Le dossier – Actualités dans les kératoses actiniques

Prise en charge médicale des kératoses actiniques

RÉSUMÉ : Les kératoses actiniques sont à risque de progression vers un carcinome épidermoïde. Leur incidence est en constante augmentation du fait des habitudes d'exposition solaire et du vieillissement de la population. Il s'agit d'une pathologie chronique nécessitant des traitements itératifs. Le traitement doit se baser sur le risque de transformation, la tolérance du patient et le caractère localisé ou diffus des lésions. Le traitement associe le plus souvent le traitement de lésions localisées et celui du champ de cancérisation.

M. BOILEAU MD, MSC [1, 2*], H. ABI RACHED MD, MSC [1], L. MORTIER MD, PHD [1, 2, 3]
[1] Service de Dermatologie, LILLE.
[2] Univ. Lille, Inserm, CHU LILLE, U1189 – ONCO-THAI – Thérapie laser assistée et immunothérapie pour l'oncologie, LILLE.
[3] CARADERM Network, CHU LILLE.

Le risque de progression des kératoses actiniques (KA) vers un carcinome épidermoïde invasif pour des lésions individuelles variait de 0,025 % à 16 % par an [1]. Les principales considérations à prendre en compte pour le traitement des KA sont le risque d'évolution vers un carcinome épidermoïde cutané (CE), la lourdeur et la tolérance du traitement, les comorbidités, le caractère isolé ou diffus et enfin la préférence du patient.

Chez certains patients très âgés, la surveillance peut être une option à discuter selon le contexte clinique [2]. Nous détaillons ci-dessous la prise en charge médicale des KA (***tableau I*** et ***fig. 1***).

Protection des UV

Des essais contrôlés randomisés ont démontré que l'utilisation d'un écran solaire pour prévenir l'exposition aux UV est associée à une réduction de 24 % du nombre de KA. Nous rappelons que la protection la plus efficace est vestimentaire. L'écran solaire doit comporter des filtres UVA et UVB et être réappliqué régulièrement.

Cryothérapie

La cryothérapie est un traitement efficace des KA avec une efficacité allant de 57 à 98 % à 3 mois. La cryothérapie est le traitement de référence en cas de lésions peu nombreuses (≤ 5 lésions). Une étude prospective et multicentrique a montré que la durée de congélation influence la réussite du traitement. La réponse complète était de 39 % pour les temps de congélation < 5 s de 69 % entre 5 et 20 s, et de 83 % si > 20 s. Les résultats esthétiques étaient bons ou excellents dans 94 % des lésions ayant obtenu une réponse complète. Les principaux effets indésirables étaient la douleur, la piqûre et la brûlure pendant le traitement, et l'hypopigmentation après la guérison. Ces effets indésirables sont en général légers et bien tolérés [3]. Notons que le taux de patients et de lésions en réponse complète est similaire après 3 mois avec un traitement par laser CO_2, mais davantage de patients restent en rémission stable pendant 12 mois après la cryothérapie [4].

Traitements topiques

Plusieurs molécules sont actuellement disponibles. Nous détaillons les différentes options thérapeutiques dans les paragraphes suivants :

1. 5-Fluoro-Uracil topique (5-FU)

Cette chimiothérapie en crème est pour de nombreux dermatologue le traitement topique de première intention des KA

Traitement	Indication et modalité	Efficacité	Avantage	Inconvénient	Prix
Photoprotection	Tous les patients	Diminution du nombre de nouvelles KA.	La meilleure protection est vestimentaire		Non remboursé
Cryothérapie	KA isolées en faible nombre	57 à 98 % à 3 mois	Facile Peu chère Relativement bien tolérée	Variable selon l'opérateur et la durée de gel Douleur Hypochromie	Exemple : 1 à 10 lésions du visage QANP007 28,8 € 1 à 10 lésions du corps QZNP004 21,28 €
5-FU Efudix (5 %) Tolak (4 %)	2 x/j pendant 4 semaines 1 x/j pendant 4 semaines	Env. 57 à 90 % à 3 mois Env. 74 à 82 % à 1 an Env. 54 % à 4 semaines Env. 45 % à 1 an	Traitement ciblé ou du champs cancérisation Efficace Peu cher Meilleures observance et tolérance	Brûlure locale Observance difficile Pas de preuve démontrée de supériorité en efficacité et tolérance à l'Efudix	Env. 22 € pour 1 tube de 20 g (remboursé à 65 %) Env. 30 € pour 1 tube de 20 g (remboursé à 15 %)
Imiquimod Aldara (5 %) Zyclara (3,75 %)	3 x/ semaine pendant 4 semaines. 1 x/j pendant 2 semaines, 2 semaines de pause, puis recommencer 1 x/j pendant 2 semaines	Env. 46 à 75 % à 3 mois Env. 71 à 75 % à 1 an Env. 68,8 % à 1 mois Env. 64,5 % à 3 mois	Traite le champ de cancérisation Efficace Peu cher Traitement du champ de cancérisation	Brûlure locale Observance difficile Brûlure locale Observance difficile	Env. 50,53 € remboursé à 65 % pour une boîte de 12 sachets Env. 51,88 € (28 sach/250 mg) remboursé à 15 %
Dicolfénac Solaraze 3 %	2 x/j pendant 2 mois	Env. 40 à 50 % à 3 mois	Traite le champ de cancérisation Efficace Peu cher	Photosensible Toxicité cardiovasculaire, digestive et rénale	Non remboursé. Env. 50 €
Tirbanibuline	5 jours de suite	49 % à 3 mois	Traite le champ de cancérisation Observance Traitement prometteur	Erythème Desquamation	AMM non remboursé
PDT Conventionnelle Metvixia+Aktilight	1 séance de traitement	69-93 % à 3 mois (face et scalp) 44-80 % à 3 mois (avant-bras)	Traitement de choix des champs de cancérisation	Erythème Desquamation Éviction sociale	QZNP086 49,84 € QZNP259 87,58 €
PDT lumière du jour Metvixia +/- Dermaris	1 séance de traitement	70 à 89 % à 3 mois	Traitement de choix des champs de cancérisation	Érythème Desquamation	
Niacine (Nicobion)	500 mg x 2/j chez l'immunocompétent au long cours	-23 % de nouveaux carcinomes à 1 an -13 % de KA à 1 an	Arme thérapeutique supplémentaire	Coût Nausée	20 à 30 € par mois non remboursé
Acitrétine (Soriatane)	10 à 30 mg /j au long cours chez l'immunodéprimé	Env. – 50 % de carcinomes chez les transplantés	Arme thérapeutique supplémentaire	Coût + bilan sanguin Effets indésirables des rétinoïdes (tératogène, xérose, troubles hépatiques lipidiques, etc.)	20 à 50 € par mois non remboursé Discuter la prise en charge sur l'ALD

Tableau I : Tableau de synthèse des thérapeutiques disponibles.

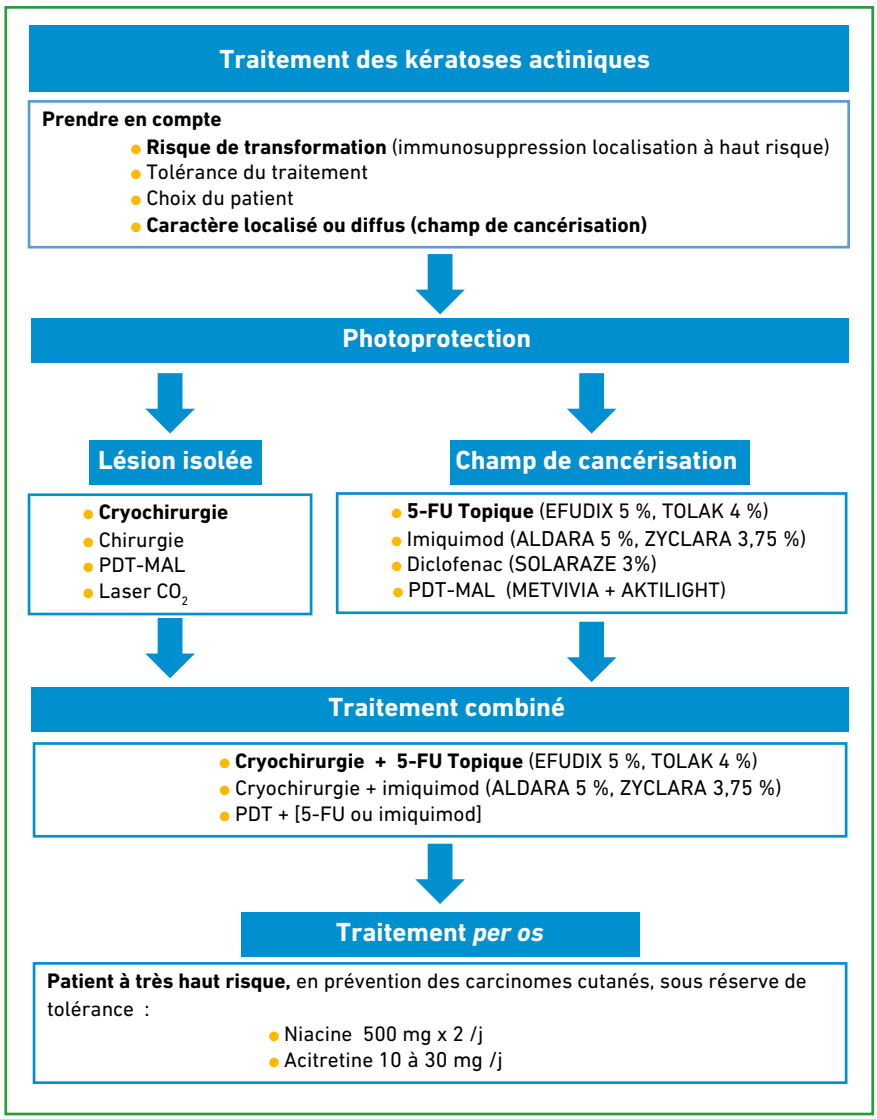

Fig. 1 : Synthèse de la prise en charge des KA en 2023.

nombreuses et du champ de cancérisation. Un essai clinique multicentrique randomisé a démontré la supériorité à 12 mois après la fin du traitement. La probabilité cumulative de ne pas connaître d'échec thérapeutique était significativement plus élevée chez les patients ayant reçu du 5-FU (74,7 %) que chez ceux ayant reçu un autre traitement : imiquimod (53,9 %), une PDT-MAL (37,7 %) ou du mébutate d'ingénol (28,9 %) [5].

L'avantage repose sur un traitement des lésions visibles et des lésions infracliniques péri-lésionnelles. Les principaux inconvénients de ce traitement reposent sur l'observance, une application quotidienne et une tolérance difficile avec une réaction locale à type de brûlure après quelques jours d'application, liée à l'effet cytotoxique du traitement. Deux spécialités sont disponibles à l'heure actuelle en France : la crème de 5-FU à 5 % (Efudix) appliquée 2 x/j pendant 4 semaines et la crème de 5-FU à 4 %, (Tolak) appliquée 1 x/j pendant 4 semaines [6]. L'Efudix est remboursé à 65 % contre 15 % pour le Tolak.

2. Imiquimod

L'imiquimod est un anti-viral et anti-tumoral indirect par induction de l'immunité innée et l'activation de récepteur toll-like 7 et 8. Il induit la libération d'interféron alpha (IFN-α), le facteur de nécrose tumorale (TNF), d'interleukine 6 et d'autres cytokines. L'activation du système immunitaire inné induit une activation de la réponse immunitaire adaptive cytotoxique. Le taux de réponse complète à 3 mois varie de 47 à 75 %, selon les études [7, 8]. Comme le 5-FU topique, l'avantage est de traiter le champ de cancérisation et donc des lésions infracliniques. Une réaction inflammatoire érythémateuse est normale et attendue, elle signe en général l'efficacité du traitement. Parfois, le traitement peut être réalisé par une infirmière.

Deux spécialités sont également disponibles à base d'imiquimod : la crème d'imiquimod à 5 % appliquée 1x/j, 3 jours par semaine (lundi, mercredi et vendredi), pendant 4 semaines consécutives. L'imiquimod dosé 3,75 %, s'applique le soir, avant le coucher, sur la peau à traiter, pendant 2 semaines, puis, une deuxième période de traitement de 2 semaines est réalisée après une pause de 2 semaines. Il a démontré son efficacité *vs* placebo mais n'a pas été comparé directement à imiquimod dosé à 5 % en termes d'efficacité, de tolérance ou d'observance. C'est un traitement de seconde intention, après échec des autres traitements topiques.

3. Diclofenac gel

Les AINS jouent un rôle sur les COX impliquées dans l'angiogenèse, la prolifération cellulaire, l'apoptose et la production d'interféron gamma. Des essais contrôlés randomisés ont démontré une réponse complète d'environ 40 % des KA au prix d'effets secondaires chez quasiment 1/3 des patients [9]. Notons que les AINS, y compris en topiques, sont impliqués dans une hausse du risque

Le dossier – Actualités dans les kératoses actiniques

cardiovasculaire thrombo-embolique et des complications rénales et digestives à type d'ulcères ou de perforations. Devant une efficacité plus limitée au prix des toxicités non négligeable et d'une absence de remboursement, le diclofénac topique n'est pas un traitement de première intention. Le diclofénac gel 3 % est commercialisé avec une application 2 x/j pendant minimum de 4 semaines. Le taux de régression des anomalies histologiques sont aux alentours de 50 %. La disparition clinique complète des KA étaient aux alentours de 30 % à 1 mois.

4. Mébutate d'ingénol

La Commission européenne a décidé, sur recommandation du Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA), de suspendre, par mesure de précaution, l'AMM européenne devant un risque de cancer cutané dans la zone traitée par ce médicament. En effet, une forte incidence des cas de carcinome épidermoïde cutané avec le mébutate d'ingénol a été démontrée dans plusieurs études [10].

5. Tirbanibuline (en cours d'évaluation)

La tirbanubuline est un inhibiteur de la polymérisation des tubulines, un des constituants du cytosquelette *via* leur action sur la Scr kinase [11]. Sa forme topique à 1 % a récemment fait l'objet d'une étude de phase III pour le traitement des KA de la face et du scalp. Le traitement est utilisé sur une durée courte de 5 jours consécutifs et permet de traiter une surface de 25 cm². Ce schéma est intéressant pour améliorer l'observance et traiter des champs de cancérisation. Cet essai randomisé en double aveugle *vs* placebo rapporte une réponse complète chez 49 % des patients à 2 mois après traitement et 72 % de réponses partielles, *vs* respectivement 9 % et 18 % avec le placebo ($p < 0,001$) [12]. L'érythème et les desquamations d'intensité légère à modérée, dans les jours suivant le traitement, sont les deux principaux effets secondaires rapportés. Ils se sont résolus spontanément et aucun n'a entravé la poursuite du traitement. Un essai international de phase IV est en cours dans plusieurs centres européens ayant pour but d'évaluer la prévention des carcinomes épidermoïdes cutanés et la tolérance à long terme, en vue de l'obtention d'un remboursement.

Photothérapie dynamique (PDT)

1. PDT conventionnelle

La photothérapie dynamique est une option particulièrement intéressante pour les KA multiples, de sévérité légère à modérée (grade Olsen I ou II) [13] et siègent sur le visage et/ou le cuir chevelu, réalisant des "champs de cancérisation".

La notion de "champ de cancérisation" définit une région cutanée comprenant des KA confluentes et comportent un risque plus élevé de carcinomes épidermoïdes cutanés [14, 15]. L'effet thérapeutique de la PDT s'appuie sur une réaction photodynamique qui met en jeu trois acteurs : un agent photosensibilisant (Protoporphyrine IX) qui s'accumule préférentiellement dans les cellules dysplasiques grâce à son précurseur appliqué sous forme topique sur la peau (principe actif : acide aminolévulinique (ALA) ou acide méthylaminolevulinique (MAL)), une source lumineuse dont le spectre est adapté à celui de la protoporphirine IX et la présence d'oxygène dans les tissus. Cette réaction photodynamique conduit à la formation de principes réactifs de l'oxygène conduisant à la mort cellulaire par nécrose ou apoptose [16]. Cette technique permet de traiter une large surface cutanée avec une bonne efficacité et une tolérance correcte.

La problématique principale de la PDT conventionnelle (c-PDT), utilisant la lumière rouge délivrant une fluence de 37 J/cm² est la douleur. Les moyennes de score de douleur rapportées par les patients, utilisant l'échelle visuelle analogique, se situent entre 5 et 7 selon les études [17]. Cette problématique a été résolue ces dernières années par le développement de techniques de traitements à doses plus faibles, notamment la PDT en lumière du jour [18] et les sources lumineuses alternatives : PDT textile, PDT en lumière blanche [19, 20]. Enfin, il a été démontré que l'efficacité thérapeutique est obtenue à des doses de lumière moins importantes et une incubation plus courte du percusseur photosensibilisant, ce qui remet en cause les dogmes initiaux et amène de nouvelles possibilités de schémas thérapeutiques, plus courts et mieux tolérés [21, 22].

Un seul photosensibilisant est remboursé à l'heure actuelle en France : le MAL pour le traitement par c-PDT de KA du scalp et du visage, tel que réalisé largement en Europe. Afin d'augmenter l'efficacité du traitement, il est conseillé de réaliser une préparation cutanée préalable. Celle-ci peut être effectuée à l'aide d'un émollient kératolytique (urée à 20 %). Il est indispensable d'effectuer un curetage doux en trois directions avant d'appliquer le topique, à l'aide d'une curette arrondie pour retirer les hyperkératoses résiduelles. Un prétraitement peut également améliorer l'efficacité tel que par microaiguille à l'aide d'un Dermaroller, traitement au laser CO_2 fractionné non ablatif ou dermabrasion douce ("ponçage") au papier de verre [23]. Il convient de dépister à l'interrogatoire les antécédents allergiques, le produit étant contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au soja ou à la cacahuète, en raison de la présence d'huile d'arachide.

La PDT peut être réalisée par des infirmières qualifiées sous la supervision d'un médecin qui applique une fine couche (1 mm) de crème MAL sur la zone de traitement, suivie d'une couverture et d'un pansement occlusif (par exemple Tegaderm) et par un film opaque (un simple papier aluminium alimentaire est très pratique) pendant 3 heures. En

Le dossier – Actualités dans les kératoses actiniques

théorie, pour 25 cm^2 de surface de traitement, 2 g de crème MAL sont nécessaires (soit un tube). En règle générale, on préfère une application uniforme ciblant le "champs de cancérisation" afin de traiter les lésions infracliniques. La surface à traiter est ensuite éclairée par une diode électroluminescente (LED) : galderma avec une longueur d'onde de 635 ± 18 nm (fluence 37 J/cm^2 pendant 7,23 min) placée à 8 cm. Dans les 24 à 28 h suivant l'illumination, la surface traitée doit être protégée des UV pour limiter le risque de réaction photosensible.

La douleur est le principal effet secondaire. Elle se manifeste pendant l'illumination, atteint en général son pic à 4 minutes de traitement et se stabilise par la suite [17]. Le patient doit également être prévenu du risque d'érythème post-thérapeutique et d'une possible desquamation croûteuse dans les 7 à 10 jours suivant le traitement, pouvant entraîner une éviction sociale. À long terme, le résultat cosmétique est très satisfaisant.

2. PDT en lumière du jour

La PDT en lumière du jour (dl-PDT) a été développée ces dernières années, avec la publication de nombreuses données d'efficacité et surtout de tolérance [24]. En effet, celle-ci est aussi efficace que la PDT conventionnelle et presque indolore. Elle obéit à un principe simple, utiliser la lumière blanche du soleil comme source lumineuse, qui comporte l'ensemble du spectre d'absorption de la PpIX [25, 26]. Elle peut être réalisée au cabinet médical si celui-ci est équipé d'un espace dédié en extérieur et que les conditions météorologiques s'y prêtent, mais permet aussi un traitement à domicile selon la convenance du patient. Des applications mobiles ont été développées pour aider les patients et les médecins à réaliser ce traitement dans les meilleures conditions [27].

La dl-PDT, lorsqu'elle est réalisée à domicile, nécessite une implication et compréhension des patients qui doivent être capables de choisir le jour de traitement optimal, d'appliquer le produit photosensibilisant, seul ou à l'aide d'un proche, sur la surface cible à traiter. L'obtention d'une réponse thérapeutique nécessite en théorie une dose minimale de 8 J/cm^2, un objectif facilement atteint entre avril et septembre dans la majorité des latitudes européennes [26, 28]. En principe, un jour "optimal" de traitement doit être choisi : au cours d'une journée ensoleillé ou légèrement nuageuse avec une température entre 10 et 30 °C, absence de pluie, de neige ou de vents violents. Les patients ont la possibilité de s'abriter sous un arbre.

En pratique, elle consiste d'abord à appliquer un kératolytique pendant quelques jours, tel que décrit précédemment, de façon à rendre les lésions moins épaisses et favoriser l'absorption du topique et la pénétration de la lumière. Si le traitement est réalisé au cabinet médical, nous conseillons de compléter par un curetage doux, tel que décrit précédemment. Ensuite, une application d'un filtre solaire anti UV de nature chimique, pour filtrer les UV et non la lumière visible, sera réalisée dans l'heure précédent le traitement. 30 minutes après application du Metvixia, l'exposition dure 2 h 30, selon les modalités précédemment décrites. En pratique, la PpIX se dégrade de façon progressive et au fur et à mesure qu'elle est synthétisée, ce qui conduit à une réaction photodynamique plus "douce" et empêche la PpIX d'atteindre les fibres nerveuses du derme et rend le traitement nettement moins douloureux [29].

Des sources lumineuses alternatives sont commercialisées et font l'objet de quelques publications démontrant leurs efficacité et tolérance. Elles "miment" une PDT en lumière du jour et sont très pratiques pour traiter les patients quand les conditions ne sont pas optimales ou en cas de mauvaise observance prévisible [19, 20].

Traitements combinés

Les traitements combinés ou séquentiels des KA se rencontrent dans la pratique quotidienne du dermatologue. Cependant, l'association de traitements de champs de cancérisation a une efficacité moins évidente que le traitement de champs, associé à un traitement ciblé des lésions [30]. Les données disponibles dans la littérature suggèrent qu'une association entre PDT et traitement topique (5-FU topique à 5 % ou imiquimod topique 5 %) améliore la réponse au traitement (en termes de clairance complète des KA) par rapport à la PDT seule (RR : 1,63 ; IC95 % : 1,15-2,33). Cette méta-analyse confirme également la supériorité nette de la PDT associée à un prétraitement par laser fractionné (Erbium : YAG ou CO2), curettage ou microaiguilles [30, 31]. Cependant, ces essais sont hétérogènes et comportent plusieurs biais. En conclusion, ces approches combinées ou séquentielles sont intéressantes chez des patients multitraités et/ou qui souffrent de KA résistantes à plusieurs lignes de traitements ou hyperkératosiques.

Traitement *per os* préventif

1. Niacine

Dans un essai de phase III, en double aveugle, randomisé et contrôlé sur des patients ayant eu au moins deux cancers de la peau, autres que le mélanome, au cours des 5 dernières années, 500 mg de nicotinamide 2 x/j ou un placebo pendant 12 mois, le taux de nouveaux cancers de la peau, autres que le mélanome, était significativement inférieur de 23 % dans le groupe nicotinamide par rapport au groupe placebo (carcinomes basocellulaires -20 % et carcinomes spinocellulaires -30 %, KA -13 % à 12 mois) [32]. Ce traitement n'est pas remboursé et coûte de 20 à 30 € par mois. Notons que les résultats n'ont pas été confirmés chez les immunodéprimés transplantés d'organes solides dans une étude plus récente [33].

2. Acitrétine

Les rétinoïdes ont une action sur la différenciation des kératinocytes dans l'épiderme et empêchent l'expression de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-6, le MRP-8 et l'IFN-γ. Son utilisation est bien connue des dermatologues dans le psoriasis ou l'eczéma chronique des mains. Deux études rétrospectives suggèrent que 10 à 30 mg d'acitrétine ont des effets bénéfiques sur le nombre et l'épaisseur des lésions de la KA, ainsi que sur le nombre de nouveaux cancers de la peau chez les patients transplantés d'organes solides [34, 35], avec une tolérance acceptable mais au prix d'une surveillance plasmatique et d'un coût (non remboursé dans cette indication) [1]. À notre connaissance, aucune donnée robuste n'a été publiée chez l'immunocompétent.

Focus sur le traitement des KA des immunodéprimés

Les greffés d'organes solides font face aux nombreuses complications des traitements immunosuppresseurs. Les lésions précancéreuses et cancers cutanés représentent l'une des complications majeures chez cette population (5 % de la mortalité). À titre d'exemple, selon les séries, ces patients ont une incidence multipliée par 65 à 250 fois par rapport à la population générale [36]. Ce risque spécifique est majoré, outre les facteurs de risque habituels, par la nature et la durée de l'immunosuppression. Ainsi, la prévalence des KA est de 38 % à 5 ans de transplantation et, en moyenne, un carcinome épidermoïde cutané survient dans les 9 premières années de mise sous traitement antirejet [37]. Enfin, ces patients ont un risque accru de récidive locale, de métastases de carcinome épidermoïde et de mortalité élevée.

Peu d'essais cliniques randomisés sont consacrés au traitement des KA chez les transplantés d'organes. Le traitement le plus documenté dans cette population est la c-PDT, dont l'efficacité est légèrement inférieure que celle chez l'immunocompétent. Une étude publiée compare une séance de c-PDT pour le traitement des KA chez des patients immunocompétents *vs* immunodéprimés. Un taux de réponse similaire a été observé à 4, 8 et 12 semaines après le traitement avec une différence significative en faveur du groupe de patients immunocompétents [38]. Un autre essai monocentrique en comparaison intra individuelle, publiée plus récemment, compare la c-PDT à l'imiquimod chez 33 patients transplantés. Une réponse complète des KA a été observée pour 78 % des lésions dans le bras PDT *vs* 61 % dans le bras imiquimod ($p < 0,01$) [39]. Une revue systématique de la littérature conclut à une efficacité de la PDT supérieure en termes de taux réponse complète des KA (40 à 76,4 %) *vs* l'imiquimod (27,5-62,1 %). Peu de donnés sont disponibles pour conclure quant au 5-FU topique dans cette population [31]. La PDT fait l'objet de recommandations publiées par un groupe de travail qui propose, en association aux mesures de prévention habituelles (photoprotection et adaptation du schéma d'antirejet en concertation avec le néphrologue référent), l'utilisation d'un schéma de traitement renforcé, à raison de deux séances à 1 semaine d'intervalle puis de deux séances de consolidation à 3 et 9 mois puis d'un contrôle clinique à 12 mois [40].

BIBLIOGRAPHIE

1. Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol*, 2000;42:23-24.
2. Lai M, Pampena R, Mirra M *et al.* Characteristics and management of skin cancers in very elderly patients: A real-world challenge for clinicians. *Exp Dermatol*, 2022;31:1554-1562.
3. Thai K-E, Fergin P, Freeman M *et al.* A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol*, 2004; 43:687-692.
4. Zane C, Facchinetti E, Rossi MT *et al.* Cryotherapy is preferable to ablative CO_2 laser for the treatment of isolated actinic keratoses of the face and scalp: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol*, 2014;170:1114-1121.
5. Jansen MHE, Kessels JPHM, Nelemans PJ *et al.* Randomized trial of four treatment approaches for actinic keratosis. *New Eng J Med*, 2019;380:935-946.
6. Dohil MA. Efficacy, Safety, and Tolerability of 4% 5-Fluorouracil Cream in a Novel Patented Aqueous Cream Containing Peanut Oil Once Daily Compared With 5% 5-Fluorouracil Cream Twice Daily: Meeting the Challenge in the Treatment of Actinic Keratosis. *J Drugs Dermatol*, 2016; 15: 1218-1224.
7. Jorizzo J, Dinehart S, Matheson R *et al.* Vehicle-controlled, double-blind, randomized study of imiquimod 5% cream applied 3 days per week in one or two courses of treatment for actinic keratoses on the head. *J Am Acad Dermatol*, 2007;57:265-268.
8. Alomar A, Bichel J, McRae S. Vehicle-controlled, randomized, double-blind study to assess safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily 3 days per week in one or two courses of treatment of actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol*, 2007;157:133-141.
9. Pflugfelder A, Welter A-K, Leiter U *et al.* Open label randomized study comparing 3 months vs. 6 months treatment of actinic keratoses with 3% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid gel: a trial of the German Dermatologic Cooperative Oncology Group. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012; 26:48-53.
10. Jedlowski PM. Ingenol Mebutate Is Associated With Increased Reporting Odds for Squamous Cell Carcinoma in Actinic Keratosis Patients, a Pharmacovigilance Study of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *J Cutan Med Surg*, 2023;27: 39-43.
11. Dlott AH, Di Pasqua AJ, Spencer SA. Tirbanibulin: Topical Treatment for Actinic Keratosis. *Clin Drug Investig*, 2021;41:751-755.
12. Blauvelt A, Kempers S, Lain E *et al.* Phase 3 Trials of Tirbanibulin Ointment for Actinic Keratosis. *N Engl J Med*, 2021;384:512-520.
13. Schmitz L, Kahl P, Majores M *et al.* Actinic keratosis: correlation between clinical and histological classification systems. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016;30:1303-1307.

Le dossier – Actualités dans les kératoses actiniques

14. Schmitz L, Gambichler T, Gupta G *et al.* Actinic keratosis area and severity index (AKASI) is associated with the incidence of squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol,* 2018;32:752-756.
15. Figueras Nart I, Cerio R, Dirschka T *et al.* Defining the actinic keratosis field: a literature review and discussion. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:544-563.
16. Pihl C, Lerche CM, Andersen F *et al.* Improving the efficacy of photodynamic therapy for actinic keratosis: A comprehensive review of pharmacological pretreatment strategies. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2023;43:103703.
17. Morton CA, Szeimies R-M, Basset-Seguin N *et al.* European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy 2019 Part 1: treatment delivery and established indications - actinic keratoses, Bowen's disease and basal cell carcinomas. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:2225-2238.
18. Morton CA, Wulf HC, Szeimies RM *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*, 2015; 29:1718-1723.
19. Maire C, Vignion-Dewalle AS, Cartier H *et al.* Artificial white light photodynamic therapy for actinic keratosis: a study of 38 patients in private office practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020; 34:e165-167.
20. Mordon S, Vignion-Dewalle AS, Abi-Rached H *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*, 2020;182:76-84.
21. Wulf HC, Heerfordt IM, Philipsen PA. How Much Protoporphyrin IX Must Be Activated to Obtain Full Efficacy of Methyl Aminolevulinate Photodynamic Therapy? Implication for Treatment Modifications. *Pharmaceuticals* (Basel), 2021;14:333.
22. Wiegell SR, Skiveren J, Philipsen PA *et al.* Pain during photodynamic therapy is associated with protoporphyrin IX fluorescence and fluence rate. *Br J Dermatol*, 2008;158:727-733.
23. Farber EM, Schmidt OEL, Weber WE. Kaposi's sarcoma simulating stasis ulcers of the legs; a report of two cases. *Stanford Med Bull*, 1949;7:78-81.
24. Wiegell SR, Fabricius S, Gniadecka M *et al.* Daylight-mediated photodynamic therapy of moderate to thick actinic keratoses of the face and scalp: a randomized multicentre study. *Br J Dermatol*, 2012;166:1327-1332.
25. 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.
26. Wiegell SR, Fabricius S, Heydenreich J *et al.* Weather conditions and daylight-mediated photodynamic therapy: protoporphyrin IX-weighted daylight doses measured in six geographical locations. *Br J Dermatol*, 2013;168:186-191.
27. McLellan LJ, Morelli M, Simeone E *et al.* SmartPDT®: Smartphone enabled real-time dosimetry *via* satellite observation for daylight photodynamic therapy. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2020; 31:101914.
28. Cordey H, Valentine R, Lesar A *et al.* Daylight photodynamic therapy in Scotland. *Scott Med J*, 2017; 62:48-53.
29. Wiegell SR, Wulf HC, Szeimies R-M *et al.* Daylight photodynamic therapy for actinic keratosis: an international consensus: International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012; 26:673-679.
30. Steeb T, Wessely A, Leiter U *et al.* The more the better? An appraisal of combination therapies for actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:727-732.
31. Heppt MV, Steeb T, Niesert AC *et al.* Local interventions for actinic keratosis in organ transplant recipients: a systematic review. *Br J Dermatol*, 2019;180:43-50.
32. Chen AC, Martin AJ, Choy B *et al.* A Phase 3 Randomized Trial of Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention. *N Engl J Med*, 2015; 373:1618-1626.
33. Allen NC, Martin AJ, Snaidr VA *et al.* Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention in Transplant Recipients. *New England J Med*, 2023; 388:804-812.
34. Solomon-Cohen E, Reiss-Huss S, Hodak E *et al.* Low-dose acitretin for secondary prevention of keratinocyte carcinomas in solid-organ transplant recipients. *Dermatology*, 2022;238: 161-166.
35. Allnutt KJ, Vogrin S, Li J *et al.* A long-term cohort study of acitretin for prevention of keratinocyte carcinoma in solid organ transplant recipients. A*ustralasian J Dermatol*, 2022;63:e121-126.
36. Jensen AO, Svaerke C, Farkas D *et al.* Skin cancer risk among solid organ recipients: a nationwide cohort study in Denmark. *Acta Derm Venereol*, 2010; 90:474-479.
37. Webb MC, Compton F, Andrews PA, Koffman CG. Skin tumours post-transplantation: A retrospective analysis of 28 years' experience at a single centre. *Transplant Proc*, 1997; 29:828-830.
38. Dragieva G, Hafner J, Dummer R *et al.* Topical photodynamic therapy in the treatment of actinic keratoses and Bowen's disease in transplant recipients. *Transplantation*, 2004;77:115-121.
39. Togsverd-Bo K, Halldin C, Sandberg C *et al.* Photodynamic therapy is more effective than imiquimod for actinic keratosis in organ transplant recipients: a randomized intraindividual controlled trial. *Br J Dermatol,* 2018; 178:903-909.
40. Basset-Seguin N, Baumann Conzett K, Gerritsen MJP *et al.* Photodynamic therapy for actinic keratosis in organ transplant patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol,* 2013; 27:57-66.

Dr Laurent mortier a déclaré les liens d'intérêts suivants : consultant pour Almiral.