



réalités

thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

La prise en charge de la kératose actinique sous forme de champ

V. BRONSARD



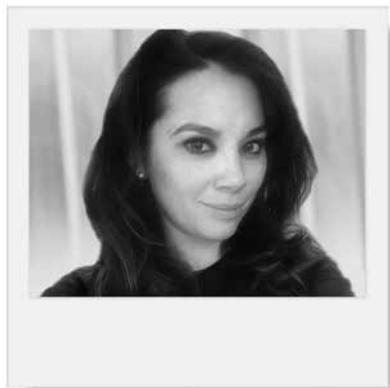
Édition réalisée avec le soutien institutionnel du laboratoire GALDERMA.

La prise en charge de la kératose actinique sous forme de champ

RÉSUMÉ : La kératose actinique (KA) est un motif fréquent de consultation en dermatologie, dont la difficulté de prise en charge est principalement liée au caractère volontiers récidivant et multiple des lésions.

Ces caractéristiques, multiples et récidivantes, sont expliquées par le champ de cancérisation qui concerne la peau apparemment normale autour des lésions mais qui contient des cellules cutanées modifiées génétiquement et susceptibles d'évoluer vers un carcinome invasif ou préinvasif.

Il apparaît ainsi que la KA n'est que la partie visible d'une pathologie plus profonde et chronique, au potentiel carcinogène important, nécessitant de traiter conjointement les lésions et leur champ de cancérisation.



→ V. BRONSARD
Consultation de Dermatologie
Pôle Santé, Saint-Jean
CAGNES-SUR-MER.

Les kératoses actiniques (KA) sont des lésions pré-épithéliomateuses fréquentes, dues à une exposition répétée de la peau aux rayons UV, d'évolution chronique et volontiers récidivantes, ce qui rend leur prise en charge difficile. Elles se rencontrent essentiellement sur les zones photoexposées du corps, dont le visage,

le cuir chevelu, le décolleté, la partie supérieure du dos, les avants-bras et le dos des mains. Elles concernent les personnes à partir de 40 ans, surtout les hommes de phototype clair ayant subi des expositions solaires répétées au cours de leur vie.

Les facteurs de risque sont nombreux : homme de phototype clair, exposition cumulée aux UV, âge élevé, habitation en milieu tropical, exposition aux hydrocarbures et à l'arsenic, immunosuppression. Les génodermatoses qui diminuent les défenses immunitaires de la peau aux rayons UV (*Xeroderma pigmentosum*), la prise chronique de médicaments photosensibilisants comme les traitements cardiaques – en particulier les diurétiques thiazidiques [1, 2] – sont également des facteurs de risque.

Les KA sont un motif fréquent de consultation en dermatologie et leur prévalence en Europe est de 15 % chez les hommes et de 6 % chez les femmes de plus de 40 ans. Cette prévalence va croître ces prochaines années en raison du vieillissement de la population et de l'exposition grandissante au soleil lors des activités de loisir en plein air ou pendant les vacances [3].

Aspects cliniques de la kératose actinique

Les kératoses actiniques sont facilement reconnaissables en raison de leur aspect clinique évocateur : des macules brunes à rouges à surface rugueuse, squameuse ou kératosique, parfois plus facilement palpables que visibles, surtout au stade initial de leur développement. Elles sont le plus souvent multiples d'emblée, traduisant la présence d'un champ de cancérisation, et sont associées à des signes cliniques d'héliodermie (peau rugueuse écaillée, présence de grains de milium et de comédons, lentigos actiniques et irrégularités de pigmentation, rides, aspect jaune et flasque de la peau, télangiectasies, ecchymoses et hyperplasies sébacées) [4].

Les KA peuvent être classées en trois grades :

- grade 1 : les KA sont plus palpables que visibles ;
- grade 2 : les KA sont modérément épaisses, facilement visibles et palpables ;
- grade 3 : les KA sont hyperkératosiques [5]. Ces kératoses de grade 3 sont considérées par certains auteurs comme d'authentiques carcinomes invasifs nécessitant un traitement chirurgical.

Évolution de la kératose actinique

Les KA peuvent évoluer selon trois voies : la régression, la persistance ou la progression vers un carcinome épidermoïde cutané invasif (CEC). Il existe une relation certaine entre les kératoses actiniques et le CEC et plus de 90 % des CEC ont des KA contiguës, ce qui appuie le concept de KA préinvasives. Une étude a montré que 60 % des CEC découlaient directement de KA [6].

Le risque de progression de la KA vers un CEC invasif n'est pas clair et se situe entre 0,15 % et 20 %. Pour un patient présentant de multiples KA, le risque de développer un CEC est de 0,15 % à 80 % selon les études [7]. La régression des KA sur une année est de l'ordre de 15 à 63 %, avec un taux de récurrence de 15 à 53 % et il n'est pas possible de déterminer à l'avance quelle KA va progresser vers un CE ou régresser, et quand [2, 3].

Le caractère incertain de l'évolutivité de la KA a généré beaucoup de polémiques concernant sa prise en charge, allant de la simple surveillance à une approche plus agressive. Cependant, comme il a été prouvé histologiquement que la plupart des CEC découlaient de KA et qu'il n'est pas possible de prédire quelle KA évoluera vers un CEC, les experts recommandent de traiter les KA le plus rapidement possible en raison de leur capacité à se transformer en CEC, en plus de leur côté inesthétique et de l'inconfort généré [8].

Depuis quelques années, les KA – qui étaient considérées jusqu'alors comme des lésions précancéreuses en raison de leur potentiel évolutif – sont assimilées à d'authentiques carcinomes épidermoïdes *in situ* en raison de nombreuses similitudes épidémiologiques, histologiques et moléculaires entre ces deux proliférations kératinocytaires [9].

Histologie de la kératose actinique

Histologiquement, la KA est caractérisée par la présence de kératinocytes avec des atypies ou des dysplasies dans la couche basale de l'épiderme et une progression dans les autres couches épidermiques. Les anomalies de maturation des couches superficielles de l'épiderme résultent en l'alternance de parakératose et d'hyperkératose [5]. Plusieurs sous-types histologiques ont été décrits : lichénoïde, hypertrophique, bowénoïde, pagétoïde et pigmentée [10].

Histologiquement, les kératoses actiniques et les carcinomes épidermoïdes cutanés sont indistinguables dans l'épiderme, et le côté invasif est défini par son extension au-delà de l'épiderme à travers la membrane basale jusqu'au derme [11].

Sur le plan moléculaire, les effets directs des radiations UV sur les kératinocytes sont responsables de mutations induisant la formation des KA. Ces mutations jouent un rôle important dans le développement des KA et augmentent le risque de progression vers un CEC : mutations sur p16, p14 et en particulier la protéine *p53* [12, 13]. La *p53* est la gardienne du génome et son rôle est de protéger contre l'induction des cancers cutanés par les UV. Il s'agit d'un gène de réparation dont la mutation va induire la carcinogénèse.

Les UVA pénètrent profondément dans la peau et entraînent des dommages oxydatifs sur les acides nucléiques, les membranes lipidiques et les protéines cellulaires *via* la production d'oxygène singulet et de radicaux libres [14]. Ces substances ont pour effet d'altérer la transduction cellulaire (par mutation de la thymine en guanine) et les signaux intracellulaires (par la production d'acide arachidonique et d'autres cytokines pro-inflammatoires) induisant des altérations de la prolifération cellulaire [15]. Les UVB sont directement respon-

sables de mutations au niveau de l'acide nucléique par la formation de dimères de pyrimidine [16]. Ces mutations au sein de la protéine *p53* sont retrouvées dans 90 % des CEC mais également, à un moindre degré, dans les KA [17].

Ces anomalies moléculaires sont aussi retrouvées dans la peau normale (marge carcinologique d'exérèse de CEC), expliquant en partie le champ de cancérisation [18]. La corrélation clinique qui en découle est le caractère récidivant et multiple des KA, l'association conjointe de KA et de carcinomes invasifs, et la survenue d'autres carcinomes invasifs indépendamment du carcinome primitif.

Concept de champ de cancérisation

Le concept de champ de cancérisation s'explique par des anomalies moléculaires complexes qui génèrent des anomalies cliniques impliquant une prise en charge thérapeutique spécifique. Ce concept montre que la peau autour des KA et des CEC, apparemment normale, comporte des aspects infracliniques avec des cellules génétiquement modifiées susceptibles de se transformer en carcinome invasif. Les KA sont la partie visible d'une pathologie plus profonde et étendue. Ces cellules infracliniques peuvent être détectées par fluorescence après application d'acide 5-aminolévulinique (**fig. 1**) ou par microscopie confocale.

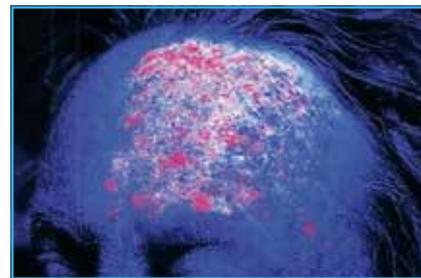


FIG. 1 : Visualisation d'un champ de cancérisation en fluorescence après application d'acide-5 aminolévulinique.

Ces anomalies génétiques infracliniques sont induites par l'exposition chronique aux UV. On retrouve ces mutations sur l'un des gènes clés du développement des cancers cutanés, le gène *p53*.

Initialement, c'est l'équipe de Slaughter, en 1953, qui a proposé ce terme afin d'expliquer le développement sur un même site de plusieurs tumeurs primitives et de cancers de la région buccale récidivant localement. Ces auteurs avaient remarqué que les cancers de la cavité buccale étaient constitués de nombreuses lésions précancéreuses indépendantes qui fusionnaient, mais aussi que les lésions dysplasiques autour de la tumeur persistaient après un acte chirurgical, ce qui pouvait expliquer les récurrences ou l'émergence de nouveaux cancers dans une zone déjà traitée [19]. Ainsi, le champ de cancérisation décrit des zones où s'associent des foyers de lésions précancéreuses, de multiples tumeurs primitives synchrones et distantes et des tumeurs récidivantes [20].

Différents organes peuvent être concernés par le champ de cancérisation : les poumons, l'œsophage, la vessie, le colon, l'utérus et la peau. Concernant la peau, le champ de cancérisation se définit comme une peau présentant un important photovieillessement, de nombreuses lésions précancéreuses et des cancers cutanés [21].

Aspects moléculaires du champ de cancérisation

Dans un champ de cancérisation, plusieurs cellules développent des tumeurs épithéliales indépendantes, car l'exposition solaire chronique concerne l'ensemble des cellules du champ. Par la suite, des tumeurs secondaires ou synchrones, d'origine polyclonale, vont apparaître suite à des événements génétiques indépendants. Mais ces tumeurs synchrones ou secondaires peuvent aussi résulter d'une récurrence ou de la

propagation latérale à partir de la tumeur primitive. Ces deux modes de champ de cancérisation sont possibles [22-24].

Braakhuis *et al.* ont décrit un modèle de carcinogénèse dans lequel le développement du champ est lié à des cellules génétiquement modifiées. À la phase initiale, une cellule souche subit des altérations génétiques et forme une plaque ou une unité clonale de cellules filles altérées. Ces plaques contiennent, en autres, des mutations du gène suppresseur de tumeur *p53*. L'étape suivante de la carcinogénèse épithéliale est la multiplication d'une plaque en champ plus étendu. Cette étape requiert d'autres mutations génétiques. On assiste ainsi progressivement à une extension du champ de cancérisation aux dépens du tissu cutané normal. Puis, finalement, la divergence clonale conduit au développement de tumeurs dans un champ contigu de cellules précancéreuses [25].

Kanjilal *et al.* ont montré que, dans les cancers cutanés non mélanocytaires, plusieurs tumeurs provenant d'un même champ de cancérisation présentaient plus de 100 mutations du gène *p53* et cela dès la phase initiale précédant la phase d'invasion [26].

Brennan *et al.* ont analysé la présence de *p53* mutée par PCR dans des CEC et dans des marges saines considérées comme exemptes de cellules carcinologiques sur le plan histologique. Le gène *p53* est muté dans la peau photoexposée chez plus de 70 % des sujets de plus de 50 ans [18].

Néanmoins, tous les cancers cutanés ne présentent pas de mutation du gène *p53* et d'autres mutations ont été décrites. Il semblerait que des mutations de l'ADN des mitochondries soient également impliquées, car leur génome est moins bien protégé et réparé que le génome nucléaire. Il est possible que l'ADN endommagé des mitochondries soit un marqueur précoce de champ de cancérisation [27].

Ainsi, plusieurs mutations génétiques ont été identifiées sur des lésions précancéreuses, et en périphérie des lésions précancéreuses et cancéreuses. Ces lésions synchrones ou récidivantes semblent liées par clonalité. Il est connu que les cellules épithéliales dysplasiques ont la capacité de migrer latéralement et de générer plusieurs lésions précancéreuses définissant le champ de cancérisation.

Aspects cliniques du champ de cancérisation

Les conséquences cliniques du concept de champ de cancérisation sont majeures. Le diagnostic et le traitement des cancers épithéliaux ne doivent pas se concentrer uniquement sur la tumeur, mais également sur le champ à partir duquel elle s'est développée (*fig. 2*).

Les cellules précancéreuses persistent après un traitement chirurgical ou par cryothérapie et peuvent donner naissance à de nouvelles lésions malignes. Il est alors nécessaire de traiter spécifiquement ces lésions à risque de récurrence élevée et de prévenir l'apparition de nouvelles tumeurs.

La notion de champ de cancérisation implique de considérer les KA et les tumeurs non mélanocytaires comme une maladie chronique nécessitant un suivi clinique. Les patients souffrant de champ de cancérisation ont des lésions sur les zones photoexposées. Le diagnostic est facile pour un dermatologue, mais il peut être difficile au stade initial ou pour distinguer des KA hyperkératosiques d'un CEC. Dans ces cas, l'utilisation de biopsies et le diagnostic par fluorescence restent indispensables [28].

La présence d'un champ de cancérisation requiert des traitements permettant de traiter de larges zones cutanées sans trop d'effets secondaires et avec un excellent résultat esthétique. La prise en charge d'un champ de cancérisation



Fig. 2 : Champs de cancérisation du scalp et du visage.

par le dermatologue doit comprendre le diagnostic, l'information du patient pour une meilleure motivation avec la notion d'évolution possible vers un carcinome plus invasif, les différentes possibilités thérapeutiques, et le plan de traitement et de suivi au long cours. Il ne faudra pas oublier de préciser au patient que de nouvelles lésions et des récurrences peuvent survenir, même sur une zone déjà traitée [29]. Enfin, la fréquence du suivi dépendra de la sévérité initiale du champ, de la présence ou non d'une immunodépression, et du nombre et de l'ancienneté d'antécédents de cancer cutané. Cette fréquence varie de quelques mois à 1 an.

Il est important également de discuter avec le patient présentant un champ de cancérisation des différentes possibilités thérapeutiques. Il existe plusieurs méthodes qui consistent soit à traiter individuellement la KA, soit à traiter le champ de cancérisation. Bien entendu, le traitement préventif reste, dans tous les cas, nécessaire avec l'éviction des expositions solaires surtout aux heures les plus chaudes, la protection des zones photoexposées par vêtements et chapeaux, et l'utilisation quotidienne d'écran solaire dont plusieurs études ont montré le bénéfice dans l'apparition des kératoses actiniques [30, 31].

En présence de quelques KA sans véritable champ de cancérisation (moins de 5 KA visibles ou palpables), la cryothérapie est la méthode de choix, permettant une guérison dans 75 % des cas. Elle est en outre peu onéreuse et réalisable sans matériel coûteux par le dermatologue. En revanche, il s'agit d'une méthode dont le rendu esthétique est médiocre compte tenu du risque cicatriciel et pigmentaire.

En présence d'un champ de cancérisation, c'est-à-dire la présence de KA multiples et de signes d'héliodermie, il est nécessaire de recourir à des traitements du champ de cancérisation. Ces traitements devront permettre de traiter efficacement les lésions, de réduire le risque potentiel d'évolution vers un CEC et l'apparition de nouvelles lésions précancéreuses.

Aspects thérapeutiques du champ de cancérisation

Actuellement, les dermatologues disposent de différents traitements topiques comme le 5-FU, le diclofenac, l'imiquimod, le mébutal d'ingénol et, enfin, la photothérapie dynamique. La radiothérapie, la cryochirurgie, les *peelings* chimiques et les lasers sont des techniques de champ moins utilisées

en raison de leurs effets secondaires ou de leur coût. Les *peelings* et les lasers CO₂ sont plus indiqués dans la prise en charge du photovieillessement que du champ de cancérisation. L'acitrétine a une place à part et reste indiquée dans la prévention des cancers cutanés non mélanocytaires chez le patient greffé d'organe [32].

En dehors de l'efficacité du traitement sur le champ de cancérisation et de l'absence de récurrence sur le long terme, qui sont les critères de choix majeurs, il y a d'autres facteurs importants dans le choix de la thérapeutique du champ :

- les effets secondaires du traitement (réactions inflammatoires locales et effets secondaires systémiques);
- la facilité d'application du traitement topique;
- la durée des effets secondaires;
- le résultat esthétique final;
- l'observance du traitement.

Le dermatologue devra choisir le traitement du champ de cancérisation en fonction des caractéristiques du patient (sujets âgés, mobilité réduite, niveau de compréhension), du type et de l'étendue du champ de cancérisation, du risque d'évolutivité vers des CEC.

1. La cryothérapie

Il s'agit d'une technique très répandue, nécessaire pour le traitement des KA sans véritable champ de cancérisation. Il est néanmoins difficile d'évaluer son efficacité en pratique quotidienne, car il n'y a pas d'approche standardisée quant à son utilisation en termes de fréquence, de durée, d'intensité et de température. Son efficacité est praticien-dépendante.

De plus, en dehors des effets secondaires à court et moyen termes (doulleur, brûlure, érosion, croûte), les effets secondaires à long terme ne sont pas négligeables (hyper- ou hypopigmentation, cicatrices et perte de cheveux).

2. 5-FU

Cette molécule interfère avec la synthèse de l'ADN et de l'ARN des cellules qui se renouvellent vite, aboutissant à une mort cellulaire. C'est une thérapeutique efficace qui a fait ses preuves dans le traitement des KA, avec un taux de guérison compris entre 42 et 96 % et un taux de récurrence de 55 % à 1 an. Les réactions locales sont obligatoires et intenses et la durée du traitement est longue (2 applications quotidiennes pendant 6 semaines), ce qui limite son utilisation dans le traitement des champs en raison de la mauvaise observance. Cette mauvaise observance explique que les taux de guérison en pratique clinique soient toujours inférieurs à ceux observés dans les essais cliniques.

3. Diclofénac

Cette molécule est un anti-inflammatoire non stéroïdien inhibant la voie d'activation de COX2, ce qui a pour effet de réduire la genèse tumorale (en diminuant la production de prostaglandine qui réprime le système immunitaire et facilite la formation de tumeur).

Le traitement doit s'appliquer 2 fois par semaine pendant 90 jours et comporte peu d'effets secondaires. Mais la durée très longue d'application explique la mauvaise observance et donc la moins bonne efficacité en pratique clinique comparativement aux essais cliniques.

On notera l'éventualité, certes exceptionnelle, d'une hépatotoxicité, mais elle justifie en cas de traitement au long cours une surveillance biologique des transaminases [33].

4. Imiquimod

Il s'agit d'une molécule immunomodulatrice qui agit comme un agoniste des *Toll-like receptors* (TLR7), aboutissant à un effet antiviral et antitumoral en stimulant d'une part, la réponse immunitaire

par augmentation des cytokines inflammatoires, l'INF- α , le TNF- α et les IL-2 et en modulant, d'autre part, les capacités de migration des cellules de Langherans.

L'efficacité de l'imiquimod dans le traitement des KA n'est pas à démontrer (taux de guérison de 84 % à 12 semaines), mais la durée du traitement (3 applications par semaine pendant 16 semaines) et les effets secondaires toujours présents et intenses (rougeurs, érosions, ulcérations, douleurs, brûlures et parfois surinfection) limitent son utilisation dans le traitement du champ de cancérisation.

■ Mébutate d'ingénol

C'est la molécule la plus récente de l'arsenal thérapeutique du champ de cancérisation. Le mébutate d'ingénol est un dérivé d'une plante. Il a deux modes d'action : une nécrose rapide des cellules tumorales en seulement 2 à 3 jours (par toxicité directe sur les membranes plasmiques et mitochondriales), suivie d'une cytotoxicité médiée par un infiltrat de polynucléaires neutrophiles et de lymphocytes.

Le principal avantage de ce traitement est la durée d'application courte par le patient directement sur une zone de champ de cancérisation de 25 cm² (3 jours consécutifs pour le visage et 2 jours consécutifs pour le corps), ce qui facilite l'observance (98 %) et un fort taux de guérison (78 %).

Les effets secondaires, à type de réactions locales inflammatoires (rougeur, œdème, démangeaisons et érosions), peuvent être légers à sévères, mais ne sont pas douloureux et cèdent en règle générale en moins de 15 jours (**fig. 3**).

Récemment, l'équipe de Cozzi a démontré que le mébutate d'ingénol diminuait l'expression de *p53* mutée dans les cellules d'un champ de cancérisation, ce qui prouve une diminution du risque



FIG. 3 : À J5 de l'application de mébutate d'ingénol.

évolutif vers des carcinomes invasifs et un effet préventif pour les lésions précancéreuses. Néanmoins, étant donné qu'il s'agit d'une thérapeutique récente, il manque des données sur l'efficacité à long terme du traitement du champ de cancérisation et des KA [34, 35].

■ La photothérapie dynamique dans le traitement du champ de cancérisation

La photothérapie dynamique (PDT) réunit plusieurs avantages pour le traitement du champ de cancérisation. Elle a d'ailleurs fait l'objet de recommandations internationales dans cette indication, avec une force de recommandation B et une évidence de qualité de type 1 [29].

La PDT apparaît comme une thérapeutique de choix dans le traitement du champ de cancérisation, en raison d'un taux de guérison élevé et d'un taux de rémission important pour une large zone traitée, de la facilité du traitement pour le patient (car c'est le dermatologue qui effectue l'acte en une séance, garantissant ainsi l'observance), de l'excellent résultat esthétique et, enfin, de la possibilité d'être combinée à d'autres techniques pour en augmenter l'efficacité [36].

La PDT est basée sur une réaction phototoxique utilisant un photosensibilisant activé par une lumière, ce qui va entraîner la formation d'oxygène actif cyto-



FIG. 4 : Champs de cancérisation du front avant/après PDT.



FIG. 5 : Traitement d'un champ de cancérisation du visage avant/après PDT.

toxique. En dermatologie, est utilisé principalement un précurseur topique d'une molécule entrant dans la synthèse de l'hème : l'acide 5-aminolévulinique ou son ester méthylique (MAL). Dans la peau, ces molécules sont converties en protoporphyrines photoactivables, en particulier la protoporphyrine IX. La réaction photochimique induit des dommages cellulaires et une apoptose après illumination de la peau par une lumière rouge émettant dans le spectre d'absorption de la protoporphyrine, assurant ainsi une diffusion en profondeur. Ce photosensibilisant, administré par voie cutanée, s'accumule sélectivement dans les tissus cancéreux (KA, maladie de Bowen et carcinomes basocellulaires), ce qui permet une destruction élective des tissus cancéreux tout en préservant les tissus sains.

La PDT est un traitement validé pour les KA fines ou modérées de la face et du cuir chevelu. Son efficacité à 3 mois est de 73 à 93 % équivalente ou supérieure à la cryothérapie (*fig. 4 et 5*).

Un contrôle à 3 mois est nécessaire pour diagnostiquer une récurrence précoce justifiant une nouvelle séance ou la persistance d'une lésion qui devra être biopsiée dans le but d'éliminer une tumeur invasive.

La répétition de la PDT sur des champs de cancérisation sévères peut prévenir l'apparition de cancer cutané non mélanocytaire. Enfin, chez les patients greffés d'organe à haut risque de cancers cutanés, la PDT permet de réduire la survenue des KA et l'apparition des cancers cutanés non mélanocytaires, à condition de répéter plusieurs cycles de PDT [37].

Ainsi, la PDT apparaît comme le traitement de choix des KA et du champ de cancérisation en raison de son efficacité, de son action préventive sur la survenue de nouvelles KA et de cancers cutanés invasifs, de son excellent résultat esthétique par la photoréjuvenation

qu'elle induit sur le photovieillessement. C'est également un technique sûre, réalisée par le dermatologue, ce qui facilite l'observance, puisqu'elle nécessite seulement une consultation.

Pour certains, la PDT apparaît comme un acte long, douloureux, nécessitant un équipement spécifique (lampe LED) et sans cotation par la Sécurité sociale. Elle est de ce fait pas assez utilisée en pratique libérale, alors qu'elle a montré des bénéfices sur le traitement et la prévention des cancers cutanés non mélanocytaires.

La douleur lors d'une séance de PDT est en partie expliquée par le relargage intense de grandes quantités d'oxygène actif cytotoxique lors de l'illumination. Cet oxygène cytotoxique provient de la protoporphyrine IX accumulée lors de la mise sous occlusion (3 heures) de l'acide aminolévulinique sur la peau du champ de cancérisation.

La photothérapie en lumière de jour utilise le même procédé que la PDT classique, mais la protoporphyrine IX est produite et activée de façon continue par la lumière du jour en présence d'oxygène. Ainsi, il n'y a pas de relargage massif d'oxygène actif cytotoxique pro-inflammatoire, ce qui évite les douleurs.

La photothérapie en lumière de jour

Plusieurs études randomisées, multicentriques, contrôlées, portant sur la photothérapie en lumière de jour, ont été réalisées ces deux dernières années. Parmi ces études, COMET-1 a été conduite en Australie [38] et COMET-2 en Europe [39]. Ces deux études ont montré le même résultat, à savoir que la PDT en lumière de jour est aussi efficace que la PDT conventionnelle pour le traitement des KA. De même, la PDT en lumière de jour est nettement moins douloureuse que la PDT convention-

POINTS FORTS

- ⇒ La kératose actinique – de par son potentiel évolutif et son caractère récidivant en raison de la présence de champ de cancérisation – ne doit pas être traitée isolément, mais en même temps que le champ de cancérisation, ce qui devrait permettre la diminution des récives et de l'apparition de carcinomes cutanés non mélanocytaires.
- ⇒ Le choix du traitement est essentiel dans la prise en charge des KA :
 - cryothérapie en cas de KA isolée, situation rare en pratique ;
 - traitement topique en cas de KA multiples et de présence de champ de cancérisation.
- ⇒ La PDT en lumière de jour est une nouvelle option thérapeutique qui va révolutionner la prise en charge des KA légères à modérées par sa sélectivité sur les cellules cancéreuses et précancéreuses cutanées. Elle permet de traiter conjointement les KA et le champ de cancérisation avec une bonne efficacité, une moindre fréquence des effets indésirables locaux liés au traitement et un résultat esthétique fort apprécié par les patients.

nelle au point que 93 % des patients de l'étude étaient prêts à refaire une séance de PDT en lumière de jour alors qu'ils ne sont que 63 % à vouloir recommencer avec la PDT conventionnelle.

Les dernières études ont surtout permis de préciser la faisabilité de la PDT en lumière de jour selon la météo et selon les latitudes. L'étude COMET-2 montre que la PDT en lumière de jour est réalisable en Europe, de mars à octobre, entre 10 et 16 heures, par temps couvert ou beau, mais pas par temps pluvieux en raison de la luminosité trop faible ni par temps froid (inférieur à 10 °C) en raison de la vasoconstriction.

La PDT en lumière de jour apparaît comme une technique idéale en pratique libérale pour le traitement des KA et des champs de cancérisation, car c'est surtout pour cette dernière indication que la PDT conventionnelle est douloureuse et donc limitante. Elle est facile à organiser car il n'y a pas d'incubation de 3 heures. De plus, elle ne nécessite pas de réalisation d'anesthésie ni de gestion de la douleur, ni d'investissement dans

l'achat d'une lampe spécifique et n'a pas de problème de cotation spécifique.

La PDT en lumière de jour garde tous les avantages de la PDT classique sans ses inconvénients : résultats efficaces à long terme sur les KA du visage et du cuir chevelu, mais avec une moindre fréquence des effets indésirables locaux liés au traitement ; possibilité de traiter des zones de champ de cancérisation très larges car il n'y a pas de limitation de zones de traitement ; peu de contraintes pour le patient, car c'est le médecin qui effectue le traitement ; pratique, car le dermatologue n'a pas besoin d'équipement spécifique [40].

En pratique, le dermatologue s'assure lors de la première consultation qu'il n'y a pas de contre-indication (dermatose photosensible et prise de médicaments photosensibilisants), et prescrit du MAL et un topique à base d'urée ou d'acide salicylique pour décapier les squames et les hyperkératoses du champ de cancérisation une semaine avant. Le jour du traitement, après un curetage léger, le dermatologue applique un écran

solaire (indice de protection 50, sans filtres minéraux) pour bloquer les UVB puis, 15 minutes après, le MAL. Après 30 minutes, le dermatologue demande au patient de s'exposer durant 2 heures à la lumière du jour, en évitant les zones d'ombre. Puis, le patient retourne à son domicile, rince le surplus de produit avec un savon doux et évite de ressortir pour le reste de la journée. Par la suite, le patient appliquera régulièrement, durant 1 semaine, des topiques apaisants et cicatrisants afin de lutter contre l'érythème et les desquamations.

Une consultation à 3 mois sera nécessaire pour l'évaluation comme pour la PDT conventionnelle.

Bibliographie

- MEMON AA, TOMENSON JA, BOTHWELL J *et al.* Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol*, 2000;142:1154-1159.
- FROST CA, GREEN AC. Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol*. 1994;131:455-464.
- TRAIANOU A, ULRICH M, APALLA Z *et al.* Risk factors for actinic keratosis in eight European centres: a case-control study. *Br J Dermatol*, Blackwell Publishing Ltd; 2012;167 Suppl 2:36-42.
- KOHL E, TOREZAN LAR, LANDTHALER M *et al.* Aesthetic effects of topical photodynamic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, Blackwell Publishing Ltd; 2010;24:1261-1269.
- RÖWERT-HUBER J, PATEL MJ, FORSCHNER T *et al.* Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol*, Blackwell Publishing Ltd; 2007 May;156 Suppl 3(s3):8-12.
- MARKS R, RENNIE G, SELWOOD TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet*, 1988;1:795-797.
- WERNER RN, SAMMAIN A, ERDMANN R *et al.* The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol*, 2013;169:502-518.
- FERNÁNDEZ-FIGUERAS MT, CARRATO C, SÁENZ X L *et al.* Actinic keratosis with atypical basal cells (AK I) is the most common lesion associated with invasive squamous cell carcinoma of the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:991-997.
- LOBER BA, LOBER CW, ACCOLA J. Actinic keratosis is squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 2000;43:881-882.
- ROSSI R, MORI M, LOTTI T. Actinic keratosis. *Int J Dermatol*, Blackwell Publishing Ltd; 2007;46:895-904.
- ANWAR J, WRONE DA, KIMYAI-ASADI A *et al.* The development of actinic keratosis into invasive squamous cell carcinoma: evidence and evolving classification schemes. *Clin Dermatol*, 2004;22:189-196.
- MORTIER L, MARCHETTI P, DELAPORTE E *et al.* Progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma of the skin correlates with deletion of the 9p21 region encoding the p16(INK4a) tumor suppressor. *Cancer Lett*, 2002;176:205-214.
- KANELLOU P, ZARAVINOS A, ZIOGA M *et al.* Genomic instability, mutations and expression analysis of the tumour suppressor genes p14(ARF), p15(INK4b), p16(INK4a) and p53 in actinic keratosis. *Cancer Lett*, 2008;264:145-161.
- TIMARES L, KATIYAR SK, ELMETS CA. DNA damage, apoptosis and langerhans cells-Activators of UV-induced immune tolerance. *Photochem Photobiol*. Blackwell Publishing Ltd; 2008;84:422-436.
- BERMAN B, COCKERELL CJ. Pathobiology of actinic keratosis: ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation. *J Am Acad Dermatol*, 2013;68(1 Suppl 1):S10-19.
- BRASH DE, ZIEGLER A, JONASON AS *et al.* Sunlight and sunburn in human skin cancer: p53, apoptosis, and tumor promotion. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 1996;1:136-142.
- SCHMULTS CD, KARIA PS, CARTER JB *et al.* Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol*, American Medical Association; 2013;149:541-547.
- BRENNAN JA, MAO L, HRUBAN RH *et al.* Molecular assessment of histopathological staging in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, 1995;332:429-435.
- SLAUGHTER DP, SOUTHWICK HW, SMEJKAL W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer*, 1953;6:963-968.
- HA PK, CALIFANO JA. The molecular biology of mucosal field cancerization of the head and neck. *Crit Rev Oral Biol Med*, 2003;14:363-369.
- SZEIMIES R-M, TOREZAN L, NIWA A *et al.* Clinical, histopathological and immunohistochemical assessment of human skin field cancerization before and after photodynamic therapy. *Br J Dermatol*, Blackwell Publishing Ltd; 2012;167:150-159.
- GARCIA SB, PARK HS, NOVELLI M *et al.* Field cancerization, clonality, and epithelial stem cells: the spread of mutated clones in epithelial sheets. *J Pathol*, John Wiley & Sons, Ltd; 1999 ;187:61-81.
- SIMON R, ELTZE E, SCHÄFER KL *et al.* Cytogenetic analysis of multifocal bladder cancer supports a monoclonal origin and intraepithelial spread of tumor cells. *Cancer Research*, 2001;61:355-362.
- TABOR MP, BRAKENHOFF RH, RUIJTER-SCHIPPERS HJ *et al.* Multiple head and neck tumors frequently originate from a single preneoplastic lesion. *The American Journal of Pathology*, 2002;161:1051-1060.
- BRAAKHUIS BJM, TABOR MP, KUMMER JA *et al.* A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Research*, 2003;63:1727-1730.
- KANJLAL S, STROM SS, CLAYMAN GL *et al.* p53 mutations in nonmelanoma skin cancer of the head and neck: molecular evidence for field cancerization. *Cancer Research*, 1995;55:3604-3609.
- BIRCH-MACHIN MA. The role of mitochondria in ageing and carcinogenesis. *Clin Exp Dermatol*, Blackwell Publishing Ltd; 2006;31:548-352.
- BABILAS P, SCHREML S, LANDTHALER M *et al.* Photodynamic therapy in dermatology: state-of-the-art. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, Blackwell Publishing Ltd; 2010;26:118-132.
- BRAATHEN LR, MORTON CA, BASSET-SEGUIN N *et al.* Photodynamic therapy for skin field cancerization: an international consensus. International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, Blackwell Publishing Ltd; 2012;26:1063-1066.
- GREEN A, WILLIAMS G, NEALE R *et al.* Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet*, 1999;354:723-729.
- VAN DER POLS JC, XU C, BOYLE GM *et al.* Expression of p53 tumor suppressor protein in sun-exposed skin and associations with sunscreen use and time spent outdoors: a community-based study. *American Journal of Epidemiology*, Oxford University Press; 2006;163:982-988.
- KADAKIA KC, BARTON DL, LOPRINZI CL *et al.* Randomized controlled trial of acitretin versus placebo in patients at high-risk for basal cell or squamous cell carcinoma of the skin (North Central Cancer Treatment Group Study 969251). *Cancer*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2012;118:2128-2137.
- RIVERS JK, ARLETTE J, SHEAR N *et al.* Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. *Br J Dermatol*, 2002;146:94-100.
- ROSEN RH, GUPTA AK, TYRING SK. Dual mechanism of action of ingenol mebutate gel for topical treatment of actinic kera-

- tosés: rapid lesion necrosis followed by lesion-specific immune response. *J Am Acad Dermatol*, 2012;66:486-493.
35. COZZI S-J, OGBOURNE SM, JAMES C *et al.* Ingenol mebutate field-directed treatment of UVB-damaged skin reduces lesion formation and removes mutant p53 patches. *J Invest Dermatol*, 2012;132:1263-1271.
36. BRAATHEN LR, SZEIMES R-M, BASSET-SEGUIN N *et al.* Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. *International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology*, 2007;56:125-143.
37. WENNBERG A-M, STENQUIST B, STOCKFLETH E *et al.* Photodynamic therapy with methyl aminolevulinate for prevention of new skin lesions in transplant recipients: a randomized study. *Transplantation*, 2008; 86:423-429.
38. RUBEL DM, SPELMAN L, MURRELL DF *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*, 2014;171:1164-1171.
39. LACOUR J-P, ULRICH C, GILABERTE Y *et al.* Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream is effective and nearly painless in treating actinic keratoses: a randomised, investigator-blinded, controlled, phase III study throughout Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:2342-2348.
40. GENOVESE G, FAI D, FAI C *et al.* Daylight methyl-aminolevulinate photodynamic therapy versus ingenol mebutate for the treatment of actinic keratoses: an intraindividual comparative analysis. *Dermatol Ther*, 2016; Jan 22. doi: 10.1111/dth.12334. [Epub ahead of print].

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie – N° 251 – Cahier 2 – Avril 2016
Éditeur : Performances Médicales – 91, avenue de la République – 75011 Paris
Numéro de commission paritaire : 0117 T 8119 – ISSN : 1155-2492
Directeur de la publication : Dr Richard Niddam
Tél. 01 47 00 67 14 – Fax : 01 47 00 69 99 – E-mail : info@performances-medicales.com
Image de couverture : © PT Image@Shutterstock.com
Imprimerie Bialec – Nancy