

Skin Therapy Letter[®]

Volume 5 • Numéro 1 • Mai-Juin 2010

Évidence clinique. Conseils pratiques.

Rédacteur en chef: Dr Stuart Maddin

Dr Stuart Maddin, MD, FRCPC

RÉDACTEUR EN CHEF

Le Dr Stuart Maddin, président de Skin Care Guide, est un des dermatologues le plus connu et le plus respecté d'Amérique du Nord. Il est aussi l'auteur de nombreux articles publiés dans des revues de dermatologie, de monographies et de manuels. En plus d'être un médecin consultant auprès d'un certain nombre de compagnies pharmaceutiques et biotechnologiques, il est directeur du centre des essais cliniques au Département de dermatologie de l'Université de Colombie-Britannique. Dr Maddin a également agi en tant que conseiller auprès d'administrations et services gouvernementaux chargés de l'application des règlements sur les médicaments comme la Direction générale de la protection de la santé (Ottawa), le Comité de liaison de la AAD-FDA et l'OMS (Genève). Fondateur des Symposiums de mise à jour en dermatologie (ils ont déjà 26 ans), il est l'ancien président de l'Association canadienne de dermatologie et a été secrétaire général du Comité international de dermatologie pour la Ligue internationale des sociétés de dermatologie.

**Alex H.Y. Cho, RPh, BScPharm**

CONSEILLER PHARMACIEN

Alex est diplômé de la faculté des sciences pharmaceutiques de la University of British Columbia. Le vif intérêt qu'Alex porte à la dermatologie a été favorisé par son ancien rôle fondamental en tant que pharmacien en chef à la VGH Skin Care Center Pharmacy située à Vancouver, Colombie-Britannique. Récemment, Alex a accepté le rôle de pharmacien hospitalier au Pamela Youde Nethersole Eastern Hospital à Hong Kong où ses principales responsabilités comprennent la préparation de médicaments pour les malades hospitalisés et les malades de consultation externe dans divers départements dont l'urgence, les unités pour les patients qui quittent l'hôpital et autres cliniques spécialisées.



Mise à jour sur la gestion de l'eczéma chronique des mains

D.R. Thomas, MD, FRCPC¹ et C.E. Malcolm, MD, CCFP²

¹Département de dermatologie et science cutanée, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver, Colombie-Britannique, Canada

²Division de dermatologie, Université de Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Introduction

L'eczéma des mains est un désordre cutané courant qui affecte les individus de tout âge. L'eczéma des mains, d'une façon générale, fait référence à n'importe quel genre d'inflammation qui touche la peau des mains, caractérisée par une combinaison de plusieurs signes : une rougeur, des démangeaisons, la desquamation et les fissures. Des facteurs de risque à la fois génétiques et environnementaux jouent un rôle important dans son étiologie. L'eczéma des mains est bien connu pour son caractère récalcitrant. De façon typique, il devient chronique et récurrent, son intensité s'aggrave et il peut finir par résister aux traitements conventionnels. Cependant de récents progrès, particulièrement pour la forme chronique et sévère de la maladie, ont élargi le paysage thérapeutique. Une compréhension approfondie de la pathogenèse, de l'héritabilité, du diagnostic, des options thérapeutiques et des facteurs liés au patient aidera à améliorer la gestion de courte et de longue durée ainsi que les résultats du traitement. Dans cette étude, les termes eczéma et dermatite sont utilisés de manière interchangeable et réfèrent à la même condition.

Prévalence et pronostic

La majorité des adultes qui sont atteints de la dermatite, ont les mains touchées.

- On estime que 7 à 12 % de la population générale est affectée par l'eczéma des mains¹.
 - Chez environ 5 à 7 % des patients qui souffrent d'un eczéma des mains, la maladie est chronique et sévère, et 2 à 4 % sont réfractaires au traitement topique².
- La prévalence est considérablement plus élevée dans certains métiers comme, par exemple, les hommes et les femmes de ménage, les coiffeurs, les professionnels des soins de la santé et les travailleurs des industries agricole, alimentaire, mécanique, métallurgique ou de l'imprimerie.
- L'eczéma des mains se rencontre aussi deux fois plus souvent chez les femmes que chez les hommes³.
- Parmi les facteurs du pronostic le plus fortement négatif, il faut inclure l'étendue des lésions, l'histoire de la dermatite dans l'enfance et le déclenchement de la maladie avant l'âge de 20 ans⁴.

Causes et facteurs de risque

- L'étiologie de l'eczéma des mains comporte des facteurs exogènes et endogènes. Cette multiplicité rend l'identification de tous les éléments en cause très difficile.
- L'eczéma des mains progresse couramment vers la chronicité même s'il y a éviction du facteur déclenchant initial².
- Histoire personnelle ou familiale de l'atopie (asthme, rhinite allergique, dermatite atopique).
- L'eczéma des mains peut être causé ou aggravé par une exposition professionnelle qui amène à travailler dans des conditions humides ou mouillées, à se laver fréquemment les mains ou à faire usage de substances irritantes.
 - La gravité de l'eczéma des mains professionnel entraîne des congés de maladie prolongés et un risque accru de perdre son emploi⁵.

Variantes courantes de l'eczéma des mains

Une étude épidémiologique de l'eczéma des mains a observé que ses formes classifiées les plus courantes sont : les dermatoses de contact irritant (35 %), de contact allergique (19%) et les dermatoses atopiques (22 %). 15 % des patients ont un eczéma non classé⁶.

Dermatite de contact irritant

- La dermatite de contact irritant est causée par une exposition répétée ou prolongée à des sensibilisants, ce qui inhibe la réparation de la barrière épidermique.
- Les substances qui peuvent provoquer des réactions : l'eau, les savons, les détergents, les produits nettoyants pour les mains, les solvants, les dégraissants, les lubrifiants, les huiles, les liquides de refroidissement, les produits alimentaires, la poussière de fibre de verre, les métaux, les plastiques et les résines ainsi que les traumatismes mécaniques.
- Les symptômes sont généralement symétriques et touchent le bout postérieur des doigts ou les espaces entre les doigts.

Dermatite de contact allergique

- Il peut être difficile de poser un diagnostic clair entre la dermatite de contact irritant et la dermatite de contact allergique.
- La réactivité survient quand des individus déjà sensibilisés sont

réexposés à l'antigène.

- Les allergènes courants comprennent le nickel, les parfums et les agents de conservation.
- Les allergènes d'origine professionnelle comprennent les agents antibactériens, les sels métalliques comme, par exemple, le chromate, le nickel, les colorants organiques, les plantes, les résines de plastique et les additifs de caoutchouc.
- La peau postérieure est la plus souvent touchée particulièrement sur les doigts.

Dermatite atopique

- La dermatite atopique constitue un facteur de risque pour l'eczéma des mains chez les adultes.
- La dermatite atopique touche fréquemment les mains et/ou les paupières. Les autres régions du corps couramment affectées incluent la face postérieure des mains, le bout des doigts et la face antérieure des poignets.
 - Les lésions cutanées aiguës apparaissent sous forme de papules érythémateuses avec excoriations, vésicules, et suintement. Des démangeaisons intenses sont fréquentes.
 - La phase chronique est caractérisée par une hyperkératose (peau épaissie), une lichénification et des papules fibreuses.

Traitement

En dépit de sa prévalence et du fardeau considérable que cause cette maladie, il existe très peu d'essais contrôlés randomisés bien conçus qui évaluent les thérapies pour l'eczéma chronique des mains. Il s'ensuit que la plupart des recommandations thérapeutiques sont basées sur l'expérience personnelle du médecin et le nombre limité de petites études disponibles. Le sondage EDEN par van Coevorden et ses collaborateurs a évalué les études sur l'eczéma des mains faites entre 1977 et 2003 et a confirmé le manque d'essais contrôlés randomisés et la piètre méthodologie et qualité de notification de la majorité d'entre eux⁷. Par conséquent, cette pénurie d'informations s'appuyant sur l'évidence ne réussit pas à guider adéquatement le processus de décision thérapeutique. L'absence de clarté est encore plus évidente pour l'eczéma chronique des mains où les options thérapeutiques sont plus limitées⁸.

Agents topiques

Les traitements topiques peuvent être poursuivis en association ou avec les thérapies systémiques ou lumineuses.

Émoullients

- L'usage rigide des émoullients contribue à la réparation de la barrière cutanée.
- Une hydratation adéquate peut soutenir le traitement pharmacologique en réduisant le besoin de corticostéroïdes ou d'immunomodulateurs topiques et en atténuant les effets indésirables de la thérapie médicamenteuse.

Corticostéroïdes

- Les stéroïdes topiques servent à réduire l'inflammation et constituent la pierre angulaire de la thérapie.
- Les pommades sont généralement plus efficaces et comportent moins d'agents de conservation et d'additifs que les crèmes.
- La couche cornée épaisse, comme aux paumes des mains, entre les doigts et autour des ongles, exige souvent des préparations à dose plus forte telles que la pommade de propionate de clobétasol à 0,05 % une à deux fois par jour pendant quelques semaines puis deux à trois fois par semaine au besoin.
- Les stéroïdes topiques devraient être utilisés sur les régions du corps affectées deux fois par jour jusqu'à amélioration visible, puis la posologie peut être diminuée progressivement pour déboucher sur un usage intermittent pour un traitement d'entretien.
- Une faible réponse au traitement peut être le signe d'une allergie aux corticostéroïdes.
- Des réactions croisées entre groupes de corticostéroïdes et des

flambées avec les stéroïdes systémiques peuvent compliquer la thérapie.

- Leur usage, particulièrement à long terme, comporte des limitations dont la tachyphylaxie, l'atrophie cutanée, et des effets systémiques indésirables.

Inhibiteurs de la calcineurine topiques

- Les inhibiteurs de la calcineurine topiques sont des immunomodulateurs non stéroïdiens qui exercent des effets anti-inflammatoires.
- Le pimécrolimus et le tacrolimus sont utiles quand les agents conventionnels n'agissent pas ou ne conviennent pas.
- Les activités pharmacocinétiques des inhibiteurs de la calcineurine topiques comprennent l'absorption cutanée mais ne traversent pas dans la circulation sanguine.
- Leur délai d'action est plus lent que celui des corticostéroïdes.
- Les effets indésirables courants des inhibiteurs de la calcineurine topiques comportent des démangeaisons légères et transitoires, et une brûlure lors de l'application.

Acide salicylique et goudron de houille

- Ces agents sont parfois prescrits pour les régions du corps hyperkératotiques pour aider à adoucir la peau, en réduire l'épaisseur et améliorer la pénétration des médicaments.
- L'acide salicylique peut causer une irritation.
- Les goudrons ont une odeur désagréable et peuvent causer irritation et coloration. On s'inquiète aussi de leur action carcinogène potentielle.

Agents systémiques

Antihistaminiques

- Les antihistaminiques sédatifs (par exemple, hydroxyzine ou diphenhydramine) peuvent être d'utiles appoints pris au coucher pour les démangeaisons réfractaires, particulièrement pendant les flambées.

Antibiotiques

- Les antibiotiques oraux/topiques sont utilisés pour traiter les lésions infectées.
- La plupart des infections sont causées par une colonisation au *Staphylococcus aureus*. La céphalexine est couramment prescrite à la dose de 500 mg 4 fois par jour pendant sept jours.

Corticostéroïdes oraux

- Les corticostéroïdes oraux sont efficaces en cure de courte durée pour le traitement des flambées aiguës ou étendues.
- La prednisone peut être prescrite initialement à 0,5 à 1 mg/kg ou 20 à 40 mg puis être diminuée progressivement sur plusieurs semaines. Les patients doivent recevoir de l'information sur les effets indésirables (par exemple, nécrose avasculaire de la hanche) et les précautions à prendre, au moment de la dispensation du médicament.
- Son usage prolongé est rarement judicieux à cause des effets secondaires indésirables et potentiellement dangereux.

Agents immunosuppresseurs pour l'eczéma sévère des mains

- L'azathioprine peut être utilisée dans l'eczéma des mains, la dishydrrose et le psoriasis.

- Ses effets indésirables comprennent des enzymes hépatiques élevées, une leucopénie, des infections et la photosensibilité.
- Son usage prolongé peut avoir, rarement, comme effets indésirables un épithélioma spinocellulaire de la peau et un lymphome non hogkinien.
- La cyclosporine freine les réponses d'inflammation.
- Son usage prolongé peut entraîner de graves effets indésirables dont le délabrement d'organes.
- Le méthotrexate a un effet immunomodulateur et il est généralement pris à la dose de 7,5 à 20 mg par semaine.
- Ses effets secondaires comprennent des nausées, des vomissements, des diarrhées, la fibrose et la cirrhose du foie, la fibrose pulmonaire et la pancytopenie ainsi que d'autres graves conséquences indésirables suite à un usage prolongé.
- L'acide folique est généralement prescrit en même temps car il peut réduire les effets indésirables liés à l'usage du méthotrexate.
- Au cours d'un traitement au méthotrexate, l'abstention d'alcool est essentielle pour prévenir l'atteinte hépatique.
- Le mycophénolate mofétil peut être utilisé chez les patients qui ne répondent pas ou répondent mal aux autres thérapies pour l'eczéma des mains.
- On craint les pouvoirs tératogène et carcinogène à long terme du mycophénolate mofétil.

Photothérapie (thérapie lumineuse)

Pour l'eczéma sévère des mains ou résistant au traitement, les rayons ultraviolets B à spectre étroit, ou la thérapie PUVA avec du sporalène oral ou en bain avec rayons ultraviolets A à ondes longues sont utiles par leur effet immunosuppresseur local.

- L'usage prolongé des thérapies aux rayons ultraviolets peut causer des lésions cutanées et augmenter les risques de cancer.
- Les patients peuvent trouver peu pratique le temps qu'exigent ces thérapies.
- L'accès à une photothérapie donnée en clinique peut être limité.

Progrès thérapeutiques pour l'eczéma chronique des mains

Une des quelques études contrôlées adéquatement et qui représente l'essai le plus important jusqu'à ce jour, a exploré l'usage oral de l'alitrétinoïne dans l'eczéma sévère des mains réfractaire aux soins conventionnels¹. Cette investigation fournit des données absolument nécessaires basées sur l'évidence et démontre le potentiel thérapeutique de cet agent non immunosuppresseur.

L'alitrétinoïne (acide rétinoïque cis-9) est un nouveau rétinoïde oral qui a reçu une approbation réglementaire au Canada en novembre 2009. C'est le seul agent systémique qui est indiqué pour le traitement des adultes ayant un eczéma sévère des mains ne répondant pas aux stéroïdes topiques puissants.

- Deux essais randomisés, en double insu, contre placebo, multicentriques, portant sur plus de 1300 patients traités avec l'alitrétinoïne, ont démontré des améliorations cliniques importantes dans l'eczéma chronique des mains d'intensité modérée à sévère^{1,9}.
- Une étude qui évaluait son usage une fois par jour pendant 12 semaines a révélé une amélioration proportionnelle à la dose administrée chez 53 % des patients souffrant d'eczéma chronique des mains, ceux-ci présentant jusqu'à 70 % de réduction moyenne des signes et des symptômes de la maladie⁹.
- Une deuxième étude se penchant sur son usage une fois par jour pendant jusqu'à 24 semaines a rapporté que 48 % des patients

traités avec l'alitrétinoïne ont obtenu des mains saines ou quasiment saines avec jusqu'à 75 % de réduction moyenne des signes et symptômes de la maladie, contre 17 % pour le groupe recevant le placebo. Après l'arrêt de la thérapie, le temps moyen de rechute a été de 5,5 à 6,2 mois¹.

- L'alitrétinoïne fut bien toléré. Les effets indésirables furent proportionnels à la dose administrée et comprenaient des céphalées, des bouffées vasomotrices, des événements mucocutanés (comme par exemple, la sécheresse de la peau, des lèvres et des yeux), une hyperlipidémie et une diminution des taux de thyroxine libre et de la thyrotrophine.
- Pour la plupart des patients, la dose de départ recommandée est de 30 mg pour jusqu'à 24 semaines, dépendamment de la réponse¹⁰. Une dose de départ plus faible de 10 mg par jour peut être essayée sur les patients qui présentent des effets indésirables non tolérables à la dose plus forte¹¹.
- L'alitrétinoïne est un rétinoïde endogène dont les concentrations reviennent à la normale 1 à 3 jours après l'arrêt du traitement. Il s'élimine rapidement et ne s'accumule pas dans le corps¹¹.
- Comme tous les rétinoïdes systémiques, l'alitrétinoïne est tératogène et exige une surveillance étroite lorsqu'il est utilisé pour les femmes en âge de procréer. Juste avant, pendant et un mois après la thérapie, un test de grossesse et l'usage de moyens contraceptifs acceptables sont nécessaires.

Conseils de soins personnels aux patients

Une partie essentielle de la gestion de l'eczéma des mains est de réparer la fonction normale de la barrière cutanée par une hydratation régulière avec des émoullissants, à la fois pendant et entre les flambées. Les modifications du style de vie et les soins personnels du patient sont des éléments critiques d'une gestion continue réussie, et pour minimiser les effets indésirables sur la qualité de vie.

- Utiliser des nettoyants doux plutôt que des savons décapants ou parfumés.
- Faire un usage rigoureux d'hydratants neutres (vaseline).
- Éviter les produits contenant des parfums et des agents de conservation.
- Se laver avec de l'eau chaude et limiter la durée du bain.
- Si les facteurs déclenchants sont connus, leur évitement est au cœur de la stratégie pour la gestion de l'eczéma des mains.
- Pour protéger les mains d'une surexposition à l'eau, aux préparations nettoyantes et aux aéroallergènes, il faut porter des gants. Utiliser des gants de coton sous les gants en latex/caoutchouc pour absorber la transpiration.
- Utiliser des crèmes protectrices et porter les gants pour diminuer l'exposition aux antigènes et la gravité des réactions cutanées.
- Se gratter peut causer la formation de fissures qui laisseront les bactéries pénétrer dans l'épiderme abîmé et y produire une infection.
- Parmi les stratégies antiprurigineuses, il y a l'application d'une compresse froide sur la région affectée, le maintien des ongles courts et l'usage de produits en vente libre contenant de l'hydrocortisone.
- Éviter le contact de la peau avec les fruits, les légumes et les viandes crues.
- Si possible, porter des gants en vinyle pour se laver les cheveux.
- Enlever ses bagues avant de faire un travail mouillé ou de se laver les mains, car celles-ci peuvent retenir l'humidité et les irritants.
- Les efforts que l'on fait pour réduire le stress sont bénéfiques pour contrôler l'eczéma des mains. Le stress psychologique peut entraîner des modifications immunologiques qui peuvent aggraver l'eczéma des mains.
- Les patients qui interagissent avec des organisations nationales ou des réseaux sociaux sur le Web peuvent bénéficier d'une éducation et d'un soutien social.

Conclusion

La formulation d'une stratégie de traitement efficace dépendra de nombreux facteurs dont les trouvailles des investigations diagnostiques, l'étendue et la gravité de l'eczéma des mains, l'histoire du traitement, l'âge et les préférences du patient. En plus de réaliser des améliorations tangibles, l'approche thérapeutique adoptée doit aussi minimiser la diminution de la qualité de vie à la suite de la perturbation du sommeil, l'inconfort, l'incapacité, et une conscience exacerbée qui peut déboucher sur des conduites d'évitement social. Par conséquent, un diagnostic précoce et des soins médicaux et d'appoint continus sont cruciaux pour le contrôle de la chronicité et de la gravité de la maladie.

Le besoin non comblé d'agents pharmacologiques efficaces dans la gestion à long terme de l'eczéma chronique sévère des mains est à signaler. Les options de traitement actuelles sont assombries par des effets indésirables et incapables d'induire des périodes prolongées de rémission. Cependant, l'introduction récente de l'alitrétinoïne a élargi les options thérapeutiques et amélioré les perspectives des patients qui ne répondent pas aux thérapies conventionnelles. Dans le cadre des soins aux patients, les pharmaciens jouent un rôle complet en conseillant sur les médicaments d'appoint en vente libre, les effets indésirables des médicaments, leur bon usage, et en offrant des conseils de gestion quotidienne. De tels efforts déployés pour éduquer le patient et lui communiquer des conseils pratiques vont renforcer à la fois la logique et les buts des thérapies prescrites, ce qui peut aider à optimiser les résultats du traitement.

Références

1. Ruzicka T. et coll., *Br J Dermatol* 158(4) : 808-817 (avril 2008).
2. Diegen et coll., *Contact Dermatitis* 47 : 203-210 (2007).
3. Meding B. et coll., *Acta Derm Venereol* 69(3) : 227-233 (1989).
4. Meding B. et coll., *J Invest Dermatol* 124(5) : 893-897 (mai 2005).
5. Cvetkovski R.S. et coll., *Br J Dermatol* 152(1) : 93-98 (janvier 2005).
6. Meding B., *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh) 153 : 1-43 (1990).
7. van Coevorden A.M. et coll., *Br J Dermatol* 151(2) : 446-451 (août 2004).
8. Robertson L., *Skin Therapy Lett* 14(3) : 1-5 (mars 2009).
9. Ruzicka T. et coll., *Arch Dermatol* 140(12) : 1453-1459 (décembre 2004).
10. Santé Canada. Avis de décision portant sur Toctino, le 13 novembre 2009. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/phase1-decision/drug-med/nd_ad_2009_toctino_119010-fra.php. Accédé le 25 mars 2010.
11. The electronic Medicines Compendium (eMC) on alitretinoïn (Toctino®). Disponible à : <http://emc.medicines.org.uk/medicine/21177/SPC/Toctino+10mg+and+30mg+soft+capsules/>. Accédé le 25 mars 2010.

Mise à jour de la gestion des kératoses actiniques

I. Shoimer, BSc; N. Rosen, MD; C. Muhn, MD
 Département de dermatologie, Université McMaster, Hamilton, Ontario, Canada

Introduction

Les kératoses actiniques (KA) ou kératoses solaires sont des lésions de la peau précancéreuses qui apparaissent principalement sur les parties du corps exposées au soleil. Elles sont l'une des plus courantes affections de la peau observées par les dermatologues, n'étant dépassées que par l'acné vulgaire et la dermatite¹. Les kératoses actiniques sont des lésions cliniquement pertinentes car elles ont le potentiel d'évoluer vers un épithélioma à cellules squameuses (ESC)². De plus, elles constituent un facteur de risque pour le développement ultérieur d'un mélanome ou des autres cancers de la peau. Il existe de nombreux traitements pour traiter les kératoses actiniques et ils comprennent les options que l'on catégorise d'une façon générale parmi les thérapies de destruction locale, de champ topiques et de champ procédurales. L'introduction récente de l'imiquimod 3,75 % approuvé pour le traitement des kératoses actiniques sur le visage et le cuir chevelu, élargit l'arsenal thérapeutique.

Prévalence et facteurs de risque

- Dans l'hémisphère nord, on estime qu'entre 11 à 25 % des adultes ont au moins une kératose actinique³.
- Ces lésions se voient le plus souvent chez la population plus âgée à la peau claire ou chez les individus aux phototypes I-III de la classification de Fitzpatrick.
- Les facteurs de risque les plus importants sont une exposition cumulative aux rayons ultraviolets et l'âge.
- Les individus dont le système immunitaire est affaibli ou ceux qui ont certains syndromes génétiques comme, par exemple, le xeroderma pigmentosum et l'albinisme sont à risque plus élevé.

Pathogénèse

- Les rayons UV sont impliqués dans la pathogénèse des kératoses actiniques car ils provoquent des mutations dans l'ADN cellulaire de la peau ce qui peut affecter les gènes de la prolifération cellulaire (par exemple, p53 et ras) ou un évitement de l'apoptose².
- La perturbation d'un de ces gènes peut conduire à la formation de kératinocytes atypiques dans la couche basale et le développement d'une kératose actinique. Tous ces changements histopathologiques se limitent à l'épiderme.
- Une absence d'exposition supplémentaire aux rayons UV peut entraîner une résolution grâce à des mécanismes de réparation inhérents. Par contre, des expositions additionnelles peuvent causer d'autres mutations qui déboucheront sur le développement d'un épithéliome épidermoïde invasif.

Caractéristiques diagnostiques

- Les kératoses actiniques se présentent de façon typique comme des petites (1 à 3 mm) papules érythémateuses et squameuses avec une texture hyperkératotique.
- On les identifie mieux par la palpation que par l'examen visuel seulement.
- Les kératoses actiniques se retrouvent de façon typique sur les parties du corps exposées au soleil, sur le visage, le cuir chevelu chauve, les oreilles, le cou, la poitrine, le dos des avant-bras et des mains. Les parties environnantes peuvent révéler une élastose solaire (par exemple, télangiectasie, hyperpigmentation couperosée et décoloration jaune de la peau)⁴.
- Les variantes cliniques de la kératose actinique incluent la corne cutanée, la kératose du genre lichen plan, la kératose actinique pigmentée et la chéilite actinique^{4,5}.
- L'évolution naturelle des kératoses actiniques est variable et imprévisible. Une lésion peut soit persister, soit régresser ou encore se transformer en un carcinome invasif.
- Il est impossible de prédire laquelle de ces trois directions la kératose actinique va prendre.
- Le risque pour une seule lésion de se transformer de kératose actinique en épithélioma à cellules squameuses varie de 0,025 à 16 % par année⁶.
- Ces lésions peuvent progresser sur plusieurs années et devenir plus épaisses pour se transformer en une kératose hypertrophique, la maladie de Bowen (ESC *in situ*) ou un ESC invasif.
- Les étapes de ce continuum biologique sont cliniquement imperceptibles et c'est pourquoi il faut faire une biopsie si l'on soupçonne un épithéliome épidermoïde
- Un tableau clinique qui présente douleur, prurit, durcissement, agrandissement, croissance rapide, ulcération, saignement ou résistance au traitement, peut indiquer une pathologie plus dangereuse (par exemple, un ESC)^{4,5}.

Survol du traitement

Il est conseillé de traiter toutes les kératoses actiniques car il est parfois difficile de distinguer une KA d'un ESC. Passer à côté d'un diagnostic d'épithéliome épidermoïde, c'est permettre qu'il devienne localement invasif et destructeur. Ces lésions peuvent entraîner des métastases et même la mort. Les choix thérapeutiques sont guidés par l'efficacité, les effets indésirables, les résultats cosmétiques et l'observance du patient.

Thérapie de destruction locale

Les thérapies les plus courantes pour les kératoses actiniques individuelles agissent pour les détruire en éliminant physiquement la lésion. Ces modalités doivent être les traitements de choix pour des lésions de kératoses actiniques isolées ou précoces. Les thérapies de destruction locale comprennent la cryothérapie avec azote liquide, le curetage avec ou sans électrodessiccation et l'excision par rasage. Les principaux avantages de ces procédés sont leur rapidité, leur simplicité et leur efficacité, les tissus anormaux subissant une élimination adéquate.

Cryothérapie

La cryothérapie est la technique la plus fréquemment utilisée et l'azote liquide est le cryogène le plus couramment appliqué. Au cours d'une cryothérapie appliquée sur la région affectée, la peau développe des températures qui détruisent les cellules atypiques des kératoses actiniques⁷.

- Cette technique est idéale si les lésions sont dispersées, peu nombreuses ou pour un patient qui n'observe pas les régimes topiques⁷.
- Les taux de guérison rapportés varient de 39 à 83 %⁸.
- Les traitements sont généralement bien supportés et n'exigent

pas d'anesthésie locale, mais le procédé peut être douloureux et produire une hypopigmentation permanente.

- Parmi les effets indésirables remarquables, nous retrouvons cloques, cicatrices, changements au niveau de la texture de la peau, infections et hyperpigmentation.

Curetage et excision par rasage

Dans le curetage, on utilise une curette pour enlever mécaniquement les cellules atypiques. Une excision par rasage à l'aide d'une lame chirurgicale constitue une autre technique chirurgicale. Elles peuvent être suivies d'une électrocautérisation qui détruira des couches additionnelles de cellules atypiques tout en permettant un effet hémostatique.

- Ces techniques sont les plus adaptées au traitement des kératoses actiniques individuelles, aux cas où il est nécessaire de faire une biopsie pour écarter la possibilité d'un carcinome, ou pour les kératoses actiniques hypertrophiques réfractaires à d'autres traitements.
- Parmi les effets indésirables possibles, il y a l'infection, des cicatrices et une dyschromie et ainsi que des effets indésirables liés à l'anesthésie.

Thérapie champ topique

Les médecins reçoivent souvent des patients qui sont couverts de kératoses actiniques, un scénario clinique décrit maintenant comme un champ de cancérisation qui comprend à la fois les lésions cliniques et subcliniques dans une région anatomique donnée⁹. Pour ces patients, il est nécessaire d'avoir une approche thérapeutique différente connue sous le nom de thérapie champ afin d'éliminer les kératoses actiniques cliniquement visibles et celles qui sont invisibles à l'intérieur de la région traitée.

5-fluorouracile (5-FU)

L'antimétabolite 5-FU a été le premier agent approuvé pour la thérapie champ topique. Il a été découvert fortuitement alors que les patients qui recevaient du 5-FU, un agent anticancéreux, voyaient leurs kératoses actiniques s'enflammer puis disparaître. Il devait finalement être mis au point sous forme de formulation topique efficace. Il agit par inhibition de l'enzyme thymidylate synthase qui bloque une réaction de méthylation qui à son tour gêne la synthèse de l'ADN et de l'ARN et arrête efficacement la croissance des cellules qui se divisent le plus rapidement ou qui sont cancéreuses¹⁰. Ainsi, le 5-fluorouracile prend pour cible, de préférence, les cellules atypiques plutôt que le tissu cutané normal.

- Le taux de guérison moyen est de 62,5 %¹¹, mais pour des résultats optimaux, l'observance du patient doit être totale. L'administration de doses recommandée est deux fois par jour pendant trois semaines.
- L'observation démontre qu'un traitement simultané avec de la trétinoïne topique augmente l'efficacité du 5-FU¹².
- Souvent les patients traités avec succès au 5-FU ont un érythème, de l'inflammation et des érosions.
- Les effets indésirables courants sont la douleur, le prurit, la photosensibilité et une brûlure au point d'application.
- Le 5-FU peut aggraver des conditions cutanées préexistantes comme les mélasmes ou l'acné rosacée, et ainsi son usage devrait être évité chez ces patients⁷.

Diclofenac

Le gel de diclofenac à 3 % est un anti-inflammatoire non stéroïdien dont les effets s'exercent, croit-on, à travers l'inhibition

de la cyclo-oxygénase (COX) et plus particulièrement la COX-2. On pense que la production de prostaglandines affaiblit le système immunitaire ce qui permet la formation des tumeurs¹³. Sans COX, la production des prostaglandines est réduite et la cascade est rompue¹³.

- Malgré un régime de traitement plus rigoureux (deux fois par jour pendant 90 jours), on ne remarque que des réactions cutanées locales légères à modérées.
- Bien que rares, des rapports d'hépatotoxicité due à l'action du médicament ont fait surface et par conséquent, les transaminases devraient être mesurées périodiquement chez les patients qui suivent une thérapie à long terme.

Imiquimod

La crème topique d'imiquimod à 5 %, à l'origine, était indiquée pour le traitement des verrues génitales et périanales. Elle fut ensuite approuvée pour le traitement des kératoses actiniques et du carcinome basocellulaire superficiel. On l'utilise à titre expérimental dans les indications suivantes non autorisées : la maladie de Bowen, le ESC invasif, le lentigo malin, le molluscum contagiosum, les cicatrices chéloïdiennes et autres maladies¹⁴. L'imiquimod agit comme un antagoniste du récepteur TLR-7, ce qui entraîne une modification de la réponse immunitaire et de la stimulation de l'apoptose interrompant ainsi la prolifération tumorale¹⁵. Stockfleth et collaborateurs¹⁶ ont démontré que 84 % des KA traitées présentaient une guérison clinique avec un cycle de thérapie avec l'imiquimod à 5 %.

- Une irritation localisée courante associée à la longue durée du traitement (deux fois par semaine pendant 16 semaines) peut décourager l'observance du patient.
- Le traitement devrait être appliqué à la fois sur la lésion et sur les tissus avoisinants pour cibler les kératoses actiniques subcliniques.
- Parmi les quelques rares effets systémiques, on peut nommer la fatigue, des symptômes pseudo-grippaux, des maux de tête, des myalgies et un œdème angioneurotique.

En décembre 2009, Santé Canada a approuvé l'usage de l'imiquimod à 3,75 % pour le traitement des kératoses actiniques

Thérapie champ topique (suite)

sur le visage ou le cuir chevelu chauve. Deux essais contre placebo identiques ont évalué l'innocuité et l'efficacité de l'imiquimod à 3,75 %^{17,18}.

- Dans l'essai de Swanson et collaborateurs¹⁷, les crèmes étaient appliquées tous les jours sur le visage en entier ou sur le cuir chevelu chauve pendant deux cycles de traitement de deux semaines, séparés par un intervalle de deux semaines sans traitement.
- Les patients qui appliquaient l'imiquimod à 3,75 % ont obtenu une réduction des lésions médiane de 82 % tandis que tout juste un peu plus d'un tiers a expérimenté une guérison complète.
- Ces données d'efficacité rivalisent avec celles obtenues par l'usage de l'imiquimod à 5 % deux fois par semaine pendant 16 semaines, mais avec l'avantage d'une tolérance beaucoup plus élevée de la part du patient.

- On a jugé que la thérapie était sans danger et n'entraînait aucun événement indésirable sérieux.
- La plupart des patients ont eu un érythème et environ 25 % d'entre eux ont fait un érythème grave. Cependant, aucun patient ne s'est retiré de l'essai pour cela.
- On a noté des taux d'observance thérapeutique de plus de 90 %^{17,18}.
- Globalement, la formulation d'imiquimod à 3,75 % récemment approuvée est une alternative raisonnable à l'imiquimod à 5% car elle a démontré une efficacité comparable mais avec un posologie beaucoup plus simplifiée et plus courte, et apparemment en produisant des effets indésirables moins graves.
- De plus, l'imiquimod 3,75 % est approuvé pour le traitement d'une plus grande surface allant jusqu'à 200 cm², comparée à 25 cm², et ainsi il peut cibler plus de KA.

Thérapie champ procédurale

Les thérapies champ procédurales peuvent offrir une option appropriée pour les patients qui ont besoin d'un minimum de temps d'indisponibilité, qui ne se soumettront probablement pas à une approche topique, qui ont des KA résistantes à la thérapie topique ou qui favorisent un résultat cosmétique amélioré.

- Les options de traitement de la thérapie champ procédurale incluent la thérapie photodynamique, la dermabrasion manuelle, le resurfacing laser, le cryopeeling et les peelings chimiques.
- Chacune de ces techniques traite les kératoses actiniques par la destruction des couches superficielles de la peau par des moyens physiques ou chimiques.

La thérapie photodynamique

La thérapie photodynamique est une thérapie champ procédurale qui utilise l'acide 5-aminolévulinique ou méthyl-aminolévulinatate pour détruire les kératoses actiniques. Ces molécules sont

absorbées de préférence par les cellules qui se divisent rapidement, à qui il manque les jonctions d'adhésion normales de cellule à cellule, puis elles sont converties au sein de la cellule en protoporphyrine IX¹⁹. Cet agent photosensibilisant est ensuite exposé à la lumière bleue ou rouge qui correspond aux maxima dans le spectre de l'absorption de la protoporphyrine, produisant une réaction phototoxique qui détruit la cellule anormale¹⁹.

- La thérapie photodynamique est efficace pour le traitement des KA multiples et diffuses et ses résultats cosmétiques sont généralement excellents.
- La thérapie photodynamique ne convient pas au traitement des KA plus épaisses ou plus profondes¹⁹ et on la réserve généralement aux patients qui ne répondent pas adéquatement à la thérapie champ topique ou à la cryochirurgie.
- Au cours de la thérapie, les patients peuvent éprouver un érythème, un œdème et une sensation de brûlure.

Conclusion

Il n'existe pas un algorithme universellement accepté pour le traitement des kératoses actiniques. Souvent il faut avoir recours à différents régimes de traitement pour une bonne gestion des KA, particulièrement si les cas sont étendus ou résistants. Comme toujours, la meilleure façon de gérer les kératoses actiniques est la prévention : il faut éviter l'exposition aux radiations ultraviolettes fortes ou inutiles. Les pharmaciens peuvent jouer un rôle important en encourageant les patients à porter un écran solaire à spectre large, un chapeau à large bord, des lunettes de protection et à éviter le soleil pendant les heures d'ensoleillement maximal ce qui pourrait prévenir les rechutes ou limiter la progression des KA. De plus, les patients profitent toujours d'une éducation sur les effets indésirables potentiels et sur la rapidité d'action des thérapies champ topiques.

Références

1. Salasche S.J., *J Am Acad Dermatol* 42(1 Pt 2) : S4-7 (janvier 2000).
2. Grossman D. et coll., *Arch Dermatol* 133(10) : 1263-1270 (octobre 1997).
3. Gupta A.K. et coll., *Cutis* 70 (1 Suppl) : S8-13 (août 2002).
4. Moy R.L., *J Am Acad Dermatol* 42 (1 Pt 2) : S8-10 (janvier 2000).
5. Duncan Karynne O., et coll., chapitre 113, Epithelial precancerous lesions, dans : Wolff K. et coll. (éditeurs) *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* : 7th edition, (2008).
6. Glogau R.G., *J Am Acad Dermatol* 42 (1 pt 2) : S23-24 (janvier 2000).
7. Dinehart S.M., *J Am Acad Dermatol* 42 (1 Pt 2) : S25-28 (janvier 2000).
8. Thai K.E. et coll., *Int J Dermatol* 43 (9) : 687-692 (septembre 2004).
9. Braakhuis B.J. et coll., *Cancer Res* 63 (8) : 1727-1730 (15 avril 2003).
10. Eaglstein W.H. et coll., *Arch Dermatol* 101 (2) : 132-139 (février 1970).
11. Gupta A.K., *Cutis* 70 (2 Suppl) : 30-36 (août 2002).
12. Bercovitch L., *Br J Dermatol* 116 (4) : 549-552 (avril 1987).
13. Stockfleth E. et coll., *Eur J Dermatol* 16 (6) : 599-606 (novembre-décembre 2006).
14. Ganjian S. et coll., *Dermatology Online Journal* 15 (5) : 4 (mai 2009).
15. Dummer R. et coll., *Br J Dermatol* 149 (Suppl 66) : 57-58 (novembre 2003).
16. Stockfleth E. et coll., *Arch Dermatol* 138 (11) : 1498-1502 (novembre 2002).
17. Swanson N. et coll., *J Am Acad Dermatol* [publication avant impression] (février 2010).
18. Hanke C.W. et coll., *J Am Acad Dermatol* [publication avant impression] (février 2010).
19. Silapunt S. et coll., *Semin Cutan Med Surg* 22 (3) : 162-170 (septembre 2003).

ABONNEZ-VOUS GRATUITEMENT !

Visitez le www.SkinPharmacies.ca et abonnez-vous dès aujourd'hui !

Skin Therapy Letter[®]

Édition des pharmaciens

Rédacteur en chef: Dr Stuart Maddin

Lisez en ligne cette nouvelle publication de dermatologie pour les pharmaciens :

- Contenu vérifié par des pairs
- Conseils pour l'éducation du patient
- Information sur les traitements actuels

Sites pour les patients :

AcneGuide.ca	BotoxFacts.ca	ColdSores.ca	DermatologyCare.ca
EczemaGuide.ca	FungalGuide.ca	HerpesGuide.ca	Lice.ca
MildCleanser.ca	MohsSurgery.ca	PsoriasisGuide.ca	PsoriaticArthritisGuide.ca
RosaceaGuide.ca	SkinCancerGuide.ca	Sweating.ca	UnwantedFacialHair.ca

Sites pour les professionnels en médecine :

SkinPharmacies.ca	SkinTherapyLetter.ca	Dermatologists.ca
--	--	--

Sites de réseaux d'entraide sociale pour les patients et les professionnels de soins de santé :

PsoriasisPatients.com

Nous désirons vos commentaires. Veuillez nous les faire parvenir ainsi que des suggestions de thèmes à développer à l'adresse suivante : info@SkinTherapyLetter.com

Les compagnies suivantes nous ont accordé une subvention à l'éducation sans restriction pour la distribution de cette publication en 2010 :

Basilea Pharmaceuticals Corp.

Johnson & Johnson Inc.

GlaxoSmithKline Consumer Healthcare

LEO Pharma Inc.

Graceway Pharmaceuticals LLC

Procter & Gamble

© 2010 par SkinCareGuide.com Ltd. *Skin Therapy Letter*[®] - Édition des pharmaciens est publiée tous les trimestres par SkinCareGuide.com Ltd., 1004-750 West Pender, Vancouver, Colombie britannique, Canada, V6C 2T8. Tous droits réservés. Toute reproduction en tout ou en partie, par quelque procédé que ce soit, est strictement interdite sans l'autorisation préalable par écrit de l'éditeur. Bien que tous les efforts nécessaires soient faits pour qu'il n'apparaisse dans la *Skin Therapy Letter*[®] - Édition des pharmaciens, aucune donnée, opinion ou déclaration inexacte ou trompeuse, les éditeurs et le comité de rédaction insistent pour déclarer que les données et les opinions exprimées dans les articles ci-inclus sont l'entière responsabilité du collaborateur. Par conséquent, les éditeurs, le comité de rédaction, leurs employés, fonctionnaires et agents respectifs n'accepteront aucune responsabilité pour les conséquences d'une de ces quelconques données, opinions ou déclarations inexactes ou trompeuses. Bien que tous les efforts nécessaires soient aussi faits pour s'assurer que les posologies et autres dosages indiqués sont exactes, nous recommandons à nos lecteurs de ne suivre ces nouvelles méthodes et techniques d'utilisation des médicaments décrites dans les articles ci-inclus que conjointement avec les données internes publiées par le fabriquant.