

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2021

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**La thérapie photodynamique des carcinomes cutanés chez les
transplantés d'organe solide : revue de la littérature et mise en
place d'une étude prospective randomisée.**

Présentée et soutenue publiquement le 07 Juillet 2021 à 18 heures
Au pôle Formation

Par Marion OBERLÉ

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Laurent MORTIER

Assesseurs :

Madame le Professeur Delphine STAUMONT-SALLE

Monsieur le Professeur Marc HAZZAN

Madame le Docteur Claire VICENTINI

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Henry ABI RACHED

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sigles

5-FU	5-Fluorouracil
AFXL	Laser fractionné ablatif
AFXL-PDT _c	Association d'un traitement par AFXL suivi d'un traitement par PDT conventionnelle
AFXL-PDT _{dl}	Association d'un traitement par AFXL suivi d'un traitement par PDT en lumière du jour
ALA	Acide-5-AminoLévilinique
ALA-PDT _c	PDT _c réalisée avec l'ALA
AK	Kératoses actiniques
AMM	Autorisation de mise sur le marché
CBC	Carcinomes basocellulaires
CR	Réponse complète
CRR	Taux de réponse complète
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
DLI	Drug Light Interval
EI	Effet indésirable
EIG	Effet indésirable grave
ERO	Espèces Réactives de l'Oxygène
EVA	Echelle Visuelle Analogique
IC	Immunocompétent
ID	Immunodéprimé
KS	Kératoses séborrhéiques
MAL	Methyl-AminoLevulinate
MAL-PDT _c	PDT _c réalisée avec MAL
NMSC	Carcinomes cutanés hors mélanomes
NR	Absence de réponse

OTRs	Patients transplantés d'organe solide
PDT	Thérapie Photodynamique = Photodynamic Therapy = photothérapie dynamique
PDTc	PDT conventionnelle
PDTdl	Day Light PDT = PDT en lumière du jour
Placebo-PDT	PDTc réalisée avec un topique placebo du MAL
PPIX	Protoporphyrine IX
PR	Réponse partielle
PS	Photosensibilisant
SCCc	Carcinomes épidermoïdes cutanés
SCCc in situ	Carcinomes épidermoïdes cutanés ne franchissant pas la membrane basale = Maladie de Bowen
UA	Unités arbitraires

Table des matières

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE	1
AVERTISSEMENT	2
SIGLES.....	3
1 RESUME	7
2 INTRODUCTION	8
2.1 LA TRANSPLANTATION D'ORGANE SOLIDE	8
2.1.1 Principes généraux.....	8
2.1.2 Complexe majeur d'histocompatibilité.....	8
2.1.3 Les donneurs	9
2.1.4 Quelques chiffres	10
2.2 RISQUE DE NEOPLASIE CHEZ LES PATIENTS TRANSPLANTES.....	11
2.3 ÉPIDEMIOLOGIE DES LESIONS PRECANCEREUSES ET CANCEREUSES CUTANÉES CHEZ LE PATIENT TRANSPLANTE D'ORGANE SOLIDE	12
2.3.1 Clinique.....	12
2.3.1.1 Kératoses actiniques (AK).....	12
2.3.1.2 Carcinomes cutanés non mélanocytaires (NMSC).....	13
2.3.2 Prévalence.....	14
2.3.2.1 Toute transplantation confondue	14
2.3.2.2 Selon le type de transplantation.....	15
2.3.2.3 Histoire naturelle de l'apparition du premier NMSC.....	16
2.3.3 Des lésions plus agressives.....	17
2.3.4 Facteurs de risque des AK et NMSC.....	17
2.3.5 Rôle géographique.....	18
2.4 NOTION DE CHAMP DE CANCERISATION	19
2.5 TRAITEMENTS EN PREVENTION PRIMAIRE ET SECONDAIRE DES AK ET NMSC CHEZ LES TRANSPLANTES D'ORGANE SOLIDE	19
2.5.1 Protection solaire.....	20
2.5.2 Ajustement des traitements immunosuppresseurs	20
2.5.3 Rétinoïdes systémiques.....	21
2.5.4 Nicotamide.....	21
2.5.5 Photothérapie dynamique.....	22
2.6 TRAITEMENTS CURATIFS DES AK ET NMSC CHEZ LES TRANSPLANTES D'ORGANE SOLIDE.....	23
2.6.1 Traitements topiques	23
2.6.1.1 Imiquimod.....	23
2.6.1.2 5-fluorouracil.....	24
2.6.1.3 Anti-inflammatoires non stéroïdiens topiques.....	24
2.6.2 Traitements physiques.....	25
2.6.2.1 Chirurgie	25
2.6.2.2 Cryothérapie.....	25
2.6.2.3 Photothérapie dynamique.....	25
2.6.3 Recommandations actuelles	27
2.6.4 Limites de ces traitements	27
2.7 LA PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE CONVENTIONNELLE (PDTc).....	27
2.7.1 Principe de la PDT.....	27
2.7.1.1 Le photosensibilisateur	29
2.7.1.1.1 Synthèse du photosensibilisateur	29
2.7.1.1.2 Caractéristiques de la PpIX.....	30
2.7.1.2 La lumière.....	31
2.7.1.2.1 Principes.....	31
2.7.1.2.2 Sources lumineuses disponibles	32
2.7.1.2.3 La longueur d'onde	33
2.7.1.2.4 Paramètres d'illumination.....	34
2.7.1.3 L'oxygène.....	35
2.7.2 Indications	35
2.7.3 Effets secondaires	36

2.7.3.1	La douleur	36
2.7.3.1.1	Caractéristiques	36
2.7.3.1.2	Techniques d'analgésie	36
2.7.3.1.3	Alternatives émergentes : la PDT en lumière du jour et la PDT textile	37
2.7.3.2	Autres effets secondaires.....	40
2.7.4	Contre-indications.....	40
2.7.5	En pratique : déroulement d'une séance de PDT conventionnelle (PDTc)	41
2.7.5.1	Préparation de la lésion	41
2.7.5.2	Application du produit.....	41
2.7.5.3	Incubation	41
2.7.5.4	« Drug Light Interval » (DLI)	41
2.7.5.5	Illumination	41
3	MATERIELS ET METHODES	42
4	RESULTATS.....	43
4.1	PDT EN TRAITEMENT CURATIF DES AK ET NMSC CHEZ LES PATIENTS TRANSPLANTES	43
4.1.1	Population et démographie.....	43
4.1.2	Plan expérimental des études.....	45
4.1.3	Modalités de traitement par thérapie photodynamique	46
4.1.4	Principaux résultats.....	47
4.1.4.1	Immunocompétents versus immunodéprimés.....	47
4.1.4.2	PDT réalisée sans contrôle.....	49
4.1.4.3	PDT versus placebo-PDT	54
4.1.4.4	PDT comparée à d'autres traitements locaux.....	56
4.1.4.5	PDT assistée par laser fractionné ablatif	61
4.2	PDT EN TRAITEMENT PREVENTIF DES AK ET NMSC CHEZ LES PATIENTS TRANSPLANTES.....	66
4.2.1	Population et démographie.....	66
4.2.2	Plan expérimental des études.....	67
4.2.3	Modalités de traitement par thérapie photodynamique	68
4.2.4	Principaux résultats.....	68
4.2.4.1	Patients porteurs de lésions à l'inclusion.....	68
4.2.4.2	Patients sans lésion à l'inclusion	77
5	DISCUSSION	80
5.1	LA PDT EN STRATEGIE CURATIVE.....	80
5.1.1	Synthèse des résultats sur l'efficacité curative de la PDT	80
5.1.2	Vers un effet préventif.....	87
5.2	LA PDT EN STRATEGIE PREVENTIVE	89
5.3	TOLERANCE DE LA PDT	92
5.4	PERSPECTIVES : ETUDE TRANSPLAN-PDT	94
5.5	TRANSPLAN – PDT : UNE ETUDE PROSPECTIVE RANDOMISEE EVALUANT LA PDT EN PREVENTIF	96
5.5.1	Objectifs de l'étude.....	96
5.5.2	Critère d'évaluation principal	96
5.5.3	Méthodologie	97
5.5.4	Critères d'éligibilité.....	99
5.5.5	Déroulement de l'étude (figure 57) :	99
5.5.6	Flow chart (figure 58) :	102
5.5.7	Nombre de sujets nécessaires	102
6	CONCLUSION	103
7	BIBLIOGRAPHIE.....	104
8	ANNEXES.....	115

1 Résumé

Introduction : Les lésions précancéreuses (kératoses actiniques) et les carcinomes cutanés (carcinomes épidermoïdes et carcinomes basocellulaires) sont une préoccupation majeure chez les patients immunodéprimés et notamment les transplantés d'organe solide, sous traitements immunosuppresseurs à vie.

En dehors de la photoprotection, aucune stratégie préventive n'est actuellement validée pour ces lésions. L'enjeu actuel est donc de les dépister précocement puis de les traiter de manière optimale.

La thérapie photodynamique (PDT) est une technique non invasive, bien tolérée, dont l'efficacité est établie dans le traitement de champs de cancérisation.

L'objectif de notre travail est de réaliser une revue de la littérature des essais prospectifs randomisés étudiant la PDT en préventif et en traitement des carcinomes cutanés (NMSC) et kératoses cutanées (AK) du sujet transplanté d'organe solide ; et d'introduire un essai prospectif randomisé qui se déroulera dans le service de dermatologie du CHU de Lille.

Matériel et méthodes : Nous avons effectué une recherche restreinte aux essais thérapeutiques randomisés prospectifs, contrôlés ou non, au sein des bases de données suivantes : PubMed, Embase et Cochrane Library ; puis subséquemment analysés les articles évaluant l'efficacité de la PDT en traitement curatif puis préventif de ces lésions. Les termes de recherche pour la PDT en curatif étaient les suivants : « transplantation » ou « patients transplantés » et « photothérapie dynamique » et « traitement » ou « curatif » et « carcinomes cutanés » ou « kératoses actiniques » ou « carcinomes épidermoïdes » ou « carcinomes basocellulaires ». Ils étaient identiques pour la PDT en préventif à l'exception de « traitement » ou « curatif », remplacés par « prophylaxie » ou « prévention ».

Une analyse de l'épidémiologie, de la méthodologie et une synthèse des principaux résultats étaient réalisées.

Les études menées jusqu'au 30 avril 2021 étaient incluses.

Résultats : les données de 214 OTRs au sein de 14 articles évaluant la PDT en curatif et de 206 OTRs au sein de 6 articles évaluant la PDT en préventif ont été examinées. Les éléments publiés approuvent une stratégie curative de la PDT et sont prometteuses dans une stratégie préventive ; toutefois la présence de biais méthodologiques rend le niveau de preuve souvent faible pour recommander ce traitement en pratique courante.

Par ailleurs, face à l'arsenal thérapeutique disponible, une adaptation des traitements selon le profil du patient et de ses préférences semble indispensable.

Conclusion : en s'appuyant des données récentes de la littérature, notre travail montre que la PDT peut être intéressante en prévention des AK et NMSC chez les patients transplantés, motivant la réalisation d'un essai prospectif randomisé au sein du service de dermatologie du CHU de Lille.

2 Introduction

2.1 La transplantation d'organe solide

2.1.1 Principes généraux

La transplantation d'organe solide est une indication validée en cas de défaillance terminale d'un organe vital.

À la différence de la greffe qui est avasculaire et qui concerne entre-autre la cornée ou la moelle osseuse ; la transplantation requiert l'anastomose chirurgicale des vaisseaux sanguins nourriciers et/ou fonctionnels et concerne donc les organes (rein, foie, poumon, cœur, pancréas, intestin).

Le don d'organe est encadré par trois grands principes éthiques inscrits dans la loi de bioéthique (1) :

- Principe du consentement présumé, selon lequel nous sommes tous donneurs d'organes potentiels sauf si nous avons exprimé notre refus,
- La gratuité du don,
- L'anonymat entre le donneur et le receveur.

L'ensemble des aspects médico-légaux des transplantations d'organes solides est encadré par l'Agence de Biomédecine, notamment le registre national des refus (1).

2.1.2 Complexe majeur d'histocompatibilité

Chaque individu possède, à la surface de ses cellules, des antigènes d'histocompatibilité spécifiques, permettant au système immunitaire de discriminer le « soi » du « non soi ».

Lorsque le système immunitaire d'un hôte immunocompétent reconnaît les antigènes du « non soi », au moment d'une greffe d'organe par exemple, il va déclencher une réponse immune se traduisant par le rejet du greffon (2).

Le système génique codant ces antigènes correspond au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Il varie d'un individu à l'autre au sein d'une même espèce.

Chez l'homme, le complexe majeur d'histocompatibilité est appelé complexe HLA (Human Leucocytes Antigen). Il a été découvert par Jean Dausset et son équipe, à l'aide d'anticorps dirigés contre ces antigènes, apparus à la suite de transfusions ou de grossesses. Ces travaux leur valurent le prix Nobel de Médecine en 1981 (3).

Afin d'éviter le rejet de l'organe transplanté, il est indispensable de s'assurer d'une proximité maximale entre le CMH du donneur et du receveur. Or, il s'agit du complexe génétique le plus polymorphe connu chez l'homme avec plus de 1000 allèles identifiés à ce jour. La probabilité que deux individus possèdent le même système HLA est infime et constitue une des limites immunologiques de la transplantation (3).

2.1.3 Les donneurs

Les sujets en état de mort encéphalique, dont la circulation et la respiration sont maintenues artificiellement par des procédures de réanimation, constituent la principale source de donneurs d'organes solides (1). Les autres sources sont les donneurs vivants et plus récemment les donneurs décédés après arrêt circulatoire suite à un arrêt cardiaque inopiné ou suite à une limitation ou un arrêt des thérapeutiques (4).

En France en 2017, les donneurs en état de mort encéphalique représentaient 69,8% des donneurs (figure 1).

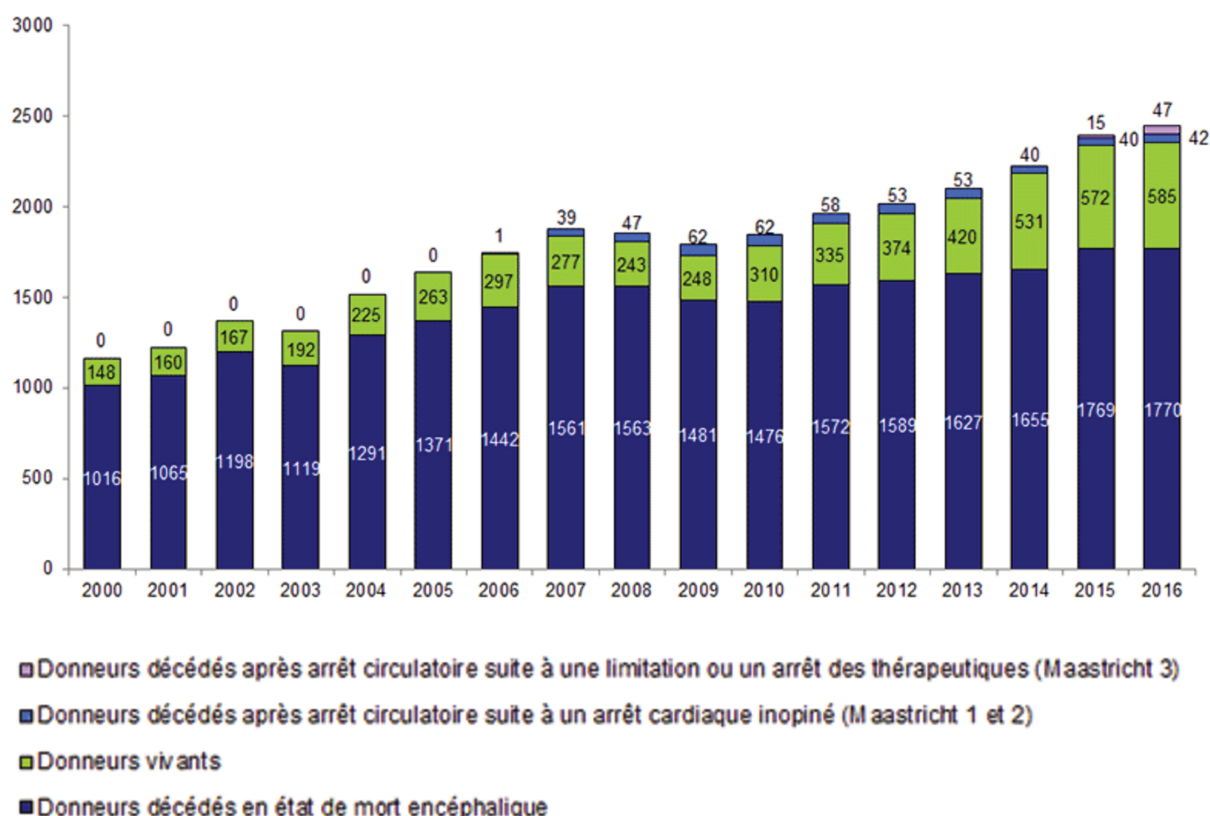


Figure 1 : Évolution des prélèvements d'organes par type de donneur en France, d'après (4)

2.1.4 Quelques chiffres

C'est en 1954 à Boston que le Dr Murray réussit la première transplantation d'organe de l'histoire de la médecine : une transplantation rénale entre deux frères jumeaux.

Depuis, la transplantation prolonge et améliore la vie d'un nombre croissant de patients. En effet, le nombre de patients inscrits et en attente d'une greffe d'organe ne cesse d'augmenter : alors qu'il était de 13 747 patients en 2008, il était de 23 828 patients en 2017, soit un gain de 73% en 10 ans (1).

Le rein est l'organe le plus fréquemment transplanté : la transplantation rénale représentait 61,4% des transplantations réalisées en France en 2018 avec 3567 transplantations sur 5805 (5) (figure 2).

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Coeur	359	356	398	397	410	423	471	477	467	450
Coeur-poumons	21	19	12	20	11	13	8	13	6	9
Foie	1047 (12)	1092 (17)	1164 (14)	1161 (9)	1241 (13)	1280 (12)	1355 (15)	1322 (5)	1374 (18)	1325 (14)
Intestin	7	9	10	7	3	3	3	3	2	3
Pancréas	89	96	73	72	85	79	78	90	96	78
Poumon	231	244	312	322	299	327	345	371	378	373
Rein	2826 (223)	2893 (283)	2976 (302)	3044 (357)	3074 (401)	3232 (514)	3486 (547)	3615 (576)	3782 (611)	3567 (541)
Total	4580 (235)	4709 (300)	4945 (316)	5023 (366)	5123 (414)	5357 (526)	5746 (562)	5891 (581)	6105 (629)	5805 (555)

Figure 2 : Évolution du nombre de transplantations d'organes effectuées de 2009 à 2018 en France,

() dont donneurs vivants hors dominos, d'après (5)

2.2 Risque de néoplasie chez les patients transplantés

La transplantation d'organe solide requiert la prise, au long cours, de traitements immunosuppresseurs de façon à prévenir le rejet de l'organe greffé. Ces traitements diminuent les capacités de défense de l'organisme, perturbent la surveillance immunitaire anti-tumorale et accroissent donc le risque infectieux et néoplasique (6).

Alors que les préoccupations initiales des patients transplantés d'organe solide étaient le risque de rejet, immunologique ou non, de la greffe, les progrès effectués dans les techniques chirurgicales et dans ces thérapies immunosuppressives ont permis de contrôler ce risque d'une part, mais d'autre part, ont augmenté le risque de néoplasies (7,8).

Plus précisément concernant les cancers cutanés, l'immunosuppression accroît les dommages de l'ADN induits par les rayons ultraviolets et est également responsable d'une réactivation de certains virus oncogènes (papillomavirus notamment) (8).

2.3 Épidémiologie des lésions précancéreuses et cancéreuses cutanées chez le patient transplanté d'organe solide

2.3.1 Clinique

2.3.1.1 Kératoses actiniques (AK)

Les kératoses actiniques (AK) sont des lésions précancéreuses qui correspondent à des kératinocytes dysplasiques dans l'épiderme, résultant d'une exposition cumulative aux rayons ultraviolets (9). Elles font le lit des carcinomes épidermoïdes cutanés (SCCc). Cliniquement, les AK correspondent à des macules rosées, rouges ou brunes, mal limitées, avec une surface irrégulière rugueuse. Elles sont souvent plus faciles à repérer au toucher qu'à l'inspection (10).

Chaque AK peut être classée en fonction de son épaisseur :

- Grade 1 : légèrement palpable, « plus palpable que visible »
- Grade 2 : modérément épaisse, « facilement visible et palpable »
- Grade 3 : Très épaisse, AK évidente

Chez le patient transplanté, les AK ont tendance à être hyperkératosiques et multiples, se développant dans des zones de dysplasie appelées « champ de cancérisation » (Figure 3).



*Figure 3 : champ de cancérisation avec kératoses actiniques multiples du scalp
Patient du service de dermatologie, CHU de Lille*

2.3.1.2 Carcinomes cutanés non mélanocytaires (NMSC)

Les carcinomes cutanés non mélanocytaires (NMSC) correspondent aux carcinomes épidermoïdes in situ et invasifs (SCC*c*) et carcinomes basocellulaires (CBC).

Cliniquement, le CBC forme le plus fréquemment une papule perlée et télangiectasique, correspondant histologiquement au CBC nodulaire (figure 4). Sa forme superficielle reproduit une plaque érythémato-squameuse peu épaisse, avec parfois une bordure finement perlée. Enfin le CBC sclérodermiforme est la forme la plus rare et de moins bon pronostic du fait de ses limites difficiles à définir (figure 5). Il forme une plaque jaunâtre enchâssée dans le derme.

Non traité, le CBC évoluera vers l'ulcération, le saignement et la formation de croûtes (11).



Figure 4 : CBC nodulaire du nez avec ulcération centrale

Patient du service de dermatologie du CHU de Lille



Figure 5 : CBC infiltrant de la joue

Patiente du service de dermatologie du CHU de Lille

Le SCC*c* peut avoir une apparence proche de celle du CBC mais il est habituellement plus en relief et plus rapidement croûteux (figure 6). Il peut également ressembler à une verrue irritée. Il se développe spontanément ou à partir de kératoses

actiniques étendues aux annexes (figure 7). Le SCCc in situ (n'ayant pas envahi la membrane basale) est appelé maladie de Bowen.



*Figure 6 : SCCc bien différencié de l'aile du nez
Patiente du service de dermatologie du CHU de Lille*



*Figure 7 : SCCc micro-infiltrant, ulcéré,
développé à partir d'une kératose actinique
acantholytique étendue aux annexes
Patient du service de dermatologie du CHU
de Lille*

2.3.2 Prévalence

2.3.2.1 **Toute transplantation confondue**

L'incidence moyenne des AK est de 38% après 5 ans d'immunosuppression, soit nettement supérieur en comparaison à la population générale (12,13).

Concernant les NMSC, leur prévalence varie fortement d'une étude à l'autre. D'après une cohorte britannique, ils représentent à la fois les cancers les plus fréquents mais également ceux au développement le plus précoce après la transplantation (14).

Une étude danoise (15) s'est intéressée au ratio standardisé d'incidence (SIR) des différents types de cancers cutanés (NMSC et mélanomes) toute transplantation confondue. 5279 patients transplantés étaient inclus de 1977 à 2006 (4010

transplantés rénaux, 459 transplantés cardiaques, 426 transplantés hépatiques et 384 transplantés pulmonaires). Tout organe confondu, le SIR (nombre observé de cancers cutanés dans la cohorte / nombre attendu de cancers cutanés dans la population danoise) le plus élevé concernait les SCCc à 113 [74-166]_{IC95%}, puis les CBC à 5,6 [3,1-9,5]_{IC95%} et enfin les mélanomes à 1,2 [0,5-2,3]_{IC95%}.

Ainsi, parmi les NMSC, les SCCc sont majoritaires avec un ratio de SCCc / CBC de l'ordre de 4/1, ratio inversé par rapport à la population générale (7,12) : le risque de développer un SCCc est 65 à 200 fois plus élevé dans la population transplantée, il est 10 à 16 fois plus élevé pour le CBC (16–18).

Enfin, que ce soit pour le SCCc que le CBC, ce risque passe de 4,3% la première année de l'immunodépression à 43,8% la septième année (19).

2.3.2.2 Selon le type de transplantation

Plus précisément, organe par organe, en comparaison à la population générale, le risque de carcinomes cutanés hors SCCc est multiplié par trois chez les transplantés cardiaques et pulmonaires et par deux chez les receveurs rénaux et hépatiques (20). Concernant le SCCc, son risque chez le transplanté cardiaque, tout comme le transplanté pulmonaire est 198 fois plus important que dans la population générale, il l'est de 121 fois pour les transplantés rénaux et de 32 fois pour les transplantés hépatiques. Ces différences peuvent en partie s'expliquer par des protocoles d'immunosuppression plus agressifs chez le transplanté cardiaque ou pulmonaire (20).

Afin d'estimer l'incidence des NMSC chez le transplanté rénal, une revue de la littérature / méta-analyse était conduite par Martinfar et al. (21) : 29 études éligibles,

comprenant un total de 36 021 transplantés rénaux, étaient incluses. Elles se déroulaient pour la plupart en Europe, sinon au Canada, Moyen-Orient, Nouvelle-Zélande, Afrique du Sud et Australie. Le taux d'hétérogénéité parmi les études incluses était très élevé ($I^2 > 90\%$).

L'incidence groupée de NMSC était de 12,6% [12%-14%]_{IC95%} dont l'estimation groupée de la proportion de tumeurs révélait environ 55% [47%-63%]_{IC95%} de SCCc et 36% [30-42%]_{IC95%} de CBC (figure 8). La proportion groupée de patients atteints de SCCc était de 44% [30,9-57,2%]_{IC95%} et de 38,3% [21-55,7%]_{IC95%} pour le CBC.

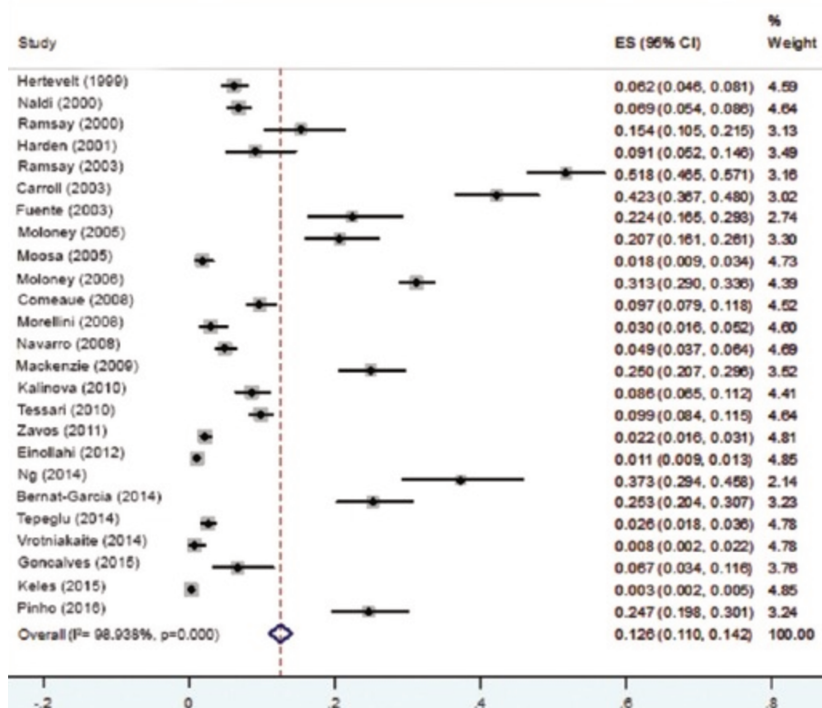


Figure 8 : Forest-plot de l'incidence groupée de NMSC chez le transplanté rénal, d'après Matinfar et al. (21)

2.3.2.3 Histoire naturelle de l'apparition du premier NMSC

Une étude réalisée en Italie et publiée en 2010 sur une population de 200 patients inclus dès leur transplantation, rapportait que le temps moyen d'apparition du premier carcinome cutané (CBC ou SCCc) était de 8,4 ans et le temps médian de 6,8 ans, sans différence entre les transplantés cardiaques ou rénaux. 11 des 200 patients présentaient plus de deux carcinomes cutanés au moment du diagnostic initial (22).

2.3.3 Des lésions plus agressives

Par ailleurs, suite à une agressivité plus fréquente, les SCCc du patient transplanté posent un problème majeur de morbi-mortalité et de qualité de vie avec :

- Des tumeurs de croissance plus rapide,
- Des récurrences locales plus fréquentes (23),
- Des évolutions plus souvent métastatiques (5 à 8% des cas) (24,25).

La mortalité due au SCCc représente 5% des causes de mortalité du transplanté, elle est 10 fois plus élevée que dans la population générale (18).

Les maladies cancéreuses risquent de devenir la première cause de mortalité des patients transplantés dans les prochaines décennies (8,18).

2.3.4 Facteurs de risque des AK et NMSC

Plusieurs facteurs prédisposant aux AK, CBC et SCCc chez les patients transplantés ont été mis en évidence (22,26) :

- Le sexe masculin,
- L'âge élevé lors de la transplantation,
- Une dose cumulée élevée d'immunosuppresseurs,
- Le type d'immunosuppresseur,
- Un phototype clair (I, II ou III),
- Une exposition antérieure intense aux ultra-violets,
- Des antécédents de cancers cutanés,
- Des antécédents d'infections virales (HPV notamment),
- Une durée d'immunosuppression élevée (délai depuis la transplantation)

(Figure 9). (18)

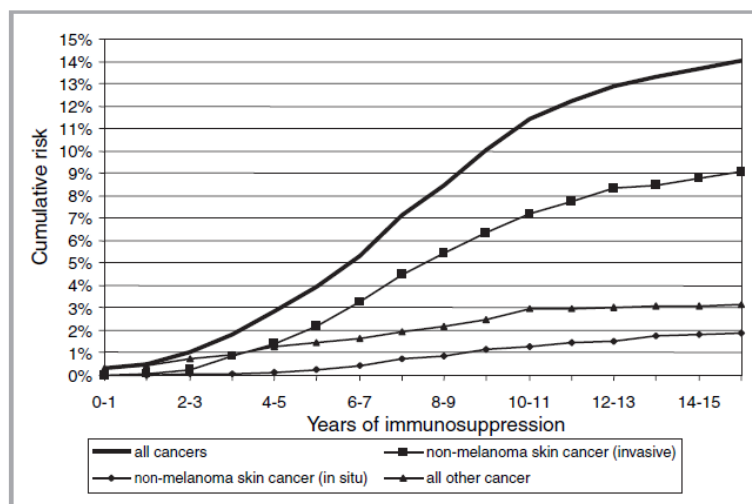


Figure 9 : Taux cumulé d'incidence des cancers en fonction du temps, d'après Moloney et al. (18)

2.3.5 Rôle géographique

L'incidence des lésions précancéreuses et cancéreuses varie également en fonction de la latitude géographique : à titre d'exemple, l'incidence des AK serait de 38% 5 ans après transplantation d'organe tout pays confondu (12,13), de 63% 9 ans après transplantation rénale au Danemark (27) et de 65% 17 ans après transplantation rénale au Danemark et aux Pays-Bas (13).

Concernant les carcinomes cutanés (SCCc et CBC confondus) :

- Leur incidence est de 5% à 5 ans et 10% à 10 ans en Italie ; de 10% à 10 ans et 20% à 40 ans au Nord de l'Europe ; de 45% à 11 ans et 70% à 20 ans en Australie (données concernant la transplantation rénale uniquement) (28,29).
- Leur incidence cumulée est de 0,2% à 1 an et 22% à 24 ans aux Pays Bas ; de 14,7% à 5 ans, 23,5% à 10 ans et 34,4% à 15 ans en Allemagne ; et enfin de 35,5% à 20 ans aux USA (tout organe confondu) (30,31).

2.4 Notion de champ de cancérisation

Les patients transplantés développent de multiples lésions kératosiques sur des régions cutanées photo-exposées qui donnent des « champ de cancérisation » (32).

Plus précisément, la notion de « champ de cancérisation » a été introduite en 1953 par Slaughter et al. (33) à la suite de l'étude de lésions néoplasiques de la muqueuse buccale : ils démontraient la présence d'altérations précancéreuses en périphérie des carcinomes, et la survenue de rechutes ou de nouvelles lésions en périphérie de zones précédemment traitées (34).

Cette notion a également été observée par Szeimies et al. (35) et elle est aujourd'hui largement utilisée. Elle est définie par la Société Française de Dermatologie comme une « zone péri-tumorale comportant des anomalies infra-cliniques, multifocales, pouvant faire le lit de récurrences ou de nouvelles lésions néoplasiques. Ces « champs de cancérisation » sont fréquents en zone photoexposée et en périphérie des AK et des SCCc » (36)

Il semble de plus en plus indispensable de développer des traitements locaux dirigés contre ces champs de cancérisation afin de prendre en charge efficacement les lésions cliniques mais également infra-cliniques, permettant de réduire le taux de récurrence des AK et ainsi diminuer le risque de transformation en SCCc. (37)

2.5 Traitements en prévention primaire et secondaire des AK et NMSC chez les transplantés d'organe solide

Les traitements préventifs des AK et NMSC chez les patients transplantés sont limités. La plupart sont anecdotiques et varient en fonction des pratiques du médecin.

2.5.1 Protection solaire

Il s'agit de la seule stratégie préventive validée des AK et NMSC chez le sujet transplanté. Elle consiste en une bonne éducation thérapeutique des mesures de protection solaire (vestimentaires et par écrans solaires). Elle doit s'associer à la surveillance régulière et méticuleuse du tégument cutané par le médecin, le patient lui-même ou encore son entourage.

Ainsi, 24 mois après application quotidienne d'écran solaire indice 50+ en zone photo-exposée chez 60 patients transplantés, on observe, en comparaison avec l'absence de traitement chez 60 autres transplantés présentant un nombre égal d'AK à l'inclusion, une différence significative du nombre total d'AK avec 89 lésions sur les zones protégées contre 273 sur les zones non protégées ($p < 0,01$, analyse en intention de traiter). De plus, dans le groupe « écran solaire », on notait une réduction significative des AK par rapport à l'inclusion (89 vs 191, $p < 0,01$) (38).

2.5.2 Ajustement des traitements immunosuppresseurs

Alors que certains immunosuppresseurs comme l'azathioprine et les inhibiteurs de la calcineurine présentent un risque cancérigène indépendant de l'immunodépression (39,40), les inhibiteurs de mTOR exposent un risque moindre de carcinomes cutanés hors mélanome (32) comme décrit par des études randomisées ayant démontré que le relai précoce, après un premier SCCc, d'un inhibiteur de la calcineurine vers un inhibiteur de mTOR (sirolimus) permettait de diminuer considérablement l'apparition de nouveaux SCCc lors du suivi à 2 ans (41–44).

Dantal et al. (45) ont approfondi cette notion, en prolongeant l'essai randomisé TUMORAPA (sirolimus vs inhibiteur de la calcineurine chez les transplantés rénaux ayant déjà présenté un SCCc) : à 5 ans de suivi, la survie sans SCCc était

significativement plus longue dans le groupe sirolimus que dans le groupe inhibiteur de la calcineurine ($p = 0.007$).

De plus, dans le groupe sirolimus, le nombre de transplantés rénaux atteints de nouveaux NMSC était significativement plus faible par rapport au groupe inhibiteur de la calcineurine : 22% vs 59% pour les SCCc ($p < 0,001$) et 20% vs 37,5% pour les CBC ($p < 0.05$).

2.5.3 Rétinoïdes systémiques

Plusieurs travaux ont mis en évidence un effet préventif positif des rétinoïdes systémiques (actirétine et isotrétinoïne) sur les AK et NMSC des transplantés d'organes solides (46–49). Leurs mécanismes d'action ne sont pas bien définis, les dérivés de la vitamine A agiraient sur la prolifération et la différenciation kératinocytaire (50). Ils présentent toutefois de nombreux effets indésirables (téatogénicité, toxicité hépatique, anomalies lipidiques) (48,51), et un traitement prolongé est nécessaire avant de pouvoir tirer les bénéfices de leur effet préventif (52,53).

2.5.4 Nicotamide

D'une part, une étude cas-témoin sur des transplantés hépatiques et rénaux, décrit que l'administration quotidienne de 500mg de Nicotamide permet à six mois une diminution en taille des AK (pour 18 des 19 transplantés dont 7 avec régression clinique complète des AK) et l'absence de nouvelles AK (pour 18 transplantés). Parmi les 19 transplantés témoins, 91% ont présenté une augmentation en taille des AK et/ou en ont développé de nouvelles. Sept AK préexistants ont évolué vers un carcinome épidermoïde (54).

D'autre part, une étude randomisée pilote de phase II rapporte que la prise biquotidienne de 500mg de Nicotamide vs placebo chez des patients transplantés

rénaux ne permet pas de réduction significative du nombre d'AK (réduction de 16% à 6 mois, $p = 0,15$) (55).

2.5.5 Photothérapie dynamique

Les essais contrôlés randomisés sont encourageants mais le niveau de preuve est souvent trop faible pour valider cette stratégie en pratique courante.

D'après une revue systématique de la littérature de Chung et al. publiée en 2019 (56), la PDT diminuerait le risque d'AK en comparaison à l'absence de traitement (risque relatif à 0,24 [0,12-0,48]_{IC95%}). Cependant ses effets préventifs sur les NSMC seraient incertains avec un risque relatif à 1,42 [0,65-3,11]_{IC95%} (3 essais contrôlés randomisés évalués (13,27,57)) (figure 10).

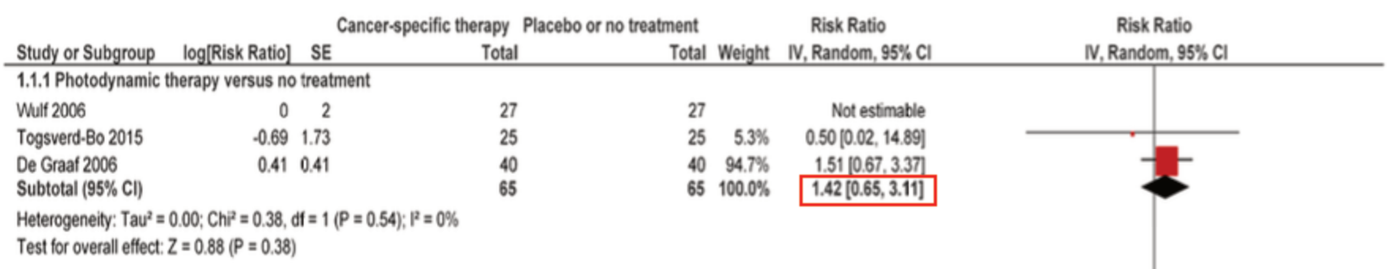


Figure 10 : Forest-plot des articles évaluant la PDT vs abstention thérapeutique sur la prévention des NSMC chez les OTRs (3 articles), d'après Chung et al. (56)

À l'opposé, la revue systématique et méta-analyse de Liew et al. en 2020 (58) montrait une différence de risque groupée de 0,14 [0,19-0,08]_{IC95%} en faveur de l'utilisation de la PDT en préventif pour les AK et NSMC (13,57,59) (figure 11).

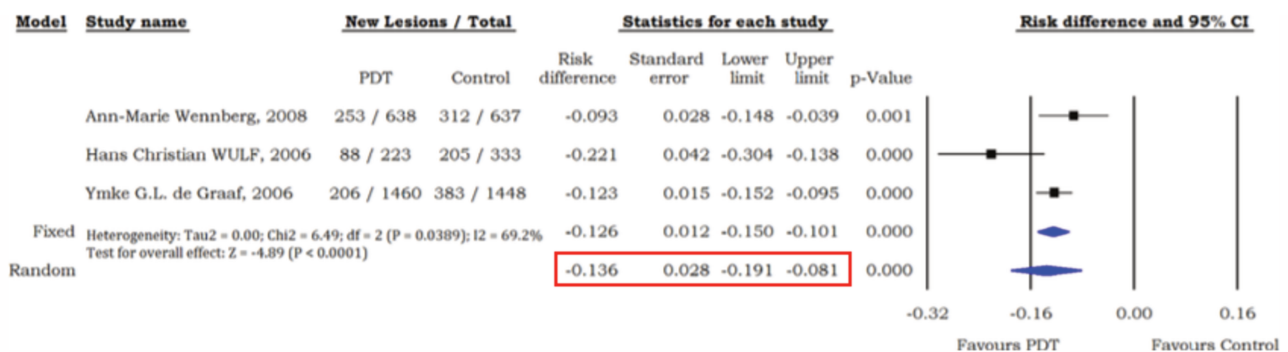


Figure 11 : Forest-Plot des articles évaluant la PDT en préventif chez les OTRs (3 articles), d'après Liew et al. (58)

L'ensemble des articles cités évaluant la PDT en préventif a été analysé ci-après.

2.6 Traitements curatifs des AK et NMSC chez les transplantés d'organe solide

Aucun traitement n'est validé en pratique mais plusieurs thérapeutiques utilisées chez les patients immunocompétents ont été entrepris chez les patients transplantés.

2.6.1 Traitements topiques

2.6.1.1 Imiquimod

Le traitement local par Imiquimod agit comme agoniste du Toll-like récepteur 7 et module la réponse immunitaire innée cutanée afin d'induire une réaction inflammatoire locale en relarguant des cytokines. Il s'agit d'un traitement des AK et de leur champ de cancérisation.

Des résultats positifs chez les patients transplantés ont été observés à la fois en traitement des kératoses actiniques (60) mais également des CBC superficiels et SCCc in situ (maladie de Bowen) (61).

Bien qu'aucune altération du greffon ne fût détectée dans ces deux études, l'autorisation de l'Imiquimod n'est pas recommandée par la FDA (US Food and Drug Administration) aux États-Unis, et en Europe, l'Agence européenne du médicament limite son utilisation à une surface maximale de 60 cm² chez les sujets transplantés (62). En effet, il expose au risque de réaction systémique et de potentielle altération du greffon, induite par la sécrétion d'interféron alpha, comme rapporté dans un article (63).

2.6.1.2 5-fluorouracil

Le 5-fluorouracil (5-FU) est un agent cytotoxique et anti-métabolite (anti pyrimidine). Son utilisation seule chez les patients transplantés semble efficace à court terme mais insuffisante à long terme en traitement des kératoses actiniques, comme observée dans une étude où 2 applications quotidiennes de 5-FU sur les AK du visage pendant 3 semaines étaient effectuées. Huit transplantés rénaux étaient inclus, il n'y avait pas de groupe/côté contrôle. À 8 semaines, le taux de réponse complète (CRR) était de 63% (5 patients sur 8) alors qu'il était de 0% à 12 mois suite aux nombreuses récurrences (64).

2.6.1.3 Anti-inflammatoires non stéroïdiens topiques

Ils ont été évalués uniquement sur les AK.

Il s'agit du Piroxicam et de l'association de Diclofénac gel 3% à de l'acide hyaluronique 2,5%. Ils possèdent des propriétés anti-angiogénèse et pro-apoptotique en inhibant de manière non sélective les cyclo-oxygénases (COX 1 et 2) (65).

Deux applications par jour de Diclofénac gel 3% associé à de l'acide hyaluronique 2,5% pendant 16 semaines versus placebo permet une clairance complète des AK chez 41% des transplantés vs 0% pour le groupe placebo (66). À 24 mois cependant, des récurrences d'AK étaient observées chez 55% des patients qui avaient précédemment répondu au traitement.

L'application de Piroxicam associée à un écran solaire SPF 50+ durant 16 semaines a réduit de 75% le nombre d'AK (avec clairance complète pour trois d'entre eux) d'après une série de 10 patients transplantés (67).

Leur tolérance parfois médiocre limite leur utilisation en France.

2.6.2 Traitements physiques

2.6.2.1 Chirurgie

Chez les immunocompétents, le traitement de référence pour traiter les NMSC (SCCc invasifs et CBC) est la chirurgie avec un contrôle histologique des marges de résection, appelée chirurgie micrographique de Mohs.

Aucune étude n'a évalué cette thérapeutique chez le patient transplanté seul, cependant, Pugliano-Mauro et al. (68) se sont intéressés à son efficacité en traitement des SCCc à haut risque et notamment des SCCc chez les patients immunodéprimés. Au total, 206 SCCc chez 215 patients dont 43 immunodéprimés (majoritairement dû à une transplantation d'organe solide ou à une leucémie lymphoïde chronique) étaient traités. Sans notion de durée, on dénombre trois récurrences locales (1,2%), une évolution métastatique chez 6 patients (2,3%) et une évolution métastatique fatale chez un patient immunodéprimé.

2.6.2.2 Cryothérapie

La cryothérapie est largement utilisée en traitement des kératoses actiniques chez les patients immunocompétents. Il s'agit d'un traitement par le froid où la vaporisation d'azote liquide sur la lésion permet de la congeler puis de la détruire par nécrose. En dehors d'un article la comparant à la PDTc pour le traitement et la prévention des AK (59), aucun essai n'a évalué son efficacité de manière isolée. L'article est détaillé ci-après.

2.6.2.3 Photothérapie dynamique

La PDT a l'avantage de pouvoir s'effectuer de manière répétée et de traiter de grandes surfaces. Elle semble plus adaptée et préférable dans cette population présentant des AK et NMSC répartis sur des champs de cancérisation (39).

Une revue de la littérature de 2018 (39), sur les traitements locaux des AK chez les OTRs, identifie la MAL-PDTc, avec son traitement des champs de cancérisation, comme étant la meilleure des thérapeutiques étudiées pour la clairance des AK (parmi PDTc, Imiquimod, 5-FU, cryothérapie et AINS topiques). Cependant, il existait un biais de sélection étant donné que parmi les huit articles sélectionnés, six évaluaient la PDT. De plus, le niveau de preuve des articles analysés était à nouveau faible.

De la même façon, d'après la méta-analyse de Liew et al. (58), la PDT est efficace sur la clairance d'AK et de NMSC avec une différence de risque groupée respective de 0,77 [0,60-0,94]_{IC95%} et de 0,50 [0,22-0,79]_{IC95%} pour le traitement des surfaces cutanées et du nombre de lésions, en comparaison au contrôle (figure 12).

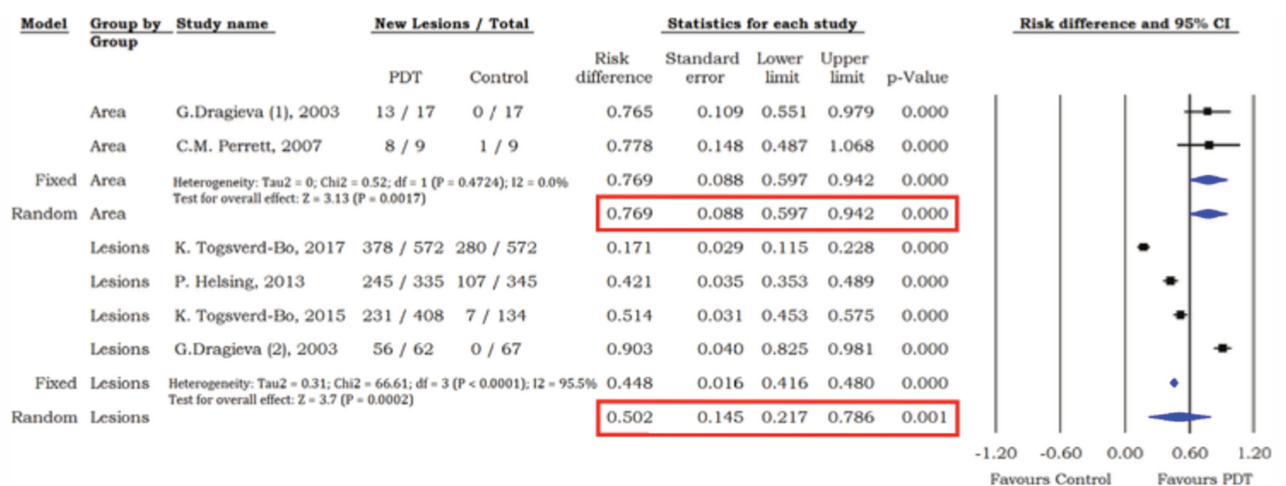


Figure 12 : Forest-Plot des articles évaluant la PDT en curatif chez les OTRs (6 articles), d'après Liew et al. (58)

La PDT est également intéressante chez les patients sous anticoagulants présentant des lésions étendues et son rendu cicatriciel est meilleur qu'après une chirurgie. Enfin, à la différence de l'Imiquimod, aucun dommage de greffon n'a été rapporté sous PDT (69).

L'ensemble des articles cités évaluant la PDT en curatif a été analysé ci-après.

2.6.3 Recommandations actuelles

Les recommandations internationales récentes conseillent l'utilisation de traitements topiques, non invasifs, tels que le 5-Fluorouracile (5-FU), le Diclophénac et la Thérapie photodynamique (PDT) pour le traitement des vastes champs de cancérisation du patient transplanté et la prévention des SCCc (70–72).

2.6.4 Limites de ces traitements

Les récurrences multiples de NMSC invasifs, localisés en zones visibles, photo-exposées, représentent un facteur limitant car elles nécessitent des interventions chirurgicales répétées avec le risque de cicatrices peu esthétiques et autres séquelles cosmétiques. La chirurgie d'exérèse peut également se compliquer d'infections post-opératoires, d'autant plus chez ces patients immunodéprimés. Ceci montre l'intérêt d'un dépistage précoce, à des stades débutants non invasifs, permettant d'employer des traitements locaux.

Parmi ceux-ci, le 5-Fluorouracile et le Diclophénac ciblent spécifiquement les lésions et ne semblent pas suffisants pour contrôler la maladie, empêcher les récurrences locales et limiter l'apparition de nouvelles lésions chez les patients transplantés (39).

2.7 La photothérapie dynamique conventionnelle (PDTc)

2.7.1 Principe de la PDT

Il s'agit d'une technique de traitement basée sur l'association de trois composants : une molécule photosensibilisante (PS), une lumière et de l'oxygène (figure 13).

Pris individuellement, aucun de ces composants n'est toxique mais leur association déclenche une réaction photochimique.

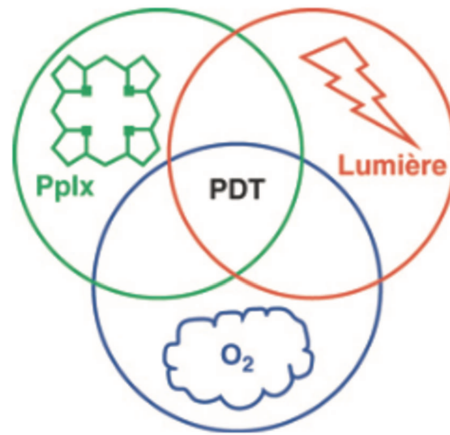


Figure 13 : éléments nécessaires à la PDT, d'après Vicentini et al. (73)

Le photosensibilisateur, topique, va se concentrer de manière sélective dans les cellules dysplasiques et tumorales. L'action de la lumière (à une longueur d'onde soigneusement sélectionnée et appropriée au PS) va activer ce dernier et conduire à la formation d'oxygène singulet O_2 de courte durée de vie (74). Il s'agit d'une molécule très réactive vis-à-vis des composants cellulaires, ce qui amène donc à la nécrose et l'apoptose de ces cellules (figure 14).

L'oxygène est indispensable au déclenchement de la réaction phototoxique. Si la concentration en oxygène des tissus est inférieure à 2%, la photothérapie dynamique est inefficace.

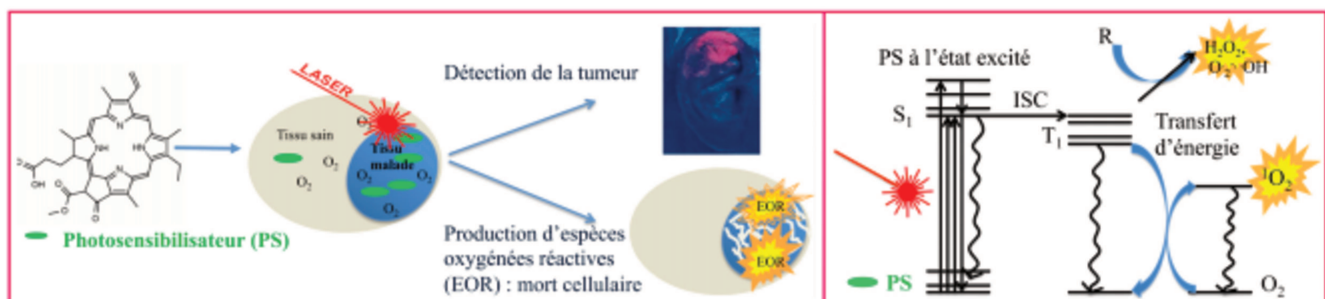


Figure 14 : Principe de la PDT, d'après Frochot et al. (75)

2.7.1.1 Le photosensibilisateur

2.7.1.1.1 Synthèse du photosensibilisateur

Le PS actuellement le plus utilisé dans le monde est un précurseur de la protoporphyrine IX : l'acide 5 aminolévulinique (5-ALA). En France, c'est sa forme méthylée, le méthyl-aminolévulinate (MAL) qui a l'AMM depuis 2006 en raison de son caractère plus stable et plus sélectif.

En effet, des études préliminaires ont montré, du fait de sa plus grande liposolubilité, une meilleure pénétration du MAL en comparaison au 5-ALA, permettant d'atteindre des cibles plus profondes, avec par ailleurs une plus grande sélectivité pour les cellules dysplasiques. De plus, une réduction de la douleur durant l'illumination a été observée avec MAL. (76–79)

Le MAL est produit sous forme de crème et commercialisé par le laboratoire Galderma sous le nom de Metvixia® en France, Metvix® en Europe et Australie.

Appliqué en couche fine sur la peau, le PS (ALA ou MAL) va traverser la couche cornée et pénétrer dans les cellules cibles. Il y sera transformé par voie enzymatique en porphyrines photo-actives, notamment la protoporphyrine IX (PpIX). Celle-ci est une molécule endogène constituant une étape intermédiaire de la biosynthèse de l'hème (figure 15).

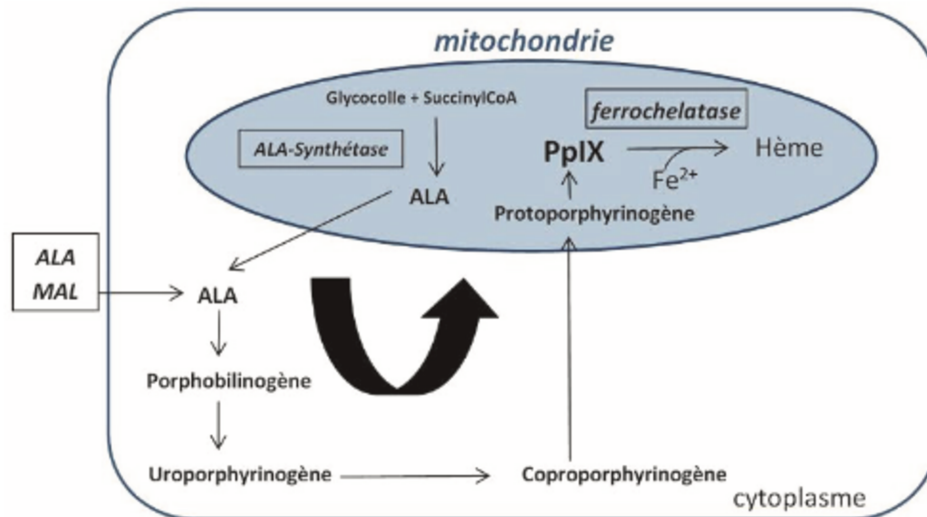


Figure 15 : Biosynthèse de la PpIX, d'après Basset-Seguin et al. (72)

La conversion de la PpIX en hème, permise grâce à la ferrochélatase, est une réaction relativement lente. La concentration de PpIX sera plus importante dans les cellules dysplasiques car elles présentent un déficit en ferrochélatase.

S'ensuit la photo-activation, en utilisant une source de lumière appropriée, conduisant à l'apoptose et la nécrose sélective des cellules dysplasiques, tout en épargnant les tissus adjacents sains (80,81).

2.7.1.1.2 Caractéristiques de la PpIX

Un PS est défini par deux types de spectre (figure 16) :

- Le spectre d'absorption de la PpIX, qui comporte un large pic à 410 nm (lumière bleue), et des pics de moindre amplitude à 505 nm, 540 nm, 580 nm et à 630nm (lumière rouge).
- Le spectre d'émission de la PpIX : en effet, la PpIX est également un fluorophore et son illumination à la lumière bleue permet d'émettre une

fluorescence rouge à un pic de 635 – 705 nm. L'intensité de cette fluorescence va dépendre de la concentration de PpIX dans les tissus.

La fluorescence de la PpIX est à l'heure actuelle utilisée comme outil diagnostique : étant donné l'accumulation plus importante de PpIX dans les cellules dysplasiques, la mise en évidence d'une fluorescence rouge peut être utilisée comme marqueur de zones dysplasiques, précancéreuses ou cancéreuses (73).

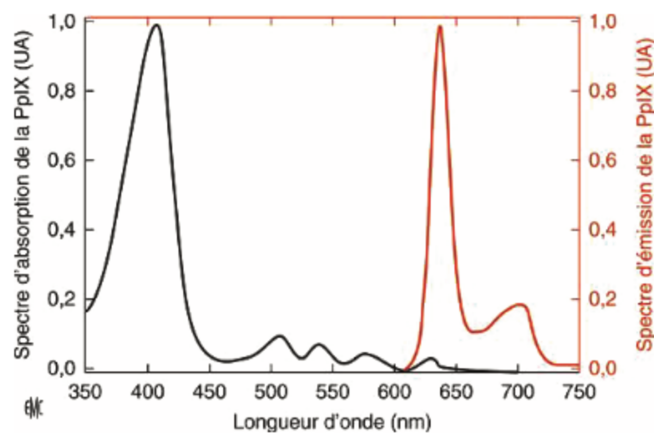


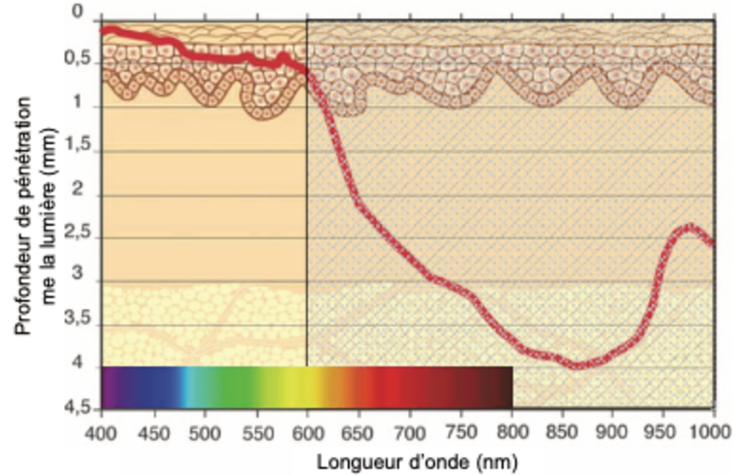
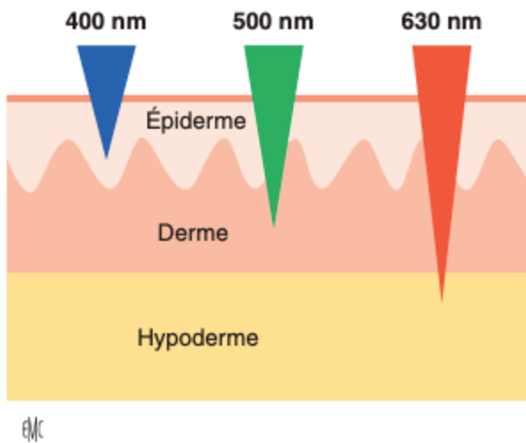
Figure 16 : Spectre d'absorption (en noir) et d'émission (en rouge) de la PpIX, d'après Valentine et al. (82)

2.7.1.2 La lumière

2.7.1.2.1 Principes

Le choix de la source lumineuse est capital : sa longueur d'onde doit être adaptée au spectre d'absorption du PS pour permettre la réaction phototoxique. Elle doit également bénéficier d'une bonne pénétration au sein du tissu cible afin d'atteindre la totalité des lésions dysplasiques (73).

La profondeur de pénétration tissulaire de la lumière est directement proportionnelle à la longueur d'onde : plus la longueur d'onde est élevée, plus la pénétration est importante (figures 17 et 18).



Figures 17 et 18 : Pénétration de la lumière dans la peau en fonction de la longueur d'onde. A gauche, d'après Vicentini et al. (73) ; à droite, d'après Mordon et al. (83)

2.7.1.2.2 Sources lumineuses disponibles

Les sources lumineuses peuvent être (75) :

- Des lampes
- Des lumières laser (lumières dites cohérentes)
- Des tubes fluorescents
- Des diodes électroluminescentes (LED).

Les lampes les plus utilisées actuellement délivrent une lumière visible rouge de 630 nm (notamment la AktiLite® 128 CL en France, produit par Galderma International) (figure 19). Comme précisé ci-dessus, cette longueur d'onde correspond à un des pics d'absorption de la protoporphyrine IX et bénéficie d'une pénétration tissulaire optimale, jusqu'à 6 mm (84).



Figure 19 : Lampe Aktilite®.

Récemment, quelques études cliniques ont montré que l'activation du Metvixia® était possible par la lumière naturelle du jour (Daylight-PDT, PDTdI) (85–87). Dans la procédure de Daylight-PDT, la PpIX est produite continuellement et immédiatement photo-blanchie permettant une réduction de la douleur. Néanmoins, bien que ce traitement puisse être réalisé partout dans le monde, il ne peut être réalisé tout au long de l'année (88,89). Le traitement par lumière du jour dépend, en effet, des conditions atmosphériques et de la capacité du patient à rester à l'extérieur.

2.7.1.2.3 La longueur d'onde

La longueur d'onde, exprimée en nanomètres (nm), est l'une des particularités physiques propres à chaque onde, quelle que soit sa nature. Elle se note à l'aide de la lettre grecque lambda (λ).

Elle représente la périodicité spatiale des oscillations, c'est-à-dire la distance parcourue par l'onde entre deux maxima de l'oscillation (figure 20). Elle est caractéristique d'une onde monochromatique dans un milieu homogène.

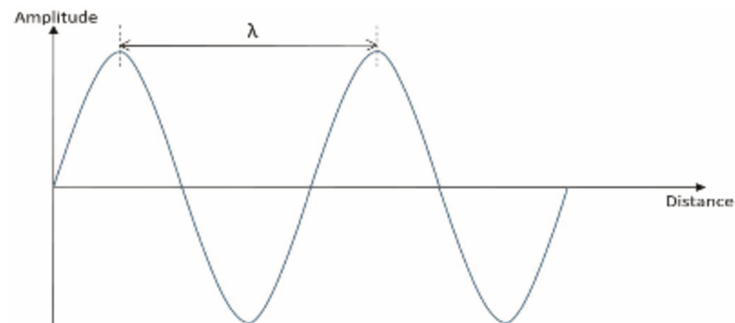


Figure 20 : Représentation d'une longueur d'onde λ

Le spectre des longueurs d'onde comporte les ultraviolets (1 - 340 nm), le spectre visible (340 - 780 nm), puis l'infrarouge (780 nm – 3 μ m) (figure 21).

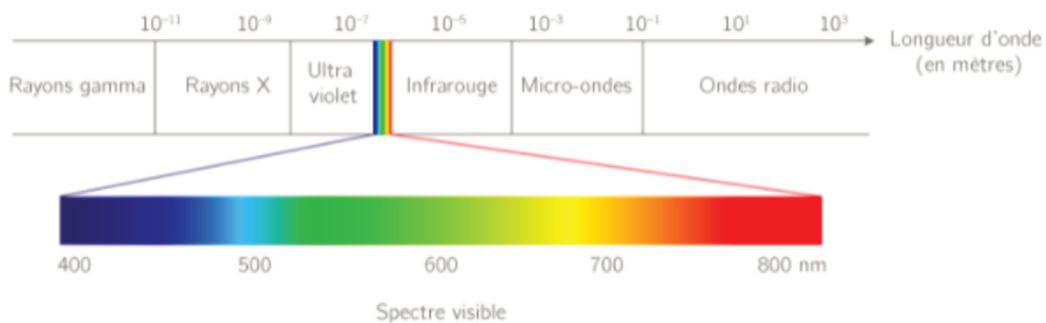


Figure 21 : spectre de la lumière

2.7.1.2.4 Paramètres d'illumination

Deux unités de mesure sont proposées pour standardiser la dose effective de lumière appliquée aux patients :

- **L'irradiance** ou « **éclairage énergétique** » qui correspond à la puissance d'un rayonnement électromagnétique rapportée à l'unité de surface et s'exprime en Watts par centimètre carré (W/cm²).

- **La fluence ou « exposition énergétique »** qui correspond à la dose totale d'énergie libérée pendant une période donnée rapportée à l'unité de surface et s'exprime en J/cm².

Les deux unités sont liées entre elles par la formule suivante :

$$\text{Fluence (en J/cm}^2\text{)} = \text{Irradiance (en W/cm}^2\text{)} \times \text{Durée d'illumination (en secondes)}$$

L'exposition énergétique optimale à la production d'oxygène singulet et de radicaux libres est de 37 J/cm². La durée d'exposition sera fonction de la puissance et du type de source lumineuse employée.

2.7.1.3 L'oxygène

Il s'agit du dernier élément indispensable à la réaction photodynamique.

Alors qu'elles ne sont pas toxiques en l'absence d'excitation lumineuse, les porphyrines, et notamment la PpIX, vont, après avoir absorbé l'énergie lumineuse, la retransférer au milieu environnant riche en oxygène, permettant la production d'espèces oxygénées réactives (ROS), notamment l'oxygène singulet. Ces espèces vont détruire par nécrose ou apoptose les cellules tumorales en lésant les membranes cytoplasmiques et mitochondriales (75).

2.7.2 Indications

La PDT conventionnelle a l'AMM, chez les sujets immunocompétents, en traitement curatif pour les indications suivantes (90) :

- Kératoses actiniques fines ou non hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu ;
- CBC superficiels non récidivants du tronc, des membres, du cou. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie ;

- SCCc in situ (Maladie de Bowen) non pigmentée, lorsque la chirurgie est impossible. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie et le contrôle de la guérison doit être effectué.

Celle-ci est également utilisée hors AMM entre-autres dans le traitement de l'acné, des verrues vulgaires, du lichen scléro-atrophique, des dysplasies vasculaires ou encore du psoriasis (91).

2.7.3 Effets secondaires

2.7.3.1 La douleur

2.7.3.1.1 Caractéristiques

La douleur est l'une des principales limites de la PDT. Elle est souvent caractérisée par des « brûlures » ou des « picotements » qui débutent rapidement après le début de l'illumination, atteignent un paroxysme en quelques minutes et peuvent persister plusieurs heures après son interruption.

Elle se cote de manière subjective à l'aide de l'échelle visuelle analogique (EVA), échelle allant de 0 à 10 (0 correspondant à l'absence de douleur et 10 à une douleur intolérable).

Elle est intense dans un tiers des cas avec une EVA supérieure à 6/10 (92), obligeant parfois l'opérateur à interrompre précocement la séance aboutissant à un traitement incomplet. Parfois, les patients refusent même de réitérer le traitement.

2.7.3.1.2 Techniques d'analgésie

En s'inspirant des recommandations de Wennberg et al. (93), l'utilisation de ventilateurs (76,94,95), d'anesthésiques locaux (96–98) ou encore d'antalgiques systémiques (76,94,95,99) ont été employés par divers auteurs durant les séances de

PDTc, ce qui permettait d'améliorer la tolérance. D'autres techniques telles que l'hypnose (100) voire les blocs nerveux (101) existent.

2.7.3.1.3 Alternatives émergentes : la PDT en lumière du jour et la PDT textile

La PDT en lumière du jour (PDTdl) est une alternative intéressante et souvent préférée des patients car elle est nettement moins douloureuse que la PDTc, comme illustré par une étude européenne et une seconde australienne de phase III. Celles-ci comparaient la PDTc à la PDTdl en traitement des AK chez des patients immunocompétents : l'EVA moyen était significativement plus faible lors de la PDTdl en comparaison à la PDTc (respectivement 0,7 vs 4,4 pour l'étude européenne (102) ; et respectivement 0,8 vs 5,7 pour l'étude australienne (87)) (figure 22).

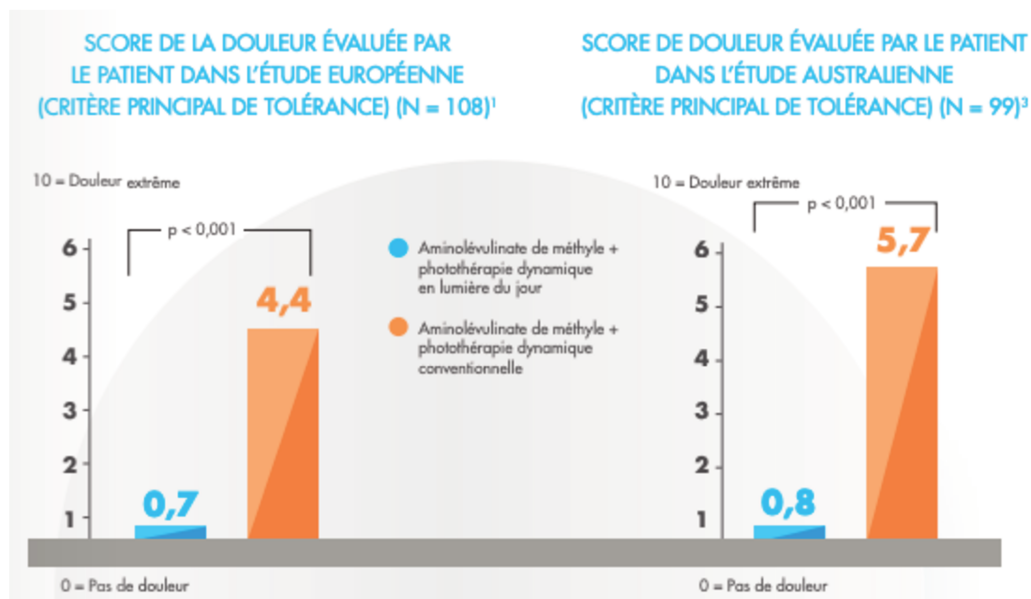


Figure 22 : comparaison de la douleur ressentie durant la PDTc vs PDTdl, d'après (103)

Sur le plan physiopathologique, ceci peut s'expliquer dans la PDTdl par une activation constante de petites concentrations de PpIX dans les cellules précancéreuses et cancéreuses dès l'application du photosensibilisant. A l'inverse de la PDTc, où la PpIX s'accumule en grande quantité au cours de la longue incubation,

puis subit une photoexcitation rapide et de courte durée lors de l'exposition du tissu à la lumière (104,105).

Récemment, des dispositifs textiles (figure 23), constitués de fibres optiques, ont été développés afin de délivrer une lumière homogène. Ils s'adaptent notamment à la convexité du scalp. Leur faible irradiance explique qu'ils soient nettement mieux tolérés. Le prototype initial était le dispositif FLEXITHERALIGHT® (figure 23), en traitement d'AK du front et du scalp de 25 sujets, avec une douleur moyenne ressentie de $0,4 \pm 0,6$ pour la PDT textile vs $5,0 \pm 2,6$ pour la PDTc ($p < 0,0001$) (106).



Figure 23 : Dispositif FLEXITHERALIGHT, d'après Vicentini et al. (106)

Par la suite, le dispositif PHOS-ISTOS® a été développé (figure 24) : il permettait de délivrer des fluences et irradiances moindres. Dans l'étude multicentrique portant sur 46 patients, la tolérance était nettement meilleure pour PHOS-ISTOS® en comparaison à la PDTc avec respectivement une douleur moyenne évaluée à $0,3 \pm 0,6$ vs $7,4 \pm 2,3$ (107).



Figure 24 : dispositif PHOS-ISTOS®, d'après Mordon et al. (107)

Enfin, de façon plus récente, le dispositif FLUXMEDICARE® (figure 25) a été mis en place, regroupant les avantages du dispositif FLEXITHERALIGHT® en termes de dimensions, et ceux du dispositif PHOS-ISTOS® en termes de paramètres d'illumination. Une étude rétrospective a été réalisée dans le service de dermatologie du CHU de Lille afin d'évaluer ce dispositif en vraie vie. Concernant les données de tolérance, sur les 39 patients inclus, la douleur médiane ressentie était de 0 (intervalle de 0 à 5). De plus, 97,2% des patients trouvaient le dispositif adapté à leur morphologie, 25% le trouvait très confortable et 62,9% plutôt confortable (108).



Figure 25 : dispositif FLUXMEDICARE® lors d'une séance de PDT textile dans le service de dermatologie du CHU de Lille, d'après Dubois et al. (108)

2.7.3.2 Autres effets secondaires

Par ailleurs, les autres effets secondaires sont essentiellement locaux et surviennent après la séance de PDT : érythème, phlyctènes, lésions croûteuses. Des séquelles hypo ou hyperpigmentées sont également possibles mais elles régressent progressivement à distance.

2.7.4 Contre-indications

Ces situations sont assez rares en pratique :

- Porphyrie ou autre dermatose photo-induite,
- Patients atteints d'une photosensibilité aux longueurs d'ondes situées entre 400 et 450 nm,
- Allergie à l'un des constituants de la préparation contenant l'ALA (huile d'arachide par exemple).

De plus, la PDT n'est généralement pas recommandée chez la femme enceinte, pendant l'allaitement (catégorie C), ou chez les enfants (contre-indication relative, à mesurer individuellement dans chaque situation) (109).

2.7.5 En pratique : déroulement d'une séance de PDT conventionnelle (PDTc)

Cinq étapes constituent le bon déroulement d'une séance de photothérapie dynamique :

2.7.5.1 Préparation de la lésion

La première étape consiste à enlever, par curetage le plus souvent, les squames et les croûtes, sans toucher la peau saine périphérique. Une préparation kératolytique peut être prescrite en amont (par exemple à base d'urée 30%).

2.7.5.2 Application du produit

Le précurseur du photosensibilisant (ALA ou MAL) est appliqué en couche mince de 1 mm d'épaisseur, en débordant d'environ 5 à 10 mm en peau saine.

2.7.5.3 Incubation

Il s'agit de l'occlusion de la surface à traiter par un pansement, opaque et non absorbant la lumière, pendant 3 heures, pour éviter que la lumière du jour ne dégrade le précurseur.

2.7.5.4 « Drug Light Interval » (DLI)

La « Drug Light Interval » correspond à la durée entre l'application du photosensibilisant (MAL ou ALA) et le début de l'illumination.

2.7.5.5 Illumination

Avant de procéder à l'illumination, le produit résiduel est nettoyé avec du sérum physiologique.

La durée d'illumination dépend de la source lumineuse, de la dose à délivrer et de l'intensité d'illumination. Elle varie de 9 à 20 minutes.

Pendant l'exposition, le patient doit porter des lunettes opaques et l'opérateur des lunettes protectrices correspondant au spectre lumineux de la lampe.

L'intensité de la lumière sur la surface à traiter ne doit pas dépasser 200 mW/cm² (84).

Le but de ce travail est de réaliser une synthèse exhaustive des essais cliniques sur la photothérapie dynamique en prévention et en traitement des lésions précancéreuses et cancéreuses du sujet transplanté d'organe solide, de mettre en évidence les caractéristiques démographiques de la population, les modalités de la PDT, les résultats, les points faibles et points forts de ces études.

3 Matériels et méthodes

Une recherche documentaire a été effectuée dans les bases de données PubMed, Embase et Cochrane Library pour identifier les articles étudiant la photothérapie dynamique en traitement d'une part, et en prévention d'autre part, des lésions précancéreuses cutanées et NMSC chez les patients transplantés d'organe solide.

Seuls les essais thérapeutiques randomisés prospectifs, contrôlés ou non, étaient sélectionnés.

Les études effectuées jusqu'au 30 avril 2021 étaient incluses.

Pour les articles évaluant la PDT en curatif, les termes de recherche étaient les suivants : « transplantation » ou « patients transplantés » et « photothérapie dynamique » et « traitement » ou « curatif » et « carcinomes cutanés » ou « kératoses actiniques » ou « carcinomes épidermoïdes » ou « carcinomes basocellulaires ».

Les termes de recherches étaient identiques pour les articles évaluant la PDT en préventif à l'exception de « traitement » ou « curatif », remplacés par « prophylaxie » ou « prévention ».

Les bibliographies des articles sélectionnés étaient soigneusement examinées, permettant d'identifier des références supplémentaires.

Aucune restriction n'était effectuée sur le type d'organe transplanté, le schéma d'immunosuppression et les modalités de traitement par thérapie photodynamique.

Les articles concernant les immunocompétents ou ne mentionnant pas la thérapie photodynamique comme type de traitement étaient exclus.

4 Résultats

4.1 PDT en traitement curatif des AK et NMSC chez les patients transplantés

14 articles comprenant 214 transplantés d'organes solides (OTRs) étaient inclus.

4.1.1 Population et démographie

L'âge moyen des 214 OTRs était de 59 ans. Lorsqu'ils étaient cités, le sexe masculin était prédominant, et le phototype allait de I à III selon la classification de Fitzpatrick. Une seule étude, déroulée au Chili, comportait des phototypes de type IV (99).

Le rein était l'organe le plus fréquemment transplanté, suivi du foie, du cœur et du poumon. Un seul patient était transplanté pancréatique (110), et un seul avait bénéficié d'une greffe de moelle osseuse (96). Le temps écoulé depuis la transplantation allait, lorsqu'il était mentionné, de 5 à 30 ans, avec une moyenne de 13,7 années (figure 26).

Les traitements immunosuppresseurs étaient principalement des bi ou des trithérapies, comprenant une association de corticothérapie avec une autre classe

d'immunosuppresseurs parmi les anti-métabolites (Azathioprine, Mycophénolate Mofétil), les inhibiteurs de mTOR (Sirolimus, Everolimus) et les inhibiteurs de la calcineurine (Ciclosporine, Tacrolimus).

Seuls Piaserico et al. (94) citaient la notion d'antécédent d'exposition intense au soleil chez leurs patients.

	Nombre de patients	Sexe	Moyenne d'âge	Type d'organe transplanté	Délai depuis la transplantation (années)
Dragieva et al. 2004	20	18 H / 2 F	60	Rein (16), cœur (4)	15,6
Schleier et al. 2004	5	NC	53	Cœur (1), foie (1), MO (1), rein (2)	9
Dragieva et al. 2004	17	13 H / 4 F	61	Rein (13), cœur (4)	14
Perrett et al. 2006	1	1 F	50	Foie (1)	5
Perrett et al. 2007	8	6 H / 2 F	59	Rein (7), Rein + foie (1)	20
Piaserico et al. 2007	15	NC	63	Rein (15)	12,7
Bencini et al. 2012	12	NC	NC	NC	NC
Guleng et al. 2012	18	12 H / 6 F	54	Rein (11), poumon (3), foie (1), cœur (1), rein + pancréas (1), rein + poumon (1)	8
Hasson et al. 2012	16	12 H / 4 F	49	Rein (14), cœur (1), foie (1)	12,5
Helsing et al. 2013	10	5 H / 5 F	64	Rein (8), foie (1), cœur (1)	30
Tgosverd-Bo et al. 2015	16	10 H / 6 F	63	Rein (12), poumon (3), foie (1)	14

Jambusaria-Pahlajani et al. 2016	4	4 H	69	Rein (1), poumon (1), foie (1), cœur (1)	NC
Maytin et al. 2016	17	NC	NC	Rein (4)	NC
Togsverd-Bo et al. 2018	35	22 H / 13 F	63	Rein (28), poumon (3), foie (4)	10

Figure 26 : épidémiologie des articles sur la PDT en curatif
F = femme, H = homme, MO = moelle osseuse, NC = non connu

4.1.2 Plan expérimental des études

Seules 3 études étaient multicentriques (27,62,111), les autres études étaient monocentriques. Toutes se sont déroulées en Europe du Nord et de l'Est (Danemark, Norvège, Suède, Angleterre, Allemagne, Suisse), sauf Hasson et al. (99) en Amérique du Sud (Chili).

Une preuve histologique n'était requise que dans une minorité d'articles (76,95,111,112).

En dehors de Dragieva et al. (95) dont le but de l'étude était de comparer la clairance des AK et SCCc in situ chez 20 OTRs en comparaison à 20 patients non immunodéprimés ; une comparaison intra-individuelle (figure 27) entre la PDT et son contrôle était effectuée pour toutes les études contrôlées, soit la moitié des articles (62,76,95,98,105,112,113). L'autre moitié des articles ne comprenait pas de côté/groupe contrôle (94,96,97,99,110,111,114).

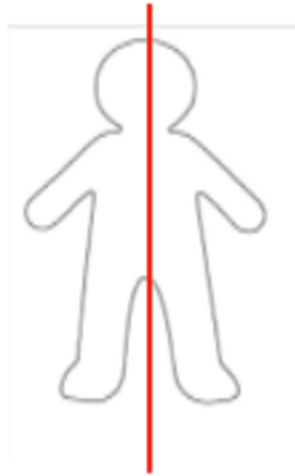


Figure 27 : Lors d'une comparaison intra-individuelle, aussi appelée comparaison type « split-face », chaque patient est son propre témoin. Des surfaces ou hémicorps similaires sont comparés entre eux. Par exemple : comparaison d'un hémivisage traité par PDT avec l'hémivisage controlatéral non traité.

Aucune évaluation ne pouvait être réalisée en aveugle du patient et du médecin, à l'exception de Dragieva et al. qui comparaient la PDTc à de la PDT réalisée avec un topique placebo du MAL (76).

Une évaluation finale en aveugle à l'aide d'investigateurs indépendants était mise en œuvre dans certaines études et permettait de renforcer leur puissance (62,98,105).

Le nombre de visites de suivi et de réévaluation variait entre 1 et 4. Le délai total de suivi des patients variait de 3 à 22 mois (médiane 6 mois, moyenne 8,1 mois).

4.1.3 Modalités de traitement par thérapie photodynamique

Celles-ci sont détaillées dans l'annexe 1.

Un peu moins de la moitié des études exigeait un délai sans traitement (PDT ou autre) avant inclusion, allant de 4 à 12 semaines (62,76,95,98,105,112).

En dehors de Schleier et al. (96), où aucun traitement de resurfaçage n'était effectué, et en dehors des articles étudiant les alternatives du curetage (98,105,114),

celui-ci était la technique de choix pour le pré-conditionnement des lésions avant de débiter la séance de PDT.

Au total, 6 articles (62,98,99,105,110,113) ont effectué les séances de PDT en s'inspirant des recommandations de bonnes pratiques de la MAL-PDTc en traitement des NMSC (115) : curetage des lésions, application d'aminolévulinate de méthyle (MAL) en couche fine de 1 mm d'épaisseur sur la zone cutanée préparée, incubation sous pansement opaque pendant 3 heures, puis retrait de l'excédent de crème à l'aide d'une compresse, illumination à la lumière rouge (570 – 670 nm) (de préférence provenant de diodes électroluminescentes (LED), Aktelite® par exemple), à la fluence de 37 J/cm² pendant 7 à 9 minutes.

4.1.4 Principaux résultats

Une synthèse des résultats est présentée en Annexe 1.

4.1.4.1 **Immunocompétents versus immunodéprimés**

Dragieva et al. (95) ont réalisé une étude comparant l'efficacité, immunocompétents (N = 20) versus immunodéprimés (N = 20), patients comparables entre eux, d'une ou de deux séances de PDTc à une semaine d'intervalle, réalisée avec ALA et lumière visible (400 - 700 nm), sur la clairance des AK et maladies de Bowen localisées en zone photo-exposées. 40 surfaces comprenant ces lésions chez les OTRs étaient comparées à 32 surfaces comparables chez les IC.

Le taux de surface lésionnelle en réponse complète (CRR) à 1 mois était de 0.86 [0.72–0.95]_{IC95%} chez les OTRs versus 0.94 [0.81– 0.99] _{IC95%} chez les IC (résultats non significatifs).

A 3 et 12 mois respectivement, le CRR chez les OTRs était de 0.68 [0.52–0.81]_{IC95%} et 0.48 [0.32–0.63]_{IC95%} alors qu'il était de 0.89 [0.73–0.97]_{IC95%} et 0.72 [0.54–0.86]_{IC95%} chez les IC ($p < 0,05$) (figure 28).

Chez les OTRs, la clairance des AK situés sur le visage était nettement meilleure que celle des AK situés sur la face dorsale des mains (CRR 0,86 vs 0,22 respectivement à 3 mois, p non précisé).

Le taux de réponse complète à long terme des 7 patients sous prednisone et azathioprine était de 0,46 [0,12-0,65]_{IC95%}, il était de 0,57 [0,28-0,82]_{IC95%} pour les patients sous ciclosporine et azathioprine et enfin de 0,44 [0,19-0,70]_{IC95%} pour les patients sous prednisone, ciclosporine et azathioprine.

Les taux de réponse complète étaient plus élevés en cas de transplantation récente (CRR 0.55 [0.31–0.77]_{IC95%} pour les transplantations < 15 ans, versus 0.38 [0.18 – 0.59]_{IC95%} pour les transplantations > 15 ans).

Malgré la prise systématique de 1g de PARACETAMOL une heure avant l'illumination et la présence d'un ventilateur à disposition pendant la séance, les douleurs étaient majoritairement modérées à sévères sans différence significative entre les immunocompétents et immunodéprimés. Elles étaient majeures durant les premières minutes de l'illumination puis diminuaient au fur et à mesure de la séance.

Deux des 20 OTRs et 3 des 20 immunocompétents n'ont pas voulu réaliser la 2nde séance de PDT bien que certaines lésions étaient encore visibles. Les effets secondaires locaux étaient des érythèmes, œdèmes et croûtes. Aucun effet secondaire sur le long terme n'était notifié.

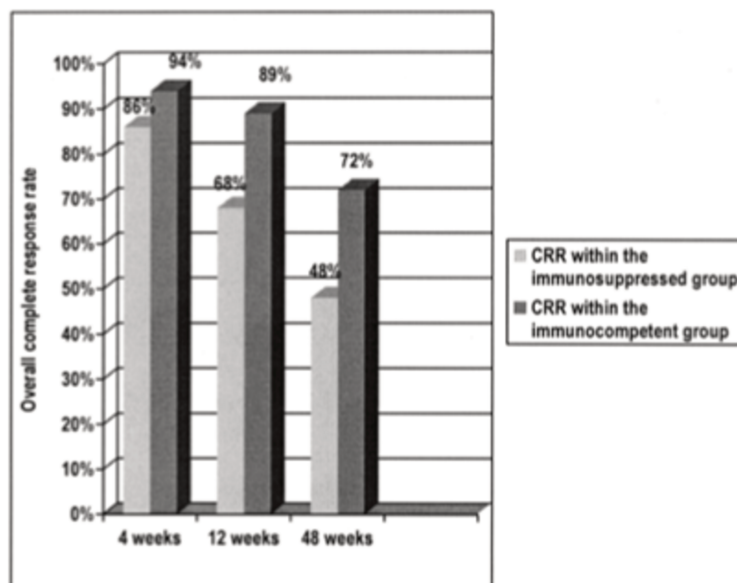


Figure 28 : Taux de réponse complète (CRR) en fonction du temps, chez les IC versus ID, d'après Dragieva et al. (95)

4.1.4.2 PDT réalisée sans contrôle

Schleier et al. (96) dans son étude sur 5 transplantés d'organe solide étudiaient l'intérêt de la PDTc avec ALA sur la clairance de lésions tumorales viro-induites (CBC, AK, SCCc, kératoacanthomes). 32 lésions dont 21 CBC étaient présentes à l'inclusion sur le visage.

A 3 mois, après une séance de PDTc, 75% des lésions initiales (24/32) étaient en réponse complète (CR), 18,8% (6/32) étaient en réponse partielle (PR) nécessitant une 2^{nde} voire une 3^{ème} séance de PDTc et enfin 6,2% n'ont pas répondu à la PDTc. Ces dernières ont nécessité une exérèse chirurgicale et les résultats histologiques étaient en faveur de SCCc invasifs. Dans la plupart des cas, des rechutes étaient remarquées à 6 ou 8 mois de suivi.

Grâce à une anesthésie locale avant sa réalisation, la PDTc était bien tolérée pour tous les patients et des sensations légères de douleurs étaient uniquement rapportées par 3 patients dans les 3 jours suivant la séance.

L'abstract de Perrett et al. (111) sur le traitement d'un CBC du nez chez une patiente de 50 ans transplantée hépatique montre une disparition de la lésion lors de la réévaluation un mois après 2 séances de MAL-PDTc réalisée à une semaine d'intervalle. A 12 mois, la lésion n'avait pas récidivé (figure 29). Le résultat esthétique était excellent.

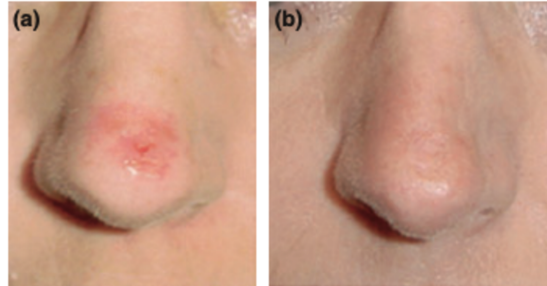


Figure 29 : CBC nodulaire avant (a) et après (b) traitement par PDT, d'après Perrett et al. (111)

De la même manière, les recherches de Guleng et al. (110) ciblaient les CBC, et plus précisément la capacité de deux séances de MAL-PDTc à diminuer leur taux de récurrence. Un total de 18 transplantés, comprenant chacun une lésion (4 CBC nodulaires et 14 CBC superficiels), localisés sur la tête et le tronc, étaient inclus. La durée de suivi moyenne était de 22,6 mois (range : 2-49) et un seul patient (5% de la population d'étude) a présenté une récurrence au 26^{ème} mois, confirmé histologiquement de CBC superficiel. Aucune information sur la tolérance du traitement n'était mentionnée.

Piaserico et al. (94) ont étudié, chez 15 transplantés rénaux, l'intérêt de 2 séances de MAL-PDTc à deux semaines d'intervalle en traitement de kératoses actiniques résistants aux traitements habituels (cryothérapie, 5-fluorouracil, curetage, électrochirurgie, laser CO2). A l'inclusion, 33 surfaces lésionnelles comprenant 245 AK étaient comptabilisées.

A 3 mois, 64% (21/33) des surfaces traitées étaient en CR, 24% (8/33) étaient en « bonne réponse » (correspondant à une réduction comprise entre 76% et 99% des

AK sur la surface lésionnelle) et 12% (4/33) en réponse faible ou inexistante (réduction inférieure à 75%). La clairance globale des AK était de 71% (175/245). Le taux de clairance des AK du visage et scalp était significativement meilleur en comparaison au dos des mains (CRR 72 vs 40% respectivement, $p < 0,0001$).

47% des patients ont rapportés des douleurs sévères durant l'illumination et ce malgré la prise de 100mg de TRAMADOL une heure avant la séance et la présence d'un ventilateur à disposition.

Bencini et al. (114) se sont intéressés à l'apport du microneedling en traitement préalable des kératoses actiniques résistantes à la PDTc. Son étude portait sur 12 transplantés comportant un nombre total de 59 AK à l'inclusion (localisation non connue des lésions).

Le microneedling, effectué à l'aide d'un Dermaroller (MC 905), était suivi d'une séance de MAL-PDTc, puis de l'application d'écran solaire sur le corps entier. Au total, 3 séances de microneedling + MAL-PDTc étaient effectuées, chaque séance étant espacée de 2 semaines.

Après la 3^{ème} séance, 100% des AK était en CR et on ne notait aucune récurrence jusqu'au 4^{ème} mois de suivi (figure 30). Au 9^{ème} mois, 83% des transplantés (10/12) était en CR persistante vs 17% (2/12) avait rechuté (AK de grade I ou II).

Les résultats esthétiques étaient considérés comme excellents, le Dermaroller était bien toléré. Un inconfort était signalé durant la première séance de PDTc, d'intensité moindre au cours des séances ultérieures.

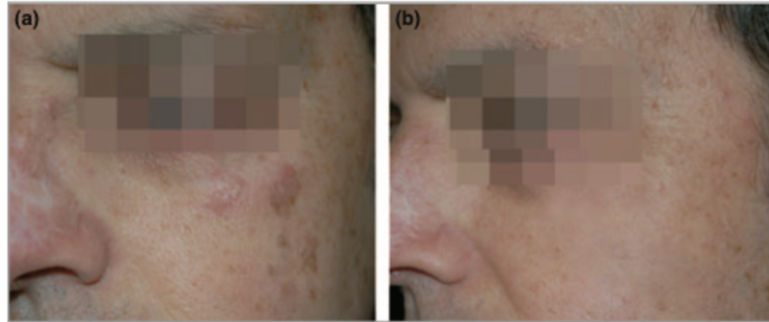


Figure 30 : AK multiples des joues chez un patient de 56 ans avant traitement (a) et réponse complète après 3 séances de PDTc combinée à du microneedling, d'après Bencini et al. (114).

Pour Hasson et al. (99) la MAL-PDTc permet de réduire efficacement le nombre d'AK mais ne permet pas d'agir sur les dommages infra-cliniques induits par les UV. Dans son étude, 16 patients présentant des AK sur le visage et le scalp étaient inclus. En fonction de la persistance d'AK après une séance de MAL-PDTc, une seconde pouvait être effectuée.

A 6 mois, 100% des patients étaient en CR dont 62,5% après une séance de PDTc et 37,5% ayant nécessité une seconde séance réalisée au 3^{ème} mois.

Les effets secondaires locaux rapportés étaient de légers érythèmes et sensation de brûlures, résolutive spontanément à distance de la séance ou grâce à la prise d'antalgiques. L'intensité de douleurs était légère à modérée. Chaque patient a répondu « oui » au questionnaire binaire sur la satisfaction de la PDT.

Le taux de dommages infra-cliniques induits par les UV était évalué uniquement sur le visage, à l'aide de Skin Care (dispositif qui capture une image multi-spectrale et évalue automatiquement le niveau de dommages induits par les UV dans une zone souhaitée sans contraste avec la peau saine). Il était classé comme « faible » : 0 à 13 points, « modérée » : 14 à 27 points et « sévère » : 28 à 50 points. Une comparaison entre avant l'initiation et 24 semaines après le traitement par PDT était effectuée.

Les moyennes pré et post-traitement étaient respectivement de $26 \pm 8,1$ points et de $22 \pm 11,9$ points, sans différence significative ($p = 0,21$) (figure 31).

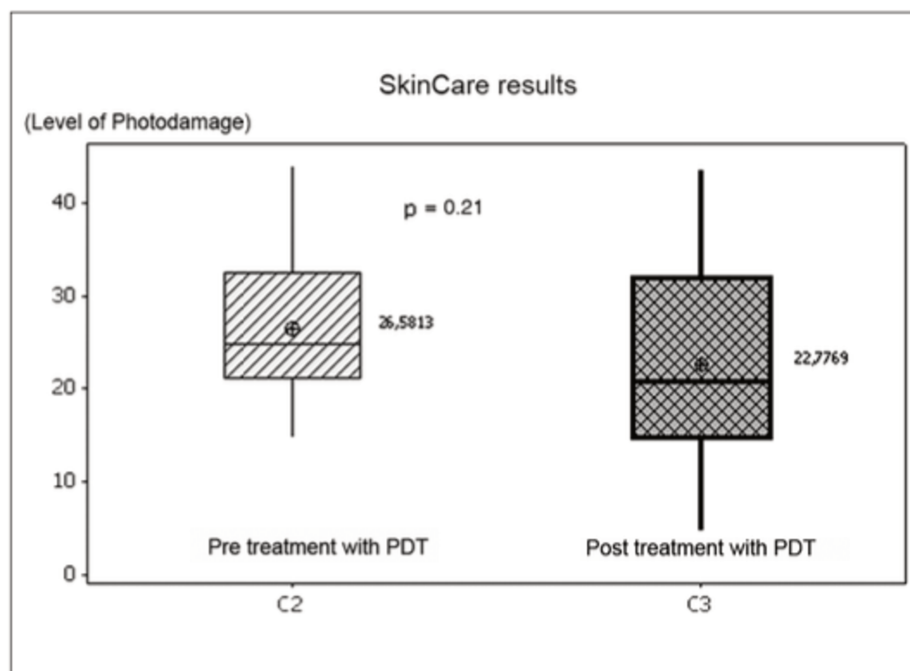


Figure 31 : moyenne des dommages photo-induits et déviation standard pré et post traitement par MAL-PDTc, d'après Hasson et al. (99)

Les recherches de Jambusaria-Pahlajani et al. (97) se sont axées sur l'intérêt de traitements combinés par curetage, 5-fluorouracile puis PDTc afin d'éviter les rechutes sur le long terme. Les transplantés, au nombre de quatre, devaient présenter des AK ou SCCc *in situ* résistants à un traitement par monothérapie (cryothérapie seule ou 5-fluorouracil seul ou PDTc seule etc).

Le traitement consistait en une anesthésie locale systématique, un curetage des lésions, puis l'application biquotidienne de 5-FU pendant 5 jours relayé au 6^{ème} jour par une séance de PDTc.

Lors des visites de suivi au 1^{er} et 6^{ème} mois, on notait une réponse complète ou presque complète de toutes les lésions (aucun chiffre précisé), sans récurrence des lésions préexistantes (figure 32).

Alors que la tolérance était mauvaise avec des douleurs intenses (EVA 8/10) et des effets secondaires locaux marqués (érythèmes, croûtes et œdèmes) pour tous les patients, une amélioration de l'apparence et de la texture de la peau était remarquée. Il n'y avait pas d'effets indésirables à long terme (6 mois).



Figure 32 : photographies réalisées avant traitement avec nombreuses AK (A), et à 6 mois de suivi, ne montrant aucune lésion résiduelle (B), d'après Jambusaria-Pahlajani et al. (97)

4.1.4.3 PDT versus placebo-PDT

Afin d'améliorer la puissance de son étude prospective, Dragieva et al. (76) ont comparé la MAL-PDTc vs la PDTc avec application d'un topique placebo du MAL (placebo-PDT), lui permettant de réaliser l'étude en double-aveugle.

Une comparaison intra-individuelle était effectuée entre deux surfaces comparables controlatérales (hémi-visage ou hémi-scalp ou une extrémité) chez 17 OTRs comprenant à l'inclusion un total de 129 AK de grade II ou III : chaque patient présentait entre une à huit lésions, 62 étaient randomisées pour être traitées par MAL-PDTc et 67 pour être traitées par placebo-PDT (figure 33).

Table 2. Description of lesions.

	No. of patients	No. of lesions	Location	
			Face/scalp	Extremities
MAL	17	62	54	8
Placebo	17	67	54	13
Total	34	129	108	21

Figure 33 : Description et localisation des lésions avant traitement dans l'étude de Dragieva et al. (76)

Après 4 semaines sans traitement, les patients ont bénéficié de deux séances de MAL-PDTc en comparaison à deux séances de placebo-PDT sur les surfaces à l'étude. En dehors du PS qui était différent, le protocole était identique et les séances étaient réalisées à une semaine d'intervalle.

Au 4^{ème} mois, 76% des surfaces traitées par MAL-PDTc (13/17) étaient en CR (figure 34), 18% (3/17) en PR et 6% (une surface) n'a pas répondu. En parallèle, aucune surface n'a répondu à la thérapeutique placebo-PDT. Le CRR des AK était de 56/62 pour la MAL-PDTc vs 0/67 pour la placebo-PDT ($p = 0,0003$).

Les douleurs étaient principalement modérées, grâce à la prise en systématique, une heure avant illumination, d'un comprimé de 1 gramme d'antalgique et la présence d'un ventilateur à disposition. De légères douleurs étaient tout de même ressenties sur les surfaces traitées par placebo-PDT.

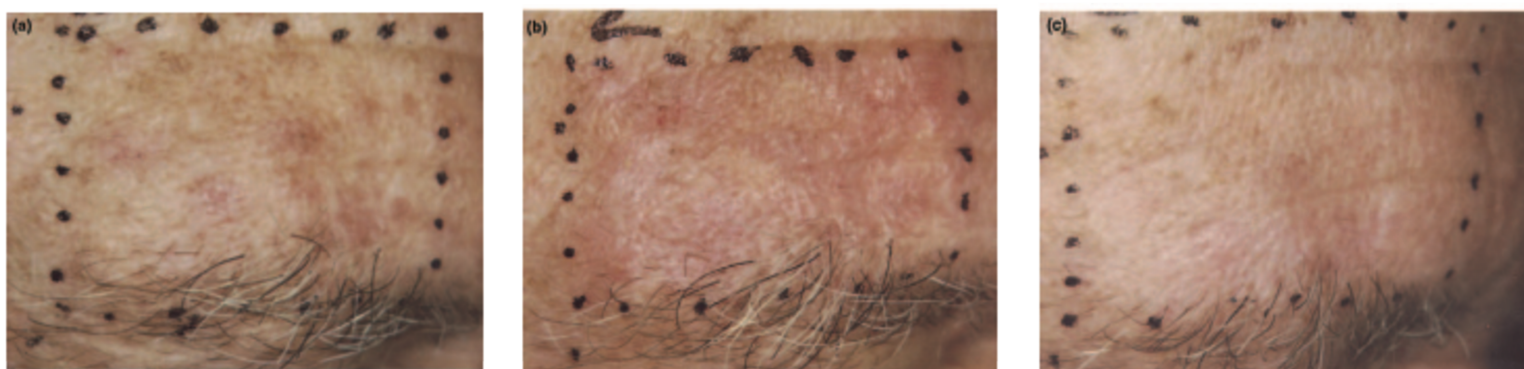


Figure 34 : Patient transplanté rénal avec de multiples AK sur le front (a) avant traitement (a), une semaine après les 2 séances de MAL-PDTc (b) et lors de la réévaluation au 4^{ème} mois (c), d'après Dragieva et al. (76)

4.1.4.4 PDT comparée à d'autres traitements locaux

La PDTc a été comparée avec le 5-fluorouracile :

Perrett et al. (112) ont confronté ces traitements sur des surfaces controlatérales comparables, comprenant des AK et SCCc in situ, chez 8 transplantés d'organes solides. A l'inclusion, un prélèvement histologique avait prouvé la nature de 8 AK et 10 SCCc in situ.

Après un wash-out de 8 semaines sans traitement, 9 surfaces cutanées ont été traitées par deux séances de MAL-PDTc à une semaine d'intervalle et comparées à 9 surfaces controlatérales, traitées par 5-FU (2 applications par jour pendant 3 semaines).

Lors de la visite d'évaluation du 1^{er} mois, le CRR pour la PDTc était de 0,89 [0,52-0,99]_{IC95%} avec 8 surfaces traitées sur 9 en réponse complète vs 0% pour le 5-FU (figure 35). A 3 mois, le CRR pour la PDTc était inchangé alors que pour le 5-FU, le CRR était à 0,11 [0,003-0,48]_{IC95%} (une surface traitée sur 9 en réponse complète).

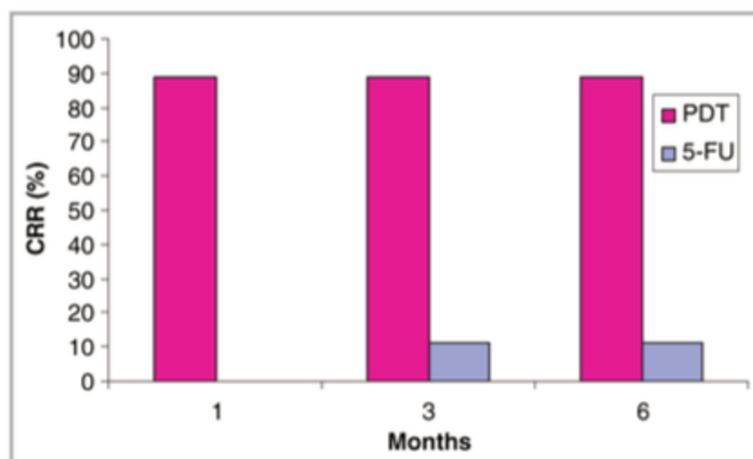


Figure 35 : taux de réponse complète (CRR) pour la PDT en comparaison au 5-FU après un, trois et six mois de suivi, d'après Perrett et al. (112)

Le CRR à 6 mois était inchangé pour les deux traitements : la différence d'efficacité entre les 2 traitements, en prenant compte du CRR, était de 0,78 [0,40-1,00]_{IC95%} (p = 0,02) (figures 36 et 37).

Avant traitement, la surface lésionnelle moyenne était de 1268 mm² pour le bras 5-FU vs 910 mm² pour le bras PDT. A 6 mois de suivi, ces surfaces étaient réduites respectivement à 272 mm² et 2 mm², soit une réduction en taille des surfaces lésionnelles de 79% pour le 5-FU et 99% pour le MAL-PDTc.

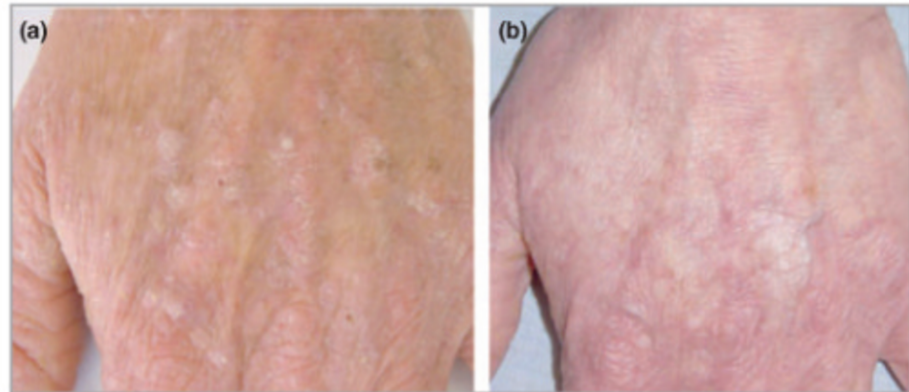


Figure 36 : AK sur le dos de la main gauche avant (a) et résolution complète 6 mois après traitement par 5-FU (b), d'après Perrett et al. (112)

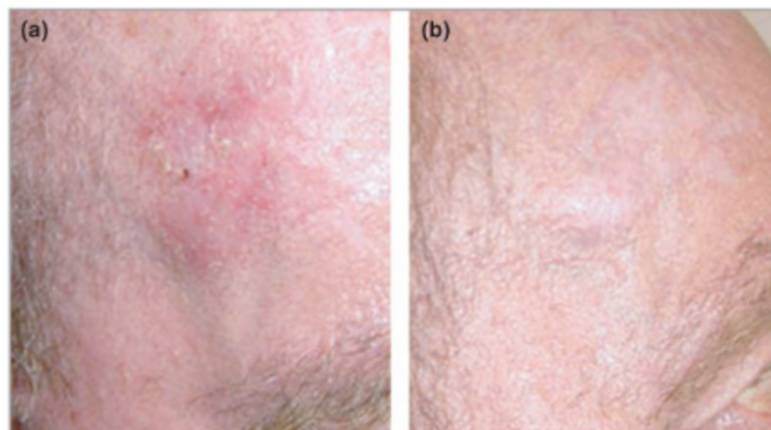


Figure 37 : SCCc in situ sur la tempe droite avant (a) et 6 mois après traitement par MAL-PDTc (b), d'après Perrett et al. (112)

Sur le plan de la tolérance, tous les patients ont présenté des douleurs modérées à très sévères durant l'illumination de la PDTc, avec réduction rapide des douleurs dès l'arrêt de la lumière et résolution complète dans les heures suivantes. A l'inverse, les douleurs dans le bras 5-FU étaient plus tardives et plus prolongées mais nettement moins intenses (figure 38).

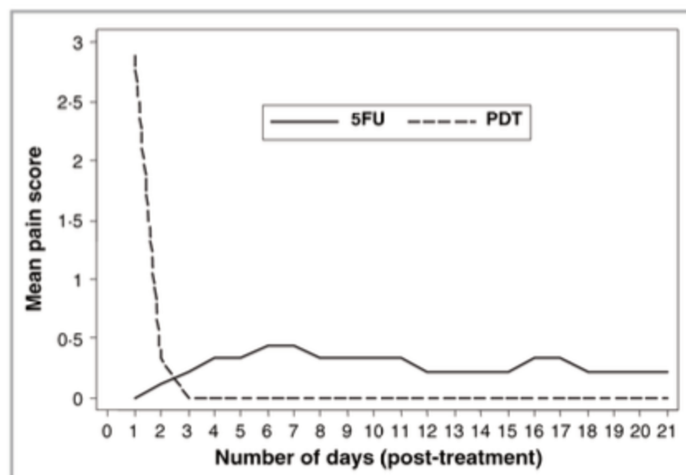


Figure 38 : score moyen quotidien de douleurs pour les surfaces traitées par PDTc (ligne en pointillé) vs 5-FU (ligne continue), basé sur une EVA de 4 points (entre 0 et 3), d'après Perrett et al. (112)

Le score moyen d'érythème était initialement plus élevé pour la MAL-PDTc que pour le 5FU mais ce score s'est inversé à partir du 6^{ème} jour de traitement (figure 39). Les autres effets indésirables étaient des érosions superficielles, un prurit et des croûtes pour le 5-FU ; des croûtes et du prurit pour la MAL-PDTc.

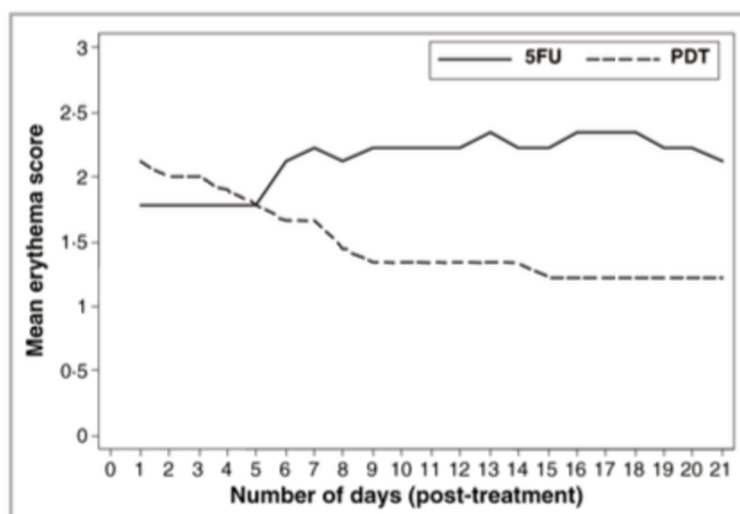


Figure 39 : score moyen d'érythème quotidien pour les surfaces traitées par PDTc (ligne en pointillé) vs 5-FU (ligne continue) basé sur une EVA de 4 points (entre 0 et 3), d'après Perrett et al. (112)

Les résultats esthétiques obtenus avec la MAL-PDTc étaient tous excellents et meilleurs que pour le 5-FU, avec un seul patient ayant présenté une séquelle

d'hyperpigmentation post PDTc. Chaque patient préférait la MAL-PDTc au 5-FU lors de l'évaluation. Tous les patients ont achevé les traitements et les 6 mois de suivi.

Toujours en lien avec le 5-FU, Maytin et al. (113) ont comparé de manière intra-individuelle, chez 17 patients (dont 13 immunocompétents et 4 transplantés rénaux), l'efficacité de la MAL-PDTc associée au 5-FU (une application quotidienne de 5-FU suivie au 6^{ème} jour d'une séance de MAL-PDTc) vs MAL-PDTc seule en traitement d'AK. Les taux de PpIX durant la séance de MAL-PDTc étaient mesurés pour chaque lésion, par fluorimétrie et microscopie confocale (après biopsie des AK).

A 3 mois, le nombre d'AK traité par MAL-PDTc seule avait diminué de 40% sur le scalp et les avant-bras, et de 60% sur le visage. Sur les surfaces traitées par 5-FU + MAL-PDTc, ce nombre avait diminué de 70% sur le scalp et les avant-bras et de 80% sur le visage, soit un effet double pour l'association 5-FU + MAL-PDTc. Les taux de PpIX au sein des AK étaient deux fois plus élevés sur les zones traitées par 5-FU + MAL-PDTc.

Au cours des 12 mois suivants, on notait une augmentation progressive du nombre d'AK, avec cependant des taux moindres aux 3^{ème}, 6^{ème} et 9^{ème} mois sur les surfaces traitées par 5-FU + MAL-PDTc (aucun chiffre ni intervalle de confiance précisés). Chaque nouvelle lésion était traitée par cryothérapie. Aucune donnée sur la tolérance des patients n'était apportée.

Togsverd-Bo et al. (62) furent les premiers auteurs à comparer, de manière répétée pour chaque traitement, l'efficacité de la MAL-PDTc vs imiquimod, sur la clairance d'AK (572 lésions à l'inclusion) chez 35 OTRs.

Après wash-out de 4 semaines sans traitement, une comparaison intra-individuelle était effectuée entre des surfaces traitées par imiquimod (3 applications par semaine pendant 4 semaines, réitérées à partir du 2^{ème} mois pour les AK résistantes) vs MAL-PDTc (1 séance à l'inclusion, réitérée le 3^{ème} mois si besoin). L'efficacité était évaluée 3 mois après la fin des traitements (figure 40).

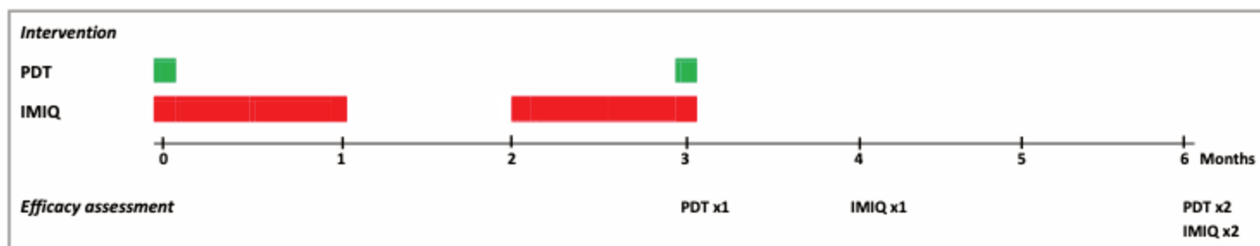


Figure 40 : Design de l'étude, d'après Togsverd-Bo et al. (62)

Après une session de traitement, la CR médiane des AK était de 66% (rang 20-100%) pour la MAL-PDTc vs 49% (rang 0-100%) pour l'imiquimod. Une séance permis la clairance de la totalité des AK présentes sur 7 surfaces traitées par MAL-PDTc et de 4 surfaces traitées par imiquimod.

A 6 mois, après deux sessions, la CR médiane des AK était de 78% (rang 50-100%) pour la MAL-PDTc vs 61% (rang 33-100%) pour l'imiquimod ($p < 0,01$).

En tenant compte du grade des AK, la MAL-PDTc était plus efficace que l'imiquimod pour les AK peu épais de grade I (CR médiane de 82 vs 66%, $p < 0,01$) mais également pour les AK plus épais de grade II et III (CR médiane de 33 vs 25%, $p = 0,04$). De plus, le nombre de nouvelles AK était inférieur sur les surfaces traitées par MAL-PDTc (0,7 AK, rang 0-3) en comparaison aux surfaces traitées par imiquimod (1,5 AK, rang 0-6) ($p = 0,04$).

Enfin, sur le plan de la tolérance, les réactions cutanées et les douleurs étaient significativement plus intenses pour la MAL-PDTc que pour l'imiquimod (EVA

médians : 2,8/10 et 1,7/10 respectivement) mais leur durée était significativement plus longue pour l'Imiquimod (médiane de 10 jours et 18 jours respectivement).

Les résultats esthétiques et la préférence globale des patients étaient similaires pour les deux traitements. Aucune séquelle esthétique n'était rapportée.

4.1.4.5 PDT assistée par laser fractionné ablatif

Afin d'évaluer l'intérêt d'un traitement préalable de l'hyperkératose combiné à la PDTc, Helsing et al. (98) ont comparé de manière intra-individuelle l'association d'un laser fractionné ablatif (AFXL) associé à MAL-PDTc (AFXL-PDTc) vs AFXL seul chez 10 OTRs présentant des AK et verrues résistantes du dos des mains. Les patients devaient tous présenter plus de 5 AK à l'inclusion. Le type de laser utilisé était un laser CO₂.

Les modalités de traitement étaient les suivantes : le laser CO₂ était tout d'abord utilisé de manière ciblée sur les AK et verrues de grade II et III, il était ensuite effectué de manière uniforme sur toute la face dorsale de la main. Enfin, une randomisation gauche/droite était effectuée afin de savoir quel côté bénéficierait d'une séance de MAL-PDTc supplémentaire.

Lors de l'évaluation clinique à 4 mois, la CR médiane des AK était significativement plus élevée pour AFXL-PDTc (73%) vs AFXL seul (31%) ($p = 0,002$).

L'AFXL-PDTc était significativement plus efficace que l'AFXL seul pour les AK de grade I (CR médiane de 80% vs 37% respectivement, $p = 0,02$) et II (CR médiane de 53% vs 7% respectivement, $p = 0,009$). Aucune différence significative n'était mise en évidence pour les AK de grade III (4% vs 0% respectivement, $p = 0,17$). Il y avait moins de nouvelles AK dans les zones traitées avec AFXL-PDT vs AFXL seul (2 vs 7).

Afin de prendre en charge la douleur, une anesthésie locale était souhaitée par 7 patients, 5 avant le traitement par AFXL et 2 avant l'illumination par PDT. La douleur était plus intense durant l'illumination de la PDTc (EVA médian 4,5/10 ; rang 1-10) en comparaison à la procédure d'AFXL elle-même (EVA médian 1/10 ; rang 0-7). Des effets secondaires précoces (une semaine après la fin du traitement) par érythèmes, œdèmes et douleurs étaient mentionnés par 3 patients, aucun effet secondaire tardif (un mois après la fin du traitement) n'était rapporté.

Les modifications pigmentaires étaient plus fréquentes pour le traitement AFXL-PDTc vs AFXL seul (respectivement 3 vs patient). La préférence globale des patients était en faveur de AFXL-PDTc (8 patients sur 10).

L'efficacité de la combinaison AFXL-PDTc est donc entravée par les douleurs engendrées lors de l'illumination de la PDTc.

C'est à partir de ce constat que Togsverd-Bo et al. (105) ont mené chez 16 patients transplantés l'étude suivante : la comparaison d'AFXL (laser Erbium Yag) associé à la PDT en lumière du jour (AFXL-PDTdl) par rapport à la PDTdl seule, à la PDTc seule et à l'AFXL seul.

Au sein de la même région anatomique (scalp ou décolleté ou extrémités), quatre zones comparables, devant chacune comporter 2 AK de grade II ou III, étaient identifiées et numérotées de 1 à 4. Ces zones étaient ensuite randomisées pour bénéficier de l'un des 4 traitements précédemment cités. Un total de 542 AK était présent à l'inclusion.

À un mois de suivi, la CR médiane pour les AK de grade I à III après traitement par AFXL-PDTdl était de 78%, soit significativement plus élevée en comparaison à la

PDTc (CR médiane 60%, p = 0,056), à la PDTdl (CR médiane 57%, p = 0,002) et à l'AFXL (CR médiane 16%, p = 0,007) (figure 41).

De façon similaire à 3 mois de suivi, la CR médiane était de 74% pour AFXL-PDTdl, soit significativement supérieure à la PDTc (CR médiane 50%, p = 0,042), à la PDTdl (CR médiane 46%, p = 0,026) et à l'AFXL (CR 5% médiane, p = 0,004).

Alors que l'efficacité de l'AFXL seul était significativement moindre entre un et trois mois de suivi (CR médiane passant de 16 à 5%, p = 0,027), aucune différence significative n'était observée pour AFXL-PDTdl (p = 0,168), la PDTc seule (p = 0,329) et la PDTdl seule (p = 0,226).

De surcroît, le nombre de nouvelles AK à 3 mois était significativement plus élevé sur les surfaces traitées par AFXL seul en comparaison aux surfaces traitées avec PDT (p = 0,023), sans différence significative mise en évidence entre AFXL-PDTdl, PDTc seule et PDTdl seule (p > 0,05).

	AK grade	AFL-dPDT	dPDT	cPDT	AFL	P
Baseline	I-III	7 (2-26)	7 (2-23)	6.5 (2-28)	6 (2-19)	0.628
Lesions, n, median (range)	I	4 (0-13)	4 (0-14)	3.5 (0-17)	3 (0-14)	0.734
	II	2 (2-9)	2.5 (0-8)	2 (2-10)	3 (2-10)	0.417
	III	0 (0-6)	0 (0-3)	0 (0-4)	0 (0-5)	0.508
Complete response, 1 month						
CR %, median (range)	I-III	78% (50-100)	57% (0-100)	60% (40-100)	16% (0-70)	< 0.001
Cleared lesions, n median (range)		5 (1-18)	4 (1-16)	4 (1-16)	1 (0-7)	
Complete response, 3 months						
CR %, median (range)	I-III	74% (37-100)	46% (0-75)	50% (25-83)	5% (0-40)	< 0.001
Cleared lesions, n median (range)		4 (2-14)	3 (0-13)	3 (1-16)	0 (0-2)	

AK, actinic keratosis; AFL, ablative fractional laser; PDT daylight photodynamic therapy; AFL-dPDT, AFL-assisted daylight PDT; cPDT, conventional PDT.

Figure 41 : Nombre moyen d'AK par patient à l'inclusion et réponse complète médiane des diverses interventions à un et trois mois de suivi, d'après Togsverd-Bo et al. (105)

Concernant la tolérance, elle était nettement meilleure pour l'AFXL et les procédures de PDT en lumière du jour avec un EVA médian similaire à 0/10 (rang 0-4 pour AFXL seul, 0-3 pour AFXL-PDTdl et 0-1 pour PDTdl seule). Concernant la PDTc,

l'EVA médian était significativement plus élevé durant l'illumination à 5,5/10 (rang 3-9) ($p < 0,001$).

Concernant les réactions inflammatoires locales (figure 42), un érythème et des lésions croûteuses étaient systématiquement présentes sur les surfaces traitées par PDT (AFXL-PDTdl, PDTc et PDTdl), et apparaissaient plus intenses avec AFXL-PDTdl en comparaison à la PDTdl ($p = 0,026$) et la PDTc ($p = 0,012$). A l'opposé, la réaction cutanée produite par l'AFXL seule était presque indétectable.



Figure 42 : réaction inflammatoire locale deux jours après les diverses interventions (AFL-dPDT = AFXL-PDTdl, dPDT = PDTdl, cPDT = PDTc et AFL = AFXL), d'après Togsverd-Bo et al. (105)

Uniquement les surfaces traitées par AFXL-PDTdl ont présenté des troubles pigmentaires transitoires (1 cas d'hyperpigmentation, et un cas hypopigmentation), résolutifs spontanément. L'évaluation des résultats esthétiques, réalisée par des investigateurs indépendants, était en faveur de l'AFXL-PDTdl en comparaison aux

autres surfaces ($p < 0,01$). Ils étaient tout de même bons voire excellents sur les surfaces traitées par PDTc et PDTdl, sans différence significative.

Enfin, l'intensité de fluorescence de la PpIX était comparée entre les différentes procédures de PDT (figure 43) :

- Pour la PDTc, elle augmentait progressivement durant l'incubation du photosensibilisant MAL jusqu'à atteindre une valeur maximale médiane de 3840 unités arbitraires (UA) 3 heures après l'incubation, puis redescendre au nadir de 51 UA durant l'illumination.
- Pour l'AFXL-PDTdl et la PDTdl, elle stagnait à des valeurs très basses.

Au total, l'intensité de fluorescence de la PpIX était significativement plus élevée après 2,5 heures d'incubation de MAL sur les surfaces traitées par PDTc (intensité médiane de 1663 UA) en comparaison à l'AFXL-PDTdl (278 UA) et à la PDTdl (180 UA), ($p < 0,001$).

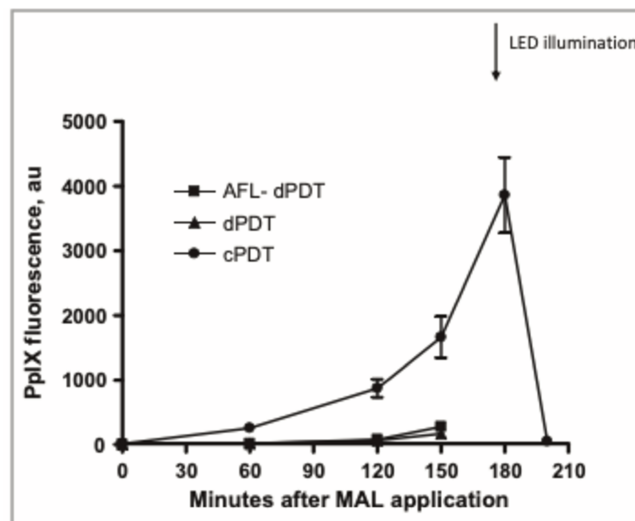


Figure 43 : Fluorescence moyenne (bars, SEM) de la PpIX durant l'application de MAL pour les différentes procédures de PDT. au = unités arbitraires, d'après Togsverd-Bo et al. (105)

4.2 PDT en traitement préventif des AK et NMSC chez les patients transplantés

Six articles, comprenant 206 OTRs, étaient inclus.

4.2.1 Population et démographie

Parmi les 206 OTRs, 141 patients étaient de sexe masculin contre 65 de sexe féminin. L'âge moyen était de 58 ans. Le phototype, lorsqu'il était mentionné, allait de I à IV selon la classification de Fitzpatrick.

Tout comme les articles en curatif, le rein était l'organe le plus fréquemment transplanté, suivi du cœur, du foie et des poumons. Le temps moyen depuis la transplantation était de 14,1 années (figure 44).

Tous comme les articles étudiant la PDT en curatif, les traitements immunosuppresseurs étaient principalement des bi ou des trithérapies, comprenant l'association de la corticothérapie avec les anti métabolites et/ou les inhibiteurs de mTOR, et/ou les anti-calcineurines.

Seuls Bernad et al. (116) mentionnaient des antécédents d'exposition solaire intense chez ses patients.

	Nombre de patients	Sexe	Moyenne d'âge	Type d'organe transplanté	Délai depuis la transplantation (années)
De Graaf et al. 2006	40	21 H / 19 F	55	NC	22
Wulf et al. 2006	27	17 H / 10 F	57	Rein (27)	15,9
Wennberg et al. 2008	81	55 H / 26 F	57	Rein (67), cœur (10), poumon (2), foie (2)	16
Willey et al. 2015	12	7 H / 5 F	57	Rein (10), cœur (1), rein + cœur (1)	14
Togsverd-Bo et al. 2015	25	20 H / 5 F	53	Rein (25)	5,8
Bernard et al. 2020	24	24 H	69,8	Rein (15), foie (8), cœur (1)	11

Figure 44 : épidémiologie des articles sur la PDT en préventif
F = femme, H = homme, NC = non connu

4.2.2 Plan expérimental des études

Toutes les études étaient monocentriques à l'exception de deux d'entre elles (13,59). Toutes se déroulaient dans des pays d'Europe (Danemark, Espagne, Pays-Bas) sauf pour Willey et al. (117) dont l'étude s'est déroulée aux États-Unis (dans le Minnesota).

La comparaison intra-individuelle était employée pour chacune des études, la plupart du temps en comparant la PDT à l'absence de traitement (13,27,57), à des traitements locaux de référence (cryothérapie, curetage, laser, chirurgie) (59) ou la cryothérapie seule (116).

Seuls Willey et al. (117) requéraient une preuve histologique des lésions apparues.

De la même façon que les articles étudiant la PDT en curatif, aucun article étudiant la PDT en préventif n'était réalisé en aveugle du patient et du médecin. Uniquement l'évaluation finale a pu, pour certains articles, être réalisée en aveugle à l'aide d'investigateurs indépendants (27,57,116).

Le nombre de visites de suivi était très variable d'une étude à l'autre. La durée totale de suivi des patients s'étendait de 12 à 42 mois (moyenne de 25 mois).

4.2.3 Modalités de traitement par thérapie photodynamique

Celles-ci sont détaillées dans l'Annexe 2.

Seules deux études (13,62) exigeaient un délai sans traitement / sans PDT de quatre semaines avant l'inclusion.

Un traitement par curetage était systématiquement réalisé avant la séance de PDT à l'exception de De Graaf et al. (57).

Deux études (27,59) s'inspiraient des recommandations de bonnes pratiques de la MAL-PDTc en traitement des NMSC (115).

Bernad et al (116). étaient les seuls auteurs à explorer la PDT en lumière du jour, en suivant pour cela les recommandations d'un panel d'experts (118).

4.2.4 Principaux résultats

Une synthèse des résultats est présentée en Annexe 2.

4.2.4.1 Patients porteurs de lésions à l'inclusion

Deux études comparaient de manière intra-individuelle la PDT par rapport à l'absence de traitement :

L'étude de Wulf et al. (13) était réalisée chez 26 transplantés rénaux qui devaient, le jour de l'inclusion, présenter entre 2 et 10 lésions photo-induites parmi des

AK, des CBC et des verrues, localisées sur le visage et la face dorsale des mains. Tout patient présentant un SCCc (in situ, invasifs, ou un kératoacanthome) était exclu.

L'objectif était d'évaluer si la réalisation d'une cure de MAL-PDTc permettait de réduire l'apparition de nouvelles lésions sur ces mêmes zones. Un suivi était réalisé tous les 2 mois pendant 12 mois.

Le temps moyen d'apparition d'une nouvelle lésion (toute confondue) était significativement plus long sur les surfaces traitées par PDTc en comparaison aux surfaces non traitées (9,6 vs 6,8 mois), soit une différence de 2,9 mois [0,2-,5,5]_{IC95%} ($p = 0,034$), résultat confirmé par l'estimation de Kaplan-Meier ($p = 0,05$) (figure 45).

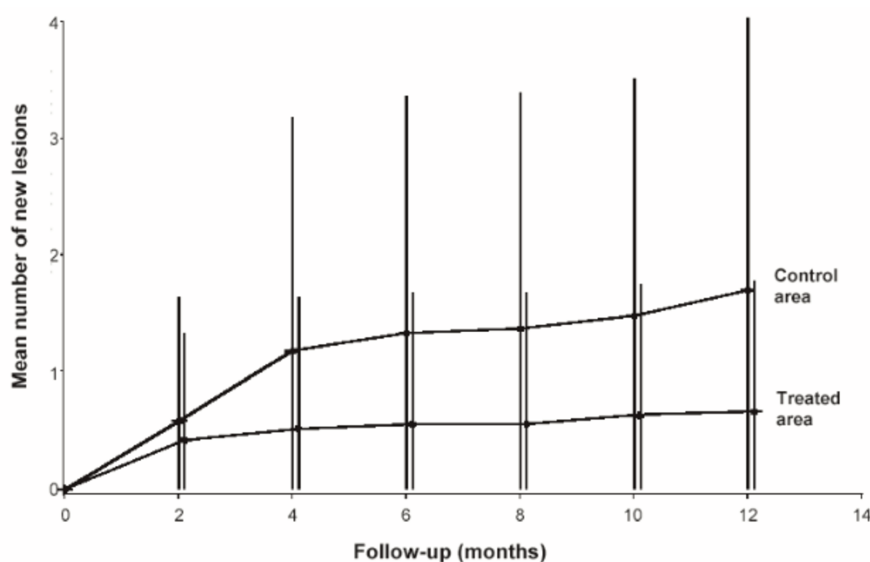


Figure 45 : nombre de nouvelles lésions (moyenne \pm déviation standard) sur les zones traitées par une séances de MAL-PDTc en comparaison aux zones contrôles, d'après Wulf et al. (13)

Bien qu'il n'existait pas de différence entre les surfaces traitées et non traitées sur l'apparition de chaque sous type de lésion (dû à un nombre trop faible de nouvelles lésions), plus de la moitié des patients présentait une nouvelle lésion sur les surfaces non traitées par rapport aux surfaces traitées par PDTc (48% vs 19%).

Le même nombre de patients (38%, 10/26) présentait une nouvelle lésion à 2 mois de suivi sur les surfaces non traitées et à 12 mois de suivi sur les surfaces traitées

par PDTc. Pour les surfaces non traitées, il passait à 65% des patients (17/26) à 12 mois de suivi. La plupart des nouvelles lésions était des AK, aucun nouveau CBC ou SCCc n'était observé. Concernant les lésions préexistantes, les taux de clairance des AK et verrues sur les surfaces traitées par PDTc étaient respectivement de 56 et 37%.

Concernant la tolérance, la quasi-totalité des patients (26/27 patients soit 96%) rapportait les effets secondaires locaux habituels post PDTc, d'intensité légère à modérée, et résolutifs en 5 jours. Deux patients sont décédés d'un infarctus du myocarde au cours du suivi, sans lien apparent avec le traitement à l'étude.

Selon De Graaf et al. (57) la PDT ne permet pas de prévenir l'apparition de SCCc chez le patient transplanté d'organe solide. Son étude portait sur 40 patients transplantés, qui devaient, le jour de l'inclusion, présenter au moins 10 lésions kératosiques (AK, KS, verrues) localisées sur les bras ou les avant-bras, ou un antécédent de SCCc. Si un SCCc était présent le jour de l'inclusion, le patient était inclus après son excision. Dans le protocole, 23 patients bénéficiaient d'une séance de PDTc et 17 patients de deux séances à 6 mois d'intervalle, réalisées sur les bras et avant-bras. Des visites de suivi étaient effectuées tous les 3 mois pendant 2 ans.

A deux ans de suivi, 25 nouveaux SCCc étaient apparus, 10 sur des surfaces non traitées par PDTc, 15 sur les surfaces controlatérales traitées par PDTc ($p = 0,80$). La PDTc était meilleure que l'absence de traitement sur l'apparition de SCCc chez 7 patients (17,5%), alors l'abstention thérapeutique était meilleure chez 8 patients (20%) (figure 46). Sur les 40 patients, 24 n'ont pas développé de SCCc sur les surfaces à l'étude.

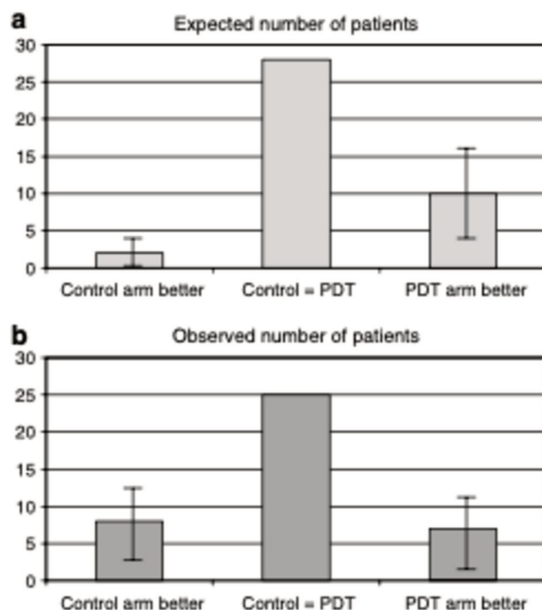


Figure 46 : Nombre attendu de patients avec nouveaux SCCc (IC_{95%}) (a) vs nombre observé (IC_{95%}) (b), d'après De Graaf et al. (57)

Concernant le nombre de lésions kératosiques, il était de manière inattendue 4,5 fois plus élevé à l'inclusion sur les surfaces randomisées pour être traitées par PDTc. Pour cette raison, lors de chaque évaluation, le nombre de nouvelles lésions kératosiques était comparé au nombre initial (T0). Deux séances de PDTc semblaient, de manière statistiquement significative (p non précisé), réduire l'augmentation du nombre de lésions kératosiques au 9^{ème} et 12^{ème} mois, mais l'effet global (3^{ème}, 6^{ème}, 9^{ème} et 12^{ème} mois) n'était pas significatif (p = 0,06) (figure 47).

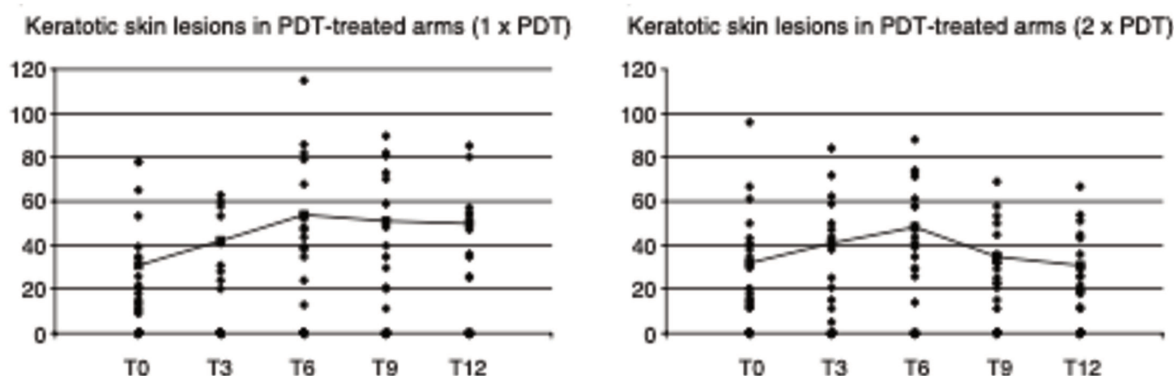


Figure 47 : distribution et nombre moyen d'AK à l'inclusion et tous les 3 mois, sur les surfaces traitées par une séance de PDTc (à gauche), sur les surfaces traitées par deux séances de PDTc (à droite), d'après De Graaf et al (57)

Sur le plan de la tolérance, 79% des patients ont présenté les effets secondaires locaux habituels durant la séance de PDTc ou dans la semaine suivante. Aucun effet secondaire sur le long terme n'était rapporté (suivi de deux ans). Sept patients au total (17,5%) étaient perdus de vue après les deux ans de suivi, sans lien apparent avec l'étude, dont 5 pour décès, non causés par un cancer cutané.

Deux études comparaient de manière intra-individuelle la PDT avec un autre traitement topique :

Avec 81 transplantés d'organe solide, Wennberg et al. (59) comprenaient le plus grand nombre d'inclus dans leur étude comparant la PDTc répétée à un traitement validé (principalement cryothérapie, laser, chirurgie ; à l'exclusion de 5-fluorouracil et Imiquimod) sur l'apparition d'AK et NMSC.

Les patients devaient, à l'inclusion, présenter en zones photo-exposées, entre 2 et 10 lésions photo-induites parmi AK, CBC, SCCc in situ ou verrues, à l'exclusion de SCCc invasifs. Un total de 433 lésions étaient présentes à l'inclusion sur les zones randomisées pour être traitées par PDTc, et 377 sur les zones contrôles, dont au total 90% d'AK et 10% de verrues. Des visites de suivi post traitement étaient réalisées au 21^{ème} et 27^{ème} mois.

A 3 mois (après deux séances de PDT et une séance du traitement de contrôle), le nombre de nouvelles lésions était significativement inférieur sur les zones traitées par PDT en comparaison aux zones contrôles (65 nouvelles lésions vs 103, $p = 0,01$), et ce principalement suite à une réduction de 46% du nombre de nouvelles AK (43 AK vs 80, $p = 0,006$) (figure 48).

On notait un nombre similaire de nouvelles verrues (21 sur les surfaces traitées par PDTc vs 23 sur les surfaces contrôles), et aucun nouveau SCCc ou CBC.

A 27 mois, aucune différence significative sur le nombre de nouvelle lésion entre les zones traitées par PDTc et les zones contrôles n'était mise en évidence (respectivement 323 nouvelles lésions dont 253 AK vs 374 nouvelles lésions dont 312 AK, avec $p = 0,13$ pour la différence des nouvelles lésions et $p = 0,06$ pour la différence des nouvelles AK).

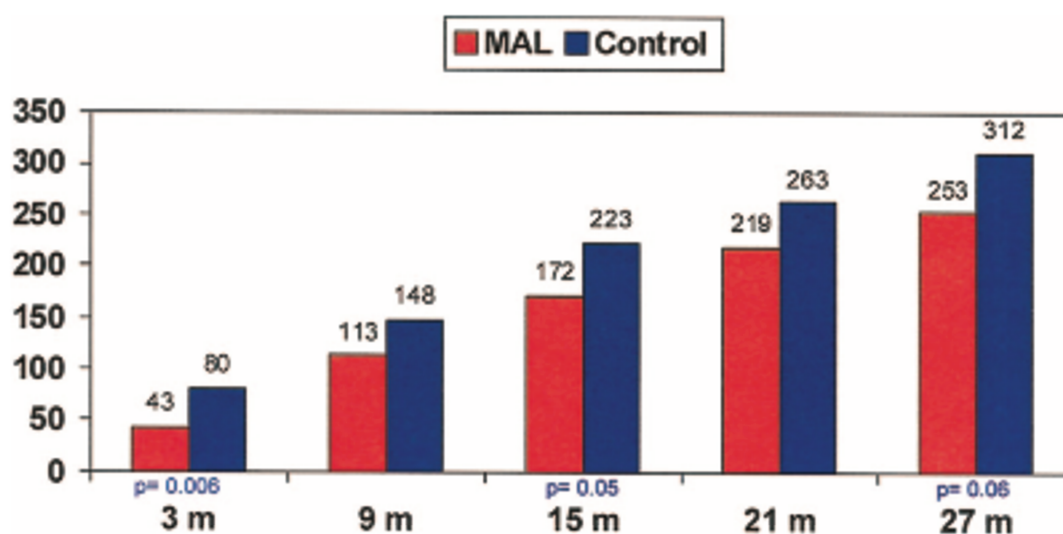


Figure 48 : Nombre cumulé de nouvelles AK, d'après Wenneberg et al. (59)

Une meilleure réponse non significative chez les patients transplantés depuis moins de 10 ans était observée en comparaison à ceux dont la transplantation datait de plus de 10 ans (réduction respective du nombre d'AK à 3 mois de 61% vs 42%, $p = 0,37$; et à 27 mois de 29% vs 22%, $p = 0,69$).

A noter qu'à 3 mois, le CRR des AK présents à l'inclusion était similaire entre la PDTc (77% [72-81%]_{IC95%}) et les traitements de référence à (74% [69-79%]_{IC95%}).

Bien que des mesures préventives par ventilateurs et vaporisation d'eau fraîche étaient mises en place, 75% (61/81) des patients rapportaient des effets secondaires locaux pour la plupart transitoires (résolution en une semaine) sur les surfaces traitées

par PDTc contre 48% des patients pour les surfaces contrôles. L'intensité des douleurs sous PDTc était modérée pour plus de la moitié des patients, sévère pour 21% des patients.

Sur les 81 transplantés, 26 ont interrompu l'étude pour diverses raisons dont 5 (6%) suite aux douleurs engendrées par la PDTc, 6 pour décès et 2 pour des problèmes de santé intercurrents. Les décès et les événements médicaux intercurrents n'étaient pas en lien avec le traitement.

Les résultats esthétiques étaient meilleurs sur les surfaces traitées par PDTc en comparaison aux surfaces contrôles avec, à 27 mois, respectivement, 16% d'hypopigmentation vs 51% ($p < 0,001$) et 13% de cicatrices vs 24% ($p = 0,73$).

Bernad et al. (116) sont les seuls auteurs à avoir étudié l'efficacité de la PDTdl, réputée pour être mieux tolérée que la PDTc, en prévention des AK chez 24 OTRs. Pour tous les patients, chaque moitié de visage et/ou de cuir chevelu, présentant au moins 5 AK à l'inclusion, était randomisée pour être traitée par PDTdl répétée (6 séances au total) ou cryothérapie (3 séances au total). Lors des visites de suivi à 15 et 21 mois, toutes les AK visibles étaient traitées par cryothérapie, et tous les NMSC par chirurgie.

Trois patients ont interrompu l'étude pour diverses raisons, un au début de l'étude et deux après 3 mois de suivi ce pourquoi l'analyse des résultats au 3^{ème} mois était effectuée sur 23 patients et celle aux 9^{ème}, 15^{ème} et 21^{ème} mois sur 21 patients. Le nombre total d'AK à l'inclusion était similaire pour chaque hémisurface.

En comparant le nombre total de nouvelles lésions (AK et NMSC), celui-ci était significativement inférieur sur les surfaces traitées par PDTdl par rapport aux surfaces traitées par cryothérapie, au 3^{ème} mois (4,2 AK en moyenne vs 6,8, $p < 0,001$), au 9^{ème}

mois (3 vs 4,3, $p = 0,04$) et au 15^{ème} mois (3 vs 4,8, $p = 0,02$). Aucune différence significative n'était mise en évidence au 21^{ème} mois (3,7 vs 5, $p = 0,06$). Quelque soit le mois de suivi, le nombre cumulé de nouvelles lésions (AK et NMSC confondus) était toujours significativement inférieur sur les surfaces traitées par PDTdl ($p < 0,001$) (notamment pour le 21^{ème} mois : 13,7 vs 20,3 ; $p < 0,001$) (figure 49).

Aucune différence significative entre la PDTc et la cryothérapie n'était mise en évidence concernant le nombre d'AK persistant au 3^{ème}, 9^{ème} et 15^{ème} mois en faveur d'une clairance similaire (figure 49).

Concernant les NMSC, les premiers sont apparus au 9^{ème} mois de suivi, aussi bien sur les surfaces traitées par PDTdl que les surfaces contrôles. Aucune différence significative du nombre cumulé de NMSC (nouveaux et persistants) n'était observée entre les surfaces traitées PDTdl vs cryothérapie au 21^{ème} mois (9 vs 11 respectivement, $p = 0,65$).

Months after randomization	Patients available for analysis, No.	Mean of total lesions (SD)		P value
		DPDT	Cryotherapy	
New AK and KC				
3	23	4.2 (3.4)	6.8 (4.8)	<0.001
9	21	3.0 (3.3)	4.3 (3.4)	0.04
15	21	3.0 (4.6)	4.8 (5.0)	0.02
21	21	3.7 (3.5)	5.0 (4.5)	0.06
Cumulative new lesions (AK and KC)				
3	23	4.2 (3.4)	6.8 (4.8)	<0.001
9	21	7.0 (4.9)	10.6 (6.2)	<0.001
15	21	10.0 (7.8)	15.4 (9.0)	<0.001
21	21	13.7 (10.4)	20.3 (12.1)	<0.001
Persistent AK				
3	23	4.6 (4.4)	4.1 (3.3)	0.49
9	21	1.6 (1.8)	1.7 (1.4)	0.76
15	21	1.0 (1.5)	1.2 (1.8)	0.49

AK, actinic keratosis; DPDT, daylight photodynamic therapy; KC, keratinocyte carcinomas; SD, standard deviation.

Figure 49 : Moyenne et déviation standard des nouvelles et récurrentes AK et NMSC sur le visage et/ou le scalp en fonction du traitement, d'après Bernad et al. (116)

Sur le plan de la tolérance, la PDTdl était nettement mieux tolérée que la cryothérapie avec des différences statistiquement significative lors des séances à l'inclusion, au 3^{ème} et 9^{ème} mois (figure 50).

Months after randomization	Patients available for analysis, No.	DPDT	Cryotherapy	P value
Pain tolerance*				
Baseline	24	1.9 (1.4)	5.6 (1.5)	<0.001
3	23	1.9 (1.7)	4.6 (2.7)	<0.001
9	20	1.7 (2.6)	4.8 (2.5)	<0.001
Patient satisfaction†				
3	23	2.8 (2.1)	2.4 (1.9)	0.009
9	21	3.5 (0.8)	3.1 (0.9)	0.02
15	20	3.2 (1.5)	2.8 (1.7)	0.26
21	21	3.5 (1.2)	2.9 (1.6)	0.04
Quality of life (Skindex-29)‡				
Baseline	24	11.1 (7.2)	10.9 (7.0)	0.29
21	19	2.5 (3.0)	2.7 (2.9)	0.48

Figure 50 : Douleur, satisfaction et qualité de vie des patients (score Skindex-29).

* Plus les taux sont élevés, plus la tolérance est mauvaise

† Plus les taux sont élevés, plus le patient est satisfait

‡ Plus les taux sont bas, meilleure est la qualité de vie

DPDT = PDT en lumière du jour

Les effets secondaires locaux habituels étaient plus fréquents sur les surfaces traitées par PDTdl (N = 33) par rapport à la cryothérapie (N = 7). Ceux-ci étaient résolutifs spontanément ou avec des dermocorticoïdes. Aucun effet secondaire grave en lien avec l'un des deux traitements n'était rapporté.

Les patients étaient généralement plus satisfaits avec la PDTdl (figure 51).

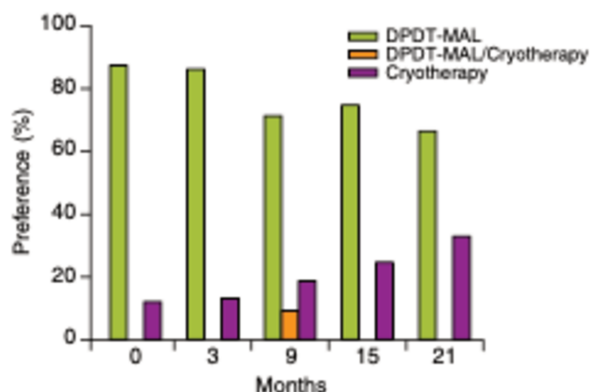


Figure 51 : Préférence des patients selon les mois, d'après Bernad et al. (116)

- A l'inclusion : n = 24, PDTdl (87,5%), cryothérapie (12,5%)
- A 3 mois : n = 22, PDTdl (86,4%), cryothérapie (13,6%)
- A 9 mois : n = 21, PDTdl (71,4%), cryothérapie (19,1%)
- A 15 mois : n = 20, PDTdl (75%), cryothérapie (25%)
- A 21 mois : n = 21, PDTdl (66,7%), cryothérapie (33,3%)

Il n'y avait pas de différence significative concernant les résultats esthétiques. Une amélioration significative de la qualité de vie entre l'inclusion et le 21^{ème} mois était observée aussi bien avec le traitement par PDTdl que la cryothérapie (figure 50).

4.2.4.2 Patients sans lésion à l'inclusion

La particularité du design de l'étude menée par Willey et al. (117) vient de la comparaison, chez une même cohorte de 12 OTRs, de leur nombre de SCCc (in situ et invasifs) présents à 12 puis 24 mois après réalisation de PDTc répétée toutes les 4 à 8 semaines par rapport au nombre de SCCc développés durant l'année précédant leur inclusion dans l'étude. Les SCCc devaient être survenus malgré un suivi optimal et un traitement des lésions précancéreuses. L'utilisation de rétinoïdes n'était pas autorisée.

Chaque nouveau SCCc, qu'il soit survenu l'année précédant la PDTc ou dans les 2 ans suivant cette dernière, était traité par chirurgie de Mohs.

Les 12 patients ont achevé l'étude. L'incidence médiane des nouveaux SCCc était de 20 l'année précédant l'inclusion, 4 après 12 mois et 1 après 24 mois de PDT

répétée (figure 42) ; correspondant à une réduction médiane significative de 79,05% après 12 mois de traitement et de 95% après 24 mois (p < 0,001) (figure 52 et 53) :

Assessment	SCC Lesion Count, Median (96.1% CI)	Reduction from Baseline, % (95% CI)
12 months before treatment	20.0 (15.0–24.0)	
12 months after treatment	4.0 (3.0–5.0)	79.05 (73.3–81.8)
24 months after treatment	1.0 (0.0–2.0)	95.0.0 (87.5–100.0)

CI, confidence interval.

Figure 52 : Nombre médian de SCCc (invasif et in situ) et pourcentage de réduction (avant et après la PDT), d'après Willey et al. (117)

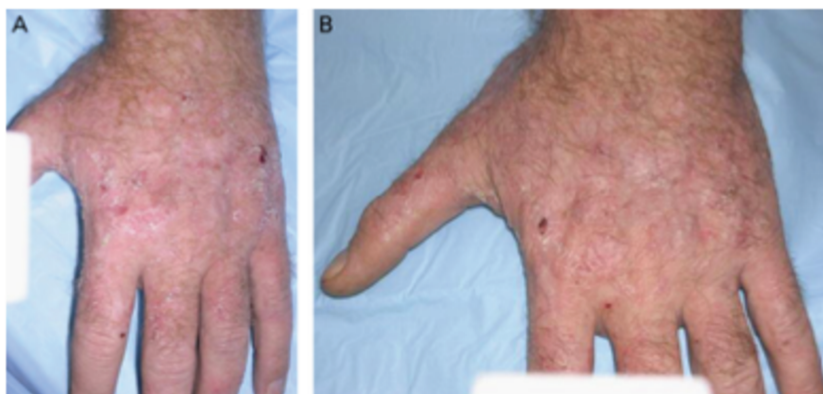


Figure 53 : face dorsale d'une main gauche d'un patient transplanté avant traitement par ALA-PDT (A) et 6 mois après 4 séances d'ALA-PDT (B), d'après Willey et al. (117)

Les effets secondaires étaient transitoires et d'intensité modérée.

Aucun effet secondaire n'a duré plus de 10 jours. Le score EVA moyen de douleur était de 3,6/10 [2,8-4,4]_{IC95%}.

L'originalité de l'étude intermédiaire menée par Torgsverd-Bo et al. (27) était l'évaluation de la PDTc répétée tous les 6 mois pendant 3 ans, en prévention primaire d'AK chez 25 transplantés rénaux en comparaison à l'absence de traitement. Aucune

lésion ne devait être présente à l'inclusion. Les patients ne présentaient pas d'antécédent de lésions précancéreuses ou de carcinomes cutanés.

Tous les patients ont complété les 3 ans de traitements.

A 3 ans de suivi, le nombre cumulé d'AK était significativement inférieur sur les surfaces traitées par PDTc en comparaison aux surfaces non traitées ($n = 8$ vs 43 respectivement, $p = 0,002$) : 63% des surfaces témoins présentent des AK vs 28% des surfaces traitées (figure 54). Le développement des AK était significativement plus rapide sur les surfaces non traitées en comparaison aux surfaces traitées ($p = 0,01$).

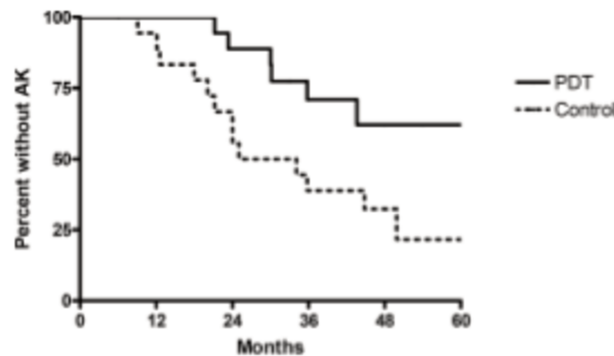


Figure 54 : Courbe de survie de Kaplan-Meier illustrant la probabilité de développer une kératose actinique chez les patients traités par PDT versus aucun traitement, d'après Togsverd-Bo et al. (27).

Pour 6 des 25 patients, aucun AK n'était observé à 3 ans. Concernant les NMSC, un seul CBC est apparu après un an de traitement sur une surface non traitée. Aucun SCCc n'a été observé.

La PDTc était habituellement bien tolérée avec une douleur légère durant l'illumination (EVA médiane de 1/10, 0-4), suivie d'un érythème, résolutif dans les 3 jours. Deux patients ont présenté d'intenses réactions phototoxiques et ont arrêté l'étude.

Les résultats de l'étude finale (sur 50 patients pendant 6 ans) sont encore en cours.

5 Discussion

5.1 La PDT en stratégie curative

Ces études randomisées prospectives tendent vers l'efficacité de la PDTc en traitement des AK et NMSC superficiels chez les OTRs, avec toutefois des rechutes fréquentes et des réserves sur sa tolérance.

5.1.1 Synthèse des résultats sur l'efficacité curative de la PDT

Une efficacité moindre sur le long terme de la PDTc chez les patients immunodéprimés en comparaison aux patients immunocompétents a été mise en évidence par Dragieva et al. (95), dont les résultats sont similaires à d'autres séries de patients immunocompétents dans la littérature (119–124).

Cette différence peut s'expliquer de diverses manières : tout d'abord par la propension des AK et NMSC de l'OTR à récidiver. De plus, leur caractère souvent hyperkératosique entrave l'absorption optimale du photosensibilisant par les cellules dysplasiques et la pénétration adéquate de la source lumineuse (pour générer des doses suffisantes de PpIX). Cet effet négatif de l'épaisseur lésionnelle sur le bon fonctionnement de la PDT a déjà été démontré par Morton et al. (125) chez des patients non immunodéprimés. Enfin, le mode d'action de la PDT repose en partie sur l'induction d'une réaction immunitaire locale (avec recrutement de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires qui éliminent les cellules mutagènes), mode d'action qui est inhibé chez les patients sous immunosuppresseurs (126–128).

Concernant l'hyperkératose, un préconditionnement, ou autrement appelé resurfaçage, des lésions a été évalué par Bencini et al. (114) avec le microneedling, déjà validé sur des modèles animaux (129), et permettant d'uniformiser la couche

cornée de l'épiderme et de faciliter la diffusion passive du PS. Malgré des résultats prometteurs, sa principale limite reste son coût élevé.

D'autres traitements validés de l'hyperkératose existent afin d'accroître la diffusion épidermique du photosensibilisant et de renforcer la production uniformisée de PpIX telles que le curetage (largement employé dans la plupart des articles (62,76,94,95,99,105,110–112)), les crèmes kératolytiques, la microdermabrasion ou encore les laser fractionnés ablatifs (l'AFXL).

La combinaison d'AFXL et de PDT a déjà été documentée dans des études animales et permet d'améliorer la biodisponibilité du photosensibilisant (130). Togsverd-Bo et al. (131) ont montré sa supériorité versus PDTc seule en traitement des AK chez le patient immunocompétent. L'association AFXL-PDTc (une séance) semble également supérieure à l'AFXL seule (une séance) en traitement des AK et verrues hyperkératosiques du sujet transplanté d'organe solide d'après Helsing et al. (98) bien que la tolérance soit moindre, avec des douleurs plus fréquentes et plus intenses durant l'illumination de la PDTc par rapport au traitement par AFXL.

Par conséquent, Togsverd-Bo et al. (105), en s'inspirant des résultats de tolérance ci-dessus, ont mis en parallèle d'une part l'association de l'AFXL associée à la PDT réalisée en lumière du jour (AFXL-PDTdl) avec d'autre part la PDTc seule, la PDTdl seule et l'AFXL seul en traitement des AK chez l'OTR. L'AFXL-PDTdl est plus efficace que les autres traitements pour la clairance des AK avec une CR médiane de 78% des AK à un mois et 74% à 3 mois. Ces résultats d'efficacité sont similaires chez l'OTR après deux séances de MAL-PDTc (CR entre 68 et 90% à 3 mois du traitement) (59,94,95) mais également après une séance de la combinaison AFXL-PDTc (CR 74% à 4 mois du traitement) (98). L'association AFXL-PDTdl a l'avantage d'être mieux

tolérée, toutefois, la faible intensité des douleurs peut s'expliquer par le traitement de petites surfaces cutanées et l'éviction du visage, ce qui n'était pas forcément le cas des autres études. De plus, la combinaison d'AFXL à de la PDTdl est responsable d'effets secondaires locaux plus intenses et plus fréquents en comparaison à la PDTc ou la PDTdl seule, mais les résultats esthétiques à distance sont meilleurs (105).

Une nette différence d'efficacité de l'AFXL seule a été remarquée, d'un côté par Helsing et al. (98) avec 31% des AK en CR à 4 mois, et d'un autre côté par Togsverd-Bo et al. (105) avec 5% des AK en CR à 3 mois. Pour les deux études, le grade des AK allait de I à III, leur nombre à l'inclusion était respectivement de 680 et 542 et une seule séance de laser était réalisée. Pour Helsing et al, les AK devaient de plus être résistantes à des traitements antérieurs et disposées sur le dos des mains (versus scalp, décolleté et extrémité pour Togsverd Bo et al.), localisation réputée pour être plus difficile à traiter. Ces différences peuvent s'expliquer par l'utilisation respective d'un laser CO₂, plus puissant, versus d'un laser Erbium-Yag. Ce premier a néanmoins l'inconvénient d'une réaction inflammatoire locale assurément plus intense nécessitant une antibiothérapie systématique prophylactique par pénicillines (98). Tout comme le prix du Dermaroller, le prix des lasers limitent leur utilisation à travers le monde.

Une absence d'efficacité de la PDT sur les SCCc invasifs était remarquée par Schleier et al. (96), déjà connue chez les patients immunocompétents puisque les indications validées de la PDT sont réservées aux lésions superficielles (Cf 4.4.2). Ceci s'explique par une diminution proportionnelle de la pénétration et de l'intensité lumineuse avec la profondeur du tissu jusqu'à, après seulement quelques millimètres, atteindre le seuil d'inefficacité.

Alors que la plupart des études, dont la méthodologie ne comprenait qu'une seule séance de PDTc, se sont soldées de rechutes au cours du suivi (96,105,113), la réalisation de séances itératives permet de contrôler la nature chronique et récidivante des AK et NMSC chez les OTRs (62,76,94,95,99,110–112,114).

Jambusaria-Pahlajani et al. (97) critiquent ce constat et selon eux, une monothérapie répétée (séances itératives de 5-FU ou PDTc ou Imiquimod par exemple), n'est ni suffisante, ni optimale dans le traitement des lésions tumorales cutanées récidivantes du patient transplanté car à risque d'une moins bonne compliance sur le long terme et de nombreux perdus de vue. Ils s'intéressent alors à l'intérêt de thérapies combinées non répétées et évaluent notamment l'association de 5-FU à la MAL-PDTc ou ALA-PDTc. En effet le 5-FU augmenterait la pénétration du PS en altérant la barrière épidermique cutanée (132). Les résultats à un et six mois retrouvaient une réponse complète ou presque complète de toutes les lésions sans récurrence. L'association de ces deux thérapeutiques présentait également un meilleur rendu esthétique que le 5-FU seul. Cependant les limites notables de cet article étaient le faible nombre d'inclus (4 patients), un suivi court (6 mois), l'absence de preuve histologique des lésions, l'absence de preuve mathématique, et une procédure de PDTc ne suivant pas les recommandations de bonnes pratiques (115).

À propos des CBC, les résultats en termes d'efficacité et d'esthétique de la PDT semblent très satisfaisants, comme le montrent Perrett et al. (111) dans le traitement d'un CBC du nez par 2 séances de MAL-PDTc à une semaine d'intervalle. Ce résultat est corroboré pour le côté esthétique par Rhodes et al. (133) qui, après avoir comparé, chez des patients immunocompétents, la PDTc à la chirurgie en traitement des CBC (étude randomisée prospective multicentrique), concluent à de meilleurs résultats

esthétiques à un an de la PDT. Toutefois, en termes d'efficacité, bien que la PDTc était réalisée de manière répétée (2 séances à une semaine d'intervalle, session réitérée au 3^{ème} mois en cas de persistance des lésions), le taux de récurrence des lésions était plus élevé après PDT que chirurgie, étant donné que les CBC inclus étaient de type nodulaires, type sur lequel la PDT n'est pas suffisamment efficace.

A l'inverse, les taux de récurrence de CBC principalement superficiels (14 superficiels et 4 nodulaires) après 2 séances de MAL-PDTc sont faibles avec une seule récurrence à 22,6 mois de suivi comme le montrent Guleng et al. (110). Cette meilleure efficacité de la PDT sur les CBC superficiels par rapport aux AK (lésions également superficielles) peut se justifier d'une part suite à moindre densité de l'inflammation péritumorale pour le CBC en comparaison aux autres lésions de l'immunodéprimé. D'autre part, à l'inverse des AK qui se développent sur des champs de cancérisation, les CBC sont des lésions uniques, bien circonscrites, facilitant leur éradication.

Faisant écho aux résultats chez les patients immunocompétents, l'efficacité de la PDT est meilleure sur le visage et sur le scalp en comparaison aux dos des mains, expliquée en partie à une hyperkératose plus importante sur cette localisation. Helsing et al. (98) ont volontairement comparé l'association AFXL-PDTc vs AFXL seul sur la clairance d'AK et verrues situées sur la face dorsale des mains. Ils ont démontré qu'une seule séance d'AFXL, qu'elle soit ou non associée à de la PDTc, permet de réduire le nombre d'AK et de verrues acrales des patients immunodéprimés. Toutefois l'association AFXL-PDTc est significativement plus efficace dans la clairance de ces lésions (à 4 mois, 73% d'AK et 37% de verrues en CR pour AFXL-PDTc vs 31% d'AK et 14% de verrues en CR pour AFXL seul, $p = 0,002$). Avec des résultats similaires à

la MAL-PDTc en traitement d'AK du visage et du scalp (98), la combinaison de PDTc avec un traitement laser AFXL semble plus appropriée en traitement des AK et verrues acrales.

En utilisant la comparaison intra-individuelle, Dragieva et al. (76) ont confronté, en double aveugle, la MAL-PDTc à la photothérapie dynamique effectuée à l'aide d'un topique placebo du MAL. Bien que la puissance de l'étude soit nettement améliorée par l'aveugle, et que les résultats obtenus avec deux séances de MAL-PDTc à une semaine d'intervalle soient similaires aux résultats obtenus chez les immunocompétents (122–124,134,135), se pose la question éthique d'une telle prise en charge face à l'absence totale d'efficacité de la PDT avec topique placebo du MAL (0% des AK en CRR) avec, de surcroît, la notion de douleurs légères ressenties pendant la séance.

Perrett et al. (112) ont démontré, en comparaison intra-individuelle également, la supériorité de la MAL-PDTc par rapport au 5-FU en traitement des AK et SCCc in situ chez l'OTR avec une différence de CRR de 78% au 6^{ème} mois de suivi ($p = 0,02$). Le taux de réponse complète des lésions à 6 mois après deux séances de PDT était de 89%, soit similaire en comparaison avec les études effectuées chez les patients immunocompétents (121–123,136–139). A l'inverse, le taux de réponse complète à 6 mois d'un traitement par 5-FU (application biquotidienne pendant 3 semaines) était de 11%, soit nettement inférieur en comparaison aux études chez l'immunocompétent, dont les taux de clairance varient entre 48% à 12 mois (140) et 90% à 9 mois (141).

Bien que le 5-FU soit largement utilisé chez l'OTR, aucune étude contrôlée ne l'a jusqu'à présent évalué en traitement des AK ou NMSC chez l'immunodéprimé et,

de ce fait, aucune recommandation claire n'existe concernant son protocole de traitement. Il est donc possible que le schéma habituellement utilisé chez les patients non immunodéprimés ne soit pas approprié aux OTRs.

Il est important de signaler par ailleurs que 5 des 8 patients inclus dans l'étude de Perrett et al. (112) étaient sous rétinoïdes (Acitrétine). Ceci n'influe pas sur la différence d'efficacité de la MAL-PDTc en comparaison au 5-FU car pour rappel une comparaison intra-individuelle était effectuée et permet de s'affranchir de ce biais de confusion. Cependant, cela surestime probablement la réponse globale des patients aux traitements à l'étude car il a été prouvé que les rétinoïdes sont efficaces pour diminuer le risque de cancer cutané du patient transplanté (46–49). Pour autant, plusieurs inconvénients, décrits ci-dessus dans le paragraphe 2.5.3, existent à l'encontre de ce traitement.

L'étude de Maytin et al. (113) est difficilement interprétable car réalisée chez 17 patients dont seulement 4 transplantés (rein). A 3 mois, l'association 5-FU + PDTc était nettement supérieure à la PDTc seule sur la clairance des AK (localisées sur le visage, scalp et avant-bras). Cependant, parmi les 4 OTRs, le nombre de patients traités par 5-FU + PDTc n'était pas précisé. Sur le plan physiopathologique, la fluorimétrie aussi bien que la microscopie confocale après biopsie, ont révélé que les taux de PpIX étaient deux fois supérieurs au niveau des surfaces traitées par 5-FU + PDTc en comparaison aux surfaces traitées par PDTc seule. Ces résultats appuient les données de Jambusaria-Pahlajani et al. (97) et suggèrent que le 5-FU amplifie l'accumulation du photosensibilisant dans les cellules précancéreuses et optimise l'efficacité de la PDTc. Des études complémentaires plus détaillées et uniquement chez les OTRs sont nécessaires.

D'après les travaux de Togsverd-Bo et al. (62), la PDTc est également supérieure à l'imiquimod en traitement des AK. En plus de la comparaison intra-individuelle, un dosage du taux d'imiquimod sanguin était réalisé afin de contrer le biais de confusion induit par l'éventuel effet immunomodulateur systémique de ce traitement. Ce dosage s'avérait faible.

Pour une majorité d'études, le nombre d'inclus est faible et le délai de suivi court. Ce dernier sous-estime le taux de récurrence des AK et NMSC d'une part, et surestime le CRR d'autre part. De plus, on note qu'une grande partie des articles ne possédait pas de groupe contrôle, réduisant leur puissance.

5.1.2 Vers un effet préventif

La question de l'effet préventif de la PDT se pose et, sur le plan physiopathologique, bien que pour Hasson et al. (99), la réalisation d'une ou deux séances de PDT sur des champs de cancérisation ne réduit pas les dommages infra-cliniques induits par les UV, Bagazgoitia et al. (142) démontrent le contraire dans leur article publié une année auparavant dont l'objectif était de décrire les modifications génétiques et moléculaires induites par la PDT, modifications en faveur d'un effet préventif positif.

Pour rappel, le gène p53 est le gène le plus fréquemment muté dans les cancers humains. Il est responsable de la synthèse d'une protéine nucléaire connue sous le nom de « gardien du génome ». Il interrompt le cycle cellulaire pour permettre la réparation de l'ADN après une agression externe, notamment les rayonnements UV. Si la réparation de l'ADN n'est pas possible, il induit l'apoptose. Par conséquent, un

p53 dysfonctionnel, qui n'entraîne pas la destruction de cellules anormales, peut favoriser la carcinogénèse. Il a été démontré que le gène p53 est muté dans 50% des AK, 50% des CBC et 90% des SCCc (143–145).

La cycline D1 est une protéine régulatrice du cycle cellulaire fréquemment impliquée dans la cancérogenèse. Il est prouvé que l'expression accrue de la cycline D₁ raccourcit la phase de croissance cytoplasmique du cycle cellulaire et participe à la transformation maligne de certaines cellules notamment dans le cancer de la vésicule biliaire (146). De plus, il s'agit d'un marqueur pronostique de certains cancers et notamment des SCCc : l'inhibition sélective de sa fonction induit l'apoptose et la réduction de la charge tumorale du SCCc chez l'homme. Une surexpression de la cycline D1 a été observée dans 50% des AK, elle semble donc impliquée plutôt dans les stades précoces de cancers cutanés (147).

L'étude précédemment citée de Bagazgoitia et al. (142) était effectuée chez 22 patients immunocompétents, présentant des AK en zones photo-exposées (front, nez, scalp et poitrine). Des biopsies de ces AK (analyses en histologie et en immunohistochimie conventionnelle), réalisées avant traitement par MAL-PDTc puis 6 semaines après le traitement, montrent que la PDT entraîne une réduction de la dysplasie, une réduction de l'élastose et enfin une réduction de l'expression de Ki67 (marqueur de prolifération) et de p53 (marqueur de carcinogénèse). L'expression de la cycline D1 était stable avant et après PDT.

La PDT réduit ainsi les caractéristiques histologiques du photo-vieillessement et l'expression de marqueurs oncogènes précoces, soutenant son indication préventive dans la carcinogénèse, notamment pour les AK et les NMSC. L'expression constante

de la cycline D1 et la réduction seulement partielle des marqueurs oncogènes précoces suggèrent qu'une seule séance de PDT ne semble pas suffisante pour empêcher le développement de ces lésions tumorales cutanées.

Ces résultats ont été tirés de patients immunocompétents, et ils seraient désormais intéressant de les étudier chez les patients immunodéprimés, chez qui la réalisation de PDTc préventive est pertinente face au nombre bien plus élevé de lésions précancéreuses et carcinomes cutanés.

5.2 La PDT en stratégie préventive

L'ensemble des études analysées aspire à une efficacité en prévention primaire et secondaire de la PDTc, principalement sur les lésions précancéreuses et à moindre degré sur les carcinomes cutanés du sujet transplanté. Cependant, le niveau de preuve faible ne permet pas de valider cette thérapeutique en pratique courante.

Wulf et al. (13) sont les premiers à démontrer l'efficacité de MAL-PDTc versus l'absence de traitement en prévention d'AK chez des transplantés d'organe solide. Une seule séance de PDTc semblait suffisante. A noter qu'aucun NMSC n'était apparu au cours du suivi, ni sur les surfaces traitées, ni les surfaces contrôles. La limite de l'étude est un temps de suivi court, ne permettant pas le développement de suffisamment de nouvelles lésions, avec comme conséquence, l'absence de conclusion possible par sous type de lésion.

En s'inspirant des articles évaluant la PDT en traitement des AK et NMSC chez l'OTR, où la répétition de séances de PDT était plus efficace qu'une session isolée (62,76,94,95,99,110–112,114), la plupart des auteurs étudiant la PDT prophylactique

(qu'elle soit conventionnelle ou en lumière du jour) exposait un design identique (27,59,116,117). Celui-ci permettrait de retarder l'apparition des AK mais également des SCCc chez l'OTR (117).

Dans l'étude de Wennberg et al. (59), la PDTc répétée de manière régulière jusqu'au 15^{ème} mois a un impact positif à 3 mois pour l'apparition de nouvelles AK, ce qui n'est pas le cas à 27 mois. Ces résultats sont en corrélation avec ceux de Wulf et al. (13), qui montrent que l'effet prophylactique d'une séance de PDTc dure environ 9,6 mois avant l'apparition de nouvelles AK.

Il est indéniable que, plus le temps depuis la transplantation augmente, plus l'histoire naturelle du développement des NMSC avance et moins il est aisé de mettre en évidence l'effet prophylactique positif de la PDT. De surcroît, plus la prise en charge est précoce, plus elle sera simple car les lésions débutantes seront superficielles et accessibles à des traitements locaux.

Ce constat a notamment été observé par De Graaf et al. (57), qui concluaient à l'échec de la PDT pour prévenir l'apparition de nouveaux SCCc, sachant que le temps depuis la transplantation était de 22 ans en moyenne.

Ainsi, Togsverd-Bo et al. (27) ont quant à eux étudié les bénéfices de la PDTc en prophylaxie primaire des AK chez le transplanté rénal. Le temps depuis la transplantation était de 5,8 ans en moyenne, permettant ainsi d'agir de manière précoce sur le processus de cancérogénèse. A 3 ans, on observait un nombre cumulé de nouvelles AK significativement inférieur sur les surfaces traitées par PDTc en comparaison aux surfaces non traitées controlatérales.

La seule et unique étude négative est celle de De Graaf et al. (57) et un grand nombre de biais, comme déjà expliqués ci-dessus, peuvent expliquer un tel résultat :

- Traitements de lésions localisées en zones peu photo-exposées, les zones acrales, où l'efficacité de la PDT est habituellement moindre,
- Absence de confirmation histologique des lésions,
- Absence de pré-traitement des squames et croûtes hyperkératosiques empêchant une bonne pénétration du photosensibilisant,
- Traitement par PDT effectué de manière répétée chez seulement la moitié des patients avec un intervalle long entre deux séances (6 mois),
- Protocole non optimal de la PDT : utilisation de 5-ALA, ayant une absorption en profondeur limitée en comparaison au MAL, et de la lumière violette (400-450nm), ayant une pénétration moindre en comparaison à la lumière rouge (600-700nm). Ce même protocole a pourtant permis de réduire l'apparition de nouveaux SCCc chez 12 OTRs (117), mais les séances de PDTc étaient itératives.
- Nombre important de perdus de vue avant évaluation de l'efficacité.

Willey et al. (117) contrebalancent les résultats décrits ci-dessus et justifient, dans leur étude menée sur 12 OTRs, l'efficacité prophylactique de la PDTc répétée sur le développement de SCCc après un puis deux ans de traitement. Le nombre de nouveaux SCCc continue par ailleurs de diminuer après la seconde année de traitement, en faveur une nouvelle fois d'un bénéfice de la PDTc répétée sur le long terme. La particularité du design (comparaison sur une même cohorte d'OTRs, du nombre de SCCc développés l'année précédant l'initiation de la PDTc au nombre de SCCc survenus un et deux ans après) fait que chaque patient est son propre témoin. Toutefois, la comparabilité n'est pas parfaite car elle ne peut être effectuée en temps

réel : il n'est pas possible de confirmer que la baisse du nombre de nouveaux SCCc est bien due à la PDTc répétée et non pas à la chirurgie de Mohs par exemple (utilisée en traitement de tout nouveau SCCc apparu) ou encore à l'histoire naturelle du SCCc : en effet, deux années de suivi après l'initiation de la PDTc sont trop courtes pour le processus de cancérogénèse des SCCc.

Bernad et al. (116) sont les seuls à étudier l'efficacité prophylactique de la PDTdl répétée et constatent un nombre significativement moindre de nouvelles lésions (AK et NMSC) au 3^{ème}, 9^{ème} et 15^{ème} mois en comparaison à la cryothérapie. Aucune différence significative n'était mise en évidence au 21^{ème} mois, mais aucun traitement n'était appliqué entre le 9^{ème} et le 21^{ème} mois : cela souligne d'un côté l'intérêt de séances répétées pour potentialiser l'effet prophylactique de la PDT mais suppose d'un autre côté l'atténuation de l'effet préventif de la PDT avec le temps. Les résultats en termes de prévention de la PDTdl sur les AK du sujet transplanté sont concordants avec ceux de la PDTc des autres études randomisées étudiées (13,27,59,62).

Par ailleurs, aucune différence significative sur la clairance des AK préexistantes n'était mise en évidence entre la PDTdl et la cryothérapie (116), ce qui s'accorde également avec les résultats retrouvés dans la littérature chez les immunocompétents (136,148) et chez le sujet transplanté (59).

5.3 Tolérance de la PDT

Comme chez l'immunocompétent, la douleur était l'effet secondaire au premier plan, que la PDT soit réalisée en curatif ou en préventif. En effet les champs de cancérisation du sujet immunodéprimé correspondent à de vastes surfaces et se

situent principalement sur le scalp ou le visage, qui sont des zones corporelles richement innervées.

Diverses techniques d'analgésie peuvent être employées (cf paragraphe 2.7.3.1.2), mais elles sont souvent insuffisantes et certaines d'entre elles peuvent sembler disproportionnées.

La PDTdl est une alternative intéressante à la PDTc car nettement mieux acceptée comme le constatent Bernad et al. (116) avec une très bonne tolérance et une préférence des patients en comparaison à la cryothérapie. Néanmoins, cette technique requiert de bonnes conditions météorologiques et n'est pas réalisable partout.

Il était remarqué que la réalisation de séances répétées de PDTc avait l'avantage, en plus d'une meilleure efficacité, d'une diminution des douleurs ressenties au décours des séances ultérieures. Ceci peut s'expliquer par une accoutumance acquise au fur et à mesure des séances. A l'inverse, les douleurs s'accroissent avec les autres traitements locaux comme démontrés avec le 5-FU (112) et l'imiquimod (62) du fait de leurs applications pluri-hebdomadaires.

En dehors des effets secondaires locaux habituels de la PDTc (érythème, œdème, prurit, brûlure, croûte), aucun autre n'était relaté. Tout comme chez les immunocompétents, ils survenaient au cours de la séance de PDTc et s'estompaient dans les heures ou les jours suivants la séance. Aucune infection, néoplasie ou autre effet secondaire n'a été rapporté dans ces études. Aucun changement de classe d'immunosuppresseurs n'était nécessaire.

La notion d'arrêt de la PDTc pour mauvaise tolérance était rapportée dans 3 études (27,59,95). Trois articles relataient le décès de patients, sans lien apparent avec les thérapeutiques à l'étude (57,59,112).

Il est important de souligner chez le patient transplanté, le lourd retentissement psychologique expliqué par le fait de présenter, en zones exposées, des lésions croûteuses, hémorragiques voire parfois défigurantes (97). Il semble pour cela judicieux de développer des traitements préventifs mais aussi de choisir les thérapeutiques ayant un bon rendu esthétique.

En l'occurrence, le rendu cosmétique post séance de PDTc était habituellement meilleur avec moins de cicatrices et seulement quelques troubles pigmentaires (59,97,111,112). Par ailleurs, comme rapporté dans la littérature (71), les patients ont souvent une préférence pour la PDTc (99,112).

Enfin la qualité de vie des OTRs était significativement améliorée après traitement des AK, aussi bien par PDTdl que cryothérapie, d'après Bernad et al. (116), constituant un argument supplémentaire pour une prise en charge adaptée.

5.4 Perspectives : étude TRANSPLAN-PDT

Aucune thérapeutique n'a montré sa supériorité en termes d'efficacité et de sécurité en prophylaxie des AK et NMSC chez l'OTR.

L'analyse des différents articles étudiant la PDT permet de constater :

- Une efficacité renforcée lorsqu'elle est effectuée de manière précoce et répétée,
- Un effet moindre en cas de localisation acrale des lésions,
- L'absence ou le peu d'effet rémanent,
- Une innocuité à court et moyen termes,

- De bons résultats esthétiques sur des régions photo-exposées et visibles,
- Une tolérance modérée.

Bien qu'encourageants, ces résultats sont limités par de nombreux biais et sont insuffisants pour valider cette stratégie en pratique courante. Ils motivent la réalisation d'une étude prospective randomisée monocentrique, au sein de notre service de dermatologie du CHU de Lille, l'étude TRANSPLAN-PDT.

Notre objectif est de réaliser une étude plus robuste, sur un nombre élevé de transplantés, permettant d'établir ou non l'efficacité de la PDT sur la diminution d'incidence des lésions pré cancéreuses et des carcinomes cutanés chez les transplantés rénaux, avec la particularité d'utiliser comme source lumineuse, un dispositif médical simulant la PDTdl, dans le but d'améliorer la tolérance.

5.5 TRANSPLAN – PDT : une étude prospective randomisée évaluant la PDT en préventif

5.5.1 Objectifs de l'étude

Objectif principal	Objectifs secondaires
<p>Diminuer l'incidence globale des lésions pré-cancéreuses et NMSC (toutes lésions confondues parmi AK, SCCc et CBC) sur la surface traitée en comparaison à la surface controlatérale non traitée, après un an de PDT réalisée tous les 3 mois</p>	<p>OS1 : Diminuer l'incidence respective des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses après 1 an de PDT répétée tous les 3 mois (distinction faite entre AK, SCCc et CBC).</p> <p>OS2 : Évaluer la capacité de la PDT à retarder l'apparition de la première lésion dermatologique (distinction faite entre AK, SCCc et CBC).</p> <p>OS3 : Évaluer la sécurité et la tolérance de la PDT</p> <p>OS4 : Évaluer la douleur lors de chaque séance de PDT</p> <p>OS5 : Évaluation de potentiels biomarqueurs de la thérapie</p>

5.5.2 Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal sera le nombre de nouvelles lésions pré-cancéreuses et cancéreuses, toutes lésions confondues (AK, CBC et SCCc) après 1 an de PDT réalisée tous les 3 mois, coté traité versus coté non traité.

5.5.3 Méthodologie

Il s'agira d'un essai thérapeutique monocentrique, prospectif, contrôlé, ouvert, randomisé, avec comparaison intra-individuelle.

Par soucis d'accessibilité, la source de patients sera la large cohorte de transplantés rénaux régulièrement suivie par le service de Néphrologie du CHU de Lille.

Une comparaison intra-individuelle sera réalisée et permettra de s'affranchir des biais de confusion, notamment induits par des protocoles d'immunosuppression différents.

Une randomisation, par tirage au sort, entre le côté à traiter (gauche ou droit) et le côté témoin de chaque patient sera effectuée lors de la première visite de traitement. La même randomisation sera conservée à chaque séance. Celle-ci sera centralisée.

La lumière choisie pour la PDT sera le dispositif Dermaris® (figure 55) de la société Surgiris qui a l'avantage d'une grande surface de traitement avec intensité de lumière constante sur tout le diamètre éclairé.

En utilisant une technologie LED blanche, ce dispositif permet de délivrer des paramètres lumineux simulant ceux de la PDTdl et d'obtenir des résultats cliniques similaires tout en s'affranchissant de son principal inconvénient : le fait de nécessiter de bonnes conditions météorologiques.

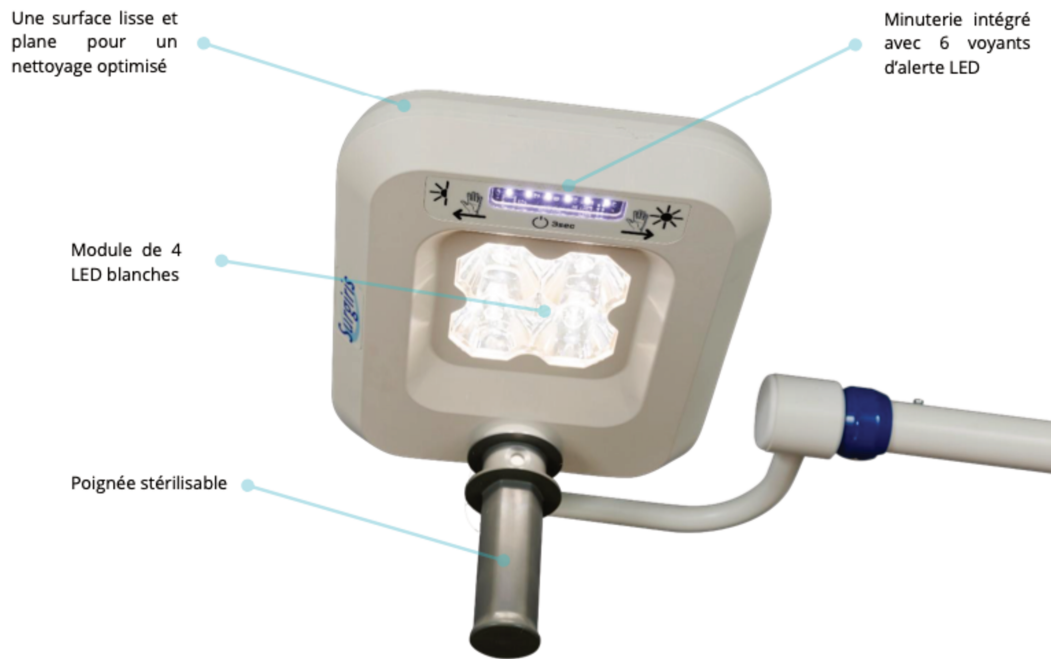


Figure 55 : lampe Dermaris®.

Enfin, afin d'éviter l'accumulation de grandes quantités de PpIX et permettre sa photo-activation continue, le déroulement de la séance de PDT de notre étude aura les mêmes caractéristiques qu'une séance de PDTdl c'est-à-dire une incubation du photosensibilisant (MAL) pendant 30 minutes suivie d'une illumination durant 2 heures et 30 minutes. L'ensemble dans le but de réduire les douleurs ressenties pendant la séance.

5.5.4 Critères d'éligibilité

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none"> - Transplantés rénaux - Durée depuis la transplantation \geq 5 ans ou antécédent avéré de SCCc, CBC ou AK - Phototype I, II et III - Aucune lésion à l'inclusion - Age \geq 18 ans - Capable de comprendre et d'adhérer au programme de visites de l'étude et aux autres impératifs du protocole - Capable de comprendre et signer volontairement un consentement éclairé - Contraception efficace - Patient assuré social ou ayant droit d'assuré social 	<ul style="list-style-type: none"> - Lésions évolutives à type de SCCc, CBC ou AK à l'inclusion - PDT dans les 3 mois précédent l'inclusion en regard des régions d'intérêt - Participation à un autre essai dans les 30 jours - Non compliance/observance - Femmes enceintes ou allaitantes - ATCD de photodermatose - Allergie ou hypersensibilité à l'acide aminolévulinique - Suivi clinique impossible pour raisons psychologiques, familiales, sociales ou géographiques - Incapacité légale - Refus de signer le consentement

5.5.5 Déroulement de l'étude (figure 57) :

Le patient bénéficiera d'une première visite de screening où des informations précises concernant le protocole lui seront délivrées. Le consentement éclairé pourra être signé après un délai de réflexion de 7 jours.

C'est lors de la première visite de traitement que la randomisation du côté traité vs non traité sera effectuée.

Le patient recevra ensuite 5 séances (tous les 3 mois pendant un an) de PDT sur les régions d'intérêt, correspondant aux zones photo-exposées ($\frac{1}{2}$ visage, $\frac{1}{2}$ scalp et face dorsale d'une main et d'un avant-bras).

A chaque séance de traitement, un examen clinique complet avant PDT sera réalisé : le nombre de nouvelles lésions pré cancéreuses (AK) et cancéreuses (CBC, SCCc) apparues sur les régions d'intérêt sera comptabilisé, photographié, rapporté dans le dossier médical du patient. Si besoin, une biopsie sera réalisée puis la lésion sera traitée (méthode autre que la PDT et autre qu'un traitement topique type ALDARA et EFUDIX ; le traitement privilégié sera la cryothérapie pour les AK et l'exérèse chirurgicale pour les NMSC), et les éventuels effets indésirables seront recueillis. Les lésions apparues en dehors des régions d'intérêt, ne seront pas prises en compte.

En cas de traitement d'une lésion sur le côté « traitement par PDT », la séance de PDT sera décalée de quelques jours afin d'éviter les problèmes de cicatrisation et les interférences éventuelles avec l'efficacité préventive de la PDT.

Une visite de suivi à 15 mois sera prévue et comportera un examen clinique.

Le protocole de PDT sera le suivant (figure 56) :

- Application du PS METVIXIA en couche mince de 1mm d'épaisseur à l'aide d'une spatule sur les régions d'intérêt (côté gauche ou droit selon randomisation)
- Incubation sous pansement occlusif opaque pendant 30 minutes
- Illumination de ces régions à l'aide de la lampe DERMARIS avec une irradiance de 2,9 mW/cm² durant 150 minutes (soit 2 heures et 30 minutes).

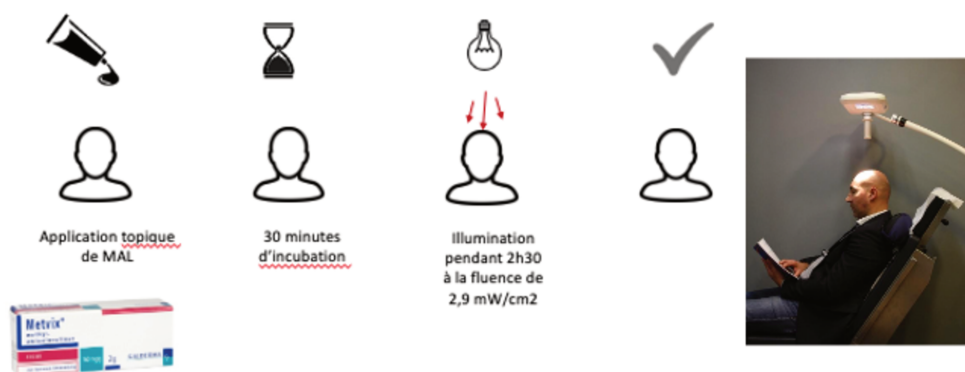


Figure 56 : Déroulement d'une séance de PDT durant le protocole TRANSPLAN-PDT

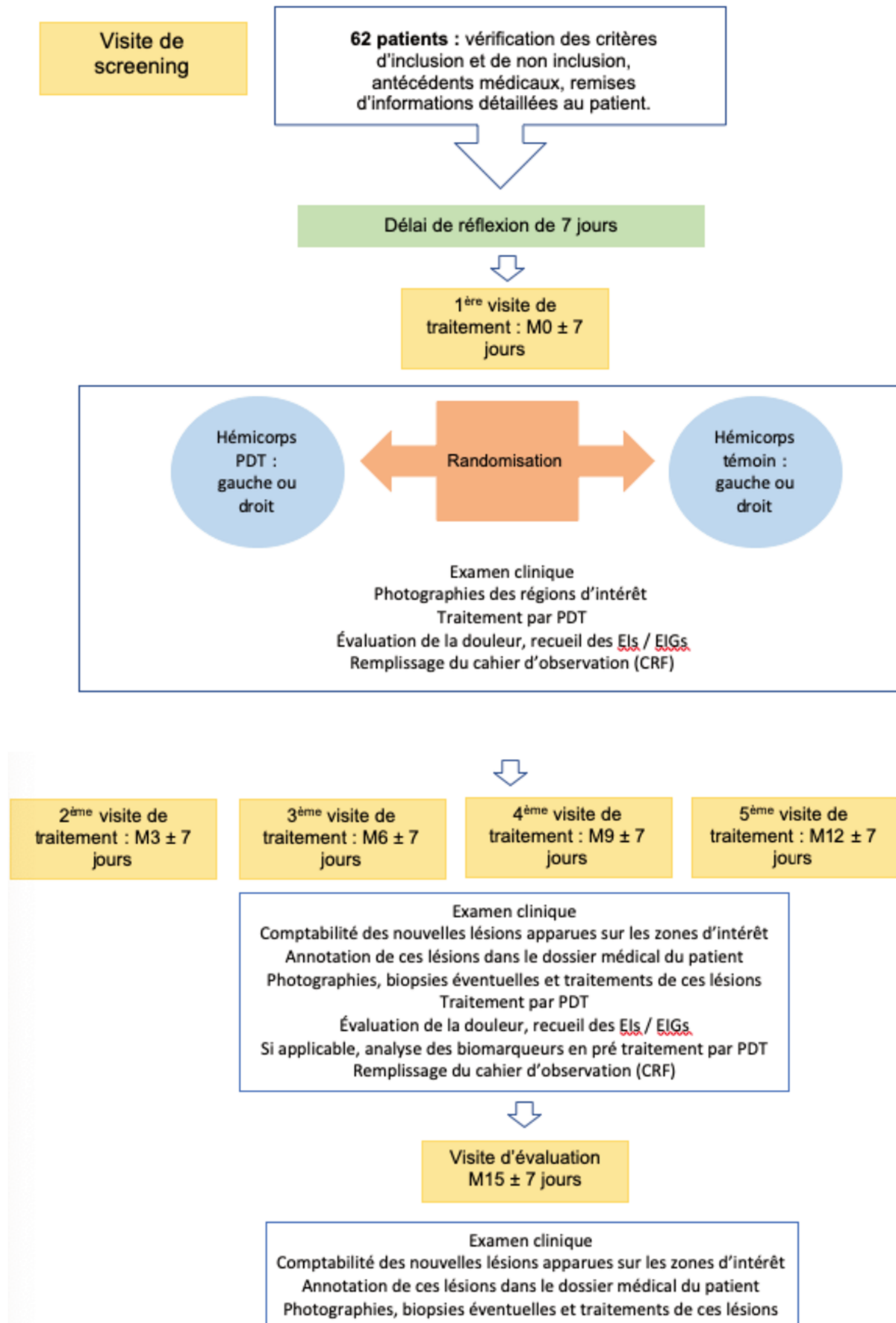


Figure 57 : Plan expérimental de l'étude TRANSPLAN-PDT

5.5.6 Flow chart (figure 58) :

	V0 Inclusion J0	V1 M0 ± 7 jours	V2 M3 ± 7 jours	V3 M6 ± 7 jours	V4 M9 ± 7 jours	V5 M12 ± 7 jours	Visite d' évaluation M15 ± 7 jours
Information patient	★						
Signature du consentement		★					
Vérification des critères d'inclusion et de non inclusion	★						
Randomisation		★					
Examen clinique		★	★	★	★	★	★
Biologie sanguine pour analyse ancillaire des biomarqueurs		★	★	★	★	★	★
Comptabilité des lésions apparues sur les régions d'intérêt et annotation dans le dossier médical		★	★	★	★	★	★
Photographies ± biopsies et traitements de ces lésions		★	★	★	★	★	★
Application et incubation METVIXIA		★	★	★	★	★	
Illumination / PDT		★	★	★	★	★	
Évaluation de la douleur (EVA)		★	★	★	★	★	
Évaluation tolérance/toxicité		★	★	★	★	★	
Recueil des EIs / EIG		★	★	★	★	★	

Figure 58 : Flow Chart de l'étude TRANSPLAN-PDT

5.5.7 Nombre de sujets nécessaires

En estimant que la distribution du nombre de AK suive une loi log-normale, 62 patients seront nécessaires pour une diminution de 40% du nombre d'AK, SCCc et CBC avec une puissance de 80%.

6 Conclusion

L'incidence toujours croissante des lésions précancéreuses et cancéreuses cutanées du sujet transplanté, qui sont associées à une morbi-mortalité conséquente, requiert des traitements précoces et adaptés. La thérapie photodynamique, avec son traitement du champ de cancérisation, semble être une option sûre, efficace et plutôt bien tolérée.

Face à un niveau de preuve souvent faible des études disponibles, une étude randomisée contrôlée de comparaison intra-individuelle sera bientôt réalisée dans le service de dermatologie du CHU de Lille. Le but sera de démontrer, avec un niveau de preuve suffisant, le potentiel préventif de la PDT comme réducteur de l'incidence des AK et SCCc, tout en améliorant la qualité de vie et la morbi-mortalité des patients transplantés.

7 Bibliographie

1. Collège universitaire des enseignants de néphrologie. Transplantation d'organes. In: Néphrologie. 8ème édition. 2018.
2. Ghaffar A, Hudrisier D. CMH : GENETIQUE ET ROLE EN TRANSPLANTATION [Internet]. Microbiologie et Immunologie On-line. 2014 [cité 30 mai 2021]. Disponible sur: <https://microbiologybook.org/French-immuno/immchapter15.htm>
3. Thervet E, Legendre C. Transplantation rénale. In: Traité de néphrologie. Lavoisier Medecine Science. 2017. p. 752. (Traités).
4. Le prélèvement d'organes en vue de greffe. Agence de biomédecine. 2016;
5. Greffe d'organes : données générales et méthodes. Agence de biomédecine. 2019;
6. Conseils dermatologiques aux transplantés d'organes. Société française de dermatologie; 2002.
7. Ponticelli C, Cucchiari D, Bencini P. Skin cancer in kidney transplant recipients. *J Nephrol*. août 2014;27(4):385-94.
8. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation*. 15 oct 2005;80(2 Suppl):S254-264.
9. Joly F, Deret S, Gamboa B, Menigot C, Fogel P, Mounier C, et al. Photodynamic therapy corrects abnormal cancer-associated gene expression observed in actinic keratosis lesions and induces a remodeling effect in photodamaged skin. *J Dermatol Sci*. 17 mai 2018;
10. Saurat J-H, Lipsker D. Précancéroses épithéliales, maladie de Bowen. In: Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. 6ème édition. Elsevier-Masson; 2017. p. 631.
11. Saurat J-H, Lipsker D. Carcinomes basocellulaires. In: Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. 6ème édition. Elsevier-Masson; 2017. p. 639.
12. Dréno B, Mansat E, Legoux B, Litoux P. Skin cancers in transplant patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. juin 1998;13(6):1374-9.
13. Wulf HC, Pavel S, Stender I, Bakker-Wensveen CA. Topical photodynamic therapy for prevention of new skin lesions in renal transplant recipients. *Acta Derm Venereol*. 2006;86(1):25-8.
14. Collett D, Mumford L, Banner NR, Neuberger J, Watson C. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry audit. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. août 2010;10(8):1889-96.
15. Jensen AO, Svaerke C, Farkas D, Pedersen L, Kragballe K, Sørensen HT. Skin cancer risk among solid organ recipients: a nationwide cohort study in Denmark. *Acta Derm Venereol*. sept 2010;90(5):474-9.
16. Hartevelt MM, Bavinck JN, Kootte AM, Vermeer BJ, Vandenbroucke JP. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation*. mars 1990;49(3):506-9.
17. Jensen P, Møller B, Hansen S. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol*. févr 2000;42(2 Pt 1):307.

18. Moloney FJ, Comber H, O'Lorcain P, O'Kelly P, Conlon PJ, Murphy GM. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol.* mars 2006;154(3):498-504.
19. Harwood CA, Swale VJ, Bataille VA, Quinn AG, Ghali L, Patel SV, et al. An association between sebaceous carcinoma and microsatellite instability in immunosuppressed organ transplant recipients. *J Invest Dermatol.* févr 2001;116(2):246-53.
20. Krynitz B, Edgren G, Lindelöf B, Baecklund E, Brattström C, Wilczek H, et al. Risk of skin cancer and other malignancies in kidney, liver, heart and lung transplant recipients 1970 to 2008--a Swedish population-based study. *Int J Cancer.* mars 2013;132(6):1429-38.
21. Matinfar M, Shahidi S, Feizi A. Incidence of nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* 2018;23:14.
22. Tessari G, Naldi L, Boschiero L, Nacchia F, Fior F, Forni A, et al. Incidence and clinical predictors of a subsequent nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients with a first nonmelanoma skin cancer: a multicenter cohort study. *Arch Dermatol.* mars 2010;146(3):294-9.
23. Winkelhorst JT, Brokelman WJ, Tiggeler RG, Wobbes T. Incidence and clinical course of de-novo malignancies in renal allograft recipients. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* juin 2001;27(4):409-13.
24. Martinez J-C, Otley CC, Stasko T, Euvrard S, Brown C, Schanbacher CF, et al. Defining the clinical course of metastatic skin cancer in organ transplant recipients: a multicenter collaborative study. *Arch Dermatol.* mars 2003;139(3):301-6.
25. Sheil AG, Disney AP, Mathew TH, Amiss N. De novo malignancy emerges as a major cause of morbidity and late failure in renal transplantation. *Transplant Proc.* févr 1993;25(1 Pt 2):1383-4.
26. Stockfleth E, Ulrich C, Meyer T, Christophers E. Epithelial malignancies in organ transplant patients: clinical presentation and new methods of treatment. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Progres Dans Rech Sur Cancer.* 2002;160:251-8.
27. Togsverd-Bo K, Omland SH, Wulf HC, Sørensen SS, Haedersdal M. Primary prevention of skin dysplasia in renal transplant recipients with photodynamic therapy: a randomized controlled trial. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* nov 2015;15(11):2986-90.
28. Bouwes Bavinck JN, Claas FH, Hardie DR, Green A, Vermeer BJ, Hardie IR. Relation between HLA antigens and skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. *J Invest Dermatol.* mai 1997;108(5):708-11.
29. Bouwes Bavinck JN, Hardie DR, Green A, Cutmore S, MacNaught A, O'Sullivan B, et al. The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. A follow-up study. *Transplantation.* 15 mars 1996;61(5):715-21.
30. Luppi M, Barozzi P, Torelli G. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med.* 7 août 2003;349(6):612-4; author reply 612-614.
31. Hartmann J, Schüler S, Enk AH, Lonsdorf AS. Skin cancer in organ transplant recipients: dynamics in the incidence and clinical predictors for the first and subsequent post-transplant non-melanoma skin cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* juill 2019;33(7):1281-9.

32. Ulrich C, Kanitakis J, Stockfleth E, Euvrard S. Skin cancer in organ transplant recipients--where do we stand today? *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* nov 2008;8(11):2192-8.
33. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer.* sept 1953;6(5):963-8.
34. Braakhuis BJM, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res.* 15 avr 2003;63(8):1727-30.
35. Szeimies RM, Torezan L, Niwa A, Valente N, Unger P, Kohl E, et al. Clinical, histopathological and immunohistochemical assessment of human skin field cancerization before and after photodynamic therapy. *Br J Dermatol.* juill 2012;167(1):150-9.
36. Becquart O, Guillot B. Carcinome épidermoïde cutané et ses précurseurs. *Cosmétologie et dermatologie esthétique [Internet].* 2019 [cité 11 mai 2021]; Disponible sur: <http://www.em.premium.com/article/1308728/resultatrecherche/2>
37. Jetter N, Chandan N, Wang S, Tsoukas M. Field Cancerization Therapies for Management of Actinic Keratosis: A Narrative Review. *Am J Clin Dermatol.* août 2018;19(4):543-57.
38. Ulrich C, Jürgensen JS, Degen A, Hackethal M, Ulrich M, Patel MJ, et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol.* nov 2009;161 Suppl 3:78-84.
39. Heppt MV, Steeb T, Niesert AC, Zacher M, Leiter U, Garbe C, et al. Local interventions for actinic keratosis in organ transplant recipients: a systematic review. *Br J Dermatol.* janv 2019;180(1):43-50.
40. Guba M, Graeb C. Pro and anticancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation [Internet]. 2004 [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: <https://pubmed-ncbi.nlm.nih.gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/15223891/>
41. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med.* 26 juill 2012;367(4):329-39.
42. Hoogendijk-van den Akker JM, Harden PN, Hoitsma AJ, Proby CM, Wolterbeek R, Bouwes Bavinck JN, et al. Two-year randomized controlled prospective trial converting treatment of stable renal transplant recipients with cutaneous invasive squamous cell carcinomas to sirolimus. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 avr 2013;31(10):1317-23.
43. Campbell SB, Walker R, Tai SS, Jiang Q, Russ GR. Randomized controlled trial of sirolimus for renal transplant recipients at high risk for nonmelanoma skin cancer. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* mai 2012;12(5):1146-56.
44. Salgo R, Gossmann J, Schöfer H, Kachel HG, Kuck J, Geiger H, et al. Switch to a sirolimus-based immunosuppression in long-term renal transplant recipients: reduced rate of (pre-)malignancies and nonmelanoma skin cancer in a prospective, randomized, assessor-blinded, controlled clinical trial. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* juin 2010;10(6):1385-93.
45. Dantal J, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, et al. Sirolimus for Secondary Prevention of Skin Cancer in Kidney Transplant Recipients: 5-Year Results. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 sept 2018;36(25):2612-20.

46. Bavinck JN, Tieben LM, Van der Woude FJ, Tegzess AM, Hermans J, ter Schegget J, et al. Prevention of skin cancer and reduction of keratotic skin lesions during acitretin therapy in renal transplant recipients: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. août 1995;13(8):1933-8.
47. Gibson GE, O'Grady A, Kay EW, Murphy GM. Low-dose retinoid therapy for chemoprophylaxis of skin cancer in renal transplant recipients. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. janv 1998;10(1):42-7.
48. George R, Weightman W, Russ GR, Bannister KM, Mathew TH. Acitretin for chemoprevention of non-melanoma skin cancers in renal transplant recipients. *Australas J Dermatol*. nov 2002;43(4):269-73.
49. Herold M, Good AJ, Nielson CB, Longo MI. Use of Topical and Systemic Retinoids in Solid Organ Transplant Recipients: Update and Review of the Current Literature. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. déc 2019;45(12):1442-9.
50. Paugam C, Dréno B. Actualités sur la prise en charge des kératoses actiniques chez les patients transplantés d'organes: Management of actinic keratoses in organ transplant recipients: an update. *Ann Dermatol Vénérologie*. 1 mai 2019;146:II31-5.
51. DiGiovanna JJ. Retinoid chemoprevention in patients at high risk for skin cancer. *Med Pediatr Oncol*. mai 2001;36(5):564-7.
52. Wu JJ, Orengo IF. Squamous cell carcinoma in solid-organ transplantation. *Dermatol Online J*. oct 2002;8(2):4.
53. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.6.2. Cancer risk after renal transplantation. Skin cancers: prevention and treatment. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2002;17 Suppl 4:31-6.
54. Drago F, Ciccarese G, Cogorno L, Calvi C, Marsano LA, Parodi A. Prevention of non-melanoma skin cancers with nicotinamide in transplant recipients: a case-control study. *Eur J Dermatol EJD*. 1 août 2017;27(4):382-5.
55. Chen AC, Martin AJ, Dalziel RA, McKenzie CA, Lowe PM, Eris JM, et al. A phase II randomized controlled trial of nicotinamide for skin cancer chemoprevention in renal transplant recipients. *Br J Dermatol*. nov 2016;175(5):1073-5.
56. Chung EYM, Palmer SC, Strippoli GFM. Interventions to Prevent Nonmelanoma Skin Cancers in Recipients of a Solid Organ Transplant: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Transplantation*. juin 2019;103(6):1206-15.
57. de Graaf YGL, Kennedy C, Wolterbeek R, Collen AFS, Willemze R, Bouwes Bavinck JN. Photodynamic Therapy does not Prevent Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma in Organ-Transplant Recipients: Results of a Randomized-Controlled Trial. *J Invest Dermatol*. mars 2006;126(3):569-74.
58. Liew YCC, De Souza NNA, Sultana RG, Oh CC. Photodynamic therapy for the prevention and treatment of actinic keratosis/squamous cell carcinoma in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. févr 2020;34(2):251-9.
59. Wennberg A-M, Stenquist B, Stockfleth E, Keohane S, Lear JT, Jemec G, et al. Photodynamic Therapy With Methyl Aminolevulinate for Prevention of New Skin Lesions in Transplant Recipients: A Randomized Study: *Transplantation*. août 2008;86(3):423-9.

60. Ulrich C, Bichel J, Euvrard S, Guidi B, Proby CM, van de Kerkhof PCM, et al. Topical immunomodulation under systemic immunosuppression: results of a multicentre, randomized, placebo-controlled safety and efficacy study of imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratoses in kidney, heart, and liver transplant patients. *Br J Dermatol.* déc 2007;157 Suppl 2:25-31.
61. Das G, Tan B, Nicholls K. Safety and efficacy of a novel short occlusive regimen of imiquimod for selected non-melanotic skin lesions in renal transplant patients. *Intern Med J.* mars 2016;46(3):352-5.
62. Togsverd-Bo K, Halldin C, Sandberg C, Gonzalez H, Wennberg AM, Sørensen SS, et al. Photodynamic therapy is more effective than imiquimod for actinic keratosis in organ transplant recipients: a randomized intraindividual controlled trial. *Br J Dermatol.* avr 2018;178(4):903-9.
63. Santos-Juanes J, Esteve A, Mas-Vidal A, Coto-Segura P, Salgueiro E, Gómez E, et al. Acute renal failure caused by imiquimod 5% cream in a renal transplant patient: review of the literature on side effects of imiquimod. *Dermatol Basel Switz.* 2011;222(2):109-12.
64. Ingham AI, Weightman W. The efficacy and safety of topical 5% 5-fluorouracil in renal transplant recipients for the treatment of actinic keratoses. *Australas J Dermatol.* août 2014;55(3):204-8.
65. Martin GM, Stockfleth E. Diclofenac sodium 3% gel for the management of actinic keratosis: 10+ years of cumulative evidence of efficacy and safety. *J Drugs Dermatol JDD.* mai 2012;11(5):600-8.
66. Ulrich C, Johannsen A, Röwert-Huber J, Ulrich M, Sterry W, Stockfleth E. Results of a randomized, placebo-controlled safety and efficacy study of topical diclofenac 3% gel in organ transplant patients with multiple actinic keratoses. *Eur J Dermatol EJD.* août 2010;20(4):482-8.
67. Garofalo V, Ventura A, Mazzilli S, Diluvio L, Bianchi L, Toti L, et al. Treatment of Multiple Actinic Keratosis and Field of Cancerization with Topical Piroxicam 0.8% and Sunscreen 50+ in Organ Transplant Recipients: A Series of 10 Cases. *Case Rep Dermatol.* déc 2017;9(3):211-6.
68. Pugliano-Mauro M, Goldman G. Mohs surgery is effective for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* oct 2010;36(10):1544-53.
69. O'Reilly Zwald F, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* août 2011;65(2):253-61.
70. O'Reilly Zwald F, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part II. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* août 2011;65(2):263-79.
71. Braathen LR, Morton CA, Basset-Seguin N, Bissonnette R, Gerritsen MJP, Gilaberte Y, et al. Photodynamic therapy for skin field cancerization: an international consensus. *International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(9):1063-6.
72. Basset-Seguin N, Conzett KB, Gerritsen MJP, Gonzalez H, Haedersdal M, Hofbauer GFL, et al. Photodynamic therapy for actinic keratosis in organ transplant patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(1):57-66.
73. Vicentini C, Tylcz J-B, Maire C, Mordon S, Mortier L. Photothérapie dynamique. 4 févr

- 2017 [cité 11 mai 2021]; Disponible sur: <http://www.em.premium.com/article/1103143/resultatrecherche/1>
74. Fanning J, Lambert HC, Hale TM, Morris PC, Schuerch C. Paget's disease of the vulva: prevalence of associated vulvar adenocarcinoma, invasive Paget's disease, and recurrence after surgical excision. *Am J Obstet Gynecol.* janv 1999;180(1 Pt 1):24-7.
75. Frochot C, barberi-heyob M, Blanchard-Desce M, Bolotine L, Bonneau S, Mauriello-Jimenez C, et al. La thérapie photodynamique : état de l'art et perspectives. *L'actualité Chimique.* 1 juin 2015;(n°397-398).
76. Dragieva G, Prinz BM, Hafner J, Dummer R, Burg G, Binswanger U, et al. A randomized controlled clinical trial of topical photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in the treatment of actinic keratoses in transplant recipients. *Br J Dermatol.* juill 2004;151(1):196-200.
77. Peng Q, Soler AM, Warloe T, Nesland JM, Giercksky KE. Selective distribution of porphyrins in skin thick basal cell carcinoma after topical application of methyl 5-aminolevulinate. *J Photochem Photobiol B.* 15 sept 2001;62(3):140-5.
78. Fritsch C, Homey B, Stahl W, Lehmann P, Ruzicka T, Sies H. Preferential relative porphyrin enrichment in solar keratoses upon topical application of delta-aminolevulinic acid methylester. *Photochem Photobiol.* août 1998;68(2):218-21.
79. Rud E, Gederaas O, Høgset A, Berg K. 5-aminolevulinic acid, but not 5-aminolevulinic acid esters, is transported into adenocarcinoma cells by system BETA transporters. *Photochem Photobiol.* mai 2000;71(5):640-7.
80. Bonerandi JJ, Beauvillain C, Caquant L, Chassagne JF, Chaussade V, Clavère P, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* déc 2011;25 Suppl 5:1-51.
81. Griffin LL, Lear JT. Photodynamic Therapy and Non-Melanoma Skin Cancer. *Cancers.* 22 oct 2016;8(10).
82. Valentine RM, Brown CTA, Moseley H, Ibbotson S, Wood K. Monte Carlo modeling of in vivo protoporphyrin IX fluorescence and singlet oxygen production during photodynamic therapy for patients presenting with superficial basal cell carcinomas. *J Biomed Opt.* avr 2011;16(4):048002.
83. Mordon S. Lasers thérapeutiques : bases fondamentales - différentes sources de lumière disponibles, photothermolysé fractionnée. *Cosmétologie et dermatologie esthétique [Internet].* 2020 [cité 11 mai 2021]; Disponible sur: <http://www.em.premium.com/article/1384769/resultatrecherche/1>
84. Melin N. Séance de photothérapie dynamique de lésion cutanée après application topique de produit photosensibilisant. *Haute Autorité de Santé.* mai 2010;.
85. Morton CA, Wulf HC, Szeimies RM, Gilaberte Y, Basset-Seguin N, Sotiriou E, et al. Practical approach to the use of daylight photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: a European consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* sept 2015;29(9):1718-23.
86. Wiegell SR, Skødt V, Wulf HC. Daylight-mediated photodynamic therapy of basal cell carcinomas - an explorative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* févr 2014;28(2):169-75.
87. Rubel DM, Spelman L, Murrell DF, See J-A, Hewitt D, Foley P, et al. Daylight

photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional photodynamic therapy in actinic keratosis treatment: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* nov 2014;171(5):1164-71.

88. Wiegell SR, Wulf HC, Szeimies R-M, Basset-Seguín N, Bissonnette R, Gerritsen M-JP, et al. Daylight photodynamic therapy for actinic keratosis: an international consensus: International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* juin 2012;26(6):673-9.

89. See J-A, Shumack S, Murrell DF, Rubel DM, Fernández-Peñas P, Salmon R, et al. Consensus recommendations on the use of daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream for actinic keratoses in Australia. *Australas J Dermatol.* août 2016;57(3):167-74.

90. Metvixia, Aminolévulinate de Méthyle, HAS. Commission de la Transparence. 2014;18.

91. Bédane C. Photodynamic therapy in dermatology, other indications and perspectives. *Ann Dermatol Venereol.* nov 2013;140 Suppl 2:229-35.

92. Arits AHMM, van de Weert MM, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NWJ. Pain during topical photodynamic therapy: uncomfortable and unpredictable. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* déc 2010;24(12):1452-7.

93. Wennberg A-M. Pain, pain relief and other practical issues in photodynamic therapy. *Australas J Dermatol.* févr 2005;46 Suppl 3:S3-4; discussion S23-25.

94. Piaserico S, Belloni Fortina A, Rigotti P, Rossi B, Baldan N, Alaibac M, et al. Topical photodynamic therapy of actinic keratosis in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* août 2007;39(6):1847-50.

95. Dragieva G, Hafner J, Dummer R, Schmid-Grendelmeier P, Roos M, Prinz BM, et al. Topical photodynamic therapy in the treatment of actinic keratoses and Bowen's disease in transplant recipients. *Transplantation.* 15 janv 2004;77(1):115-21.

96. Schleier P, Hyckel P, Berndt A, Bode H-P, Albrecht V, Hindermann W, et al. Photodynamic therapy of virus-associated epithelial tumours of the face in organ transplant recipients. *J Cancer Res Clin Oncol.* mai 2004;130(5):279-84.

97. Jambusaria-Pahlajani A, Ortman S, Schmults CD, Liang C. Sequential Curettage, 5-Fluorouracil, and Photodynamic Therapy for Field Cancerization of the Scalp and Face in Solid Organ Transplant Recipients. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* janv 2016;42 Suppl 1:S66-72.

98. Helsing P, Togsverd-Bo K, Veierød MB, Mørk G, Haedersdal M. Intensified fractional CO2 laser-assisted photodynamic therapy vs. laser alone for organ transplant recipients with multiple actinic keratoses and wart-like lesions: a randomized half-side comparative trial on dorsal hands. *Br J Dermatol.* nov 2013;169(5):1087-92.

99. Hasson A, Navarrete-Dechent C, Nicklas C, de la Cruz C. Topical photodynamic therapy with methylaminolevulinate for the treatment of actinic keratosis and reduction of photodamage in organ transplant recipients: a case-series of 16 patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* août 2012;78(4):448-53.

100. Paquier-Valette C, Wierzbicka-Hainaut E, Cante V, Charles S, Guillet G. [Evaluation of hypnosis in pain management during photodynamic therapy: a pilot study]. *Ann Dermatol Venereol.* mars 2014;141(3):181-5.

101. Halldin CB, Paoli J, Sandberg C, Gonzalez H, Wennberg A-M. Nerve blocks enable

adequate pain relief during topical photodynamic therapy of field cancerization on the forehead and scalp. *Br J Dermatol.* avr 2009;160(4):795-800.

102. Lacour J-P, Dreno B, Girard C, Adamski H, Kerob D, Leclerc S, et al. Efficacité et tolérance de la PDT avec Metvix® et lumière du jour comparée à la PDT conventionnelle dans le traitement des kératoses actiniques : résultat d'une étude européenne de phase III randomisée, contrôlée, en simple insu. *Ann Dermatol Vénérologie.* 1 déc 2014;141(12, Supplement):S307-8.

103. Photothérapie dynamique à la lumière du jour. Brochure Galderma. 2017;

104. Wiegell SR, Haedersdal M, Philipsen PA, Eriksen P, Enk CD, Wulf HC. Continuous activation of PpIX by daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses; a randomized, controlled, single-blinded study. *Br J Dermatol.* avr 2008;158(4):740-6.

105. Togsverd-Bo K, Lei U, Erlendsson AM, Taudorf EH, Philipsen PA, Wulf HC, et al. Combination of ablative fractional laser and daylight-mediated photodynamic therapy for actinic keratosis in organ transplant recipients - a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* févr 2015;172(2):467-74.

106. Vicentini C, Vignion-Dewalle AS, Thecua E, Lecomte F, Maire C, Deleporte P, et al. Photodynamic therapy for actinic keratosis of the forehead and scalp: a randomized, controlled, phase II clinical study evaluating the noninferiority of a new protocol involving irradiation with a light-emitting, fabric-based device (the Flexitheralight protocol) compared with the conventional protocol involving irradiation with the Aktelite CL 128 lamp. *Br J Dermatol.* avr 2019;180(4):765-73.

107. Mordon S, Vignion-Dewalle AS, Abi-Rached H, Thecua E, Lecomte F, Vicentini C, et al. The conventional protocol vs. a protocol including illumination with a fabric-based biophotonic device (the Phosistos protocol) in photodynamic therapy for actinic keratosis: a randomized, controlled, noninferiority clinical study. *Br J Dermatol.* janv 2020;182(1):76-84.

108. Dubois M, Abi Rached H, Dezoteux F, Maire C, Vicentini C, Behal H, et al. Real-life evaluation of the treatment of actinic keratoses by textile photodynamic therapy (FLUXMEDICARE® device). *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 12 févr 2021;34:102213.

109. Kuonen F, Gaide O. Nouvelle lumière sur la PDT. *Rev Med Suisse.* 2014;

110. Guleng GE, Helsing P. Photodynamic therapy for basal cell carcinomas in organ-transplant recipients. *Clin Exp Dermatol.* juin 2012;37(4):367-9.

111. Perrett CM, Tan SK, Cerio R, Goldsmith PC, McGregor JM, Proby CM, et al. Treatment of basal cell carcinoma with topical methylaminolaevulinate photodynamic therapy in an organ-transplant recipient. *Clin Exp Dermatol.* janv 2006;31(1):146-7.

112. Perrett CM, McGregor JM, Warwick J, Karran P, Leigh IM, Proby CM, et al. Treatment of post-transplant premalignant skin disease: a randomized inpatient comparative study of 5-fluorouracil cream and topical photodynamic therapy. *Br J Dermatol.* févr 2007;156(2):320-8.

113. Maytin EV, Riha M, Anand S, Vidimos A. 284 An inpatient, bilaterally-controlled clinical trial comparing a sequential combination of topical 5-fluorouracil (5-FU) and photodynamic therapy (PDT), versus PDT alone, in photodamaged patients and organ transplant recipients with actinic keratoses. *J Invest Dermatol.* mai 2016;136:S50.

114. Bencini PL, Galimberti MG, Pellacani G, Longo C. Application of photodynamic therapy combined with pre-illumination microneedling in the treatment of actinic keratosis in organ transplant recipients. *Br J Dermatol.* nov 2012;167(5):1193-4.

115. Christensen E, Warloe T, Kroon S, Funk J, Helsing P, Soler AM, et al. Guidelines for practical use of MAL-PDT in non-melanoma skin cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. mai 2010;24(5):505-12.
116. Bernad I, Aguado L, Núñez-Córdoba JM, Redondo P. Daylight photodynamic therapy for prevention of new actinic keratosis and keratinocyte carcinomas in organ transplants. A cryotherapy-controlled randomized clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. juill 2020;34(7):1464-70.
117. Willey A, Mehta S, Lee PK. Reduction in the incidence of squamous cell carcinoma in solid organ transplant recipients treated with cyclic photodynamic therapy. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. mai 2010;36(5):652-8.
118. Gilaberte Y, Aguilar M, Almagro M, Correia O, Guillén C, Harto A, et al. Spanish-Portuguese consensus statement on use of daylight-mediated photodynamic therapy with methyl aminolevulinate in the treatment of actinic keratosis. *Actas Dermosifiliogr*. oct 2015;106(8):623-31.
119. Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B*. juin 1990;6(1-2):143-8.
120. Svanberg K, Andersson T, Killander D, Wang I, Stenram U, Andersson-Engels S, et al. Photodynamic therapy of non-melanoma malignant tumours of the skin using topical delta-amino levulinic acid sensitization and laser irradiation. *Br J Dermatol*. juin 1994;130(6):743-51.
121. Cairnduff F, Stringer MR, Hudson EJ, Ash DV, Brown SB. Superficial photodynamic therapy with topical 5-aminolaevulinic acid for superficial primary and secondary skin cancer. *Br J Cancer*. mars 1994;69(3):605-8.
122. Szeimies RM, Karrer S, Sauerwald A, Landthaler M. Photodynamic therapy with topical application of 5-aminolevulinic acid in the treatment of actinic keratoses: an initial clinical study. *Dermatol Basel Switz*. 1996;192(3):246-51.
123. Varma S, Wilson H, Kurwa HA, Gambles B, Charman C, Pearse AD, et al. Bowen's disease, solar keratoses and superficial basal cell carcinomas treated by photodynamic therapy using a large-field incoherent light source. *Br J Dermatol*. mars 2001;144(3):567-74.
124. Jeffes EW, McCullough JL, Weinstein GD, Fergin PE, Nelson JS, Shull TF, et al. Photodynamic therapy of actinic keratosis with topical 5-aminolevulinic acid. A pilot dose-ranging study. *Arch Dermatol*. juin 1997;133(6):727-32.
125. Morton CA, Brown SB, Collins S, Ibbotson S, Jenkinson H, Kurwa H, et al. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol*. avr 2002;146(4):552-67.
126. Wlodek C, Ali FR, Lear JT. Use of Photodynamic Therapy for Treatment of Actinic Keratoses in Organ Transplant Recipients. *BioMed Res Int [Internet]*. 2013 [cité 24 avr 2021];2013. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3591189/>
127. Korbelik M, Krosł G, Krosł J, Dougherty GJ. The role of host lymphoid populations in the response of mouse EMT6 tumor to photodynamic therapy. *Cancer Res*. 15 déc 1996;56(24):5647-52.
128. Oseroff A. PDT as a cytotoxic agent and biological response modifier: Implications for cancer prevention and treatment in immunosuppressed and immunocompetent patients. *J Invest Dermatol*. mars 2006;126(3):542-4.

129. Donnelly RF, Morrow DIJ, McCarron PA, Woolfson AD, Morrissey A, Juzenas P, et al. Microneedle-mediated intradermal delivery of 5-aminolevulinic acid: potential for enhanced topical photodynamic therapy. *J Control Release Off J Control Release Soc.* 7 août 2008;129(3):154-62.
130. Haedersdal M, Sakamoto FH, Farinelli WA, Doukas AG, Tam J, Anderson RR. Fractional CO₂ laser-assisted drug delivery. *Lasers Surg Med.* févr 2010;42(2):113-22.
131. Togsverd-Bo K, Haak CS, Thaysen-Petersen D, Wulf HC, Anderson RR, Hædersdal M, et al. Intensified photodynamic therapy of actinic keratoses with fractional CO₂ laser: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol.* juin 2012;166(6):1262-9.
132. Gilbert DJ. Treatment of actinic keratoses with sequential combination of 5-fluorouracil and photodynamic therapy. *J Drugs Dermatol JDD.* avr 2005;4(2):161-3.
133. Rhodes LE, de Rie M, Enström Y, Groves R, Morken T, Goulden V, et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol.* janv 2004;140(1):17-23.
134. Markham T, Collins P. Topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for extensive scalp actinic keratoses. *Br J Dermatol.* sept 2001;145(3):502-4.
135. Kurwa HA, Yong-Gee SA, Seed PT, Markey AC, Barlow RJ. A randomized paired comparison of photodynamic therapy and topical 5-fluorouracil in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol.* sept 1999;41(3 Pt 1):414-8.
136. Szeimies RM. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomized study [Internet]. 2002 [cité 6 mai 2021]. Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/12140473/>
137. Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM, Jarratt MT, Lucky AW, Pariser RJ, et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol.* févr 2003;48(2):227-32.
138. Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, Nguyen R, Fergin P, et al. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatol Treat.* juin 2003;14(2):99-106.
139. Morton C. Comparison of photodynamic therapy with cryotherapy in the treatment of Bowen's disease - PubMed [Internet]. 2000 [cité 6 mai 2021]. Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/8977678/>
140. 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.* mars 2003;148(3):539-43.
141. Pearlman DL. Weekly pulse dosing: effective and comfortable topical 5-fluorouracil treatment of multiple facial actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol.* oct 1991;25(4):665-7.
142. Bagazgoitia L, Cuevas Santos J, Juarranz A, Jaén P. Photodynamic therapy reduces the histological features of actinic damage and the expression of early oncogenic markers. *Br J Dermatol.* juill 2011;165(1):144-51.
143. Carpenter PM, Linden KG, McLaren CE, Li K-T, Arain S, Barr RJ, et al. Nuclear morphometry and molecular biomarkers of actinic keratosis, sun-damaged, and nonexposed

skin. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* déc 2004;13(12):1996-2002.

144. van der Pols JC, Xu C, Boyle GM, Parsons PG, Whiteman DC, Green AC. Expression of p53 tumor suppressor protein in sun-exposed skin and associations with sunscreen use and time spent outdoors: a community-based study. *Am J Epidemiol.* 1 juin 2006;163(11):982-8.

145. Stratigos AJ, Kapranos N, Petrakou E, Anastasiadou A, Pagouni A, Christofidou E, et al. Immunophenotypic analysis of the p53 gene in non-melanoma skin cancer and correlation with apoptosis and cell proliferation. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* mars 2005;19(2):180-6.

146. Hui AM, Li X, Shi YZ, Takayama T, Torzilli G, Makuuchi M. Cyclin D1 overexpression is a critical event in gallbladder carcinogenesis and independently predicts decreased survival for patients with gallbladder carcinoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* nov 2000;6(11):4272-7.

147. Bito T, Ueda M, Ahmed NU, Nagano T, Ichihashi M. Cyclin D and retinoblastoma gene product expression in actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma in relation to p53 expression. *J Cutan Pathol.* oct 1995;22(5):427-34.

148. Morton C, Campbell S, Gupta G, Keohane S, Lear J, Zaki I, et al. Intraindividual, right-left comparison of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study. *Br J Dermatol.* nov 2006;155(5):1029-36.

8 Annexes

Annexe 1 : Tableau de synthèse de la méthodologie et des résultats des articles étudiant la PDT en curatif

	Type de lésions à l'inclusion	Localisations	Protocole de PDT	Séances de PDT	Contrôle	Résultats d'efficacité	Résultats de tolérance
Dragieva et al, 2004	AK et Bowen (SCCc in situ)	Visage, scalp, dos des mains, AB, décolleté, cou	Application de ALA, incubation pendant 5h, illumination à la lumière visible (fluence 75 J/cm ²)	1 à 2 séances de PDTc à une semaine d'intervalle	PDTc chez immunocompétents (même protocole)	A 1 an, CRR de 48% pour les OTRs vs 72% pour les IC (p < 0,05) Chez l'OTR, taux de réponse à la PDTc moindre sur dos des mains en comparaison au visage CRR meilleurs en cas de transplantation récente (< 15 ans)	Douleurs : modérées à sévères sans différence significative entre IC et ID Refus d'une 2 ^{ème} séance de PDTc chez deux ID et trois IC pour douleurs
Schleier et al, 2004	AK, CBC, kératoacanthome, SCCc	Visage	Application de ALA, incubation pendant 3 à 5h, illumination à la lumière rouge (fluence 120 J/cm ²)	1, 2 ou 3 séances de PDTc selon clairance	Aucun	A 3 mois, 75% des lésions en CR, 18,8% en PR et 6,2% en NR Rechute des lésions tumorales dans les 6 ou 8 mois post PDT	PDTc bien tolérée car AL préalable Sensation mineure de douleurs pendant les 3 jours suivants la PDT
Dragieva et al, 2004	AK	Visage, scalp, extrémités	Application de MAL, incubation pendant 3h, illumination à la lumière visible (fluence 75 J/cm ²)	2 séances à une semaine d'intervalle	2 séances à une semaine d'intervalle de PDT avec topique placebo du MAL	A 4 mois : 76% des surfaces en CR, 18% en PR et 6% en NR côté PDTc vs 100% des surfaces en NR côté PDT placebo	Douleurs modérées (antalgiques, ventilateur), mais plus intenses à la 2 ^{ème} séance de PDTc Douleurs légères côté PDT placebo
Perrett et al, 2006	CBC	Nez	Application de MAL, incubation pendant 3h, illumination à la lumière rouge (fluence 75 J/cm ²)	2 séances à une semaine d'intervalle	Aucun	A 1 mois : CR du CBC A 12 mois : pas de récurrence	Els NC Excellent résultat esthétique

Perrett et al, 2007	AK, SCCc in situ	AB, dos des mains, membres inférieurs, fesses	Application de MAL, incubation pendant 3h, illumination à la lumière rouge (fluence 75 J/cm ²)	2 séances de PDTc à une semaine d'intervalle	5 FU : 2 applications par jour pendant 3 semaines	A 1 mois : CRR pour 89% des surfaces traitées par PDTc en vs 0% pour le 5FU A 3 et 6 mois : idem pour la PDTc vs 11% des surfaces traitées par 5-FU Différence de CRR entre PDTc et 5-FU = 78% (p = 0,02)	Douleurs modérées à sévères pendant l'illumination de la PDTc mais de résolution rapide vs plus tardives pour 5FU mais nettement moins intenses Érythème initialement plus intense pour la PDTc vs 5-FU, puis inversement à partir du 6 ^{ème} jour Préférence des patients pour la PDTc
Piaserico et al, 2007	AK résistants aux traitements habituels	Visage, scalp, AB, dos des mains	Application de MAL, incubation pendant 3h, illumination à la lumière rouge (fluence non précisée)	2 séances de PDTc à 2 semaines d'intervalle	Aucun	A 3 mois : 64% des surfaces traitées en CR 72% des AK du visage et scalp en CRR vs 40% des AK de localisation acrale (p < 0,0001)	Douleurs modérées à intolérables rapportées par 47% des patients (malgré antalgiques de palier II et ventilateur)
Bencini et al, 2012	AK	NC	Application de MAL, incubation pendant 3h, illumination à la lumière rouge (fluence 90 J/cm ²) Application d'écran solaire sur le corps entier après chaque séance	3 séances de microneedling (Dermaroller) + PDTc avec intervalle de 2 semaines entre chaque séance	Aucun	100% des lésions en CR après la 3 ^{ème} séance de PDT Pas de récurrence jusqu'au 4 ^{ème} mois de suivi 2 patients (17%) en rechute à 9 mois	Dermaroller bien toléré Diminution des douleurs au cours des séances ultérieures de PDTc (2 ^{ème} et 3 ^{ème})
Guleng et al, 2012	CBC superficiel ou nodulaire	Tête et tronc	Application de MAL, incubation pendant 3h, illumination à la lumière rouge (fluence 37 J/cm ²)	2 séances de PDTc (intervalle NC)	Aucun	Récurrence chez un seul patient à 26 mois = CBC superficiel	NC
Hasson et al, 2012	AK	Visage et scalp	Application de MAL, incubation pendant 3h, illumination à la lumière rouge (fluence 37 J/cm ²)	1 séance de PDTc ± répétée à 3 mois si nécessaire	Aucun	A 6 mois : 100% des patients en CR dont 6 patients (37,5%) ayant eu besoin d'une 2 nd séance de PDTc au 3 ^{ème} mois Pas d'efficacité de la PDTc sur les dommages infra-cliniques	Els modérés, résolutifs rapidement 100% de réponses positives au questionnaire de satisfaction
Helsing et al, 2013	AK et verrues résistantes	Dos des mains	Application de MAL, incubation pendant 3h, illumination à la lumière rouge (fluence 37 J/cm ²)	1 séance d'AFXL (laser CO ₂) + PDTc	1 séance d'AFXL seul (laser CO ₂)	A 4 mois : CR médiane des AK à 73% pour AFXL + PDT vs 31% pour AFXL seul (p = 0,002) AFXL + PDTc significativement plus efficace que AFXL seul pour les AK de grade I et II et moins de nouvelles AK vs AFXL seul	Préférence globale des patients pour AFXL + PDTc Douleurs plus intenses durant l'illumination de la PDTc (EVA 4,5/10) que la procédure d'AFXL (4,5/10) Modifications pigmentaires plus fréquentes pour AFXL-PDTc

Togsverd-Bo et al, 2015	AK	Scalp, décolleté, extrémités	PDTdl : 30min après application de MAL, illumination à la lumière du jour pendant 2h PDTc : Application de MAL, incubation pendant 3h, illumination à la lumière rouge (fluence 37 J/cm ²)	1 séance d'AFXL (laser Yag Erbium) puis PDTdl	PDTdl seule ou PDTc seule ou AFXL seul (1 séance)	A 3 mois, CR médiane des AK significativement meilleure sous AFXL-PDTdl à 74%, vs 50% pour PDTc, 46% pour PDTdl et 5% pour AFXL seul Intensité de fluorescence de la PpIX supérieure pour PDTc	EVA médian : 0/10 pour AFXL PDTdl, PDTdl et AFXL vs 5/10 pour PDTc Els locaux plus intenses pour AFXL-PDTdl Résultats esthétiques en faveur de AFXL-PDTdl
Jambusaria-Pahlajani et al, 2016	AK ou SCCc in situ résistants à une monothérapie	Scalp et visage	Application de MAL (un patient) ou ALA (3 patients), incubation pendant 1h, illumination à la lumière rouge ou bleue (fluence NC)	2 applications par jour pendant 5 jours de 5-FU puis 1 séance de PDTc	Aucun	Presque toutes les lésions en CR à la fin de la PDTc (aucun chiffre précisé) Pas de récurrence à M1 et M6	Malgré une AL préalable, douleurs sévères avec EVA à 8/10 Els locaux sévères pour tous les patients Pas d'EI à long terme Bons résultats esthétiques
Maytin et al, 2016	AK	Visage, scalp, AB	Application de MAL, incubation pendant 3h, illumination à la lumière rouge (fluence 37 J/cm ²)	PDTc + 5 FU (une application par jour pendant 6 jours de 5-FU et au 7 ^{ème} jour : une séance de PDTc)	1 séance de PDTc seule	Après PDTc + 5 FU : il reste 20% du nombre initial d'AK sur le visage et 30% sur scalp + AB Après PDT seule : il reste 40% du nombre initial d'AK sur le visage et 60% sur scalp + AB Taux de PpIX 2 fois plus élevés dans les lésions traitées par PDTc + 5 FU Rechute progressive au cours du suivi (aucun chiffre précisé)	NC
Togsverd-Bo et al, 2018	AK	1/2 visage, 1/2 scalp, dos d'une main ou d'un AB	Application de MAL, incubation pendant 30min, illumination à la lumière rouge (fluence 37 J/cm ²)	1 séance de PDTc répétée au 3 ^{ème} mois si AK résistantes	Imiquimod : 3 applications par semaine pendant 4 semaines, cycle réitéré au 2 ^{ème} mois selon la clairance	PDTc : CR médiane des AK à 66% après une séance et 78% après 2 séances Imiquimod : CR médiane des AK à 49% après une séance vs 61% après 2 séances Moins de nouvelles AK sur les surfaces traitées par PDTc	Els locaux plus intenses pour la PDTc mais durée des symptômes moins longue qu'avec imiquimod

5-FU = 5-fluorouracil, AB = avant-bras, AL = anesthésie locale, CR = réponse complète, CRR = taux de réponse complète, IC = immunocompétents, ID = immunodéprimés, NC = non connu, NR = absence de réponse, PR = réponse partielle, vs = versus

Annexe 2 : Tableau de synthèse de la méthodologie et des résultats des articles étudiant la PDT en préventif

	Type de lésions à l'inclusion	Localisations	Protocole de PDT	Séances de PDT	Contrôle	Résultats d'efficacité	Résultats de tolérance
De Graaf et al. 2006	SCCc, AK, KS, verrues	Bras et AB	Application d'ALA, incubation pendant 4 heures puis illumination à la lumière violette (fluence 5,5-6 J/cm ²) pendant 17 minutes	1 ou 2 séances de PDTc à 6 mois d'intervalle	Aucun traitement	10 nouveaux SCCc sur les surfaces non traitées contre 15 sur les surfaces traitées par PDT Une 2 ^{ème} séance de PDT n'apporte pas de bénéfice thérapeutique Tendance à une diminution des lésions kératosiques aux 9 ^{ème} et 12 ^{ème} mois	Els locaux rapportés par 79% des patients : brûlures, douleurs, prurit, phlyctènes Pas d'Els sur le long terme 7 patients perdus de vue
Wulf et al. 2006	AK, CBC, verrues	1/2 visage et face dorsale main	Application de MAL, incubation pendant 3h, illumination à la lumière rouge (fluence 75 J/cm ²) pendant 15 minutes	1 séance de PDTc puis suivi tous les 2 mois pendant 12 mois	Aucun traitement	Temps moyen d'apparition d'une nouvelle lésion cutanée : 9.6 mois pour les surfaces traitées par PDT vs 6.8 mois pour les surfaces non traitées, soit une différence de 2,9 mois (p=0.034) A 12 mois, 38% des surfaces traitées par PDT présentaient une nouvelle lésion contre 65% des surfaces contrôles.	Els locaux rapportés par 96% des patients, d'intensité légère à modérée, résolutifs en 5 jours
Wenneberg et al. 2008	AK, CBC, SCCc in situ, verrues	2 surfaces parmi 1/2 visage, 1/2 scalp, une extrémité, le cou ou le tronc	Application de MAL, incubation pendant 3h, illumination à la lumière rouge (fluence 75 J/cm ²)	PDTc à l'inclusion, répétée à une semaine, 1 mois, 9 mois et 15 mois (5 séances)	Cryothérapie, chirurgie, laser : à l'inclusion, répétée à 1 mois, 9 mois et 15 mois (4 séances)	A 3 mois, 103 nouvelles lésions (dont 80 AK) sur les surfaces contrôles contre 65 nouvelles lésions (dont 43 AK) sur les surfaces traitées par PDT soit une baisse de 46% du risque d'AK (p = 0,006) Pas de différence significative du nombre de nouvelles AK à 27 mois Pas de nouveau SCCc ou CBC	Els locaux rapportés par 75% des patients sous PDTc vs 48% sous traitement contrôle Intensité sévère des douleurs de la PDTc pour 21% des patients, nécessitant un arrêt de l'étude chez 6% des patients
Willey et al. 2010	Aucune	AB et face dorsale des mains ou face antérieure des tibia	Curetage des lésions hyperkératosiques, application d'ALA, incubation pendant 1h, illumination à la lumière bleue à 10 mW/cm ² pendant 1000 secondes	PDTc répétée toutes les 4 à 8 semaines pendant 2 ans	Aucun traitement	Réduction médiane respective de 79,05% [73,3 ; 81,8] _{IC95%} et 95,0% [87,5,0 ; 100,0] _{IC95%} après 12 et après 24 mois de PDTc.	Els transitoires et d'intensité modérée : pas d'Els de durée supérieure à 10 jours EVA moyen à 3,6/10

<p>Togsverd-Bo et al. 2015</p>	<p>Aucune</p>	<p>1/2 visage, face dorsale d'une main et d'un AB</p>	<p>Application de MAL, incubation pendant 3h, illumination à la lumière rouge (fluence 75 J/cm²)</p>	<p>PDTc répétée tous les 6 mois pendant 5 ans</p>	<p>Aucun traitement</p>	<p>A 3 ans, le nombre cumulé d'AK est significativement inférieur avec 8 AK sur les zones PDTc vs 43 sur les zones témoins (p = 0,002) : 63% des surfaces non traitées présentent des AK contre 28% des surfaces traitées par PDT</p>	<p>PDT bien tolérée (EVA médian à 1/10) 2 patients ont arrêté l'étude pour réaction phototoxique sévère</p>
<p>Bernad et al. 2020</p>	<p>AK</p>	<p>1/2 visage et/ou 1/2 scalp</p>	<p>PDTdl : application de crème solaire, 15 minutes plus tard resurfaçage des lésions hyperkératosiques à l'aide d'un papier abrasif, application de MAL en couche fine, attente 30 minutes à l'intérieur (sans incubation) puis exposition pendant 2h à la lumière du jour</p>	<p>PDTdl répétée : 2 séances à 15 jours d'intervalle réalisées à l'inclusion, à 3 mois et 9 mois (6 séances)</p>	<p>Cryothérapie répétée : une séance à l'inclusion, à 3 mois et 9 mois (3 séances)</p>	<p>A 3, 9 et 15 mois : nombre moyen de nouvelles lésions (AK et autre) significativement inférieur dans le groupe PDTdl Résultats non significatifs à 21 mois. Apparition des premiers NMSC au 9^{ème} mois, aussi bien sur les surfaces traitées par PDTdl vs cryothérapie</p>	<p>PDTdl mieux tolérée que la cryothérapie Préférence générale des patients pour la PDTdl Els plus fréquents après PDTdl (N = 33) que cryothérapie (N = 7) Amélioration significative de la qualité de vie après PDTdl et cryothérapie</p>

AB = avant-bras, Els = effets indésirables, vs = versus

AUTEUR : Nom : Oberlé

Prénom : Marion

Date de soutenance : 07 juillet 2021

Titre de la thèse : La thérapie photodynamique des carcinomes cutanés chez les transplantés d'organe solide : revue de la littérature et mise en place d'une étude prospective randomisée.

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Dermatologie et Oncologie

DES + spécialité : DES de Dermatologie et Vénérologie

Mots-clés : carcinomes cutanés hors mélanomes, transplantés d'organe solide, photothérapie dynamique

Résumé :

Introduction : Les kératoses actiniques (AK) et les carcinomes cutanés hors mélanomes (NMSC) sont une préoccupation majeure chez les patients immunodéprimés et notamment les transplantés d'organe solide, sous traitements immunosuppresseurs à vie. La thérapie photodynamique (PDT) est une technique non invasive, bien tolérée, dont l'efficacité est établie dans le traitement de champs de cancérisation. L'objectif de notre travail est de réaliser une revue de la littérature des essais prospectifs randomisés étudiant la PDT en préventif et en traitement des NMSC et des AK du sujet transplanté d'organe solide ; puis d'introduire un essai prospectif randomisé qui se déroulera dans le service de dermatologie du CHU de Lille.

Matériel et méthodes : Nous avons effectué une recherche restreinte aux essais thérapeutiques randomisés prospectifs, contrôlés ou non, au sein des bases de données suivantes : PubMed, Embase et Cochrane Library, puis subséquemment analysés les articles évaluant l'efficacité de la PDT en traitement curatif puis préventif de ces lésions. Une analyse de l'épidémiologie, de la méthodologie et une synthèse des principaux résultats étaient réalisées. Les études menées jusqu'au 30 avril 2021 étaient incluses.

Résultats : les données de 214 OTRs au sein de 14 articles évaluant la PDT en curatif et de 206 OTRs au sein de 6 articles évaluant la PDT en préventif étaient examinées. Les éléments publiés approuvent une stratégie curative de la PDT et sont prometteuses dans une stratégie préventive ; toutefois la présence de biais méthodologiques rend le niveau de preuve souvent faible pour recommander ce traitement en pratique courante.

Conclusion : en s'appuyant des données récentes de la littérature, notre travail montre que la PDT peut être intéressante en prévention des AK et NMSC chez les patients transplantés, motivant la réalisation d'un essai prospectif randomisé au sein du service de dermatologie du CHU de Lille.

Composition du Jury :

Président :

Monsieur le Professeur Laurent MORTIER

Assesseurs :

Madame le Professeur Delphine STAUMONT-SALLE

Monsieur le Professeur Marc HAZZAN

Madame le Docteur Claire VICENTINI

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Henry ABI RACHED

