des cellules infectées et/ou tumorales.



7. Indications thérapeutiques

a) Indications validées

L'imiquimod topique à 5% a actuellement l'AMM dans trois indications :

◆ *Verrues génitales et péri-anales externes (condylomes acuminés) de l'adulte*

Les condylomes sont considérés comme une des plus fréquentes des MST. Ils sont dus aux PVH et sont principalement associés à des PVH à faible potentiel oncogène (6, 11). L'application locale d'imiquimod augmente la production locale de cytokines et réduit la charge virale des PVH chez les patients porteurs de condylomes. L'imiquimod améliore la réponse immunitaire dirigée contre le virus [193].

La posologie optimale retenue est d'une application 3 fois par semaine (jours non consécutifs) pendant un maximum de 16 semaines [181]. Des applications plus fréquentes n'entraînent pas de gain en termes de taux de guérison mais augmentent l'incidence des effets secondaires. Plusieurs études (études comparatives contre placebo et études de phase II) et des cas rapportés ont montré l'efficacité de l'imiquimod dans cette indication, avec des taux de guérison de 35 à 61,8% en fonction des études, chez l'immunocompétent [194-197] (**annexe 2**). Le traitement a également été évalué chez l'immunodéprimé avec des résultats satisfaisants [198-200]. Ces taux de guérison sont comparables à ceux obtenus avec d'autres traitements topiques comme la podophylline, la cryothérapie ou l'acide trichloracétique. Cependant, les taux de rechute sont inférieurs avec l'imiquimod qu'avec les traitements classiques. Le traitement est généralement bien toléré avec 33 à 80% des patients présentant un érythème local durant le traitement [169].

◆ *Carcinomes basocellulaires superficiels de l'adulte*

Les CBC sont les tumeurs cutanées les plus fréquentes dont 2 variétés se distinguent, les formes nodulaires et superficielles. Les CBC superficiels sont plus souvent observés sur le tronc et les membres et surviennent plus précocement que les formes nodulaires [201]. L'AMM est retenue dans le traitement des formes superficielles de moins de 2 cm de diamètre, prouvées histologiquement. L'imiquimod doit être appliqué 5 fois par semaine pendant 6 semaines. Plusieurs études (études comparatives contre placebo, études de phase II

et III) rapportent l'efficacité de l'imiquimod dans cette indication [202-204] (**annexe 3**). Quelques cas rapportés montrent également l'efficacité du traitement en cas de CBC superficiels multiples [205-207].

◆ *Kératoses actiniques*

Les KA sont des lésions précancéreuses localisées sur des régions photo-exposées telles que la face, la lèvre inférieure, le cou, les bras et les mains. Une faible proportion de ces lésions peut évoluer vers un cancer invasif (0,25 à 20% par an) [208, 209]. Plusieurs études comparatives contre placebo ont montré l'efficacité de l'imiquimod dans la prise en charge des KA (**annexe 4**). L'AMM est retenue dans le traitement des KA cliniquement typiques, non hypertrophiques, non hyperkératosiques du visage ou du cuir chevelu, chez l'adulte immunocompétent, lorsque la taille ou le nombre des lésions limite l'efficacité et/ou la tolérance de la cryothérapie, et si les autres traitements topiques sont contre-indiqués ou moins appropriés. Cependant, le produit n'est actuellement pas remboursé par la sécurité sociale dans cette indication. L'imiquimod doit être appliqué 3 fois par semaine pendant 4 à 8 semaines. Une méta-analyse publiée en 2005 montre que l'imiquimod est efficace dans le traitement des KA du visage et du cuir chevelu et suggère qu'il serait plus efficace que le 5-FU [210]. Ce traitement permet également de dépister et de traiter les lésions infra-cliniques [181].

b) Autres utilisations, hors AMM

L'utilisation de l'imiquimod a également été étudiée dans d'autres indications, environ une quarantaine, avec des résultats encourageants dans certains essais cliniques et seulement quelques cas rapportés anecdotiques dans d'autres pathologies [211, 212].

◆ *Lésions tumorales ou apparentées*

▪ Maladie de Bowen

Quelques études et plusieurs cas rapportés ont montré l'efficacité de l'imiquimod dans la prise en charge de la MB, utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres traitements [213, 214]. Les résultats publiés dans la première étude de phase II étaient très intéressants avec un

taux de guérison histologique de 93% [215]. Dans les cas rapportés, l'efficacité est proche de 100% à l'issue d'un cycle de traitement [181]. Cependant, le schéma thérapeutique est mal défini et très variable d'une publication à une autre (**annexe 5**).

L'efficacité de l'imiquimod dans la MB a été également rapportée chez les transplantés [102, 216].

- CBC nodulaires ou de grande taille

Plusieurs études, dont une étude comparative de phase II contre placebo, rapportent l'efficacité de l'imiquimod dans le traitement des CBC nodulaires. Cependant, les taux de guérison observés ne sont pas aussi intéressants que dans le traitement des CBC superficiels (taux de réponse maximum observé dans l'étude de phase II de 76%) [217-221]. Les tumeurs nodulaires sont plus denses et s'étendent plus profondément dans le derme que les lésions superficielles. Ceci diminue la pénétration de l'imiquimod au sein de la tumeur. Il semble que le taux de réponse augmente avec la fréquence d'application de l'imiquimod. Il apparaît que le schéma thérapeutique d'une application par jour pendant 6 à 12 semaines soit le plus intéressant sur le plan efficacité-tolérance, avec une préférence pour un traitement de 6 semaines (meilleure tolérance, moins d'effets secondaires).

Un cas a rapporté l'efficacité de l'imiquimod dans le traitement d'un CBC superficiel de grande taille (5 x 6 cm) [222].

- Mélanome de Dubreuilh

Le mélanome de Dubreuilh est une forme *in situ* de mélanome qui peut évoluer vers un mélanome invasif. Les lésions sont le plus souvent situées sur des zones photo-exposées (visage et cou) chez les sujets d'âge moyen ou plus âgés. Le traitement de référence est la chirurgie mais l'imiquimod apparaît être une alternative thérapeutique intéressante chez les patients pour lesquels l'intervention chirurgicale n'est pas réalisable.

Plusieurs études prospectives non comparatives et cas rapportés ont montré des taux de guérison intéressants (67 à 100%) après traitement par imiquimod, aussi bien après un schéma long (une application par semaine pendant 3 mois) qu'après un schéma court (une application 3 fois par semaine pendant 6 semaines) [168, 181, 223]. L'imiquimod semble donc être une bonne alternative à la chirurgie dans cette indication.

- Néoplasies vulvaires intra-épithéliales (VIN) et papulose bowénoïde

L'imiquimod semble être une option thérapeutique efficace dans la prise en charge des VIN [181]. Dans la majorité des études, l'imiquimod est appliqué 3 fois par semaine jusqu'à 16 semaines maximum avec de bons résultats cliniques et histologiques. Cependant, les effets secondaires sont fréquents et des études complémentaires sont nécessaires.

Trois cas rapportés font également état de l'efficacité de l'imiquimod dans la prise en charge de la PB [224-226].

- Mélanome métastatique

L'imiquimod topique a été utilisé dans le traitement des métastases cutanées de mélanome avec une bonne efficacité (plus de 90% de régression des métastases cutanées) et une tolérance correcte. Cependant, il ne s'agit pour le moment que de cas rapportés et les schémas thérapeutiques utilisés sont très variables, avec dans plusieurs cas une application sous occlusif [181, 211, 227]. L'imiquimod pourrait être une nouvelle alternative thérapeutique non invasive dans la prise en charge des métastases cutanées de mélanome. Cependant, d'autres études sont nécessaires afin de déterminer la place de l'imiquimod en tant que traitement adjuvant du mélanome.

- Maladie de Paget extra-mammaire

La maladie de Paget extra-mammaire est une lésion tumorale intra-épidermique localisée dans les régions génitales, ano-rectales, inguinales ou axillaires. Quatre publications montrent une guérison complète, clinique et histologique, de lésions traitées par imiquimod topique, 1 jour sur 2 pendant 5 à 12 semaines [181, 211, 228-231]. Ces données portent sur des cas cliniques isolés et des études randomisées sont nécessaires afin de déterminer la place de l'imiquimod dans le traitement de cette pathologie.

- Lymphome cutané T

Quelques cas de lymphome cutané T ont également été traités par imiquimod topique avec des résultats encourageants [211]. Une étude comparative contre placebo portant sur 4 patients rapportait une évolution favorable de la taille des lésions par rapport au placebo

[232]. Un cas rapportait une guérison complète avec disparition des lésions après un traitement de 4 mois par imiquimod, sans récurrence à 10 mois de suivi [233].

- Autres

L'efficacité de l'imiquimod a également été rapportée de façon anecdotique dans quelques autres pathologies :

- ♣ Chéilite actinique [234],
- ♣ Stuccokératose [235],
- ♣ Porokératose de Mibelli [236, 237],
- ♣ Kérato-acanthome [238].

- ◆ **Lésions infectieuses**

- Infections à PVH génitales et extra-génitales

Les infections à PVH ont plusieurs présentations cliniques, incluant les verrues plantaires et génitales. L'imiquimod a une activité antivirale indirecte sur les condylomes liés aux PVH mais cette activité n'est pas spécifique des PVH associés aux condylomes génitaux. Ainsi, l'imiquimod semble également efficace sur les verrues non génitales liées à d'autres types de PVH, comme cela a été démontré dans quelques études et cas rapportés [239-242]. Des études ont également été réalisées sur d'autres lésions dues aux PVH, et chez l'immunodéprimé [243, 244]. Toutes ces études montrent l'efficacité de l'imiquimod dans le traitement des verrues non génitales, cependant, le schéma thérapeutique n'est pas défini et des données supplémentaires sont nécessaires. L'imiquimod a également montré son efficacité en traitement adjuvant des traitements classiques [169].

- Herpès génital à HSV-2

L'herpès génital est une infection virale sexuellement transmissible et l'imiquimod semble être une alternative thérapeutique dans la prise en charge des infections à HSV, en particulier dans les cas résistants [245-247]. L'imiquimod réduit la réplication virale au niveau génital et diminue les récurrences herpétiques génitales [248].

▪ Molluscum Contagiosum

Les molluscum contagiosum sont causés par des virus à ADN double brin de la famille des *Poxviridae*. Ils sont le plus souvent observés chez les jeunes enfants et certains patients immunodéprimés. L'imiquimod n'a pas l'indication dans le traitement des molluscum contagiosum, cependant, des lésions ont été traitées efficacement par l'imiquimod chez les enfants et les adultes, y compris les patients infectés par le VIH [181, 249-252].

Des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer l'efficacité et le schéma posologique optimal pour que l'imiquimod puisse faire partie de l'arsenal thérapeutique des molluscum contagiosum.

◆ *Autres dermatoses*

▪ Cicatrices chéloïdes

L'efficacité de l'imiquimod a été évaluée en tant que traitement adjuvant après la chirurgie, avec de bons résultats. Ce traitement semble être efficace sur le taux de récurrence des lésions après exérèse chirurgicale. Les applications sont bien tolérées avec peu d'effets secondaires [253, 254]. Cependant, à ce jour, l'imiquimod semble avoir un intérêt en complément d'un autre traitement (chirurgical ou médical) mais il n'a pas été démontré d'efficacité de l'imiquimod utilisé seul sur des lésions non préalablement traitées.

▪ Leishmaniose cutanée

L'imiquimod est capable d'induire, *in vitro* et *in vivo*, une activité leishmanicide [181]. Cependant, l'effet de l'imiquimod semble être de courte durée (4 semaines) et le traitement doit donc être utilisé en tant qu'adjuvant aux thérapeutiques classiques. Il existe probablement un effet synergique entre l'imiquimod et les dérivés de l'antimoine [211, 255].

D'autres dermatoses ont été traitées de façon ponctuelle par l'imiquimod dont :

- ♣ le granulome annulaire [256],
- ♣ l'hémangiome infantile [257],
- ♣ les morphées localisées [258].

8. Modalités d'utilisation

Le traitement ne doit pas être appliqué sur une plaie, après une chirurgie récente ou sur une peau eczématisée [181].

La crème à 5% d'imiquimod doit être appliquée en couche mince sur la lésion, en massant jusqu'à pénétration complète, et le surplus doit être éliminé. La crème doit être appliquée avant l'heure normale du coucher, sur peau préalablement nettoyée, et doit être laissée en place pendant 6 à 10 heures. Ensuite, la crème doit être enlevée à l'eau et au savon doux. Le produit ne doit pas être appliqué sous occlusion du fait d'une majoration du risque d'irritation cutanée [169].

Un sachet à usage unique suffit à recouvrir une zone de 20 cm².

Les sachets doivent être utilisés une seule fois et l'excédent de crème doit être jeté.

Un lavage des mains est nécessaire avant et après l'application de la crème.

9. Effets Indésirables

Les effets indésirables rapportés pour les trois indications thérapeutiques validées de l'imiquimod topique à 5% (verrues génitales externes, CBC superficiels et KA) sont résumés en **annexe 6**. Les réactions les plus fréquentes sont les réactions cutanées locales au site d'application et les réactions cutanées à distance.

Nous ne rapportons ici que les effets indésirables fréquemment observés dans les essais contrôlés versus placebo.

a) Effets indésirables locaux

Dans les différentes études réalisées, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées et jugées probablement et possiblement imputables au traitement sont des réactions locales au site d'application de la crème à 5% d'imiquimod (dans 22 à 34% des cas suivant l'indication et le schéma thérapeutique). La sévérité des réactions cutanées locales augmente de façon dose-dépendante. Les effets secondaires sont maximums pendant le traitement et diminuent ensuite. Tous disparaissent après le traitement, en dehors de l'érythème qui peut persister plus longtemps. Bien que certaines réactions locales puissent être intenses, en particulier un érythème, des croûtes et des ulcérations sévères, le résultat esthétique obtenu après arrêt du traitement est tout à fait satisfaisant [259].

Les réactions au site d'administration considérées comme très fréquentes (> 10%) ou fréquentes (1 à 10%) sont les suivantes :

- | | | |
|----------------------------|------------------------|-----------|
| ♣ prurit | ♣ douleur | ♣ brûlure |
| ♣ irritation | ♣ érythème | ♣ érosion |
| ♣ saignement | ♣ formation de croûtes | ♣ papules |
| ♣ paresthésies | ♣ éruption | ♣ oedèmes |
| ♣ excoriation/desquamation | | |

En général, l'érythème observé au site d'application est le témoin de la réaction inflammatoire locale qui accompagne la disparition des lésions épithéliales. Des cas d'hypopigmentation et d'hyperpigmentation localisées ont été décrits après utilisation de la crème à l'imiquimod et plusieurs cas de vitiligo ont été rapportés après utilisation d'imiquimod topique [260-262]. Les données de suivi suggèrent que ces dyschromies cutanées pourraient être définitives chez certains patients.

Des réactions cutanées à distance, essentiellement un érythème et parfois des saignements, un prurit ou des douleurs, ont également été rapportés [169].

L'imiquimod n'entraîne pas de photosensibilisation [168, 172].

b) Effets indésirables systémiques

Quelques effets indésirables systémiques ont été rapportés, d'intensité faible à modérée, surtout en cas d'application quotidienne [239, 263]. Aucun effet systémique n'a été jugé comme très fréquent. Les troubles généraux considérés comme fréquents au cours du traitement par imiquimod topique à 5% sont les suivants :

- | | | |
|---------------------|---------------------------|--------------|
| ♣ infection cutanée | ♣ céphalées | ♣ nausées |
| ♣ myalgies | ♣ arthralgies | ♣ lombalgies |
| ♣ asthénie | ♣ syndrome pseudo-grippal | ♣ fièvre |

Rarement, des cas d'exacerbation de dermatoses ou de pathologies inflammatoires sous-jacentes (psoriasis, eczéma, spondylarthrite ankylosante) ont été décrits [168]. Ainsi, l'imiquimod topique doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une maladie auto-immune ou présentant une affection cutanée inflammatoire.

III/ ETUDE CLINIQUE
PREAMBULE

La MB est un carcinome épidermoïde *in situ* pouvant survenir à tout âge mais qui touche essentiellement les patients au delà de la sixième décennie. Elle peut se développer sur l'ensemble du revêtement cutané, y compris les muqueuses, et toucher des zones fonctionnelles, affichantes (visage) ou à faible potentiel de cicatrisation (membres inférieurs). Plusieurs facteurs de risque ont été décrits comme l'exposition aux UV ou à l'arsenic, l'immunodépression, et un rôle particulier est accordé aux PVH. En effet, les PVH semblent être impliqués dans la carcinogénèse cutanée et plusieurs cas d'association de PVH à des MB ont été décrits. La MB évolue lentement mais en l'absence de traitement, elle peut évoluer vers un carcinome épidermoïde invasif, avec un risque estimé de 3 à 20%. Il est donc important de pouvoir proposer une solution thérapeutique à l'ensemble des patients afin d'éviter la progression vers une forme plus invasive.

Le traitement de référence reste l'exérèse chirurgicale qui permet un contrôle histologique complet de la lésion. Cependant, les patients sont souvent âgés et présentent parfois des contre-indications à la chirurgie. D'autre part, en cas de lésions de grande taille ou de lésions situées sur des zones anatomiques fonctionnelles ou à faible potentiel de cicatrisation, la réalisation d'une chirurgie peut être difficile, avec une cicatrisation lente et un résultat esthétique disgracieux. Pour l'ensemble de ces patients, il est intéressant de pouvoir proposer des alternatives thérapeutiques peu agressives, avec de bons résultats à la fois carcinologiques et esthétiques. L'imiquimod crème à 5% (ALDARA™) est un immunomodulateur topique utilisé dans le traitement de tumeurs cutanées superficielles (CBC superficiels) et dans le traitement de lésions associées aux PVH comme les condylomes anogénitaux, avec des résultats encourageants. Il s'agit d'un traitement simple et facilement réalisable qui donne des résultats esthétiques satisfaisants. Au vu de ses propriétés à la fois antitumorales et antivirales, il semble tout à fait intéressant de pouvoir utiliser ce traitement dans la MB, en particulier lorsque la chirurgie se révèle difficilement réalisable.

Depuis le 1^{er} janvier 1998, une étude prospective monocentrique est menée au CHU de Limoges afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'imiquimod topique à 5% (ALDARA™) dans la prise en charge des MB de grande taille. Cette étude a également pour but de mieux préciser l'intérêt du traitement dans cette indication et de le comparer aux alternatives thérapeutiques non invasives déjà disponibles.

IV/ ETUDE CLINIQUE
PATIENTS ET METHODE

A. Type et objectifs de l'étude

1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude : Prospective

Ouverte

Monocentrique

Cette étude est actuellement menée au Centre Hospitalier Universitaire de Limoges depuis le 1^{er} janvier 1998.

2. Objectifs de l'étude

a) Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer le taux de réponse complète (RC) clinique et histologique un mois après la fin du traitement (M1) par imiquimod topique à 5% (ALDARA[™]), dans le traitement des MB de grande taille ($\geq 3 \text{ cm}^2$).

b) Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont les suivants :

- ♣ Déterminer le taux de réponse partielle (RP) à M1
- ♣ Déterminer le taux d'échec du traitement à M1
- ♣ Déterminer le taux de rechute à 12 et 24 mois
- ♣ Evaluer la tolérance du traitement
- ♣ Evaluer la satisfaction des patients par rapport au traitement

B. Critères de jugement et d'évaluation

1. Critère principal

Le critère de jugement principal est le nombre de lésions en RC clinique et histologique à M1. La RC clinique est définie par la disparition totale de la lésion cutanée, et la RC histologique

est définie par la disparition des anomalies histologiques sur la biopsie de contrôle réalisée à M1.

2. Critères secondaires

Les critères de jugement secondaires sont les suivants :

- ♣ Nombre de lésions en RP à M1

La RP est définie par la diminution de la taille de la lésion d'au moins 50%.

- ♣ Nombre de lésions en échec à M1

L'échec du traitement est défini par la persistance de plus de 50% de la lésion par rapport à la taille initiale.

- ♣ Pourcentage de lésions en rechute à M12 et M24
- ♣ Fréquence, type et sévérité des effets indésirables
- ♣ Degré de satisfaction des patients

C. Population de l'étude

1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- ♣ Patient âgé de 18 ans ou plus
- ♣ Présence d'une ou plusieurs MB mesurant au moins 3cm², quelque soit la localisation

La taille de la lésion est évaluée en multipliant les deux plus grandes dimensions de la lésion dans deux plans perpendiculaires.

- ♣ MB non traitée antérieurement
- ♣ Compréhension suffisante pour comprendre les contraintes de l'étude

2. Critères de non inclusion

Ne peuvent pas participer à l'étude les patients présentant au moins une des caractéristiques suivantes :

- ♣ Âge inférieur à 18 ans
- ♣ Femme en période d'activité génitale
- ♣ Antécédent de transplantation d'organe
- ♣ Patient immunodéprimé
- ♣ Patient atteint d'une génodermatose (xéoderma pigmentosum ...)
- ♣ Patient atteint d'une pathologie dysimmunitaire (lupus, sclérodermie ...)
- ♣ Démence

D. Méthodologie de l'étude

1. Données recueillies

Les données recueillies au cours de l'étude sont les suivantes :

- ♣ Caractéristiques épidémiologiques : âge et sexe des patients
- ♣ Caractéristiques cliniques : nombre, taille et localisation des lésions
- ♣ Caractéristiques histologiques : résultats des comptes-rendus histologiques pré et post thérapeutiques
- ♣ Caractéristiques thérapeutiques : durée totale de traitement, nombre de sachets d'imiquimod utilisés par lésion, durée d'interruption de traitement si nécessaire, type et sévérité des effets indésirables, satisfaction globale du patient (patient satisfait, moyennement satisfait ou non satisfait)
- ♣ Données évolutives : durée de suivi, présence ou non d'une récurrence et délai d'apparition

2. Déroulement de l'étude (Figure 9)

a) Visite de pré-inclusion

Tout d'abord, les patients pour lesquels une MB est suspectée cliniquement sont vus lors d'une visite de pré-inclusion. Au cours de cette consultation, les données cliniques et épidémiologiques sont recueillies (âge, sexe, antécédents, traitements en cours, nombre de lésions, taille et localisation).

Les critères d'inclusion et de non inclusion sont vérifiés et les lésions sont repérées à l'aide d'un schéma, après que leur taille ait été soigneusement rapportée. Un examen histologique est réalisé sur chaque lésion incluable afin d'obtenir une confirmation histologique. Enfin, des photographies des lésions sont réalisées.

b) Visite d'inclusion

Lors de la visite d'inclusion, les lésions pour lesquelles l'examen histologique confirme le diagnostic de MB sont incluses dans le protocole. Un enregistrement photographique de chaque lésion est réalisé.

Le protocole thérapeutique est clairement exposé au patient, qui remet son consentement pour l'étude, et les effets indésirables potentiels lui sont expliqués.

Le cahier de protocole des patients est disponible en **annexe 7**.

c) Période de traitement

◆ *Modalités du traitement*

Le protocole thérapeutique retenu est le suivant : **une application d'un sachet de 250 mg d'ALDARA™ sur la lésion, le soir au coucher, cinq jours par semaine, soit du lundi au vendredi inclus, pendant 8 semaines.**

La crème doit être appliquée en couche mince, en massant jusqu'à pénétration complète, et recouvrir la totalité de la lésion. L'excédent de crème doit être jeté et un nouveau sachet doit être utilisé à chaque application. Les patients ne doivent pas utiliser de pansement occlusif la nuit et doivent nettoyer la lésion afin d'ôter l'excédent de crème le matin suivant l'application. En aucun cas le produit ne doit rester en contact avec la peau plus de 10 heures d'affilée.

◆ *Suivi au cours du traitement*

Au cours du traitement, les patients sont revus toutes les 4 semaines, soit à la quatrième semaine (S4), ce qui correspond à la moitié du traitement, et à la huitième semaine (S8), ce qui correspond à la fin du traitement.

Lors de ces visites, l'observance est contrôlée avec notamment le compte des sachets utilisés qui doivent être rapportés par le patient. La tolérance du traitement est évaluée avec la recherche d'une réaction cutanée locale (érythème, ulcérations, érosions, croûte, dyschromie) ou d'une réaction cutanée à distance et d'effets secondaires généraux (hyperthermie, frissons, syndrome pseudo-grippal). La sévérité des effets secondaires est évaluée selon les critères suivants : légers, modérés ou intenses. En cas de réaction cutanée intense, le traitement est arrêté temporairement, sans dépasser 15 jours. Si au terme de ces 15 jours l'état local n'est pas satisfaisant, le traitement est alors arrêté définitivement et une autre alternative thérapeutique est envisagée. En cas de mauvaise tolérance du traitement, l'ALDARA™ peut être appliqué un jour sur deux, sans dépasser une période totale de traitement de 16 semaines. Une surveillance photographique des lésions incluses dans le protocole est réalisée à chaque visite.

d) Suivi après le traitement

Après la période de traitement, les patients sont revus un mois (M1) après l'arrêt du traitement, puis à six (M6), douze (M12) et vingt-quatre mois (M24).

◆ *Visite à M1*

A M1, soit 4 semaines après la fin du traitement, un examen histologique de contrôle est réalisé sur chaque lésion afin de déterminer la réponse histologique, et une évaluation clinique permet de déterminer la réponse clinique (complète, partielle ou nulle). En cas de persistance d'une lésion clinique, la taille est évaluée afin de déterminer si la réponse est partielle ou si la lésion est en échec thérapeutique. A l'issue de cette visite, si l'examen histologique est négatif (disparition des lésions caractéristiques de la MB et absence d'autre anomalie histologique), le suivi est poursuivi. Si l'examen est positif (persistance d'anomalies évocatrices de MB ou apparition de lésions invasives), le patient sort de l'étude et une autre alternative thérapeutique lui est proposée.

Une surveillance photographique est réalisée, et la satisfaction globale du patient est évaluée.

◆ *Visites à M6, M12 et M24*

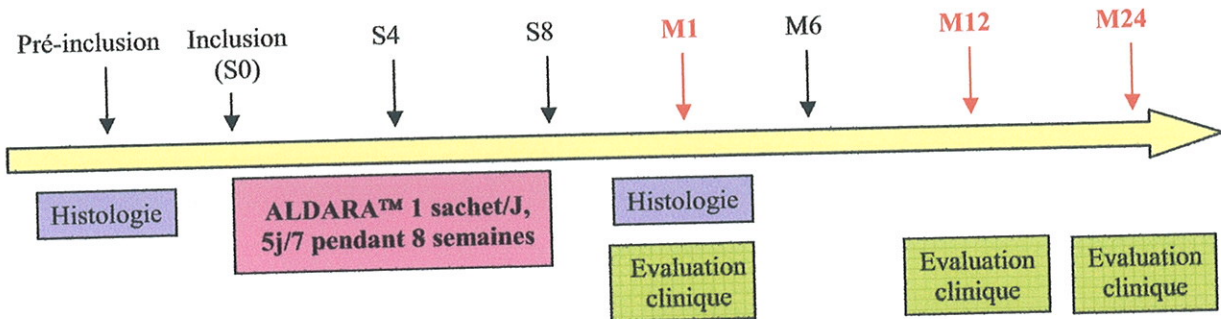
Les visites ultérieures sont destinées à dépister les récurrences et à déterminer leur type. La cicatrisation est évaluée ainsi que le rendu esthétique post-thérapeutique. Les éventuelles séquelles locales, pigmentaires ou autres, sont colligées.

3. Analyse statistique

Il s'agit d'une étude prospective ouverte, non comparative.

Pour les variables quantitatives, un calcul des effectifs et des moyennes a été réalisé. Pour les variables qualitatives, le calcul des fréquences a été utilisé.

Figure 9 : Schéma du déroulement de l'étude.



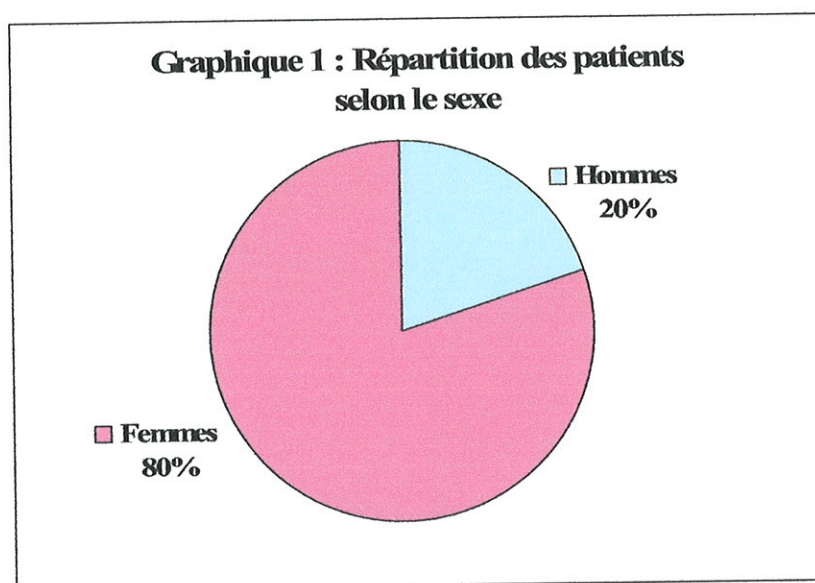
| | Pré-inclusion | Inclusion S0 | S4 | S8 | M1 | M6 | M12 | M24 |
|------------------------------------|---------------|--------------|----|----|----|----|-----|-----|
| Critères inclusion / non inclusion | X | | | | | | | |
| Consentement | | X | | | | | | |
| Traitement | | X | X | X | | | | |
| Effets indésirables | | | X | X | X | X | X | X |
| Observance | | | X | X | | | | |
| Evaluation clinique | | | | | X | X | X | X |
| Satisfaction | | | | | X | | | X |
| Histologie | X | | | | X | | | |
| Photographie | X | X | X | X | X | X | X | X |

V/ ETUDE CLINIQUE
RESULTATS

A. Données épidémiologiques

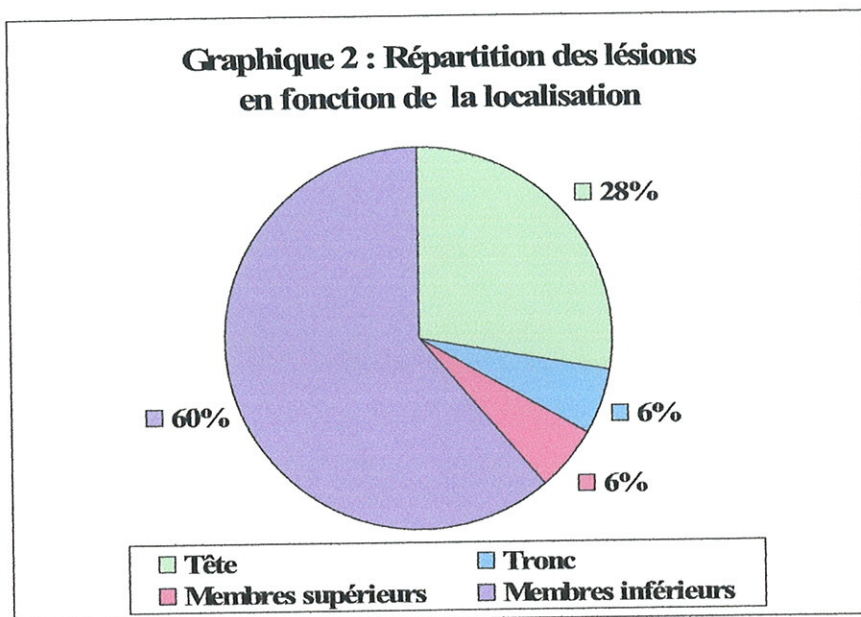
1. Caractéristiques des patients

Actuellement, 15 patients, présentant 18 MB, ont été inclus dans cette étude. Il s'agissait de 3 hommes et 12 femmes avec un âge moyen de 82 ans, et des extrêmes allant de 66 à 96 ans. Douze patients présentaient une seule lésion supérieure ou égale à 3 cm², 3 patients en présentaient 2 et aucun patient ne présentait plus de 2 lésions mesurant plus de 3 cm².



2. Caractéristiques des lésions de MB

Parmi les 18 lésions incluses dans l'étude, 11 étaient localisées sur les membres inférieurs, 5 sur la tête et le scalp, 1 sur les membres supérieurs et 1 sur le tronc. Aucun patient ne présentait de lésion située sur les muqueuses. La surface moyenne des lésions était de 5,9 cm², avec des lésions mesurant entre 3 et 11,2 cm².

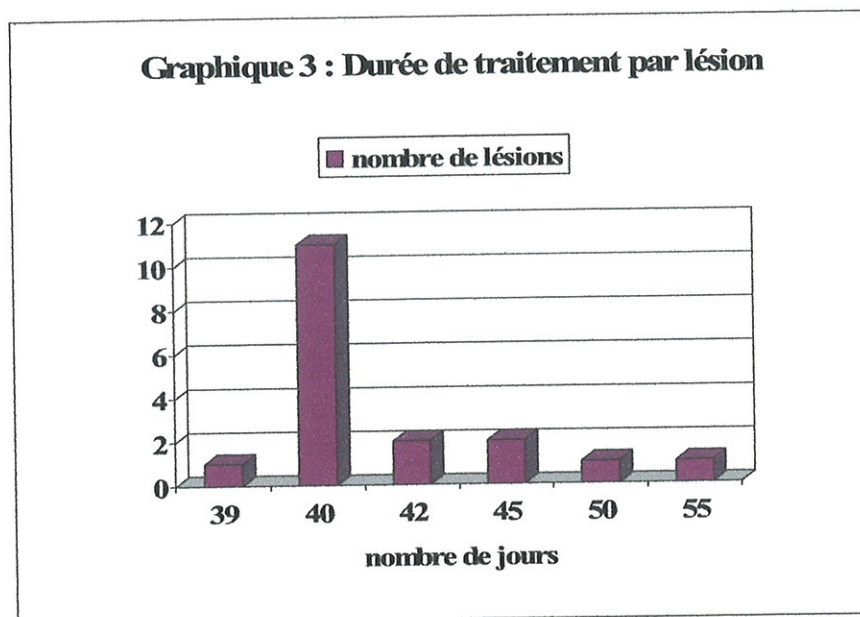


B. Données thérapeutiques

Tous les patients inclus dans l'étude avaient achevé le cycle de traitement, et toutes les lésions avaient été traitées. Cependant, le protocole n'avait pas toujours été rigoureusement suivi, soit pour des raisons de tolérance, soit pour d'autres raisons (mauvaise observance, mauvaise compréhension du protocole).

1. Durée moyenne de traitement

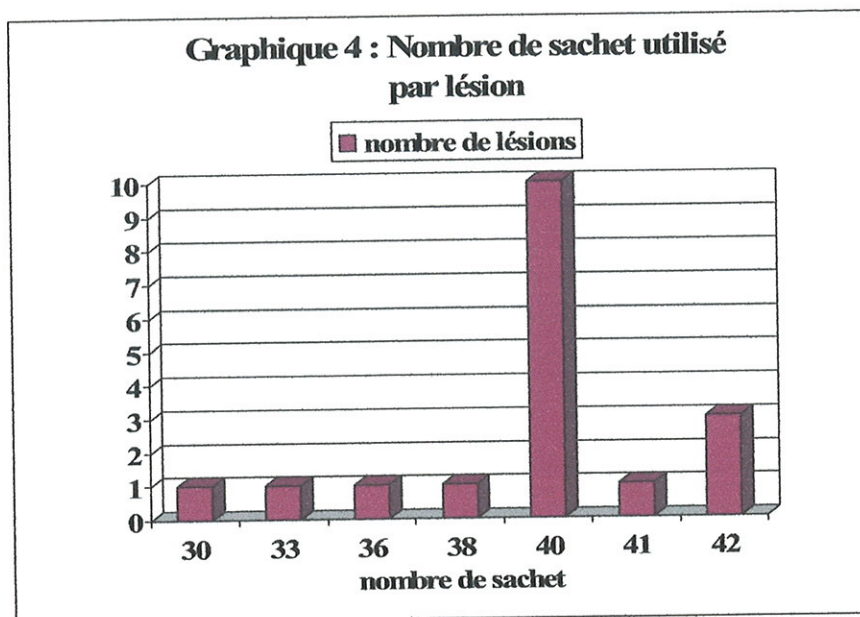
La durée de traitement était définie par le nombre de jours pendant lesquels le traitement pouvait être appliqué (soit 5 jours par semaine), entre l'inclusion dans le protocole et la fin du traitement. Elle était théoriquement de 8 semaines soit 40 jours. En cas d'arrêt provisoire du traitement ou d'application de la crème 1 jour sur 2, cette durée de traitement était augmentée. En cas d'arrêt définitif précoce, elle était réduite. Dans tous les cas, cette durée ne dépassait pas 16 semaines, soit 80 jours.



2. Nombre de sachets d'ALDARA™ utilisés

Le nombre de sachets utilisés reflétait le nombre de jours où le produit avait réellement été appliqué, au sein de la période de traitement. En théorie, 40 sachets devaient être appliqués par lésion durant la période de traitement (5 sachets/semaine pendant 8 semaines). Cependant, certaines lésions ont reçu moins et d'autres plus d'applications d'imiquimod, pour des raisons de tolérance ou d'observance.

Par contre, il n'était pas possible de calculer la dose de principe actif reçue puisque les patients devaient jeter l'excédent de crème après chaque utilisation et ne pas réutiliser un sachet déjà entamé.



C. Critères de jugement

L'évolution des 15 patients inclus dans l'étude est représentée par un diagramme de flux (figure 10).

1. Réponse clinique et histologique à M1

A M1, soit 4 semaines après l'arrêt du traitement, seuls 14 patients présentant 16 lésions étaient évaluables, sur les 15 patients inclus. Une patiente présentant 2 lésions avait achevé la période de traitement (S8) mais n'avait pas encore été revue à la consultation de M1.

Sur les 14 patients évaluables, 11 présentant 12 lésions étaient en RC clinique et histologique, 2 présentant 2 lésions étaient en RP avec diminution de la taille des lésions supérieure à 50% de la taille initiale (figures 11, 12 et 13). Aucun échec thérapeutique n'était observé. Une patiente présentant 2 lésions était perdue de vue (PDV) puisqu'elle n'avait pas souhaité se présenter à la consultation de suivi pour des raisons personnelles. Les 2 patientes en RP étaient exclues de l'étude de suivi et une autre alternative thérapeutique leur a été proposée.

Au total, en intention de traiter (ITT), 75% (12/16) des lésions étaient en RC à M1, et 12,5% (2/16) étaient en RP. En analyse per protocole (PP), 86% (12/14) étaient en RC et 14% (2/14) en RP.

2. Evaluation à M12

A M12, sur les 11 patients en RC à M1, seuls 10 patients présentant 11 lésions étaient évaluables, et 1 patiente présentant 1 lésion était en cours de suivi à M3. Aucun patient n'avait été PDV. Aucun des patients évaluables ne présentait de récurrence de la MB (0/10). Ainsi, sur les lésions évaluables à M12, la totalité des lésions en RC à M1 (11/11) étaient toujours en RC et le taux de rechute était nul.

3. Evaluation à M24

A M24, aucun patient n'avait été PDV et il restait toujours 10 patients évaluables. Deux d'entre eux, présentant chacun 1 lésion, avaient présenté une rechute respectivement à 14 et 16 mois de suivi. La récurrence était survenue en périphérie de la lésion initiale. Les 8 autres patients, présentant au total 9 lésions, étaient toujours en RC et n'avaient pas présenté de récurrence.

Ainsi, à 24 mois, 82% (9/11) des lésions étaient en RC et le taux de rechute était de 18% (2/11).

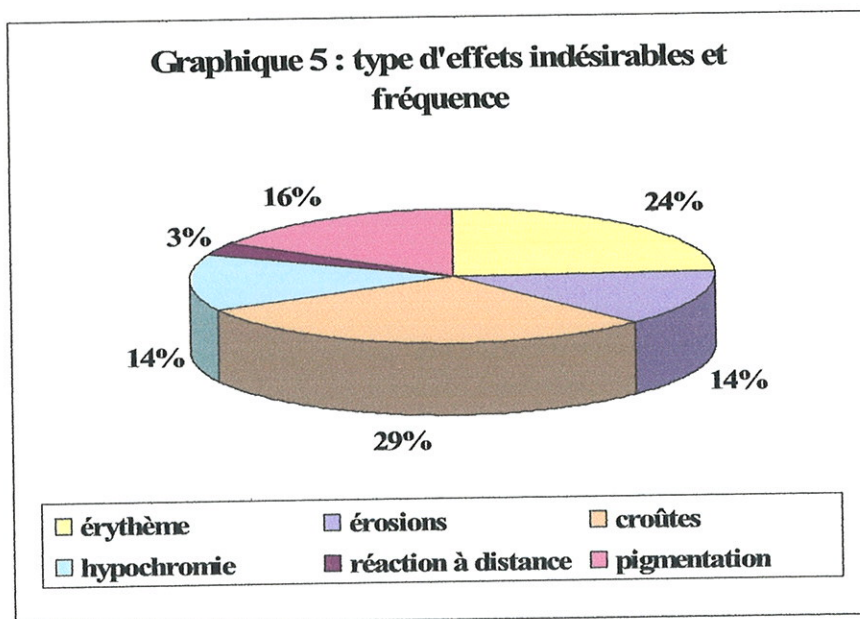
Tableau 4 : Résultats observés en ITT au cours du suivi en termes de réponse clinique.

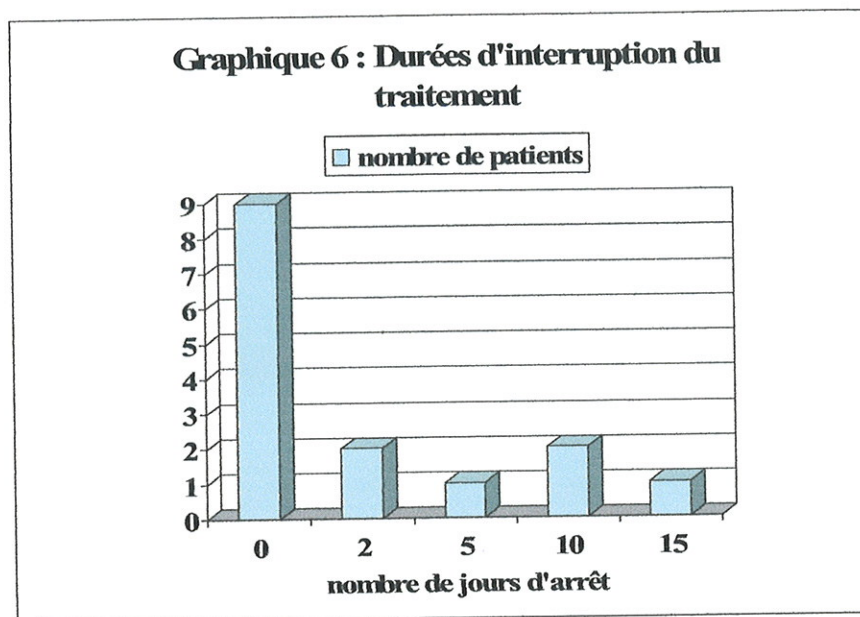
| | Patients | Lésions |
|-------------------|-------------|--------------|
| <u>MO</u> | | |
| - nombre d'inclus | 15 | 18 |
| <u>M1</u> | | |
| - Evaluables | 14/15 | 16/18 |
| - RC | 11/14 (78%) | 12/16 (75%) |
| - RP | 2/14 (14%) | 2/16 (12,5%) |
| - Echec | 0/14 | 0/16 |
| - PDV | 1/14 | 2/16 |
| <u>M12</u> | | |
| - Evaluables | 10/15 | 11/18 |
| - RC | 10/10 | 11/11 |
| - Rechute | 0/10 | 0/11 (0%) |
| - PDV | 0/10 | 0/11 |
| <u>M24</u> | | |
| - Evaluables | 10/15 | 11/18 |
| - RC | 8/10 (80%) | 9/11 (82%) |
| - Rechute | 2/10 (20%) | 2/11 (18%) |
| - PDV | 0/10 | 0/11 |

4. Evaluation de la tolérance

Tous les patients avaient présenté au moins une réaction inflammatoire légère. Neufs patients avaient présenté un érythème, 5 une érosion, 11 des lésions croûteuses, 1 une réaction cutanée à distance à type d'érythème, 5 une hypochromie et 6 une pigmentation résiduelle. Aucun patient n'avait présenté de manifestation générale comme de la fièvre ou des frissons.

Neufs patients avaient présenté des effets secondaires jugés légers, 2 des effets secondaires modérés et 4 avaient eu une réaction sévère. Les 2 patients ayant eu une réaction cutanée modérée avaient eu un arrêt de traitement de 2 jours. Parmi les patients ayant présenté une réaction sévère, 1 avait interrompu le traitement pendant 5 jours, 2 pendant 10 jours et 1 pendant 15 jours. La quasi-totalité des effets secondaires cutanés étaient résolutifs après arrêt temporaire du traitement (figure 14). Neuf patients n'avaient pas interrompu le traitement. Aucun patient n'avait arrêté le traitement définitivement. Au total, 40% (6/15) des patients avaient eu une interruption de traitement avec une durée moyenne d'arrêt de 7 jours. Sur l'ensemble des patients inclus dans l'étude, la durée moyenne d'arrêt du traitement était de 3 jours.





5. Satisfaction des patients

La satisfaction des patients n'avait pu être évaluée que chez 13 d'entre eux puisqu'une patiente était toujours en cours de suivi et n'avait pas été revue à la consultation de M1 et une autre avait été PDV à M1.

Dans l'ensemble, les patients étaient satisfaits du traitement avec seulement 8% (1/13) de patients non satisfaits. Les patients se disaient satisfaits du traitement dans 77% des cas (10/13) et déclaraient souhaiter le même protocole thérapeutique en cas de nouvelle tumeur, et 15% (2/13) étaient moyennement satisfaits du fait des effets indésirables locaux ou de l'échec du traitement et ne savaient pas s'ils renouvelleraient le traitement en cas de nouvelle lésion.

Figure 10 : Représentation de l'évolution des 15 patients inclus dans l'étude par un diagramme de flux.

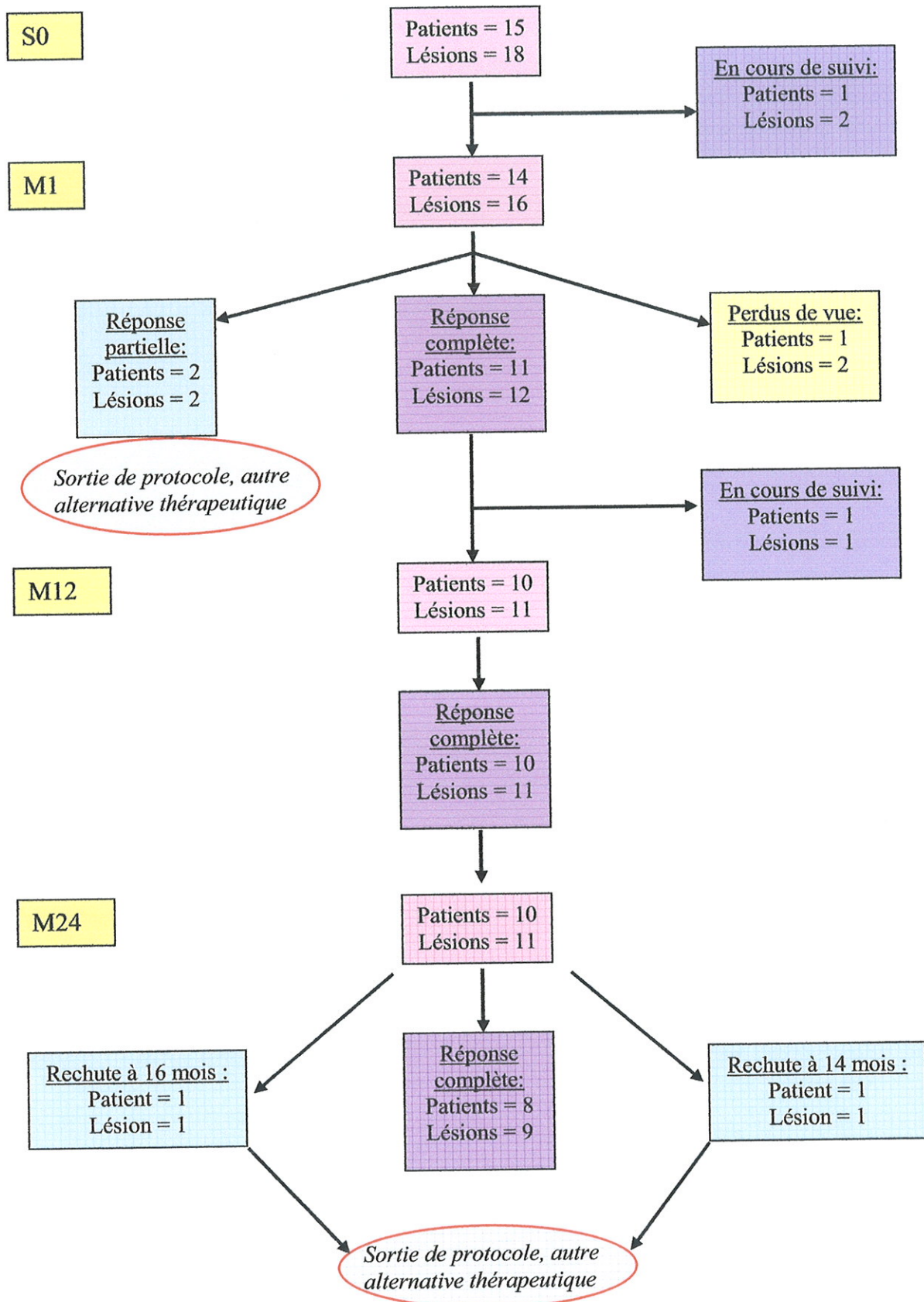


Figure 11 : Réponse clinique complète à M1 d'une MB après traitement par ALDARA™.



MB inclusion S0



MB visite à S4

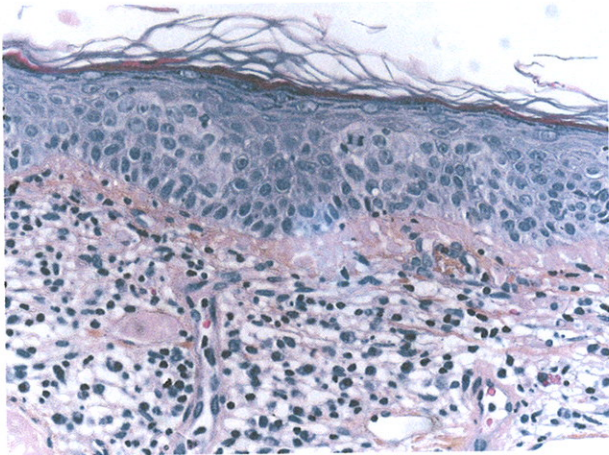


MB visite à S8, fin de traitement

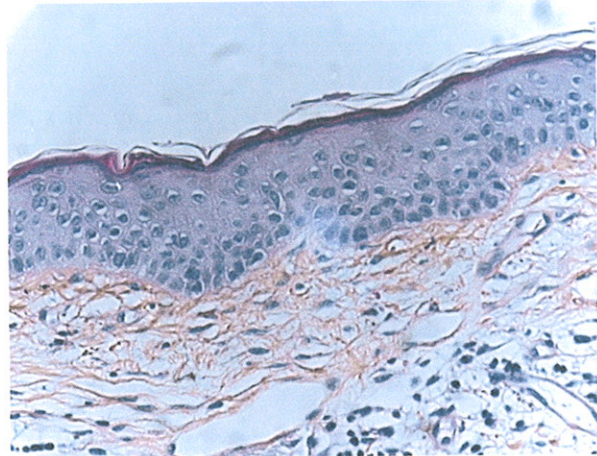


MB visite d'évaluation à M1

Figure 12 : Réponse histologique complète à M1 (coloration HES, grossissement 400).



Histologie initiale : MB



Histologie de contrôle à M1 : normale

Figure 13 : Réponse clinique partielle à M1.



MB inclusion, SO



MB évaluation M1

Figure 14 : Effets secondaires cutanés locaux d'évolution favorable après arrêt transitoire du traitement, sans incidence sur l'efficacité.



Inclusion S0



Irritation cutanée à S2



Fin de traitement, S8



**Réponse clinique et histologique
complète à M1.**

VI/ DISCUSSION

La MB est une pathologie qui atteint souvent des sujets âgés dont l'état général est parfois dégradé et le potentiel de cicatrisation altéré. Les lésions sont fréquemment retrouvées sur le visage ou sur les membres inférieurs, en particulier chez la femme. Elles sont de taille variable et peuvent atteindre plusieurs centimètres de diamètre. L'exérèse chirurgicale reste le traitement de référence de la MB et permet le contrôle histologique des berges. Cependant, la chirurgie n'est pas toujours réalisable chez des patients présentant souvent des contre-indications d'ordre général. Par ailleurs, dans certaines localisations ou en cas de MB de grande taille, la chirurgie peut avoir des conséquences esthétiques et fonctionnelles préjudiciables. Pour les localisations où une épargne tissulaire et un fort taux de guérison sont nécessaires, comme la région génitale, la chirurgie micrographique de Mohs est très utile et efficace. Cependant, cette technique est réservée à des centres spécialisés. Ainsi, chez certains patients, il est important de pouvoir proposer une alternative thérapeutique non invasive simple et efficace, avec peu d'effets secondaires et un bon résultat cosmétique et fonctionnel.

L'imiquimod topique à 5% (ALDARA™) semble être une alternative thérapeutique utile dans la prise en charge des MB de grande taille. Il s'agit d'une molécule particulièrement intéressante car elle possède à la fois une activité antitumorale et une activité antivirale. Son efficacité a été démontrée dans des lésions tumorales, comme les CBC superficiels, et dans des lésions d'origines virales liées aux PVH, comme les condylomes anogénitaux. Comme nous l'avons décrit précédemment, la MB est parfois associée à la présence de PVH, aussi bien dans les localisations muqueuses que cutanées, et il semble que ces PVH jouent un rôle dans la carcinogénèse cutanée. Ainsi, il semble tout à fait licite de proposer un traitement par imiquimod topique.

Une étude randomisée comparative, deux études ouvertes, une étude rétrospective et plusieurs cas cliniques ont déjà montré l'efficacité de l'imiquimod dans la prise en charge des MB avec des taux de guérison de 75 à 100% selon le schéma thérapeutique et la localisation (**annexe 5**). Nous avons choisi d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'imiquimod topique à 5% dans la prise en charge des MB de grande taille puisqu'il s'agit d'une situation clinique où la chirurgie n'est pas toujours réalisable et où une alternative thérapeutique non invasive est souhaitée.

L'étude que nous rapportons ici se rapproche de la première étude ouverte de phase II, publiée en 2001, où les auteurs rapportaient des taux de guérison intéressants après traitement par imiquimod topique à 5%, appliqué une fois par jour pendant 16 semaines [215]. Cette

étude portait sur 16 patients présentant chacun une lésion d'au moins un centimètre de diamètre. La surface moyenne des lésions était de 3,26 cm² et 10 lésions étaient supérieures ou égales à 3 cm². Six semaines après la fin du traitement, 93% des patients présentaient une réponse histologique complète, sans récurrence à 3 et 6 mois.

Dans notre étude, nous avons inclus 15 patients, avec un sex ratio en faveur des femmes, et 60% des lésions étaient situées sur les membres inférieurs, ce qui est concordant avec les données épidémiologiques actuelles. Les lésions traitées étaient également des lésions de grande taille (3cm² minimum) et la surface moyenne des lésions était de 5,9 cm². Le taux de RC clinique et histologique après 8 semaines de traitement, et une moyenne de 39 sachets utilisés par lésions, était de 86%. Ce taux était inférieur à celui observé par Mackenzie-Wood *et al* (86% vs 93%). Cependant, ce résultat est comparable avec les autres données de la littérature. Pérès *et al* retrouvaient 80% de RC clinique et histologique après une application d'imiquimod 5 jours par semaine pendant 16 semaines, dans une étude ouverte publiée en 2006 [264]. Patel *et al* montraient un taux de RC clinique de 75% après un traitement quotidien par imiquimod topique pendant 16 semaines, dans une étude contrôlée contre placebo [103]. Et Rosen *et al* retrouvaient 86% de RC clinique et histologique après un traitement d'au moins 6 semaines, dans une étude rétrospective portant sur 49 patients [265].

Notre étude semble donc intéressante puisque l'on retrouve des taux de guérison comparables à ceux de la littérature avec un schéma thérapeutique plus court. D'autre part, en dehors de l'étude de Pérès *et al* où le recul était de 24 à 38 mois, les études publiées jusqu'à lors portaient sur de faibles effectifs avec un recul inférieur à 20 mois. Dans notre étude, la majorité des patients ont été suivis jusqu'à 24 mois, ce qui est important car il est reconnu que le risque de rechute des MB cutanées est maximum au cours des deux premières années. Au cours du suivi, nous avons observé 2 cas de récurrence, respectivement à 14 et 16 mois, sur les 11 lésions en RC à M1 et vues à M24, soit un taux de rechute de 18% à 24 mois. La surveillance est donc nécessaire chez tous les patients, et en particulier ceux traités par imiquimod car les modalités thérapeutiques ne permettent pas le contrôle histologique complet de la lésion et des rechutes peuvent survenir même après une RC initiale. L'imiquimod semble donc être une alternative thérapeutique non invasive intéressante mais doit être proposé à des patients choisis dont le suivi à long terme est possible.

Les schémas thérapeutiques proposés actuellement sont très variables, avec des posologies allant de 2 applications par jour à une application 1 jour sur 2 pendant 6 à 20 semaines [266]. Des auteurs ont proposé des traitements par imiquimod sous occlusif dans le

but de diminuer la durée du traitement. La crème était appliquée sous occlusion pendant trois jours et était renouvelée tous les trois jours pendant une durée moyenne de 67 jours (60 à 75 jours) chez trois patients. Une RC clinique et histologique était observée à la fin du traitement, avec un recul de 9 à 16 mois. Cependant, des effets secondaires importants ont été observés et en particulier des effets secondaires systémiques comme de la fièvre et un syndrome pseudo-grippal. L'occlusion permet donc de réduire la durée de traitement de 30% mais au prix d'effets secondaires non négligeables [267]. Des traitements cycliques alternant des périodes de traitement et de repos ont été proposés ponctuellement [268]. Par ailleurs, les mêmes auteurs ont montré que la destruction tumorale se poursuivait après l'arrêt du traitement puisqu'un contrôle histologique réalisé à la fin du traitement retrouvait la persistance d'anomalies histologiques alors qu'un nouveau contrôle répété 2 semaines plus tard était normal. L'hypothèse d'un « point de non retour », lors de la stimulation de la réponse immunitaire par l'imiquimod, a été émise. A partir de ce point, les lésions traitées seraient destinées à la destruction, et par conséquent, continueraient à régresser après l'arrêt du traitement. Ainsi, il existe probablement un schéma thérapeutique optimal, qui reste encore à définir, au delà duquel il n'existe pas de gain en termes d'efficacité mais où le risque d'effets indésirables s'accroît.

Le schéma thérapeutique retenu pour notre étude (5 applications par semaine, pendant 8 semaines) n'a pas encore fait l'objet de publications. Il a été déterminé dans le but d'associer un taux de guérison optimal avec des effets secondaires moindres. Cependant, bien que ce schéma soit plus court que celui utilisé dans la plupart des études et cas cliniques rapportés, nous avons également observés des effets secondaires locaux chez l'ensemble de nos patients. Les effets secondaires locaux sont observés dans 10 à 90% des cas en fonction de la localisation et de la fréquence d'application de la crème. Une réaction locale à type d'érythème et de croûte est même souhaitée puisqu'elle est liée à l'inflammation induite par la production locale de cytokines et elle régresse généralement sans séquelles [265]. Par contre, la sévérité des effets secondaires cutanés peut entraver la compliance thérapeutique des patients.

Tous les patients de l'étude ont présenté au moins un érythème local et aucun patient n'a présenté de réaction générale comme de la fièvre ou des frissons. La majorité des patients a présenté des effets secondaires locaux jugés légers, dont 2 patients ont uniquement présenté un érythème local discret. Par contre, 4 patients ont présenté des effets indésirables locaux sévères ayant nécessité un arrêt temporaire du traitement allant de 5 à 15 jours. Les lésions

inflammatoires ont régressé dans tous les cas après arrêt du traitement et le traitement a pu être poursuivi. D'autre part, malgré l'interruption thérapeutique, les patients ont tout de même répondu au traitement et la suspension de celui-ci ne semble pas avoir eu d'incidence sur l'efficacité de l'imiquimod.

Dans l'étude, les 2 patientes n'ayant pas obtenu de RC à l'issue du traitement n'avaient pas présenté de réaction cutanée locale en dehors d'un érythème discret et de quelques croûtes. A l'inverse, les patients ayant obtenu une réponse clinique et histologique complète ont présenté des effets secondaires locaux modérés à sévères ayant parfois nécessité une interruption temporaire du traitement. Il est possible que les échecs soient liés à une mauvaise observance thérapeutique ou à une mauvaise application du produit, ce qui pourrait expliquer l'absence de réaction inflammatoire. Cependant, certains patients pourraient être naturellement non répondeurs à l'imiquimod du fait d'un déficit en récepteur à l'imiquimod ou d'une altération des mécanismes de réponse antitumorale. L'envahissement des annexes pilosébacées par la MB semble être une cause de rechute après traitements superficiels comme le 5-FU, cependant, cette hypothèse semble moins privilégiée pour l'imiquimod du fait de ces différents mécanismes d'action. Par ailleurs, il pourrait être intéressant de rechercher la présence de PVH dans les lésions de MB afin de comparer les taux de guérison des lésions associées ou non aux PVH, et de déterminer ainsi si l'efficacité du traitement par imiquimod est influencée par la présence des PVH au sein de la lésion.

Des cas d'échec du traitement par imiquimod ont été publiés, avec soit absence de réponse clinique et histologique, soit apparition d'un carcinome épidermoïde invasif après traitement topique par imiquimod [104, 269, 270]. Dans ces cas, on observe souvent une tolérance particulièrement surprenante du traitement avec absence de réaction inflammatoire locale. Cependant, comme nous l'avons vu précédemment, l'efficacité de l'imiquimod dépend essentiellement de la stimulation du système immunitaire, et les effets indésirables locaux observés sont le reflet de cette stimulation. Ainsi, la présence d'une réaction inflammatoire locale induite par l'imiquimod semblerait être un facteur prédictif de réponse à l'imiquimod topique puisqu'elle est le reflet de l'activation du système immunitaire, élément principal dans l'activité antitumorale. Cette hypothèse a déjà été proposée par Geisse *et al* en 2004 dans une étude contrôlée de phase III portant sur le traitement des CBC superficiels par imiquimod topique [271]. Dans cette étude, les auteurs montraient que le taux de guérison augmentait avec l'intensité de la réaction inflammatoire locale, et inversement.

Après échec du traitement topique par imiquimod, plusieurs attitudes sont proposées. Si la présentation clinique de la lésion le permet, ou si la lésion a répondu partiellement et a diminué de taille, la chirurgie peut être proposée. Dans d'autres cas, la chirurgie reste difficilement envisageable et d'autres alternatives non invasives sont proposées. Dans un cas rapporté publié en 2006, les auteurs présentaient l'efficacité d'un traitement par 2 cycles de PDT après échec de l'imiquimod crème sur une MB de la jambe [269]. Un traitement combiné associant 5-FU et imiquimod, après échec de l'imiquimod en monothérapie, a également montré son efficacité dans 4 cas de MB digitales [270]. Le schéma thérapeutique proposé était le suivant : une application d'imiquimod crème le soir et une application de 5-FU le matin, tous les jours pendant 6 semaines. Des traitements combinés ont déjà été utilisés en première intention chez les patients immunodéprimés. Les effets du 5-FU sont augmentés en présence de plusieurs des cytokines induites par l'imiquimod, comme l'IFN- α , l'IFN- γ et l'IL-12. Ainsi, il est probable qu'il y ait un effet synergique et additif de l'association imiquimod et 5-FU.

Dans notre étude, les deux patientes ayant présenté une RP à M1 ont été traitées secondairement par PDT, avec obtention d'une RC clinique à M3 et M6 respectivement.

Aucun patient inclus dans l'étude ne présentait de MB anogénitale. Les lésions prédominent classiquement en zones photo-exposées et les localisations muqueuses sont moins fréquentes que les localisations cutanées. La chirurgie de la région génitale expose à un problème de cicatrisation avec déformation et possible retentissement fonctionnel, surtout chez l'homme. De plus, le résultat cosmétique est incertain. Des traitements moins invasifs sont possibles comme le laser, la cryothérapie, la radiothérapie, la PDT, le 5-FU avec des résultats variables. Le 5-FU est moins efficace sur les MB du pénis que sur les localisations cutanées et la PDT est efficace sur les lésions cutanées de grande taille mais moins sur l'EQ [272]. L'imiquimod semble être une bonne alternative thérapeutique en cas de MB anogénitale et plusieurs cas rapportés ont montré son efficacité dans les localisations muqueuses avec des taux de RC proches de 100% (**annexe 5**). Ces résultats sont à nuancer puisqu'ils reposent sur des cas isolés ou des petites séries (5 patients au maximum).

Les effets secondaires locaux sont également fréquents dans ces localisations et nécessitent souvent des interruptions thérapeutiques. Un cas rapporté fait état d'un syndrome pseudo-grippal après l'administration d'imiquimod crème 3 jours consécutifs par semaine pendant 5 semaines. Ces effets généraux sont transitoires et régressent rapidement. Il est probable que l'absorption de l'imiquimod soit plus importante au niveau des muqueuses

génitales, en particulier chez les patients non circoncis, ce qui peut entraîner des effets secondaires plus sévères que dans les localisations cutanées, où l'épithélium de surface est plus épais. Il n'existe pas à l'heure actuelle d'étude contrôlée comparative ou d'étude ouverte à grande échelle. Par ailleurs, les différentes publications sont difficilement comparables puisque les schémas thérapeutiques sont variables, avec des durées de traitement allant de 24 jours à 20 semaines, et il n'existe pas de protocole standardisé dans la prise en charge des lésions anogénitales. Des études sont nécessaires afin de déterminer un schéma thérapeutique optimal avec une fréquence et une durée d'application efficace et bien tolérée.

Dans l'étude que nous menons actuellement, nous avons choisi de ne pas inclure les patients présentant une immunodépression. Cependant, des cas de succès du traitement par imiquimod, seul ou en association, ont été décrits chez des patients immunodéprimés, quel qu'en soit l'étiologie (VIH, transplantation d'organes). L'efficacité de l'imiquimod a été démontrée chez les transplantés dans plusieurs lésions dermatologiques comme les KA, les CBC, les condylomes et quelques cas de MB [273]. D'autre part, il a été montré que l'imiquimod topique pouvait stimuler le système immunitaire cutané chez les transplantés sans qu'il y ait de répercussion sur l'immunodépression induite par les traitements immunosuppresseurs. Aucun cas de rejet d'organe n'a été observé après utilisation d'imiquimod topique [101].

L'imiquimod a tout d'abord montré son efficacité en association à d'autres traitements chez les patients immunodéprimés. Smith *et al* ont rapporté 100% de RC clinique chez 5 transplantés rénaux présentant des MB des membres inférieurs après un traitement combiné associant l'imiquimod topique 3 fois par semaine et le 5-FU 4 fois par semaine pendant 7 à 9 semaines [216]. Les mêmes auteurs ont également montré l'efficacité de l'imiquimod en association à un traitement oral par le sulindac chez 5 patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique présentant des MB de la tête et du cou. La réponse était complète cliniquement et histologiquement après 16 semaines de traitement [274].

L'efficacité de l'association imiquimod crème, appliquée 3 fois par semaine, et 5-FU, appliqué une fois par jour, pendant 16 semaines a également été rapportée dans la prise en charge d'une MB anogénitale chez un patient séropositif pour le VIH [213].

L'imiquimod a également été utilisé efficacement en monothérapie chez des patients transplantés. Prinz *et al* rapportaient un taux de RC clinique de 75% avec un recul de 6 mois chez 4 patients traités par imiquimod topique 3 fois par semaine pendant 2 semaines, puis une fois par jour pour une durée totale moyenne de 6 semaines [102]. Dans une étude randomisée

contrôlée contre placebo, il a été montré que l'imiquimod appliqué 3 fois par semaine pendant 16 semaines permettait de réduire les dysplasies cutanées et la fréquence des carcinomes épidermoïdes chez les transplantés rénaux, tout en étant bien toléré par ailleurs [101].

Au delà de son efficacité, l'imiquimod topique à 5% est intéressant dans la mesure où le résultat esthétique est tout à fait satisfaisant. Malgré des effets secondaires locaux parfois sévères et inesthétiques, les patients semblent globalement satisfaits. Après un arrêt, transitoire ou définitif, du traitement, les désagréments locaux régressent rapidement et le plus souvent sans séquelles esthétiques. Il peut persister parfois un érythème discret ou des séquelles pigmentaires à type d'hypo ou d'hyperpigmentation mais les résultats fonctionnels et esthétiques sont globalement meilleurs qu'après prise en charge chirurgicale.

Dans notre étude, nous avons évalué la satisfaction des patients un mois après l'arrêt du traitement. Soixante dix-sept pour cent des patients se déclaraient satisfaits du traitement et souhaitaient renouveler le traitement en cas de nouvelle lésion, malgré les effets secondaires. En effet, en dépit d'un inconfort transitoire, les patients sont satisfaits des résultats en termes d'efficacité et de séquelles esthétiques. Aucune séquelle fonctionnelle n'a été observée dans notre étude ainsi que dans l'ensemble des publications.

Par ailleurs, l'imiquimod présente quelques avantages par rapport à la chirurgie ou à d'autres thérapeutiques non invasives. Tout d'abord, il s'agit d'un traitement ambulatoire qui ne nécessite pas d'hospitalisation. L'application peut être réalisée par le patient lui-même et le produit est simple d'utilisation avec un conditionnement en sachet unidose. L'imiquimod permet de traiter des foyers de MB non décelables cliniquement et permet également le traitement des lésions multiples [275].

L'imiquimod est souvent préféré à la chirurgie en cas de lésions de faible épaisseur, peu kératosiques, de grande taille, de localisation multiple ou difficile comme les zones péri-orificielles. A l'inverse, la chirurgie reste préférable si le suivi et la fiabilité du patient sont incertains [100].

Tableau 5 : Avantages et inconvénients de l'imiquimod par rapport à la chirurgie.

| | <i>Avantages</i> | <i>Inconvénients</i> |
|--|--|---|
| <i>Imiquimod topique 5% (ALDARA™)</i> | <ul style="list-style-type: none"> - Facilité d'utilisation - Compliance - Traitement ambulatoire - Auto-administration - Peu douloureux - Efficace - Résultat esthétique satisfaisant - Non invasif - Accessible aux patients récusés chirurgicalement - Efficace sur les lésions multiples | <ul style="list-style-type: none"> - Pas de contrôle histologique des berges - Effets indésirables locaux - Coût - Données limitées - Schéma thérapeutique incertain |
| <i>Chirurgie</i> | <ul style="list-style-type: none"> - Taux de guérison élevé - Contrôle histologique complet | <ul style="list-style-type: none"> - Nécessite une hospitalisation - Résultat esthétique variable - Limitée dans les zones fonctionnelles ou affichantes |

Le laser et la PDT permettent également le traitement des lésions multiples ou de grandes tailles mais le traitement est alors long et coûteux et souvent inconfortable voire douloureux pour le patient. Par ailleurs, pour des localisations sensibles comme la vulve ou le gland, un traitement non invasif et assez bien toléré comme l'imiquimod est intéressant.

Enfin, l'imiquimod peut également avoir un intérêt en traitement combiné, en cas de lésion de grande taille, en réduisant le volume tumoral afin de permettre une prise en charge chirurgicale secondaire [276].

VII/ CONCLUSION

Si l'imiquimod semble être une alternative efficace à prendre en compte dans l'arsenal thérapeutique des MB, aussi bien cutanées que muqueuses, le schéma thérapeutique optimal reste à définir. Les différentes études sont difficilement comparables puisque les posologies et durées de traitement sont variables.

L'imiquimod semble être un traitement particulièrement utile dans la prise en charge des MB de grande taille, situées sur une zone affichante ou à faible potentiel de cicatrisation, difficiles à traiter chirurgicalement. Il est également à proposer aux patients qui refusent un traitement chirurgical ou qui présentent des contre-indications d'ordre général à la chirurgie. L'innocuité du traitement topique à 5% (ALDARA™) a été montrée aussi bien chez l'adulte immunocompétent que chez les patients immunodéprimés, en dehors de quelques effets secondaires locaux transitoires. Cependant, ce traitement ne permet pas un contrôle histologique de la totalité de la lésion et il doit être proposé à des patients sélectionnés avec un suivi attentionné afin de dépister les rechutes.

Avec un taux de RC de 86% à M1 et 82% à M24, notre étude confirme les données précédentes en termes d'efficacité de l'imiquimod topique dans la prise en charge des MB, et en particulier des lésions de grandes tailles. Le schéma thérapeutique proposé n'avait pas été retenu jusqu'à lors dans les différentes publications. Malgré tout, il apparaît qu'un traitement de 8 semaines soit suffisant en termes d'efficacité et permette une tolérance acceptable, avec un recul de 24 mois.

Par ailleurs, la réaction inflammatoire locale induite par l'imiquimod semble être un facteur prédictif de réponse au traitement, bien qu'elle puisse compromettre l'observance thérapeutique.

L'effectif actuel des patients au sein de cette étude est faible et peu d'études à grandes échelles sont disponibles actuellement. Des études comparatives doivent être menées afin de déterminer le schéma thérapeutique optimal, de déterminer la place de l'imiquimod topique dans l'arsenal thérapeutique de la MB cutanée et muqueuse et d'obtenir l'AMM dans cette indication.

Par ailleurs, l'influence des PVH sur la réponse thérapeutique reste à définir.

VIII/ BIBLIOGRAPHIE

1. Bowen JT. Precancerous dermatoses: a study of two cases of chronic atypical epithelial proliferation. *J Cutan Dis Syph* 1912;30:241-255.
2. Arlette JP, Trotter MJ. Squamous cell carcinoma in situ of the skin: history, presentation, biology and treatment. *Australas J Dermatol* 2004;45(1):1-9; quiz 10.
3. Management of Bowen's disease of the skin. *Drug Ther Bull* 2004;42(2):13-6.
4. Chute CG, Chuang TY, Bergstralh EJ, Su WP. The subsequent risk of internal cancer with Bowen's disease. A population-based study. *JAMA* 1991;266(6):816-9.
5. Chuang TY, Reizner GT, Elpern DJ, Stone JL, Farmer ER. Nonmelanoma skin cancer in Japanese ethnic Hawaiians in Kauai, Hawaii: an incidence report. *J Am Acad Dermatol* 1995;33(3):422-6.
6. Kovacs A, Yonemoto K, Katsuoka K, Nishiyama S, Harhai I. Bowen's disease: statistical study of a 10 year period. *J Dermatol* 1996;23(4):267-74.
7. Reizner GT, Chuang TY, Elpern DJ, Stone JL, Farmer ER. Bowen's disease (squamous cell carcinoma in situ) in Kauai, Hawaii. A population-based incidence report. *J Am Acad Dermatol* 1994;31(4):596-600.
8. Lee MM, Wick MM. Bowen's disease. *CA Cancer J Clin* 1990;40(4):237-42.
9. Ball SB, Dawber RP. Treatment of cutaneous Bowen's disease with particular emphasis on the problem of lower leg lesions. *Australas J Dermatol* 1998;39(2):63-8; quiz 9-70.
10. Cox NH. Body site distribution of Bowen's disease. *Br J Dermatol* 1994;130(6):714-6.
11. Eedy DJ, Gavin AT. Thirteen-year retrospective study of Bowen's disease in Northern Ireland. *Br J Dermatol* 1987;117(6):715-20.
12. Foo CC, Lee JS, Guilanno V, Yan X, Tan SH, Giam YC. Squamous cell carcinoma and Bowen's disease of the skin in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2007;36(3):189-93.
13. Thestrup-Pedersen K, Ravnborg L, Reymann F. Morbus Bowen. A description of the disease in 617 patients. *Acta Derm Venereol* 1988;68(3):236-9.
14. Kossard S, Rosen R. Cutaneous Bowen's disease. An analysis of 1001 cases according to age, sex, and site. *J Am Acad Dermatol* 1992;27(3):406-10.
15. Cox NH, Eedy DJ, Morton CA. Guidelines for management of Bowen's disease: 2006 update. *Br J Dermatol* 2007;156(1):11-21.
16. Von Krogh G, Horenblas S. Diagnosis and clinical presentation of premalignant lesions of the penis. *Scand J Urol Nephrol* 2000 Suppl(205):201-14.
17. Kaye V, Zhang G, Dehner LP, Fraley EE. Carcinoma in situ of penis. Is distinction between erythroplasia of Queyrat and Bowen's disease relevant? *Urology* 1990;36(6):479-82.

18. Kaplan C, Katoch A. Erythroplasia of Queyrat (Bowen's disease of the glans penis). *J Surg Oncol* 1973;5(4):281-90.
19. Johnson TM, Rowe DE, Nelson BR, Swanson NA. Squamous cell carcinoma of the skin (excluding lip and oral mucosa). *J Am Acad Dermatol* 1992;26(3 Pt 2):467-84.
20. Bonnetblanc JM. Carcinome *in situ* génital masculin. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130(5):571-3.
21. Renaud-Vilmer C, Dehen L. Lésion vulvaire érythroplasique unique chez une femme de 70 ans: maladie de Bowen. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128(12):1361-2.
22. Chang DY, Wu MY, Huang SC. Bowen's disease and Bowenoid papulosis of the vulva. *Int J Gynaecol Obstet* 1995;48(2):227-9.
23. Ragi G, Turner MS, Klein LE, Stoll HL, Jr. Pigmented Bowen's disease and review of 420 Bowen's disease lesions. *J Dermatol Surg Oncol* 1988;14(7):765-9.
24. Papageorgiou PP, Koumariou AA, Chu AC. Pigmented Bowen's disease. *Br J Dermatol* 1998;138(3):515-8.
25. Firooz A, Farsi N, Rashighi-Firoozabadi M, Gorouhi F. Pigmented Bowen's disease of the finger mimicking malignant melanoma. *Arch Iran Med* 2007;10(2):255-7.
26. Sarveswari KN. Bowen's disease of the palm. *Int J Dermatol* 1998;37(2):157-8.
27. Mitsuishi T, Sata T, Matsukura T, Iwasaki T, Kawashima M. The presence of mucosal human papillomavirus in Bowen's disease of the hands. *Cancer* 1997;79(10):1911-7.
28. McGrae JD, Jr., Greer CE, Manos MM. Multiple Bowen's disease of the fingers associated with human papilloma virus type 16. *Int J Dermatol* 1993;32(2):104-7.
29. Goodman GJ, Nicolopoulos J, Howard A. Diseases of the generative nail apparatus. Part II: nail bed. *Australas J Dermatol* 2002;43(3):157-68; quiz 69-70.
30. Sau P, McMarlin SL, Sperling LC, Katz R. Bowen's disease of the nail bed and periungual area. A clinicopathologic analysis of seven cases. *Arch Dermatol* 1994;130(2):204-9.
31. Mirza B, Muir JB. Bowen's disease of the nail bed. *Australas J Dermatol* 2004;45(4):232-3.
32. Saxena A, Kasper DA, Campanelli CD, Lee JB, Humphreys TR, Webster GF. Pigmented Bowen's disease clinically mimicking melanoma of the nail. *Dermatol Surg* 2006;32(12):1522-5.
33. Ongenaes K, Van De Kerckhove M, Naeyaert JM. Bowen's disease of the nail. *Dermatology* 2002;204(4):348-50.

34. Shimizu A, Tamura A, Abe M, et al. Detection of human papillomavirus type 56 in Bowen's disease involving the nail matrix. *Br J Dermatol* 2008;158(6):1273-9.
35. Lambiase MC, Gardner TL, Altman CE, Albertini JG. Bowen disease of the nail bed presenting as longitudinal melanonychia: detection of human papillomavirus type 56 DNA. *Cutis* 2003;72(4):305-9; quiz 296.
36. Koch A, Schonlebe J, Haroske G, Kostler E, Wollina U. Polydactylous Bowen's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17(2):213-5.
37. Goodman G, Mason G, O'Brien T. Polydactylous Bowen's disease of the nail bed. *Australas J Dermatol* 1995;36(3):164-5.
38. Ota M, Kawashima M, Mitsuishi T. Multiple Bowen's disease of the fingers. *Eur J Dermatol* 2002;12(3):275-7.
39. Moloney FJ, Comber H, Conlon PJ, Murphy GM. The role of immunosuppression in the pathogenesis of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2006;154(4):790-1.
40. Drake AL, Walling HW. Variations in presentation of squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) in immunocompromised patients. *J Am Acad Dermatol* 2008;59(1):68-71.
41. Callen JP, Headington J. Bowen's and non-Bowen's squamous intraepidermal neoplasia of the skin. Relationship to internal malignancy. *Arch Dermatol* 1980;116(4):422-6.
42. Graham JH, Helwig EB. Bowen's disease and its relationship to systemic cancer. *Arch Dermatol* 1961;83:738-58.
43. Mora RG, Perniciaro C, Lee B. Cancer of the skin in blacks. III. A review of nineteen black patients with Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol* 1984;11(4 Pt 1):557-62.
44. Sober AJ, Burstein JM. Precursors to skin cancer. *Cancer* 1995;75(2 Suppl):645-50.
45. Gohara MA. Skin cancer in skins of color. *J Drugs Dermatol* 2008;7(5):441-5.
46. Col M, Col C, Soran A, Sayli BS, Ozturk S. Arsenic-related Bowen's disease, palmar keratosis, and skin cancer. *Environ Health Perspect* 1999;107(8):687-9.
47. Wong SS, Tan KC, Goh CL. Cutaneous manifestations of chronic arsenicism: review of seventeen cases. *J Am Acad Dermatol* 1998;38(2 Pt 1):179-85.
48. Lee L, Bebb G. A case of Bowen's disease and small-cell lung carcinoma: long-term consequences of chronic arsenic exposure in Chinese traditional medicine. *Environ Health Perspect* 2005;113(2):207-10.
49. Watson K, Creamer D. Arsenic-induced keratoses and Bowen's disease. *Clin Exp Dermatol* 2004;29(1):46-8.

50. Stante M, de Giorgi V, Massi D, Chiarugi A, Carli P. Pigmented Bowen's disease mimicking cutaneous melanoma: clinical and dermoscopic aspects. *Dermatol Surg* 2004;30(4 Pt 1):541-4.
51. Bugatti L, Filosa G, De Angelis R. Dermoscopic observation of Bowen's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18(5):572-4.
52. Zalaudek I, Argenziano G, Leinweber B, et al. Dermoscopy of Bowen's disease. *Br J Dermatol* 2004;150(6):1112-6.
53. Bugatti L, Filosa G, De Angelis R. The specific dermoscopic criteria of Bowen's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21(5):700-1.
54. Rinker MH, Fenske NA, Scalf LA, Glass LF. Histologic variants of squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer Control* 2001;8(4):354-63.
55. Strayer DS, Santa Cruz DJ. Carcinoma in situ of the skin: a review of histopathology. *J Cutan Pathol* 1980;7(4):244-59.
56. Ishida H, Kumakiri M, Ueda K, et al. Comparative histochemical study of Bowen's disease and actinic keratosis: preserved normal basal cells in Bowen's disease. *Eur J Histochem* 2001;45(2):177-90.
57. Blobstein SH, Wolfen NS, Urmacher C, Myskowski PL. Pagetoid Bowen's disease on the breast. *Int J Dermatol* 1986;25(6):381-2.
58. Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). *J Am Acad Dermatol* 2000;42(1 Pt 2):11-7.
59. Jaeger AB, Gramkow A, Hjalgrim H, Melbye M, Frisch M. Bowen disease and risk of subsequent malignant neoplasms: a population-based cohort study of 1147 patients. *Arch Dermatol* 1999;135(7):790-3.
60. Thestrup-Pedersen K. Bowen's disease and internal malignant disease. *Arch Dermatol* 1989;125(1):131-2.
61. Heddle R, Bryant GD. Small cell lung carcinoma and Bowen's disease 40 years after arsenic ingestion. *Chest* 1983;84(6):776-7.
62. Guenova E, Hoetzenecker W, Metzler G, Rocken M, Schaller M. Multicentric Bowen disease in linear porokeratosis. *Eur J Dermatol* 2007;17(5):439-40.
63. Cascajo CD, Reichel M, Sanchez JL. Malignant neoplasms associated with seborrheic keratoses. An analysis of 54 cases. *Am J Dermatopathol* 1996;18(3):278-82.
64. Marschall SF, Ronan SG, Massa MC. Pigmented Bowen's disease arising from pigmented seborrheic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1990;23(3 Pt 1):440-4.

65. Keefe M, Smith GD. Bowen's disease arising in a scar--a case report and review of the relationship between trauma and malignancy. *Clin Exp Dermatol* 1991;16(6):478-80.
66. Honda M, Suzuki T, Kudoh K, Tagami H. Bowen's disease developing within a Becker's melanosis (Becker's naevus). *Br J Dermatol* 1997;137(4):659-61.
67. Watanabe T, Murakami T, Okochi H, Kikuchi K, Furue M. Eccrine poroma associated with Bowen's disease. *Int J Dermatol* 2004;43(6):472-3.
68. Marcil I, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. *Arch Dermatol* 2000;136(12):1524-30.
69. Bell HK, Rhodes LE. Bowen's disease--a retrospective review of clinical management. *Clin Exp Dermatol* 1999;24(4):338-9.
70. Marchesa P, Fazio VW, Oliart S, Goldblum JR, Lavery IC. Perianal Bowen's disease: a clinicopathologic study of 47 patients. *Dis Colon Rectum* 1997;40(11):1286-93.
71. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Richards S, Paver R. Cutaneous squamous carcinoma in situ (Bowen's disease): treatment with Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(6):997-1002.
72. Holt PJ. Cryotherapy for skin cancer: results over a 5-year period using liquid nitrogen spray cryosurgery. *Br J Dermatol* 1988;119(2):231-40.
73. Ahmed I, Berth-Jones J, Charles-Holmes S, O'Callaghan CJ, Ilchyshyn A. Comparison of cryotherapy with curettage in the treatment of Bowen's disease: a prospective study. *Br J Dermatol* 2000;143(4):759-66.
74. Sheridan AT, Dawber RP. Curettage, electrosurgery and skin cancer. *Australas J Dermatol* 2000;41(1):19-30.
75. Ramrakha-Jones VS, Herd RM. Treating Bowen's disease: a cost-minimization study. *Br J Dermatol* 2003;148(6):1167-72.
76. Cox NH, Eedy DJ, Morton CA. Guidelines for management of Bowen's disease. British Association of Dermatologists. *Br J Dermatol* 1999;141(4):633-41.
77. Stone N, Burge S. Bowen's disease of the leg treated with weekly pulses of 5% fluorouracil cream. *Br J Dermatol* 1999;140(5):987-8.
78. Welch ML, Grabski WJ, McCollough ML, et al. 5-fluorouracil iontophoretic therapy for Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol* 1997;36(6 Pt 1):956-8.
79. Sturm HM. Bowen's disease and 5-fluorouracil. *J Am Acad Dermatol* 1979;1(6):513-22.

80. Bargman H, Hochman J. Topical treatment of Bowen's disease with 5-Fluorouracil. *J Cutan Med Surg* 2003;7(2):101-5.
81. Moreno G, Chia AL, Lim A, Shumack S. Therapeutic options for Bowen's disease. *Australas J Dermatol* 2007;48(1):1-8; quiz 9-10.
82. Dupree MT, Kiteley RA, Weismantle K, Panos R, Johnstone PA. Radiation therapy for Bowen's disease: lessons for lesions of the lower extremity. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(3):401-4.
83. Lukas VanderSpek LA, Pond GR, Wells W, Tsang RW. Radiation therapy for Bowen's disease of the skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(2):505-10.
84. Calzavara-Pinton PG, Venturini M, Sala R, et al. Methylaminolaevulinate-based photodynamic therapy of Bowen's disease and squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2008;159(1):137-44.
85. Morton CA. Methyl aminolaevulinate photodynamic therapy for Bowen's disease: a practical option? *Australas J Dermatol* 2005;46 Suppl 3:S21-2; discussion S3-5.
86. Dijkstra AT, Majoie IM, Van Dongen JW, Van Weelden H, Van Vloten WA. Photodynamic therapy with violet light and topical 6-aminolaevulinic acid in the treatment of actinic keratosis, Bowen's disease and basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15(6):550-4.
87. Calzavara-Pinton PG, Venturini M, Sala R. Photodynamic therapy: update 2006. Part 2: Clinical results. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21(4):439-51.
88. Morton CA, Whitehurst C, McColl JH, Moore JV, MacKie RM. Photodynamic therapy for large or multiple patches of Bowen disease and basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2001;137(3):319-24.
89. Stables GI, Stringer MR, Robinson DJ, Ash DV. Large patches of Bowen's disease treated by topical aminolaevulinic acid photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 1997;136(6):957-60.
90. Morton CA, Whitehurst C, Moseley H, McColl JH, Moore JV, Mackie RM. Comparison of photodynamic therapy with cryotherapy in the treatment of Bowen's disease. *Br J Dermatol* 1996;135(5):766-71.
91. Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguín N, et al. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology, 2005. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(1):125-43.

92. Herat A, Shirato K, Damian DL, Finlayson R, Whitfeld M. Invasive squamous cell carcinoma arising in refractory perianal Bowen's disease in a HIV-positive individual. *Australas J Dermatol* 2006;47(2):120-3.
93. Morton C, Horn M, Leman J, et al. Comparison of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy with cryotherapy or Fluorouracil for treatment of squamous cell carcinoma in situ: results of a multicenter randomized trial. *Arch Dermatol* 2006;142(6):729-35.
94. Salim A, Leman JA, McColl JH, Chapman R, Morton CA. Randomized comparison of photodynamic therapy with topical 5-fluorouracil in Bowen's disease. *Br J Dermatol* 2003;148(3):539-43.
95. Morton CA. Topical photodynamic therapy for Bowen's disease. *Australas J Dermatol* 2005;46 Suppl 3:S11; discussion S23-5.
96. Tan B, Sinclair R, Foley P. Photodynamic therapy for subungual Bowen's disease. *Australas J Dermatol* 2004;45(3):172-4.
97. Vaisse V, Clerici T, Fusade T. Maladie de Bowen traitée par laser CO2 hyper pulsé scanné. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128(11):1220-4.
98. Tantikun N. Treatment of Bowen's disease of the digit with carbon dioxide laser. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(6):1080-3.
99. Gordon KB, Garden JM, Robinson JK. Bowen's disease of the distal digit. Outcome of treatment with carbon dioxide laser vaporization. *Dermatol Surg* 1996;22(8):723-8.
100. Naylor M. Imiquimod and superficial skin cancers. *J Drugs Dermatol* 2005;4(5):598-606.
101. Brown VL, Atkins CL, Ghali L, Cerio R, Harwood CA, Proby CM. Safety and efficacy of 5% imiquimod cream for the treatment of skin dysplasia in high-risk renal transplant recipients: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Dermatol* 2005;141(8):985-93.
102. Prinz BM, Hafner J, Dummer R, Burg G, Bruswanger U, Kempf W. Treatment of Bowen's disease with imiquimod 5% cream in transplant recipients. *Transplantation* 2004;77(5):790-1.
103. Patel GK, Goodwin R, Chawla M, et al. Imiquimod 5% cream monotherapy for cutaneous squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(6):1025-32.
104. Goh MS. Invasive squamous cell carcinoma after treatment of carcinoma in situ with 5% imiquimod cream. *Australas J Dermatol* 2006;47(3):186-8.

105. Gordon KB, Roenigk HH, Gendleman M. Treatment of multiple lesions of Bowen disease with isotretinoin and interferon alfa. Efficacy of combination chemotherapy. *Arch Dermatol* 1997;133(6):691-3.
106. Hiruma M, Kawada A. Hyperthermic treatment of Bowen's disease with disposable chemical pocket warmers: a report of 8 cases. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(6):1070-5.
107. Dawe SA, Salisbury JR, Higgins E. Two cases of Bowen's disease successfully treated topically with 3% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. *Clin Exp Dermatol* 2005;30(6):712-3.
108. Cox NH. Bowen's disease: where now with therapeutic trials? *Br J Dermatol* 2000;143(4):699-700.
109. Kao GF. Carcinoma arising in Bowen's disease. *Arch Dermatol* 1986;122(10):1124-6.
110. Ooi CG, James CL, Huilgol SC. Metastatic Bowen carcinoma. *Australas J Dermatol* 2006;47(4):277-80.
111. Masuda T, Hara H, Shimojima H, Suzuki H, Tanaka K. Spontaneous complete regression of multiple Bowen's disease in the web-spaces of the feet. *Int J Dermatol* 2006;45(6):783-5.
112. Nihei N, Hiruma M, Ikeda S, Ogawa H. A case of Bowen's disease showing a clinical tendency toward spontaneous regression. *J Dermatol* 2004;31(7):569-72.
113. Chisiki M, Kawada A, Akiyama M, et al. Bowen's disease showing spontaneous complete regression associated with apoptosis. *Br J Dermatol* 1999;140(5):939-44.
114. Murata Y, Kumano K, Sashikata T. Partial spontaneous regression of Bowen's disease. *Arch Dermatol* 1996;132(4):429-32.
115. Tyring SK. Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, and host immune response. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(1 Pt 2):S18-26.
116. Favre M, Ramoz N, Orth G. Human papillomaviruses: general features. *Clin Dermatol* 1997;15(2):181-98.
117. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, Zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324(1):17-27.
118. Aubin F, Pretet JL, Mougin C, Riethmuller D. Infection à Papillomavirus humains. *Ann Dermatol Venereol* 2007;134(1):94-9.
119. Boulanger JC, Sevestre H, Bauville E, Ghighi C, Harlicot JP, Gondry J. Epidemiologie de l'infection à HPV. *Gynecol Obstet Fertil* 2004;32(3):218-23.
120. Baulon E, Vautravers A, Rodriguez B, Nisand I, Baldauf JJ. Imiquimod et autres immunomodulateurs en gynécologie. *Gynecol Obstet Fertil* 2007;35(2):149-57.

121. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med* 2002;346(15):1105-12.
122. Severson J, Evans TY, Lee P, Chan T, Arany I, Tyring SK. Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, and therapy. *J Cutan Med Surg* 2001;5(1):43-60.
123. Majewski S, Jablonska S. Human papillomavirus-associated tumors of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol* 1997;36(5 Pt 1):659-85; quiz 86-8.
124. De Villiers EM. Papillomavirus and HPV typing. *Clin Dermatol* 1997;15(2):199-206.
125. Harwood CA, Suretheran T, Sasieni P, et al. Increased risk of skin cancer associated with the presence of epidermodysplasia verruciformis human papillomavirus types in normal skin. *Br J Dermatol* 2004;150(5):949-57.
126. Lampert A, Pauwels C, Duboucher C, Morel G, Poveda JD, Perie G. Détection de papillomavirus humains dans la maladie de Bowen cutanée extragénitale chez le sujet immunocompétent. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127(1):40-5.
127. Quan MB, Moy RL. The role of human papillomavirus in carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1991;25(4):698-705.
128. Soler C, Chardonnet Y, Allibert P, Euvrard S, Schmitt D, Mandrand B. Detection of mucosal human papillomavirus types 6/11 in cutaneous lesions from transplant recipients. *J Invest Dermatol* 1993;101(3):286-91.
129. Murao K, Kubo Y, Takiwaki H, Arase S, Matsumoto K. Bowen's disease on the sole: p16INK4a overexpression associated with human papillomavirus type 16. *Br J Dermatol* 2005;152(1):170-3.
130. Iftner A, Klug SJ, Garbe C, et al. The prevalence of human papillomavirus genotypes in nonmelanoma skin cancers of nonimmunosuppressed individuals identifies high-risk genital types as possible risk factors. *Cancer Res* 2003;63(21):7515-9.
131. Waterboer T, Abeni D, Sampogna F, et al. Serological association of beta and gamma human papillomaviruses with squamous cell carcinoma of the skin. *Br J Dermatol* 2008.
132. Madkan VK, Cook-Norris RH, Steadman MC, Arora A, Mendoza N, Tyring SK. The oncogenic potential of human papillomaviruses: a review on the role of host genetics and environmental cofactors. *Br J Dermatol* 2007;157(2):228-41.
133. Gross G, Pfister H. Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts. *Med Microbiol Immunol* 2004;193(1):35-44.

134. Ikenberg H, Gissmann L, Gross G, Grussendorf-Conen EI, Zur Hausen H. Human papillomavirus type-16-related DNA in genital Bowen's disease and in Bowenoid papulosis. *Int J Cancer* 1983;32(5):563-5.
135. Nordin P, Stenquist B, Hansson BG. Joint occurrence of human papillomavirus type 16 DNA in Bowen's disease on a finger and in dysplasia of the vulva and the uterine cervix. *Br J Dermatol* 1994;131(5):740.
136. Ohnishi T, Kano R, Nakamura Y, Hasegawa A, Watanabe S. Genital Bowen disease associated with an unusual human papillomavirus type 57b. *Arch Dermatol* 1999;135(7):858-9.
137. Wieland U, Jurk S, Weissenborn S, Krieg T, Pfister H, Ritzkowsky A. Erythroplasia of queyrat: coinfection with cutaneous carcinogenic human papillomavirus type 8 and genital papillomaviruses in a carcinoma in situ. *J Invest Dermatol* 2000;115(3):396-401.
138. Cupp MR, Malek RS, Goellner JR, Smith TF, Espy MJ. The detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in intraepithelial, in situ, verrucous and invasive carcinoma of the penis. *J Urol* 1995;154(3):1024-9.
139. Zheng S, Adachi A, Shimizu M, et al. Human papillomaviruses of the mucosal type are present in some cases of extragenital Bowen's disease. *Br J Dermatol* 2005;152(6):1243-7.
140. Murao K, Kubo Y, Fukuhara K, Matsumoto K, Arase S. Three cases of Bowen's disease on the lower abdomen associated with high-risk types 16, 33, and 59 of human papillomavirus. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(4):723-4.
141. Deguchi M, Tomioka Y, Mizugaki M, Tagami H. Detection of human papillomavirus type 33 DNA in extragenital Bowen's disease with the polymerase chain reaction. *Dermatology* 1998;196(3):292-4.
142. Kawashima M, Jablonska S, Favre M, Obalek S, Croissant O, Orth G. Characterization of a new type of human papillomavirus found in a lesion of Bowen's disease of the skin. *J Virol* 1986;57(2):688-92.
143. Hara H, Honda A, Suzuki H, Matsukura T. Detection of human papillomavirus type 34 in Bowen's disease on the pubic area. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(2):206-8.
144. Mitsuishi T, Kawashima M, Matsukura T, Sata T. Human papillomavirus type 58 in Bowen's disease of the elbow. *Br J Dermatol* 2001;144(2):384-6.
145. Pham-Huu V, Derancourt C, Clavel C, Durlach A, Birembaut P, Bernard P. Infection à papillomavirus humains oncogènes à tropisme muqueux et maladie de Bowen acrale. *Ann Dermatol Venereol* 1999;126(11):808-12.

146. Kettler AH, Rutledge M, Tschen JA, Buffone G. Detection of human papillomavirus in nongenital Bowen's disease by in situ DNA hybridization. *Arch Dermatol* 1990;126(6):777-81.
147. Kawashima M, Favre M, Obalek S, Jablonska S, Orth G. Premalignant lesions and cancers of the skin in the general population: evaluation of the role of human papillomaviruses. *J Invest Dermatol* 1990;95(5):537-42.
148. Lu S, Syrjanen K, Havu VK, Syrjanen S. Failure to demonstrate human papillomavirus (HPV) involvement in Bowen's disease of the skin. *Arch Dermatol Res* 1996;289(1):40-5.
149. Moy RL, Eliezri YD, Nuovo GJ, Zitelli JA, Bennett RG, Silverstein S. Human papillomavirus type 16 DNA in periungual squamous cell carcinomas. *Jama* 1989;261(18):2669-73.
150. Ashinoff R, Li JJ, Jacobson M, Friedman-Kien AE, Geronemus RG. Detection of human papillomavirus DNA in squamous cell carcinoma of the nail bed and finger determined by polymerase chain reaction. *Arch Dermatol* 1991;127(12):1813-8.
151. Derancourt C, Mouglin C, Chopard Lallier M, Coumes-Marquet S, Drobacheff C, Laurent R. Papillomavirus humains oncogènes révélés par technique d'hybridation in situ dans la maladie de Bowen extra-génitale. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128(6-7):715-8.
152. Clavel CE, Huu VP, Durlach AP, Birembaut PL, Bernard PM, Derancourt CG. Mucosal oncogenic human papillomaviruses and extragenital Bowen disease. *Cancer* 1999;86(2):282-7.
153. Pfister H, Haneke E. Demonstration of human papilloma virus type 2 DNA in Bowen's disease. *Arch Dermatol Res* 1984;276(2):123-5.
154. Guerin-Reverchon I, Chardonnet Y, Viac J, Chouvet B, Chignol MC, Thivolet J. Human papillomavirus infection and filaggrin expression in paraffin-embedded biopsy specimens of extragenital Bowen's disease and genital bowenoid papulosis. *J Cancer Res Clin Oncol* 1990;116(3):295-300.
155. Cordoliani F, Eyraud-Reille D, Abirached G, Verola O, Puissant A, Morel P. Maladie de Bowen périunguée associée au papillomavirus 16. *Ann Dermatol Venereol* 1992;119(11):905-6.
156. Collina G, Rossi E, Bettelli S, Cook MG, Cesinaro AM, Trentini GP. Detection of human papillomavirus in extragenital Bowen's disease using in situ hybridization and polymerase chain reaction. *Am J Dermatopathol* 1995;17(3):236-41.

157. Forslund O, Nordin P, Andersson K, Stenquist B, Hansson BG. DNA analysis indicates patient-specific human papillomavirus type 16 strains in Bowen's disease on fingers and in archival samples from genital dysplasia. *Br J Dermatol* 1997;136(5):678-82.
158. Shamanin V, Glover M, Rausch C, et al. Specific types of human papillomavirus found in benign proliferations and carcinomas of the skin in immunosuppressed patients. *Cancer Res* 1994;54(17):4610-3.
159. Rudlinger R, Grob R, Yu YX, Schnyder UW. Human papillomavirus-35-positive bowenoid papulosis of the anogenital area and concurrent human papillomavirus-35-positive verruca with bowenoid dysplasia of the periungual area. *Arch Dermatol* 1989;125(5):655-9.
160. Stone MS, Noonan CA, Tschen J, Bruce S. Bowen's disease of the feet. Presence of human papillomavirus 16 DNA in tumor tissue. *Arch Dermatol* 1987;123(11):1517-20.
161. Goshima J, Hara H, Honda A, Suzuki H, Matsukura T. Detection of human papillomavirus type 16 in Bowen's disease of the web-space of the foot. *Acta Derm Venereol* 2005;85(2):188-9.
162. Smith KJ, Skelton HG, Hawks C, Yeager J, Wagner KF. Concurrent HPV-16 infection of the nipple and perianal area in an HIV-1+ patient. Military Medical Consortium for the Advancement of Retroviral Research (MMCARR). *Int J Dermatol* 1993;32(9):664-7.
163. Hara H, Honda A, Suzuki H, Sata T, Matsukura T. Detection of human papillomavirus type 58 in polydactylous Bowen's disease on the fingers and toes of a woman - concurrent occurrence of invasive vulval and cervical carcinomas. *Dermatology* 2004;209(3):218-22.
164. Quereux G, N'Guyen JM, Dreno B. Human papillomavirus and extragenital in situ carcinoma. *Dermatology* 2004;209(1):40-5.
165. Mitsuishi T, Kawana S, Kato T, Kawashima M. Human papillomavirus infection in actinic keratosis and bowen's disease: comparative study with expression of cell-cycle regulatory proteins p21(Waf1/Cip1), p53, PCNA, Ki-67, and Bcl-2 in positive and negative lesions. *Hum Pathol* 2003;34(9):886-92.
166. Hober D, Ajram L, Chehadeh W, et al. Mécanismes de l'activité antivirale indirecte de l'imiquimod. *Ann Biol Clin (Paris)* 2005;63(2):155-63.
167. Schon MP, Schon M. Imiquimod: mode of action. *Br J Dermatol* 2007;157 Suppl 2:8-13.
168. Wagstaff AJ, Perry CM. Topical imiquimod: a review of its use in the management of anogenital warts, actinic keratoses, basal cell carcinoma and other skin lesions. *Drugs* 2007;67(15):2187-210.

169. Gupta AK, Browne M, Bluhm R. Imiquimod: a review. *J Cutan Med Surg* 2002;6(6):554-60.
170. Harrison LI, Skinner SL, Marbury TC, et al. Pharmacokinetics and safety of imiquimod 5% cream in the treatment of actinic keratoses of the face, scalp, or hands and arms. *Arch Dermatol Res* 2004;296(1):6-11.
171. Meyer T, Stockfleth E, Christophers E. Immune response profiles in human skin. *Br J Dermatol* 2007;157 Suppl 2:1-7.
172. Bilu D, Sauder DN. Imiquimod: modes of action. *Br J Dermatol* 2003;149 Suppl 66:5-8.
173. Schon MP, Schon M. TLR7 and TLR8 as targets in cancer therapy. *Oncogene* 2008;27(2):190-9.
174. Sauder DN. Immunomodulatory and pharmacologic properties of imiquimod. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(1 Pt 2):S6-11.
175. Miller RL, Gerster JF, Owens ML, Slade HB, Tomai MA. Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int J Immunopharmacol* 1999;21(1):1-14.
176. Dahl MV. Imiquimod: an immune response modifier. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(1 Pt 2):S1-5.
177. Imbertson LM, Beaurline JM, Couture AM, et al. Cytokine induction in hairless mouse and rat skin after topical application of the immune response modifiers imiquimod and S-28463. *J Invest Dermatol* 1998;110(5):734-9.
178. Suzuki H, Wang B, Shivji GM, et al. Imiquimod, a topical immune response modifier, induces migration of Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 2000;114(1):135-41.
179. Ambach A, Bonnekoh B, Nguyen M, Schon MP, Gollnick H. Imiquimod, a Toll-like receptor-7 agonist, induces perforin in cytotoxic T lymphocytes in vitro. *Mol Immunol* 2004;40(18):1307-14.
180. Wagner TL, Ahonen CL, Couture AM, et al. Modulation of TH1 and TH2 cytokine production with the immune response modifiers, R-848 and imiquimod. *Cell Immunol* 1999;191(1):10-9.
181. Gupta AK, Cherman AM, Tyring SK. Viral and nonviral uses of imiquimod: a review. *J Cutan Med Surg* 2004;8(5):338-52.
182. Tomai MA, Imbertson LM, Stanczak TL, Tygrett LT, Waldschmidt TJ. The immune response modifiers imiquimod and R-848 are potent activators of B lymphocytes. *Cell Immunol* 2000;203(1):55-65.

183. Schon MP, Schon M, Klotz KN. The small antitumoral immune response modifier imiquimod interacts with adenosine receptor signaling in a TLR7- and TLR8-independent fashion. *J Invest Dermatol* 2006;126(6):1338-47.
184. Schon MP, Schon M. Immune modulation and apoptosis induction: two sides of the antitumoral activity of imiquimod. *Apoptosis* 2004;9(3):291-8.
185. Meyer T, Nindl I, Schmook T, Ulrich C, Sterry W, Stockfleth E. Induction of apoptosis by Toll-like receptor-7 agonist in tissue cultures. *Br J Dermatol* 2003;149 Suppl 66:9-14.
186. Schon M, Bong AB, Drewniok C, et al. Tumor-selective induction of apoptosis and the small-molecule immune response modifier imiquimod. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(15):1138-49.
187. Sidky YA, Borden EC. Inhibition of angiogenesis by interferons: effects on tumor- and lymphocyte-induced vascular responses. *Cancer Res* 1987;47(19):5155-61.
188. Majewski S, Marczak M, Szmurlo A, Jablonska S, Bollag W. Interleukin-12 inhibits angiogenesis induced by human tumor cell lines in vivo. *J Invest Dermatol* 1996;106(5):1114-8.
189. Li VW, Li WW, Talcott KE, Zhai AW. Imiquimod as an antiangiogenic agent. *J Drugs Dermatol* 2005;4(6):708-17.
190. Majewski S, Marczak M, Mlynarczyk B, Benninghoff B, Jablonska S. Imiquimod is a strong inhibitor of tumor cell-induced angiogenesis. *Int J Dermatol* 2005;44(1):14-9.
191. Lee SJ, Cho YS, Cho MC, et al. Both E6 and E7 oncoproteins of human papillomavirus 16 inhibit IL-18-induced IFN-gamma production in human peripheral blood mononuclear and NK cells. *J Immunol* 2001;167(1):497-504.
192. Cho YS, Kang JW, Cho M, et al. Down modulation of IL-18 expression by human papillomavirus type 16 E6 oncogene via binding to IL-18. *FEBS Lett* 2001;501(2-3):139-45.
193. Tyring SK, Arany I, Stanley MA, et al. A randomized, controlled, molecular study of condylomata acuminata clearance during treatment with imiquimod. *J Infect Dis* 1998;178(2):551-5.
194. Garland SM, Sellors JW, Wikstrom A, et al. Imiquimod 5% cream is a safe and effective self-applied treatment for anogenital warts--results of an open-label, multicentre Phase IIIB trial. *Int J STD AIDS* 2001;12(11):722-9.
195. Garland SM, Waddell R, Mindel A, Denham IM, McCloskey JC. An open-label phase II pilot study investigating the optimal duration of imiquimod 5% cream for the treatment of external genital warts in women. *Int J STD AIDS* 2006;17(7):448-52.

196. Schofer H, Van Ophoven A, Henke U, Lenz T, Eul A. Randomized, comparative trial on the sustained efficacy of topical imiquimod 5% cream versus conventional ablative methods in external anogenital warts. *Eur J Dermatol* 2006;16(6):642-8.
197. Vexiau D, Decuypere L, Moysse D, Aractingi S. Efficacité et tolérance de l'imiquimod crème 5% dans le traitement des condylomes acuminés externes : résultats d'un suivi à 6 mois. *Ann Dermatol Venereol* 2005;132(11 Pt 1):845-51.
198. Gilson RJ, Shupack JL, Friedman-Kien AE, et al. A randomized, controlled, safety study using imiquimod for the topical treatment of anogenital warts in HIV-infected patients. Imiquimod Study Group. *Aids* 1999;13(17):2397-404.
199. Herrera S, Correa LA, Wolff JC, Gaviria A, Tyring SK, Sanclemente G. Effect of imiquimod in anogenital warts from HIV-positive men. *J Clin Virol* 2007;39(3):210-4.
200. Gayed SL. Topical imiquimod cream 5% for resistant perianal warts in a renal transplant patient. *Int J STD AIDS* 2002;13(5):349-51.
201. Salasche S. Imiquimod 5% cream: a new treatment option for basal cell carcinoma. *Int J Dermatol* 2002;41 Suppl 1:16-20.
202. Gollnick H, Barona CG, Frank RG, et al. Recurrence rate of superficial basal cell carcinoma following successful treatment with imiquimod 5% cream: interim 2-year results from an ongoing 5-year follow-up study in Europe. *Eur J Dermatol* 2005;15(5):374-81.
203. Quirk C, Gebauer K, Owens M, Stampone P. Two-year interim results from a 5-year study evaluating clinical recurrence of superficial basal cell carcinoma after treatment with imiquimod 5% cream daily for 6 weeks. *Australas J Dermatol* 2006;47(4):258-65.
204. Bukhardt Perez MP, Ruiz-Villaverde R, Naranjo Diaz MJ, Blasco Melguizo J, Naranjo Sintes R. Basal cell carcinoma: treatment with imiquimod. *Int J Dermatol* 2007;46(5):539-42.
205. Kagy MK, Amonette R. The use of imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinomas in a basal cell nevus syndrome patient. *Dermatol Surg* 2000;26(6):577-8; discussion 8-9.
206. Hannuksela-Svahn A, Nordal E, Christensen OB. Treatment of multiple basal cell carcinomas in the scalp with imiquimod 5% cream. *Acta Derm Venereol* 2000;80(5):381-2.
207. Drehs MM, Cook-Bolden F, Tanzi EL, Weinberg JM. Successful treatment of multiple superficial basal cell carcinomas with topical imiquimod: case report and review of the literature. *Dermatol Surg* 2002;28(5):427-9.
208. Stockfleth E, Meyer T, Benninghoff B, et al. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to assess 5% imiquimod cream for the treatment of multiple actinic keratoses. *Arch Dermatol* 2002;138(11):1498-502.

209. Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(1 Pt 2):4-7.
210. Gupta AK, Davey V, McPhail H. Evaluation of the effectiveness of imiquimod and 5-fluorouracil for the treatment of actinic keratosis: Critical review and meta-analysis of efficacy studies. *J Cutan Med Surg* 2005;9(5):209-14.
211. Vender RB, Goldberg O. Innovative uses of imiquimod. *J Drugs Dermatol* 2005;4(1):58-63.
212. Urosevic M, Dummer R. Role of imiquimod in skin cancer treatment. *Am J Clin Dermatol* 2004;5(6):453-8.
213. Pehoushek J, Smith KJ. Imiquimod and 5% fluorouracil therapy for anal and perianal squamous cell carcinoma in situ in an HIV-1-positive man. *Arch Dermatol* 2001;137(1):14-6.
214. Hengge UR, Stark R. Topical imiquimod to treat intraepidermal carcinoma. *Arch Dermatol* 2001;137(6):709-11.
215. Mackenzie-Wood A, Kossard S, de Launey J, Wilkinson B, Owens ML. Imiquimod 5% cream in the treatment of Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(3):462-70.
216. Smith KJ, Germain M, Skelton H. Squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) in renal transplant patients treated with 5% imiquimod and 5% 5-fluorouracil therapy. *Dermatol Surg* 2001;27(6):561-4.
217. Shumack S, Robinson J, Kossard S, et al. Efficacy of topical 5% imiquimod cream for the treatment of nodular basal cell carcinoma: comparison of dosing regimens. *Arch Dermatol* 2002;138(9):1165-71.
218. Sterry W, Ruzicka T, Herrera E, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial and nodular basal cell carcinoma: randomized studies comparing low-frequency dosing with and without occlusion. *Br J Dermatol* 2002;147(6):1227-36.
219. Cowen E, Mercurio MG, Gaspari AA. An open case series of patients with basal cell carcinoma treated with topical 5% imiquimod cream. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(4 Suppl):S240-8.
220. Beutner KR, Geisse JK, Helman D, Fox TL, Ginkel A, Owens ML. Therapeutic response of basal cell carcinoma to the immune response modifier imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(6):1002-7.
221. Eigentler TK, Kamin A, Weide BM, et al. A phase III, randomized, open label study to evaluate the safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied thrice weekly for 8 and 12 weeks in the treatment of low-risk nodular basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(4):616-21.

222. Chen TM, Rosen T, Orengo I. Treatment of a large superficial basal cell carcinoma with 5% imiquimod: a case report and review of the literature. *Dermatol Surg* 2002;28(4):344-6.
223. Metcalf S, Crowson AN, Naylor M, Haque R, Cornelison R. Imiquimod as an antiaging agent. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(3):422-5.
224. Petrow W, Gerdsen R, Uerlich M, Richter O, Bieber T. Successful topical immunotherapy of bowenoid papulosis with imiquimod. *Br J Dermatol* 2001;145(6):1022-3.
225. Loo WJ, Holt PJ. Bowenoid papulosis successfully treated with imiquimod. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17(3):363-5.
226. Godfrey JC, Vaughan MC, Williams JV. Successful treatment of bowenoid papulosis in a 9-year-old girl with vertically acquired human immunodeficiency virus. *Pediatrics* 2003;112(1 Pt 1):e73-6.
227. Wolf IH, Smolle J, Binder B, Cerroni L, Richtig E, Kerl H. Topical imiquimod in the treatment of metastatic melanoma to skin. *Arch Dermatol* 2003;139(3):273-6.
228. Qian Z, Zeitoun NC, Shieh S, Helm T, Oseroff AR. Successful treatment of extramammary Paget's disease with imiquimod. *J Drugs Dermatol* 2003;2(1):73-6.
229. Zampogna JC, Flowers FP, Roth WI, Hassenein AM. Treatment of primary limited cutaneous extramammary Paget's disease with topical imiquimod monotherapy: two case reports. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(4 Suppl):S229-35.
230. Wang LC, Blanchard A, Judge DE, Lorincz AA, Medenica MM, Busbey S. Successful treatment of recurrent extramammary Paget's disease of the vulva with topical imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(4):769-72.
231. Berman B, Spencer J, Villa A, Poochareon V, Elgart G. Successful treatment of extramammary Paget's disease of the scrotum with imiquimod 5% cream. *Clin Exp Dermatol* 2003;28 Suppl 1:36-8.
232. Chong A, Loo WJ, Banney L, Grant JW, Norris PG. Imiquimod 5% cream in the treatment of mycosis fungoides--a pilot study. *J Dermatolog Treat* 2004;15(2):118-9.
233. Suchin KR, Junkins-Hopkins JM, Rook AH. Treatment of stage IA cutaneous T-Cell lymphoma with topical application of the immune response modifier imiquimod. *Arch Dermatol* 2002;138(9):1137-9.
234. Smith KJ, Germain M, Yeager J, Skelton H. Topical 5% imiquimod for the therapy of actinic cheilitis. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(4):497-501.

235. Stockfleth E, Rowert J, Arndt R, Christophers E, Meyer T. Detection of human papillomavirus and response to topical 5% imiquimod in a case of stucco keratosis. *Br J Dermatol* 2000;143(4):846-50.
236. Agarwal S, Berth-Jones J. Porokeratosis of Mibelli: successful treatment with 5% imiquimod cream. *Br J Dermatol* 2002;146(2):338-9.
237. Harrison S, Sinclair R. Porokeratosis of Mibelli: successful treatment with topical 5% imiquimod cream. *Australas J Dermatol* 2003;44(4):281-3.
238. Dendorfer M, Oppel T, Wollenberg A, Prinz JC. Topical treatment with imiquimod may induce regression of facial keratoacanthoma. *Eur J Dermatol* 2003;13(1):80-2.
239. Hengge UR, Esser S, Schultewolter T, et al. Self-administered topical 5% imiquimod for the treatment of common warts and molluscum contagiosum. *Br J Dermatol* 2000;143(5):1026-31.
240. Muzio G, Massone C, Rebora A. Treatment of non-genital warts with topical imiquimod 5% cream. *Eur J Dermatol* 2002;12(4):347-9.
241. Schwab RA, Elston DM. Topical imiquimod for recalcitrant facial flat warts. *Cutis* 2000;65(3):160-2.
242. Oster-Schmidt C. Imiquimod: a new possibility for treatment-resistant verrucae planae. *Arch Dermatol* 2001;137(5):666-7.
243. Rinne D, Linhart C, Schofer H. Lip papillomatosis in immunodeficiency: therapy with imiquimod. *Br J Dermatol* 2000;142(1):196-7.
244. Weisshaar E, Gollnick H. Potentiating effect of imiquimod in the treatment of verrucae vulgares in immunocompromised patients. *Acta Derm Venereol* 2000;80(4):306-7.
245. Christensen B, Hengge UR. Recurrent urogenital herpes simplex--successful treatment with imiquimod? *Sex Transm Infect* 1999;75(2):132-3.
246. Gilbert J, Drehs MM, Weinberg JM. Topical imiquimod for acyclovir-unresponsive herpes simplex virus 2 infection. *Arch Dermatol* 2001;137(8):1015-7.
247. Bernstein DI, Miller RL, Harrison CJ. Effects of therapy with an immunomodulator (imiquimod, R-837) alone and with acyclovir on genital HSV-2 infection in guinea-pigs when begun after lesion development. *Antiviral Res* 1993;20(1):45-55.
248. Harrison CJ, Jenks L, Voychehovski T, Bernstein DI. Modification of immunological responses and clinical disease during topical R-837 treatment of genital HSV-2 infection. *Antiviral Res* 1988;10(4-5):209-23.
249. Liota E, Smith KJ, Buckley R, Menon P, Skelton H. Imiquimod therapy for molluscum contagiosum. *J Cutan Med Surg* 2000;4(2):76-82.

250. Strauss RM, Doyle EL, Mohsen AH, Green ST. Successful treatment of molluscum contagiosum with topical imiquimod in a severely immunocompromised HIV-positive patient. *Int J STD AIDS* 2001;12(4):264-6.
251. Syed TA, Goswami J, Ahmadpour OA, Ahmad SA. Treatment of molluscum contagiosum in males with an analog of imiquimod 1% in cream: a placebo-controlled, double-blind study. *J Dermatol* 1998;25(5):309-13.
252. Myhre PE, Levy ML, Eichenfield LF, Kolb VB, Fielder SL, Meng TC. Pharmacokinetics and safety of imiquimod 5% cream in the treatment of molluscum contagiosum in children. *Pediatr Dermatol* 2008;25(1):88-95.
253. Berman B, Kaufman J. Pilot study of the effect of postoperative imiquimod 5% cream on the recurrence rate of excised keloids. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(4 Suppl):S209-11.
254. Berman B, Villa A. Imiquimod 5% cream for keloid management. *Dermatol Surg* 2003;29(10):1050-1.
255. Arevalo I, Ward B, Miller R, et al. Successful treatment of drug-resistant cutaneous leishmaniasis in humans by use of imiquimod, an immunomodulator. *Clin Infect Dis* 2001;33(11):1847-51.
256. Kuwahara RT, Naylor MF, Skinner RB. Treatment of granuloma annulare with topical 5% imiquimod cream. *Pediatr Dermatol* 2003;20(1):90.
257. Martinez MI, Sanchez-Carpintero I, North PE, Mihm MC, Jr. Infantile hemangioma: clinical resolution with 5% imiquimod cream. *Arch Dermatol* 2002;138(7):881-4; discussion 4.
258. Man J, Dytoc MT. Use of imiquimod cream 5% in the treatment of localized morphea. *J Cutan Med Surg* 2004;8(3):166-9.
259. Greenberg HL, Cohen JL, Rosen T, Orengo I. Severe reaction to 5% imiquimod cream with excellent clinical and cosmetic outcomes. *J Drugs Dermatol* 2007;6(4):452-8.
260. Brown T, Zirvi M, Cotsarelis G, Gelfand JM. Vitiligo-like hypopigmentation associated with imiquimod treatment of genital warts. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(4):715-6.
261. Stefanaki C, Nicolaidou E, Hadjivassiliou M, Antoniou C, Katsambas A. Imiquimod-induced vitiligo in a patient with genital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(6):755-6.
262. Senel E, Seckin D. Imiquimod-induced vitiligo-like depigmentation. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73(6):423.

263. Campanelli A, Krischer J, Saurat JH. Topical application of imiquimod and associated fever in children. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(1):E1.
264. Peris K, Micantonio T, Fagnoli MC, Lozzi GP, Chimenti S. Imiquimod 5% cream in the treatment of Bowen's disease and invasive squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(2):324-7.
265. Rosen T, Harting M, Gibson M. Treatment of Bowen's disease with topical 5% imiquimod cream: retrospective study. *Dermatol Surg* 2007;33(4):427-31; discussion 31-2.
266. Prabhu S, Rao R, Sripathi H, Hameed S, Kuduva R. Successful use of imiquimod 5% cream in Bowen's disease. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73(6):423-5.
267. Muzio G, Ciambellotti A, Rebora A. Occlusive medication with imiquimod in Bowen's disease. *Acta Derm Venereol* 2004;84(2):168-9.
268. Chen K, Shumack S. Treatment of Bowen's disease using a cycle regimen of imiquimod 5% cream. *Clin Exp Dermatol* 2003;28 Suppl 1:10-2.
269. Vereecken P, Heenen M. Treatment of Bowen's disease with photodynamic therapy after Imiquimod: the need for controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(10):1397-9.
270. Ondo AL, Mings SM, Pestak RM, Shanler SD. Topical combination therapy for cutaneous squamous cell carcinoma in situ with 5-fluorouracil cream and imiquimod cream in patients who have failed topical monotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(6):1092-4.
271. Geisse J, Caro I, Lindholm J, Golitz L, Stampone P, Owens M. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(5):722-33.
272. Arlette JP. Treatment of Bowen's disease and erythroplasia of Queyrat. *Br J Dermatol* 2003;149 Suppl 66:43-9.
273. Kovach BT, Stasko T. Use of topical immunomodulators in organ transplant recipients. *Dermatol Ther* 2005;18(1):19-27.
274. Smith KJ, Germain M, Skelton H. Bowen's disease (squamous cell carcinoma in situ) in immunosuppressed patients treated with imiquimod 5% cream and a cox inhibitor, sulindac: potential applications for this combination of immunotherapy. *Dermatol Surg* 2001;27(2):143-6.
275. Palungwachira P, Ogawa H. Treatment of multiple lesions of Bowen's disease and squamous cell carcinoma with topical imiquimod. *J Dermatol* 2005;32(12):1005-9.

276. Mandekou-Lefaki I, Delli F, Koussidou-Eremondi T, Mourellou-Tsatsou O, Dionyssopoulos A. Imiquimod 5% cream: a new treatment for Bowen's disease. *Int J Tissue React* 2005;27(1):31-8.
277. Edwards L, Ferenczy A, Eron L, et al. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. HPV Study Group. *Human PapillomaVirus. Arch Dermatol* 1998;134(1):25-30.
278. Beutner KR, Spruance SL, Hougham AJ, Fox TL, Owens ML, Douglas JM, Jr. Treatment of genital warts with an immune-response modifier (imiquimod). *J Am Acad Dermatol* 1998;38(2 Pt 1):230-9.
279. Beutner KR, Tyring SK, Trofatter KF, Jr., et al. Imiquimod, a patient-applied immune-response modifier for treatment of external genital warts. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(4):789-94.
280. Syed TA, Hadi SM, Qureshi ZA, Ali SM, Kwah MS. Treatment of external genital warts in men with imiquimod 2% in cream. A placebo-controlled, double-blind study. *J Infect* 2000;41(2):148-51.
281. Arican O, Guneri F, Bilgic K, Karaoglu A. Topical imiquimod 5% cream in external anogenital warts: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol* 2004;31(8):627-31.
282. Fife KH, Ferenczy A, Douglas JM, Jr., Brown DR, Smith M, Owens ML. Treatment of external genital warts in men using 5% imiquimod cream applied three times a week, once daily, twice daily, or three times a day. *Sex Transm Dis* 2001;28(4):226-31.
283. Gollnick H, Barasso R, Jappe U, et al. Safety and efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of penile genital warts in uncircumcised men when applied three times weekly or once per day. *Int J STD AIDS* 2001;12(1):22-8.
284. Marks R, Gebauer K, Shumack S, et al. Imiquimod 5% cream in the treatment of superficial basal cell carcinoma: results of a multicenter 6-week dose-response trial. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(5):807-13.
285. Geisse JK, Rich P, Pandya A, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(3):390-8.
286. Schulze HJ, Cribier B, Requena L, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from a randomized vehicle-controlled phase III study in Europe. *Br J Dermatol* 2005;152(5):939-47.

287. Lebwohl M, Dinehart S, Whiting D, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(5):714-21.
288. Szeimies RM, Gerritsen MJ, Gupta G, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from a phase III, randomized, double-blind, vehicle-controlled, clinical trial with histology. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(4):547-55.
289. Korman N, Moy R, Ling M, et al. Dosing with 5% imiquimod cream 3 times per week for the treatment of actinic keratosis: results of two phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, vehicle-controlled trials. *Arch Dermatol* 2005;141(4):467-73.
290. Alomar A, Bichel J, McRae S. Vehicle-controlled, randomized, double-blind study to assess safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily 3 days per week in one or two courses of treatment of actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol* 2007;157(1):133-41.
291. Jorizzo J, Dinehart S, Matheson R, et al. Vehicle-controlled, double-blind, randomized study of imiquimod 5% cream applied 3 days per week in one or two courses of treatment for actinic keratoses on the head. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(2):265-8.
292. Wu JK, Siller G, Whitehead K. Treatment of Bowen's disease and basal cell carcinoma of the nose with imiquimod 5% cream. *Australas J Dermatol* 2003;44(2):123-5.
293. Laffitte E, Saurat JH. Maladie de Bowen unguéale récidivante : traitement par imiquimod topique (Aldara[®]). *Ann Dermatol Venereol* 2003;130(2 Pt 1):211-3.
294. Kossard S. Treatment of large facial Bowen's disease: case report. *Clin Exp Dermatol* 2003;28 Suppl 1:13-5.
295. Nouri K, O'Connell C, Rivas MP. Imiquimod for the treatment of Bowen's disease and invasive squamous cell carcinoma. *J Drugs Dermatol* 2003;2(6):669-73.
296. Cook-Bolden F, Weinberg JM. Topical imiquimod 5% cream in the treatment of Bowen's disease of the penis. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(1):146-7.
297. Schroeder TL, Sengelmann RD. Squamous cell carcinoma in situ of the penis successfully treated with imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(4):545-8.
298. Thai KE, Sinclair RD. Treatment of Bowen's disease of the penis with imiquimod. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(3):470-1.
299. Orengo I, Rosen T, Guill CK. Treatment of squamous cell carcinoma in situ of the penis with 5% imiquimod cream: a case report. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(4 Suppl):S225-8.

300. Gutzmer R, Kaspari M, Vogelbruch M, et al. Successful treatment of anogenital Bowen's disease with the immunomodulator imiquimod, and monitoring of therapy by DNA image cytometry. *Br J Dermatol* 2002;147(1):160-5.
301. Danielsen AG, Sand C, Weismann K. Treatment of Bowen's disease of the penis with imiquimod 5% cream. *Clin Exp Dermatol* 2003;28 Suppl 1:7-9.
302. Micali G, Nasca MR, Tedeschi A. Topical treatment of intraepithelial penile carcinoma with imiquimod. *Clin Exp Dermatol* 2003;28 Suppl 1:4-6.
303. Micali G, Nasca MR, De Pasquale R. Erythroplasia of Queyrat treated with imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(5):901-3.
304. Kim YJ, Kim JW, Koh BK. Successful treatment of vulvar Bowen's disease with topical imiquimod 5% cream. *Int J Dermatol* 2006;45(2):151-3.
305. Ricart JM, Cordoba J, Hernandez M, Esplugues I. Extensive genital bowenoid papulosis responding to imiquimod. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21(1):113-5.
306. Van Egmond S, Hoedemaker C, Sinclair R. Successful treatment of perianal Bowen's disease with imiquimod. *Int J Dermatol* 2007;46(3):318-9.
307. Taliaferro SJ, Cohen GF. Bowen's disease of the penis treated with topical imiquimod 5% cream. *J Drugs Dermatol* 2008;7(5):483-5.

IX/ ANNEXES

ANNEXE 1

Classification des phototypes selon Fitzpatrick

| | |
|-----------------|--|
| Phototype I : | Peau blanche, très claire Cheveux blonds ou roux Brûle toujours Ne bronze jamais |
| Phototype II : | Peau claire, peut devenir hâlée Cheveux blonds ou châains clairs Brûle facilement Bronze avec difficultés |
| Phototype III : | Peau moyenne Cheveux blonds ou châains Brûle modérément Bronze progressivement |
| Phototype IV : | Peau mate Cheveux châains ou bruns Brûle peu Bronze toujours |
| Phototype V : | Peau brune foncée Cheveux noirs Brûle rarement Bronze beaucoup et facilement |
| Phototype VI : | Peau noire Cheveux noirs Ne brûle pas |

ANNEXE 2

Résumé des principales études sur le traitement des condylomes par imiquimod

| <i>Etudes</i> | <i>Traitement</i> | <i>Posologie</i> | <i>Durée</i> | <i>Patients</i> | <i>Taux de RC à l'issue du traitement</i> |
|---|---|--|--------------------------------------|----------------------|--|
| <i>Tyring, 1998 [193]</i> Etude randomisée, contre placebo | Imiquimod 5% Placebo | 3x/sem idem | 16 sem idem | 19 3 | 44% (7/16) 33% (1/3) |
| <i>Edwards, 1998 [277]</i> Etude randomisée, contre placebo | Imiquimod 5% Imiquimod 1% placebo | 3x/sem 3x/sem idem | 16 sem ou Jusqu'à guérison | 109 102 100 | ITT 50% (54/109) ITT 21% (21/102) ITT 11% (11/100) |
| <i>Beutner, 1998 [278]</i> Etude randomisée, contre placebo | Imiquimod 5% Placebo | 3x/sem idem | maximum 8 sem | 51 57 | ITT 37% (19/51) ITT 0% (0/57) |
| <i>Beutner, 1998 [279]</i> Etude randomisée, contre placebo | Imiquimod 5% Imiquimod 1% placebo | 1x/j, 7j/sem 1x/j, 7j/sem idem | 16 sem ou Jusqu'à guérison | 94 90 95 | 52% (49/94) 14% (13/90) 3% (3/95) |
| <i>Syed, 2000 [280]</i> Etude en double aveugle contre placebo | Imiquimod 2% Placebo | 3j consécutifs/sem idem | max 12 applications en 4 sem | 30 30 | 70% (21/30) 10% (3/30) |
| <i>Arican, 2004 [281]</i> Etude randomisée, contre placebo | Imiquimod 5% Placebo | 3x/sem idem | 12 sem idem | 33 10 | 69,7% (23/33) 10% (1/10) |
| <i>Fife, 2001 [282]</i> Etude ouverte, randomisée | Imiquimod 5% | 3x/sem 1x/j, 7j/sem 2x/j, 7j/sem 3x/j, 7j/sem | 16 sem 16 sem 16 sem 16 sem | 26 29 29 26 | 35% 28% 24% 27% |
| <i>Gollnick, 2001 [283]</i> Etude de phase II | Imiquimod 5% | 3x/sem 1x/j, 7j/sem | 16 sem 16 sem | 34 30 | 61,8% (21/34) 56,7% (17/30) |

ITT= analyse en intention de traiter

ANNEXE 3

Résumé des principales études sur le traitement des CBC par imiquimod crème à 5%

| Etudes | Traitement | Posologie | Durée | Patients | Taux de guérison | Recul |
|---|------------------------------------|--|-----------------|--|---|--------|
| <i>Beutner, 1999 [220]</i> Etude pilote, randomisée, double aveugle | Imiquimod 5% | 2x/j, 7j/sem 1x/j, 7j/sem 3x/sem 2x/sem 1x/sem | 16 sem | 24 6 CBCs, 1 CBCn 3 CBCs, 1 CBCn 4 CBCs 3 CBCs, 2 CBCn 2 CBCs, 2 CBCn | Réponse histologique : 100% (7/7) 100% (4/4) 100% (4/4) 60% (3/5) 50% (2/4) 9% (1/11) | 6 sem |
| <i>Marks, 2001 [284]</i> Etude ouverte, multicentrique, randomisée | Placebo Imiquimod 5% | 1x/j, 3j/sem 2x/j, 3j/sem 1x/j, 7j/sem 2x/j, 7j/sem | 16 sem 6 sem | 11 99 CBCs 33 30 33 3 | Réponse histologique (ITT): 69,7% (23/33) 73,3% (22/30) 87,9% (29/33) 100% (3/3) | 6 sem |
| <i>Geisse, 2002 [285]</i> Etude randomisée de phase II, multicentrique, randomisée, double aveugle | Imiquimod 5% | 2x/j, 7j/sem 1x/j, 7j/sem 1x/j, 5j/sem 1x/j, 3j/sem | 12 sem | 96 CBCs 10 31 26 29 | Réponse histologique : 100% (10/10) 87,1% (27/31) 80,8% (21/26) 51,7% (15/29) 18,8% (6/32) | 6 sem |
| <i>Geisse, 2004 [271]</i> Etude randomisée multicentrique de phase III | Placebo Imiquimod 5% | 5x/sem 7x/sem | 12 sem 6 sem | 32 CBCs 364 CBCs 185 179 | Réponse histologique / mixte : 82% / 75% (139/185) 79% / 73% (130/179) 3% / 2% | 12 sem |
| <i>Schulze, 2005 [286]</i> Etude randomisée, multicentrique de phase III, double aveugle | Placebo Imiquimod 5% Placebo | 1x/j, 7j/sem idem | 6 sem idem | 360 CBC 166 84 CBCs 82 CBCs | Réponse histologique / mixte (ITT): 80% / 77% 6% / 6% | 12 sem |

CBCs = carcinome basocellulaire superficiel, CBCn = carcinome basocellulaire nodulaire
Réponse mixte = réponse clinique et histologique

ANNEXE 4

Résumé des principales études sur le traitement des kératoses actiniques par imiquimod crème à 5%

| <i>Etudes</i> | <i>Traitement</i> | <i>Posologie</i> | <i>Durée</i> | <i>Patients</i> | <i>Taux de guérison complète clinique</i> |
|---|-------------------------|----------------------|--|-----------------|---|
| <i>Stockfleth, 2002 [208]</i> Etude randomisée, double aveugle | Imiquimod 5% Placebo | 3x/sem idem | 12 sem 12 sem | 25 11 | 84% (21/25) 0% (0/11) |
| <i>Lebwohl, 2004 [287]</i> Etude randomisée de phase III, double aveugle | Imiquimod 5% Placebo | 2x/sem idem | 16 sem idem | 215 221 | 45% (97/215) 3% (7/221) |
| <i>Szeimies, 2004 [288]</i> Etude randomisée de phase III, double aveugle | Imiquimod 5% Placebo | 3x/sem idem | 16 sem idem | 147 139 | 57% (84/147) 2% (3/139) |
| <i>Korman, 2005 [289]</i> Etude randomisée de phase III, double aveugle | Imiquimod 5% Placebo | 3x/sem idem | 16 sem idem | 242 250 | 48% (117/242) 7% (18/250) |
| <i>Alomar, 2007 [290]</i> Etude multicentrique randomisée, double aveugle, | Imiquimod 5% Placebo | 1x/j, 3j/sem idem | 4 sem (+/- 2 ^{ème} cycle après 4 sem d'arrêt) | 129 130 | 55% (71/129) 2% (3/130) |
| <i>Jorizzo, 2007 [291]</i> Etude randomisée, double aveugle, | Imiquimod 5% Placebo | 3x/sem idem | 4 sem (+/- 2 ^{ème} cycle après 4 sem d'arrêt) | 123 123 | 54% (66/123) 15% (18/123) |

ANNEXE 5

Résumé des études sur le traitement des MB cutanées par imiquimod crème à 5%

| <i>Etudes</i> | <i>Traitement</i> | <i>Posologie</i> | <i>Durée</i> | <i>lésions</i> | <i>Taux de réponse</i> | <i>Suivi</i> |
|---|-------------------------------|--|----------------------------------|----------------|--|-----------------|
| <i>Mackenzie-Wood, 2001 [215]</i> Etude ouverte de phase II | Imiquimod 5% | 1x/j | 16 sem | 16 | Réponse histologique : 87,5% (14/16) ITT ; 93% (14/15) PP | 3 à 6 mois |
| <i>Patel, 2006 [103]</i> Etude randomisée, double aveugle, contre placebo | Imiquimod 5% Placebo | 1x/j idem | 16 sem idem | 15 16 | Guérison clinique 75% (9/12) PP 0% (0/16) | 9 mois |
| <i>Peris, 2006 [264]</i> Etude ouverte | Imiquimod 5% | 5j/sem | 16 | 5 MB 7 CE | Réponse clinique et histologique 80% (4/5) 71,4% (5/7) | 24 à 38 mois |
| <i>Rosen, 2007 [265]</i> Etude rétrospective | Imiquimod 5% | Tlj si non génital ; autre si génital | Au moins 6 sem | 49 | Réponse clinique complète : 86% (42/49) | 19 mois |
| <i>Wu, 2003 [292]</i> Cas rapporté | Imiquimod 5% | 7x/sem | 9 sem | 1 | Réponse clinique : 100% | 12 mois |
| <i>Laffite, 2003 [293]</i> Cas rapporté | Imiquimod 5% | 3x/sem sous occlusif | 4 mois | 1 | Réponse clinique complète | 12 mois |
| <i>Kossard, 2003 [294]</i> Cas rapporté (MB grande taille) | Imiquimod 5% | 1j/2 | 6 sem | 1 (face) | Guérison clinique complète | 8 mois |
| <i>Nouri, 2003 [295]</i> Cas rapporté | Imiquimod 5% | 1x/j | 6 sem | 2 MB 1 CE | Réponse histologique complète : 100% | 4 sem |
| <i>Chen, 2003 [268]</i> Cas rapportés | Imiquimod 5% | 3x/sem pdr 3 sem puis arrêt 4 sem | 2 cycles | 2 | Réponse clinique complète | 2 et 3 mois |
| <i>Muzio, 2004 [267]</i> Etude ouverte non contrôlée | Imiquimod 5% sous occlusif | 1 application pendant 3j à renouveler ts les 3J | 66,7 j en moyenne (60- 75) | 3 | RC clinique et histologique 100% | 9 à 16 mois |
| <i>Prabhu, 2007 [266]</i> Cas rapporté | Imiquimod 5% | 3x/sem | 3 mois | 1 | Réponse histologique complète | 6 mois |

ITT : analyse en intention de traiter ; PP : analyse per protocole ; Tlj : tous les jours

Résumé des publications sur le traitement des MB anogénitales par imiquimod topique 5%

| <i>Etudes</i> | <i>Traitement</i> | <i>Posologie</i> | <i>Durée</i> | <i>Lésions/Localisation</i> | <i>Taux de réponse</i> | <i>Suivi</i> |
|--|-------------------|--------------------------------------|--------------------|-----------------------------|---|---------------------|
| <i>Cook-Bolden, 2002 [296]</i> Cas rapporté | Imiquimod 5% | 1x/j | 8 sem | 1 / Penis | RC clinique et histologique | 3 mois |
| <i>Schroeder, 2002 [297]</i> Cas rapporté | Imiquimod 5% | 1x/j | 24 jours | 1 / Penis | RC clinique et histologique | 18 mois |
| <i>Thai, 2002 [298]</i> Cas rapporté | Imiquimod 5% | 3x/sem | 3 sem | 1 / Penis | RC clinique | 6 mois |
| <i>Orengo, 2002 [299]</i> Cas rapporté | Imiquimod 5% | 2x/j, 3j/sem | 12 sem | 1 / Penis | RC clinique et histologique | 14 mois |
| <i>Gutzmer, 2002 [300]</i> Cas rapporté | Imiquimod 5% | 3x/sem puis 2x/sem | 20 sem | 1 / Anogénitale | RC clinique et histologique | 6 mois |
| <i>Danielsen, 2003 [301]</i> Cas rapporté | Imiquimod 5% | Cycle : 1x/j 3j puis arrêt 4j | 5 sem | 1 / Penis | RC clinique 3 mois après la fin du traitement. | 3 mois |
| <i>Micali, 2003 [302]</i> Cas rapporté | Imiquimod 5% | 3x/sem puis 2x/sem | 4 à 6 sem 4 sem | 2 / Penis | RC clinique | 4 et 6 mois |
| <i>Arlette, 2003 [272]</i> Cas rapportés | Imiquimod 5% | 3x/sem | 12 à 16 sem | 5 / Penis | RC clinique et histologique | 12 sem à 12 mois |
| <i>Micali, 2006 [303]</i> Cas rapporté | Imiquimod 5% | 3x/sem 4 sem puis 2x/sem 4 sem | 8 sem | 1 / Penis (EQ) | RC clinique et histologique | 6 mois |
| <i>Kim, 2006 [304]</i> Cas rapporté | Imiquimod 5% | 3x/sem | 16 sem | 1 / Vulve | RC clinique et histologique | ND |
| <i>Ricart, 2007 [305]</i> Cas rapporté | Imiquimod 5% | 1j/2, 1 mois puis 1x/j 5 mois | 6 mois | 1 / Vulve | Réponse clinique : 40% à 3 mois 90% à 6 mois | ND |
| <i>Van Egmond, 2007 [306]</i> Cas rapporté | Imiquimod 5% | 3x/sem | 6 sem | 1 / Périanales | RC clinique et histologique | 19 mois |
| <i>Taitaferro, 2008 [307]</i> Cas rapporté | Imiquimod 5% | 3x/sem | 12 sem | 1 patient VIH + / Penis | RC clinique et histologique | ND |

ND : non déterminé

ANNEXE 6

Tableau des évènements indésirables liés à l'imiquimod topique 5%

(Extrait VIDAL 2008)

Les fréquences sont définies comme suit :

Très fréquent > 10%

Fréquent 1% à 10%

Peu fréquent 0,1% à 1%

Les fréquences moindres observées dans les essais cliniques ne sont pas rapportées ici

| | Verrues génitales externes (x 3/semaine, 16 semaines) N = 2292 | Carcinome baso- cellulaire superficiel (x 5/semaine, 6 semaines) N = 185 | Kératose actinique (x 3/semaine, 4 ou 8 semaines) N = 252 |
|--|---|---|---|
| Infections et infestations: | | | |
| Infection | Fréquente | Fréquente | Peu fréquente |
| Pustules | | Fréquente | Peu fréquente |
| Herpès simplex | Peu fréquente | | |
| Candidose génitale | Peu fréquente | | |
| Vaginite | Peu fréquente | | |
| Infection bactérienne | Peu fréquente | | |
| Mycose | Peu fréquente | | |
| Infection des voies respiratoires supérieures | Peu fréquente | | |
| Vulvite | Peu fréquente | | |
| Rhinite | | | Peu fréquente |
| Grippe | | | Peu fréquente |
| Affections hématologiques et du système lymphatique : | | | |
| Lymphadénopathie | Peu fréquente | Fréquente | Peu fréquente |

| | | | |
|---|---------------|---------------|---------------|
| Troubles du métabolisme et de la nutrition : | | | |
| Anorexie | Peu fréquente | | Fréquente |
| Affections psychiatriques : | | | |
| Insomnie | Peu fréquente | | |
| Dépression | Peu fréquente | | Peu fréquente |
| Irritabilité | | Peu fréquente | |
| Affections du système nerveux : | | | |
| Céphalées | Fréquente | | Fréquente |
| Paresthésies | Peu fréquente | | |
| Vertiges | Peu fréquente | | |
| Migraine | Peu fréquente | | |
| Somnolence | Peu fréquente | | |
| Affections oculaires | | | |
| Irritation conjonctivale | | | Peu fréquente |
| Cedème des paupières | | | Peu fréquente |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe : | | | |
| Acouphènes | Peu fréquente | | |
| Affections vasculaires : | | | |
| Bouffées vaso-motrices | Peu fréquente | | |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : | | | |
| Pharyngite | Peu fréquente | | |
| Rhinite | Peu fréquente | | |
| Congestion nasale | | | Peu fréquente |
| Douleur pharyngo-laryngée | | | Peu fréquente |
| Affections gastro-intestinales : | | | |
| Nausées | Fréquente | Peu fréquente | Fréquente |
| Douleur abdominale | Peu fréquente | | |
| Diarrhée | Peu fréquente | | Peu fréquente |
| Vomissements | Peu fréquente | | |
| Troubles rectaux | Peu fréquente | | |
| Ténesme rectal | Peu fréquente | | |
| Sécheresse buccale | | Peu fréquente | |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané : | | | |
| Prurit | Peu fréquente | | |
| Dermatite | Peu fréquente | Peu fréquente | |
| Folliculite | Peu fréquente | | |
| Eruption érythémateuse | Peu fréquente | | |
| Eczéma | Peu fréquente | | |
| Eruption cutanée | Peu fréquente | | |
| Hypersudation | Peu fréquente | | |
| Urticaire | Peu fréquente | | |
| Kératose actinique | | | Peu fréquente |
| Erythème | | | Peu fréquente |
| Cedème du visage | | | Peu fréquente |
| Ulcère cutané | | | Peu fréquente |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques : | | | |
| Myalgies | Fréquente | | Fréquente |
| Arthralgies | Peu fréquente | | Fréquente |

| | | | |
|--|----------------|----------------|----------------|
| Lombalgie | Peu fréquente | Fréquente | |
| Douleur des extrémités | | | Peu fréquente |
| Affections du rein et des voies urinaires : | | | |
| Dysurie | Peu fréquente | | |
| Affections des organes de reproduction et du sein : | | | |
| Douleurs génitales chez l'homme | Peu fréquente | | |
| Troubles péniliens | Peu fréquente | | |
| Dyspareunie | Peu fréquente | | |
| Troubles de l'érection | Peu fréquente | | |
| Prolapsus utéro-vaginal | Peu fréquente | | |
| Douleurs vaginales | Peu fréquente | | |
| Vaginite atrophique | Peu fréquente | | |
| Troubles vulvaires | Peu fréquente | | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration : | | | |
| Pruir au site d'application | Très fréquente | Très fréquente | Très fréquente |
| Douleurs au site d'application | Très fréquente | Fréquente | Fréquente |
| Brûlure au site d'application | Fréquente | Fréquente | Fréquente |
| Irritation au site d'application | Fréquente | Fréquente | Fréquente |
| Erythème au site d'application | | Fréquente | Fréquente |
| Réction au site d'application | | | Fréquente |
| Saignement au site d'application | | Fréquente | Peu fréquente |
| Papules au site d'application | | Fréquente | Peu fréquente |
| Paresthésies au site d'application | | Fréquente | Peu fréquente |
| Eruption au site d'application | | Fréquente | |
| Fatigue | Fréquente | | Fréquente |
| Fièvre | Peu fréquente | | Peu fréquente |
| Syndrome pseudo-grippal | Peu fréquente | Peu fréquente | |
| Douleur | Peu fréquente | | |
| Asthénie | Peu fréquente | | Peu fréquente |
| Malaise | Peu fréquente | | |
| Frissons | Peu fréquente | | Peu fréquente |
| Dermatite au site d'application | | | Peu fréquente |
| Ecoulement au site d'application | | Peu fréquente | Peu fréquente |
| Hyperesthésie au site d'application | | | Peu fréquente |
| Inflammation au site d'application | | Peu fréquente | |
| Œdème au site d'application | | Peu fréquente | Peu fréquente |
| Desquamation au site d'application | | Peu fréquente | Peu fréquente |
| Cicatrice au site d'application | | | Peu fréquente |
| Effraction cutanée au site d'application | | Peu fréquente | |
| Tuméfaction au site d'application | | Peu fréquente | Peu fréquente |
| Ulcération au site d'application | | | Peu fréquente |
| Vésicules au site d'application | | Peu fréquente | Peu fréquente |
| Chaleur au site d'application | | | Peu fréquente |
| Léthargie | | Peu fréquente | |
| Gêne | | | Peu fréquente |
| Inflammation | | | Peu fréquente |

ANNEXE 7

Cahier de protocole des patients inclus dans l'étude

Prise en charge des Maladies de Bowen de grande taille par imiquimod topique 5%

Patient n° :

Nom :

Prénom :

Âge :

Etiquette patient

Visite pré-inclusion :

➤ Critères d'inclusion :

Maladie de Bowen $\geq 3 \text{ cm}^2$:

oui

non

Tumeur(s) non traitée(s) :

oui

non

Âge supérieur à 18 ans :

oui

non

➤ Biopsie cutanée :

Numéro compte rendu :

Conclusion :

➤ Critères d'exclusion :

Génodermatose :

oui

non

Femme en période d'activité génitale

oui

non

Patient transplanté :

oui

non

Immunodépression :

oui

non

Démence :

oui

non

Pathologie dysimmunitaire

oui

non

Caractéristiques cliniques :

Antécédents : -

-
-
-
-
-
-
-

Traitements : -

-
-
-
-
-
-

Description des lésions :

Nombre de lésions :

Surface :

Localisation (schéma) :

Photographie des lésions : oui non

Nombre :

Visite à S0 :

Date :

➤ Protocole de traitement expliqué au patient : oui non

➤ Effets indésirables potentiels expliqués : oui non

➤ Nombre de lésions traitées :

➤ Protocole de traitement :

- **1 sachet/j, 5j/7, pendant 8 semaines** oui non

- autre :

➤ Photos : oui non

Suivi des patients

| | S4 | S8 | M1 HISTOLOGIE | M6 | M12 | M24 |
|--|----|----|------------------|----|-----|-----|
| Date | | | | | | |
| Observance : - bonne - mauvaise | | | | | | |
| Nombre de sachets utilisés | | | | | | |
| Tolérance : - érythème - ulcérations - érosions - croûte - hypochromie - hyperpigmentation - réaction à distance - fièvre et/ou frissons - autres : | | | | | | |
| Photos | | | | | | |
| Arrêt du traitement : - définitif date : - temporaire date reprise | | | | | | |
| Récidive : - type | | | | | | |
| Commentaires : | | | | | | |

**X/ LISTE DES TABLEAUX ET
FIGURES**

Listes des Tableaux

| | |
|--|------|
| Tableau 1 : Résumé des principales alternatives thérapeutiques dans la MB d'après les recommandations de 2006 | p.38 |
| Tableau 2 : Principaux PVH à faible et fort potentiel oncogène | p.40 |
| Tableau 3 : Différents types de PVH et leurs manifestations cliniques classiquement associées | p.44 |
| Tableau 4 : Résultats observés en ITT au cours du suivi en termes de réponse clinique | p.83 |
| Tableau 5 : Avantages et inconvénients de l'imiquimod par rapport à la chirurgie | p.98 |

Liste des Figures

| | |
|---|------|
| Figure 1 : Formes cliniques classiques de la MB | p.21 |
| Figure 2 : Autres formes de la MB | p.22 |
| Figure 3 : Image dermatoscopique d'une MB non pigmentée | p.26 |
| Figure 4 : Image dermatoscopique d'une MB pigmentée | p.26 |
| Figure 5 : Aspects histologiques de la MB | p.29 |
| Figure 6 : Formule chimique de l'imiquimod | p.49 |
| Figure 7 : Principales voies d'action de l'imiquimod | p.57 |
| Figure 8 : Mécanisme d'action de l'imiquimod : modulation de la réponse immunitaire innée et acquise | p.58 |
| Figure 9 : Schéma du déroulement de l'étude | p.77 |
| Figure 10 : Représentation de l'évolution des 15 patients inclus dans l'étude par un diagramme de flux | p.86 |
| Figure 11 : Réponse clinique complète à M1 d'une MB après traitement par ALDARA™ | p.87 |
| Figure 12 : Réponse histologique complète à M1 | p.88 |
| Figure 13 : Réponse clinique partielle à M1 | p.88 |
| Figure 14 : Effets secondaires cutanés locaux d'évolution favorable après arrêt transitoire du traitement, sans incidence sur l'efficacité | p.89 |

TABLE DES MATIERES

Table des matières

| | |
|---|------|
| I/ Introduction | p.12 |
| II/ Généralités | p.14 |
| A. La maladie de Bowen | p.15 |
| 1. Epidémiologie | p.15 |
| 2. Présentation clinique | p.16 |
| a) La MB cutanée | p.16 |
| b) Les formes muqueuses | p.16 |
| c) Les autres formes cliniques | p.18 |
| 3. Facteurs de risque connus ou suspectés | p.23 |
| 4. Critères diagnostiques | p.24 |
| a) Clinique | p.24 |
| b) Dermatoscopie | p.24 |
| c) Histologie | p.27 |
| 5. Diagnostics différentiels | p.30 |
| 6. Association à d'autres pathologies | p.31 |
| a) Néoplasies internes | p.31 |
| b) Autres dermatoses | p.31 |
| 7. Traitements | p.31 |
| a) Modalités thérapeutiques | p.31 |
| b) Stratégies thérapeutiques | p.36 |
| 8. Evolution | p.38 |
| 9. Suivi et surveillance | p.39 |
| B. Les papillomavirus humains | p.40 |
| 1. Agents pathogènes | p.40 |
| 2. Epidémiologie | p.41 |
| 3. Pouvoir pathogène | p.41 |
| a) Formes cutanées | p.42 |
| b) Formes muqueuses | p.42 |
| c) Formes tumorales | p.43 |
| 4. Rôle des PVH dans la MB | p.45 |

| | |
|---|------|
| a) Rôle des PVH dans la carcinogénèse | p.45 |
| b) Association PVH et MB | p.46 |
| C. L'imiquimod (ALDARA™) | p.48 |
| 1. Forme et présentation | p.48 |
| 2. Classe pharmacothérapeutique | p.48 |
| 3. Pharmacodynamie | p.50 |
| 4. Etudes de sécurité préclinique | p.50 |
| 5. Pharmacocinétique | p.50 |
| 6. Mécanisme d'action | p.51 |
| a) Rôle des <i>toll-like receptor</i> (TLR) | p.51 |
| b) Action sur l'immunité innée | p.52 |
| c) Action sur l'immunité acquise | p.53 |
| d) Voie de signalisation des récepteurs adénosine | p.54 |
| e) Rôle pro-apoptotique | p.54 |
| f) Effet anti-angiogénique | p.55 |
| 7. Indications thérapeutiques | p.60 |
| a) Indications validées | p.60 |
| b) Autres utilisations, hors AMM | p.61 |
| 8. Modalités d'utilisation | p.66 |
| 9. Effets indésirables | p.66 |
| a) Effets indésirables locaux | p.66 |
| b) Effets indésirables systémiques | p.67 |
| III/ Etude clinique Préambule | p.68 |
| IV/ Etude clinique Patients et Méthode | p.70 |
| A. Type et objectifs de l'étude | p.71 |
| 1. Type de l'étude | p.71 |
| 2. Objectifs de l'étude | p.71 |
| a) Objectif principal | p.71 |
| b) Objectifs secondaires | p.71 |
| B. Critères de jugement et d'évaluation | p.71 |
| 1. Critère principal | p.71 |
| 2. Critères secondaires | p.72 |
| C. Population de l'étude | p.72 |
| 1. Critères d'inclusion | p.72 |

| | |
|--|--------------|
| 2. Critères de non inclusion | p.72 |
| D. Méthodologie de l'étude | p.73 |
| 1. Données recueillies | p.73 |
| 2. Déroulement de l'étude | p.73 |
| a) Visite de pré-inclusion | p.73 |
| b) Visite d'inclusion | p.74 |
| c) Période de traitement | p.74 |
| d) Suivi après le traitement | p.75 |
| 3. Analyse statistique | p.76 |
| V/ Etude clinique Résultats | p.78 |
| A. Données épidémiologiques | p.79 |
| 1. Caractéristiques des patients | p.79 |
| 2. Caractéristiques des lésions de MB | p.79 |
| B. Données thérapeutiques | p.80 |
| 1. Durée moyenne de traitement | p.80 |
| 2. Nombre de sachets d'ALDARA™ utilisés | p.81 |
| C. Critères de jugement | p.82 |
| 1. Réponse clinique et histologique à M1 | p.82 |
| 2. Evaluation à M12 | p.83 |
| 3. Evaluation à M24 | p.83 |
| 4. Evaluation de la tolérance | p.84 |
| 5. Satisfaction des patients | p.85 |
| VI/ Discussion | p.90 |
| VII/ Conclusion | p.99 |
| VIII/ Bibliographie | p.101 |
| IX/ Annexes | p.125 |
| X/ Liste des Tableaux et Figures | p.138 |

SERMENT D'HIPPOCRATE

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 le crime.

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.

BON A IMPRIMER N° 3749

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

**PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES MALADIES DE BOWEN DE GRANDE
TAILLE PAR IMIQUIMOD TOPIQUE 5%**

Objectifs : Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'imiquimod topique à 5% (ALDARATM) dans la prise en charge thérapeutique des maladies de Bowen (MB) de grande taille.

Patients et Méthodes : Il s'agit d'une étude prospective, ouverte, monocentrique portant sur 15 patients. Les lésions étaient traitées par imiquimod topique appliqué 5 jours par semaine pendant 8 semaines. Le critère principal d'étude était le taux de réponse complète clinique et histologique à 1 mois (M1) après l'arrêt du traitement. Les taux de réponse partielle, d'échec et de rechute ainsi que la tolérance et le degré de satisfaction des patients ont été évalués.

Résultats : Depuis 1998, 15 patients (3 hommes et 12 femmes) présentant 18 MB de grande taille, ont été inclus dans l'étude. A M1, 75% (12/16) des lésions étaient en réponse complète, en intention de traiter, et 12,5% (2/16) en réponse partielle. Le taux de rechute à 24 mois était de 18% (2/11). Neufs patients avaient présenté des effets secondaires légers, 2 des effets secondaires modérés et 4 avaient eu une réaction sévère. Soixante dix-sept pour cent des patients étaient satisfaits du traitement.

Conclusion : L'imiquimod topique utilisé 5 jours par semaine pendant 8 semaines semble être une alternative thérapeutique efficace et relativement bien tolérée dans la prise en charge des MB de grande taille.

TREATMENT OF LARGE BOWEN'S DISEASE BY TOPICAL 5% IMIQUIMOD CREAM

Objective: To evaluate the safety and efficacy of topical imiquimod cream in the treatment of large Bowen's disease (BD).

Patients and Methods: It was a prospective, open, monocentric study of 15 patients. Lesions were treated by imiquimod cream 5 days per week for 8 weeks. The primary end point measure was the complete clinical and histological response rates, one month after the treatment was achieved. The partial response, failure and recurrence rates were assessed, as well as the safety and the tolerance of the treatment.

Results: Since 1998, 15 patients (3 men and 12 women) with 18 large BD, have been included in the study. At M1, 75% (12/16) of the lesions were in complete response and 12.5% (2/16) in partial response. The rate of relapse at 24 months was 18% (2/11). Nine patients had presented mild side effects, 2 moderate side effects and 4 had a severe reaction. Sixty-one percent of patients were satisfied with the treatment.

Conclusion: The topical imiquimod used 5 days per week for 8 weeks appears to be an effective therapeutic alternative and relatively tolerated in the management of MB large.

DISCIPLINE : Médecine

MOTS CLES : maladie de Bowen, imiquimod

ADRESSE DE L'U.F.R : Faculté de Médecine, 2 rue du Docteur Marcland, 87025 Limoges Cedex