



HAL
open science

Utilisation de topiques dans la prise en charge des carcinomes cutanés : rôles du pharmacien d'officine

Killiane Burlot

► **To cite this version:**

Killiane Burlot. Utilisation de topiques dans la prise en charge des carcinomes cutanés : rôles du pharmacien d'officine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02892141

HAL Id: dumas-02892141

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02892141v1>

Submitted on 7 May 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N° d'ordre :

ANNÉE 2019



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Killiane Burlot

Née à Saint-Brieuc le 05 octobre 1993

**Utilisation de
topiques dans la
prise en charge des
carcinomes cutanés :
rôles du pharmacien
d'officine.**

**Thèse soutenue à Rennes
le 12 juin 2019**

devant le jury composé de :

Jacques RENAULT

Président de Thèse – Docteur en
Pharmacie - Maitre de conférences
universitaire à l'université de Rennes 1
Habilité à diriger des recherches

Eric LE FERREC

Directeur de Thèse – Docteur en
Pharmacie - Maitre de conférences
universitaire à l'université de Rennes 1

Isabelle OLLIVIER

Membre du jury – Docteur en
Dermatologie

Anne-Sophie LOISEL

Membre du jury - Docteur en Pharmacie



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Killiane Burlot

Née à Saint-Brieuc le 05 octobre 1993

**Utilisation de
topiques dans la
prise en charge des
carcinomes cutanés :
rôles du pharmacien
d'officine.**

**Thèse soutenue à Rennes
le 12 juin 2019**

devant le jury composé de :

Jacques RENAULT

Président de Thèse – Docteur en
Pharmacie - Maître de conférences
universitaire à l'université de Rennes 1 –
Habilitation à diriger des recherches

Eric LE FERREC

Directeur de Thèse – Docteur en
Pharmacie - Maître de conférences
universitaire à l'université de Rennes 1

Isabelle OLLIVIER

Membre du jury – Docteur en
Dermatologie

Anne-Sophie LOISEL

Membre du jury - Docteur en Pharmacie

Listes des enseignants-chercheurs

ANNEE 2018-2019

Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

PROFESSEURS		Pharmacien	HDR	Hospitaio-U
1	BOUSTIE Joël	X	HDR	
2	DONNIO Pierre Yves	X	HDR	X
3	FAILI Ahmad		HDR	
4	FARDEL Olivier	X	HDR	X
5	FELDEN Brice	X	HDR	
6	GAMBAROTA Giulio		HDR	
7	GOUGEON Anne	X	HDR	
8	LAGENTE Vincent	X	HDR	
9	LE CORRE Pascal	X	HDR	X
10	LORANT (BOICHOT) Elisabeth		HDR	
11	MOREL Isabelle	X	HDR	X
12	SERGENT Odile	X	HDR	
13	SPARFEL-BERLIVET Lydie	X	HDR	
14	TOMASI Sophie	X	HDR	
15	URIAC Philippe	X	HDR	
16	VAN DE WEGHE Pierre		HDR	
17	VERNHET Laurent	X	HDR	

PROFESSEURS ASSOCIES		Pharmacien	HDR	Hospitaio-U
1	BUREAU Loïc	X		
2	DAVOUST Noëlle	X		

PROFESSEURS EMERITES		Pharmacien	HDR	Hospitaio-U
1	CILLARD Josiane	X	HDR	
2	GUILLOUZO André		HDR	

MAITRES DE CONFERENCES		Pharmaciens	HDR	Hospitalo-U
1	ABASQ-PAOFAT	Marie-Laurence		
2	ANINAT	Caroline	X	HDR
3	AUGAGNEUR	Yoann		
4	BEGRICHE	Karima		
5	BOUSARGHIN	Latifa		HDR
6	BRANDHONNEUR	Nolwenn		
7	BRUYERE	Arnaud	X	
8	BUNETEL	Laurence	X	
9	CHOLLET-KRUGLER	Marylène	X	
10	COLLIN	Xavier	X	
11	CORBEL	Jean-Charles	X	HDR
12	DELALANDE	Olivier		
13	DELMAIL	David		HDR
14	DION	Sarah	X	
15	DOLLO	Gilles	X	HDR
16	GICQUEL	Thomas	X	
17	GILOT	David		HDR
18	GOUVAULT	Nicolas		HDR
19	HITTI	Eric		
20	JEAN	Mickaël	X	
21	JOANNES	Audrey		
22	LE CUREUR	Valérie		HDR
23	LE FERREC	Eric	X	
24	LE GALL-DAVID	Sandrine		
25	LE PABIC	Hélène		
26	LEGOVIN-GARGADENNEC	Béatrice		
27	LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise	X	
28	MARTIN-CHOULY	Corinne		HDR
29	NOURY	Fanny		
30	PINEL-MARIE	Marie-Laure		
31	PODECHARD	Normand		
32	POTIN	Sophie	X	
33	RENAULT	Jacques	X	HDR
34	ROUILLON	Astrid		

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (AHU)		Pharmaciens	HDR	Hospitalo-U
1	BACLE	Astrid	X	
2	BOUVRY	Christelle	X	

ATER		Pharmaciens	HDR	Hospitalo-U
1	CHEBIX	Lisa	X	

LRU		Pharmaciens	HDR	Hospitalo-U
1	AFONSO	Damien		
2	VICTONI	Tatiana	X	

Serment de Gallien

« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et mes condisciples, **je jure** :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier **ma responsabilité et mes devoirs** envers le malade et sa dignité humaine. je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. "

Remerciements

Je souhaite tout d'abord adresser mes remerciements aux membres de mon jury.

A Monsieur Le Ferrec, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la direction de ce travail de thèse. Merci pour vos conseils, votre bienveillance et votre gentillesse.

A Monsieur Renaud, pour avoir accepté de présider ma thèse et de prendre le temps de juger ce travail. Merci pour votre disponibilité.

A Madame Ollivier, pour avoir eu la gentillesse d'accepter d'être membre de mon jury et de prendre le temps de juger ce travail.

A Madame Loisel, je te remercie d'être disponible pour moi dans cette étape importante de ma vie et pour tout ce que tu m'as appris. Ta façon de travailler n'a fait que consolider l'idée du pharmacien que je veux être. Le temps passé avec toi à travailler m'a laissé que de bons souvenirs.

Je souhaite également adresser mes remerciements :

A **ma mère**, pour avoir été mon plus grand pilier dans ma vie. Pour ta philosophie de vie, pour ta folie et ton amour. Je t'aime.

A **ma sœur**, malheureusement tu m'as donné l'idée de cette thèse. Pour toi c'est ta manière de dire que tu y as participé, mais tu es ma sœur et toi toute entière participe à rendre ma vie meilleure. Merci d'être là.

A **Jean-Yves**, tu es un vrai père pour moi et pour ça je te remercie si fort. Merci pour tout ... sauf quand tu ne voulais pas me donner de bonbons dans les trajets de retour de Rennes en PACES.

Aux Papin, une seconde famille très importante pour moi. Merci à Dominique pour m'avoir motivé à travailler quand j'avais du mal pendant mes années d'études ... Et non Jacques la troisième année n'était pas la plus facile !

A Annie, merci de m'avoir hébergé pendant mon dernier mois d'études à Rennes et surtout merci pour ces moments de rire le soir passés ensemble.

A Julien, Briec, Clara, Cassandra, Maxime, Vincent, Nico, Lucile ... merci de faire partie de ma vie. On se voit peu mais rien ne change, vous voir est mon meilleur remède.

A mes amis de pharma, les Belles Plantes, pour tous les moments passés ensemble qui ont rendu ces études mémorables. Mention spéciale à Emeric, nos examens toujours passés ensemble me donnent énormément de force (sauf quand tu es à deux doigts de vomir sur mes chaussures le matin d'une épreuve).

Et surtout à toi, **Alexis**, pour être mon plus grand soutien, non seulement pendant l'écriture de cette thèse, mais aussi dans ma vie. Je te suivrais jusqu'au bout du monde (la preuve je suis venue à Reims).

Table des matières

Table des figures.....	16
Table des tableaux.....	18
Brochures annexées	18
Table des abréviations	19
Introduction	21
Chapitre 1. La peau et les rayonnements solaires.....	23
I. Quelques rappels physiologiques de la peau.....	23
Structure et fonctions de la peau.....	23
1. L'épiderme.....	23
A. a. Les kératinocytes	23
b. Les mélanocytes	25
c. Les cellules de Langerhans.....	25
d. Les cellules de Merkel.....	25
2. La jonction dermoépidermique.....	25
3. Le derme et l'hypoderme	26
a. Le derme.....	26
i. Les collagènes.....	26
ii. Les fibres élastiques	27
b. L'hypoderme	27
4. La vascularisation sanguine et lymphatique.....	27
B. 5. L'innervation du tissu cutané	28
La pigmentation de la peau	28
1. La mélanogénèse	28
a. La mélanine	28
b. Les mélanosomes	29
C. c. Régulation de la mélanogénèse	29
D. 2. La pigmentation constitutive	30
A. Le renouvellement cutané.....	32
La régénérescence de la peau.....	32
II. Effets du soleil sur notre organisme.....	32
Le rayonnement solaire.....	32
1. Composition du rayonnement solaire.....	32
a. Les rayons infra-rouges (IR) :.....	33
b. Les rayons visibles.....	33
c. Les rayons ultra-violets (UV)	34

2.	Variabilité du rayonnement solaire	34
	La photoprotection de la peau	35
1.	Pénétration du rayonnement solaire dans la peau	35
	a. Les rayons infra-rouges :	35
	b. Les rayons visibles	35
B.	c. Les rayons ultra-violetes	36
	2. Photoprotection de la peau	36
	a. Pigmentation facultative	36
	b. La pigmentation innée	37
	c. Les autres types de photoprotection naturelle	37
	d. La dose érythémateuse minimale (DEM).....	38
	Bienfaits du soleil sur notre santé	38
	1. Biosynthèse de vitamine D	38
C.	2. Effet calorifique	39
	3. Amélioration du moral	39
	Méfais du soleil sur notre santé	39
D.	1. Les lésions induites par les UVs sur l'ADN	39
	a. Les photo-produits	39
	b. Radicaux libres.....	40
	2. Dommages cellulaires induits par les UVs	41
	a. Effets cellulaires in vitro.....	41
i.	Kératinocytes.....	41
ii.	Mélanocytes.	42
iii.	Cellules de Langerhans.....	42
iv.	Fibroblastes.	42
i.	b. Les mécanismes cellulaires de la photocarcinogénèse	42
ii.	EGFR-BRAF	43
iii.	Protéine p53	43
	La voie Sonic Hedgehog.....	44
	3. Les dommages tissulaires	45
i.	a. L'érythème actinique	45
ii.	b. Vieillesse photo-induit.....	46
	c. Les cancers cutanés	47
	Les mélanomes	47
	La photo-carcinogénèse	48
	Chapitre 2. Les carcinomes cutanés.....	49
	I. Le carcinome basocellulaire (CBC).....	49

	Diagnostic clinique	50
	Diagnostic histologique	51
	Anomalies génétiques	51
	Pronostic	52
	Evolution	52
A.	II. Carcinomes épidermoïdes ou spinocellulaires	53
B.		
C.	Précurseur cutané : la kératose actinique (KA).....	53
D.	1. Diagnostic positif.....	54
E.	2. Diagnostic histologique	54
A.	3. Immunohistochimie	55
	4. Evolution et complications	55
	5. Carcinome intra épithélial ou carcinome in situ	56
	Carcinomes épidermoïdes primitifs cutanés invasifs	56
	1. Diagnostic positif.....	56
B.	2. Diagnostic histologique	57
	3. Pronostic	57
	4. Anomalies génétiques	58
	5. Evolution et complications	58
	III. Facteurs de risque des carcinomes cutanés	59
A.	Facteurs intrinsèques	59
	1. Phototypes.....	59
	2. L'âge du patient	59
	3. Maladies génétiques.....	59
	a. La naevomatose basocellulaire	59
B.	b. Epidermodysplasie verruciforme	60
	c. Le Xeroderma pigmentosum	60
	Facteurs environnementaux	61
	1. L'exposition solaire	61
	a. Profils d'exposition	61
	b. Zones géographiques et phénotypes	62
	c. Habitudes d'exposition	62
	d. Diminution de la couche d'ozone.....	63
	2. Autres expositions	63
	a. Papillomavirus.....	63
	b. Radiation ionisante.....	63
	c. Cabines de bronzage	64
	d. PUVA thérapie	64

	e.	Plaies chroniques.....	64
	f.	Carcinogènes chimiques.....	64
	g.	Tabac.....	65
	h.	Médicaments anti-hypertenseurs.....	65
		Immunodépression.....	65
		Chapitre 3. Prise en charge des carcinomes cutanés.....	67
	I.	Traitements chirurgicaux.....	68
		Exérèse chirurgicale classique.....	68
C.		Marges cliniques d'exérèse.....	69
	1.	Pour les carcinomes basocellulaires.....	69
A.	2.	Pour les carcinomes épidermoïdes.....	70
B.		Chirurgie micrographique de Mohs (CMM).....	71
	II.	Les traitements non chirurgicaux.....	72
C.		La radiothérapie.....	72
A.	1.	Radiothérapie et CBC.....	73
	2.	Radiothérapie et CEC.....	73
		Cryochirurgie.....	74
B.	1.	Cryochirurgie et CBC.....	74
	2.	Cryochirurgie et CEC.....	74
C.		Le laser CO2.....	75
D.		Le curetage.....	75
E.		Traitements médicamenteux.....	76
	1.	Chimiothérapie systémique.....	76
	2.	Thérapies ciblées.....	76
	a.	Cétuximab.....	76
	b.	Vismodégib et Sonidégib.....	76
A.		Chapitre 4. Traitements topiques dans la prise en charge des carcinomes cutanés.....	79
B.			
C.	I.	Aldara® 5% (Imiquimod).....	80
		Présentation et modalités de conservation.....	80
D.		Mode d'administration.....	80
		Pharmacodynamie.....	82
	1.	Mécanisme d'action.....	82
E.	2.	Clinique.....	82
		Efficacité du traitement.....	83
	1.	Aldara® et CBC superficiels.....	83
	2.	Aldara® et KA.....	83
		Pharmacocinétique.....	83

	Effets indésirables	84
	Précautions d'emploi	84
	Interactions médicamenteuses	85
II.	Efudix® 5% (5- Fluorouracile).....	85
	Présentation et modalités de conservation	85
F.	Mode d'administration	86
G.	Pharmacodynamie.....	86
H.	1. Mécanisme d'action	86
A.	2. Clinique	87
B.	Efficacité clinique	87
C.	1. Efudix® et KA	87
	2. Efudix® et la maladie de Bowen	88
D.	3. Efudix® et CBC	88
	Pharmacocinétique	88
	Effets indésirables.....	88
E.	Précautions d'emploi	89
F.	Interactions médicamenteuses	90
G.	H.	
H.	III. Metvixia® 168mg/g (Aminolévulinate de méthyle).....	91
A.	Présentation et modalités de conservation	91
B.	Mode d'administration	92
C.	Pharmacodynamie.....	93
	1. Mécanisme d'action	93
	2. Les différentes techniques de PDT utilisées avec Metvixia®	94
	a. La PDT à la lumière du rouge.....	95
D.	b. La PDT à la lumière du jour.....	95
	3. Clinique	96
	Efficacité clinique	97
E.	1. Metvixia® et KA	97
F.	2. Metvixia® et la maladie de Bowen	98
G.	3. Metvixia® et CBC	98
H.	Pharmacocinétique	99
A.	Effets indésirables.....	99
B.	Précautions d'emploi	100
	Interactions médicamenteuses	100
IV.	Picato® (Mébulate d'ingénol)	101
	Présentation et modalités de conservation	101
	Mode d'administration	102

	Pharmacodynamie.....	103
	1. Mécanisme d'action.....	103
	2. Clinique.....	103
	Efficacité clinique.....	105
	Pharmacocinétique.....	105
C.	Effets indésirables.....	105
	Précautions d'emploi.....	106
D.	Interactions médicamenteuses.....	107
E.	V. Solaraze® 3% (Diclofénac).....	107
F.	Présentation.....	107
G.	Mode d'administration.....	108
H.	Pharmacodynamie.....	108
A.	1. Mécanisme d'action.....	108
B.	2. Clinique.....	108
C.	Efficacité clinique.....	108
	Pharmacocinétique.....	109
D.	Effets indésirables.....	109
E.	Précautions d'emploi.....	109
F.	Interactions médicamenteuses.....	110
G.		
H.		
	Chapitre 5. Rôles du pharmacien d'officine dans la prise en charge des carcinomes cutanés	111
	111
A. I.	limiter l'exposition au soleil.....	111
B.	L'éviction solaire.....	112
	La photoprotection artificielle.....	113
	1. La photoprotection vestimentaire.....	113
	2. La photoprotection induite par les antisolaires.....	114
	ii. a. Composition.....	115
	i. Filtres chimiques.....	115
	ii. Filtres minéraux.....	116
	iii. b. Evaluation.....	116
	Facteur de protection solaire.....	116
	Indice de protection UVA (IP UVA).....	117
C.	Photo-stabilité.....	117
	c. Choix de la protection solaire.....	118
	d. Efficacité des PAS.....	118
	3. Dispositifs médicaux de classe 1 à visée antisolaires.....	119
	Fiche conseil sur l'éducation solaire du patient.....	122

II.	La prévention des carcinomes cutanés en pharmacie.....	122
	Repérer les carcinomes cutanés	122
	1. Orientation du patient chez un dermatologue.....	122
	2. Surveillance rapprochée pour les personnes à risque.....	123
	3. Place de la télémédecine dans la prise en charge des carcinomes cutanés	123
A.	Fiches d'information sur les carcinomes cutanés	125
III.	Education thérapeutique du patient	125
	Vigilance du pharmacien sur la iatrogénie médicamenteuse	126
B.	1. Informer sur la réaction cutanée induite	126
	2. Prévention des effets indésirables	127
A.	3. Prévention des interactions médicamenteuses	128
	4. Suivi du patient	129
	Fiches d'information sur les différents traitements topiques des carcinomes cutanés	
	129	
Conclusion	131
Références	133

Table des figures

Figure 1 : Répartition des kératinocytes dans les quatre couches épidermiques	24
Figure 2 : Mélanocyte transférant des mélanines aux kératinocytes environnants.....	25
Figure 3 Voies de synthèse des mélanines [5]	29
Figure 4 : Signalisation de la mélanogénèse d'après Amaro Ortiz et Al.....	30
Figure 5 : Les différents rayonnements solaire en interaction avec la peau [15]	33
Figure 6 : Position du soleil en fonction de l'heure et de la saison [16]	34
Figure 7 : Synthèse de la vitamine D3 [12]	38
Figure 8 : Photo produits [18]	40
Figure 9 : Activation du facteur BRAF [29].....	43
Figure 10 : Signalisation modifiée après la mutation de p53 après l'exposition aux UV	44
Figure 11 : Signalisation de la voie Sonic Hedgehog [31].....	45
Figure 12 : Carcinome basocellulaire débutant.....	50
Figure 13 : Les différentes formes de carcinomes basocellulaires.....	51
Figure 14 : Zone H de la face à haut risque de récurrence d'après Swanson 1998 et NCCN (National Comprehensive Cancer Network) [42].....	52
Figure 15 : Les différentes formes de kératoses actiniques	54
Figure 16 : KA et champs de cancérisation [47]	55
Figure 17 : Peau marquée par les effets du soleil (champs de cancérisation)	55
Figure 18 : Maladie de Bowen sur le haut de la jambe	56
Figure 19 : Les différentes formes de carcinomes épidermoïdes primitif cutané invasif	56
Figure 20 : Schéma d'un carcinome cutané [87].....	67
Figure 21 : Principe de la chirurgie micrographique de Mohs [87].....	71
Figure 22 : Présentation d'Erivedge® [97]	76
Figure 23 : Présentation d'Odomzo® [98].....	77
Figure 24 : Formule chimique de l'imiquimod.....	80
Figure 25 : Crème Aldara® en sachet unidose	80
Figure 26 : Les différents stades d'un carcinome basocellulaire sur le nez traité par Aldara®	82
Figure 27 : Formule chimique du 5-fluorouracile.....	85
Figure 28 : Efudix® 5%, tube de 40g	85
Figure 29 : Réaction cutanée après application d'Efudix® [118].....	87
Figure 30 : Methvixia®, tube de 2g [136].....	91
Figure 31 : Formule chimique de l'aminolévulinat de méthyle (MAL)	91

Figure 32 : Etapes d'une séance de PDT à la lumière rouge	92
Figure 33 : Spectre d'absorption de Ppr9 [139].....	94
Figure 34 : Réaction cutanée 24 heures après une séance de PDT-C sur un CBC de la nuque	96
Figure 35 : Resultat de la PDT-C sur la maladie de Bowen	96
Figure 36 : Formule chimique du mebulate d'ingénol	101
Figure 37 : Les différentes présentations de Picato®	101
Figure 38 : Réaction cutanée modérée après trois applications de Picato® 500µg/g sur la poitrine + résultat à 8 semaines après le traitement.....	104
Figure 39 : Réaction cutanée sévère après deux applications de Picato® 150µg/g sur la joue + résultat à 8 semaines après le traitement	104
Figure 40 : Formule chimique du diclofénac	107
Figure 41 : Solaraze® 3%, tube de 25g.....	107
Figure 42 : Protections adaptées en fonction de l'indice UV	113
Figure 43 : Pictogramme exprimant la conformité d'un vêtement anti-UV.....	114
Figure 44 : Modalités d'application du AK Secure DM Protect® du laboratoire SVR.....	121
Figure 45 : Les étapes du diagnostic du mélanome avec Pharmabest	124

Table des tableaux

Tableau 1 : Classification des différents phénotypes selon Fitzpatrick.....	31
Tableau 2 : Caractéristiques mélanosomiales selon les phototypes [6]	31
Tableau 3 : Caractéristiques du bronzage immédiat et retardé [6].....	37
Tableau 4 : Les différents stades de l'érythème actinique [6].....	46
Tableau 5 : Formes cliniques des CBC selon la HAS en 2004	50
Tableau 6 : Classification des pronostics selon Anaes en 2014.....	52
Tableau 7 : Classification pronostique des CE d'après la Société Française de Dermatologie en 2009	57
Tableau 8 : Mode d'administration d'Aldara®	81
Tableau 9 : Interactions médicamenteuse du 5-fluorouracile selon le Vidal	90
Tableau 10 : Nombre de séance de PDT à la lumière rouge en fonction de la lésion	92
Tableau 11 : Mode d'administration de Picato® en fonction du dosage.....	102
Tableau 12 : les différentes classes d'UPF selon EN 13758-2.....	114
Tableau 13 : Listes des filtres solaires autorisés en Europe (76/78/CEE).....	115
Tableau 14 : Catégories de protections solaires selon l'ANSM.....	116
Tableau 15 : Choix de la protection solaire en fonction du phototype d'après l'ANSM.....	118
Tableau 16 : Indications des différents dispositifs médicaux de classe 1 dans la prise en charge des carcinomes cutanés	119
Tableau 17 : Récapitulatif des délais d'apparition de la réaction cutanée et des contrôles par le dermatologue en fonction du topique utilisé	126

Brochures annexées

Brochure 1 : l'éducation solaire	Erreur ! Signet non défini.
Brochure 2 : Reconnaître les carcinomes basocellulaires.....	134
Brochure 3 : Reconnaître les carcinomes épidermoïdes cutanés	134
Brochure 4 : Fiche d'information et de conseil sur Aldara®	134
Brochure 5 : Fiche d'information et de conseil sur Efudix®.....	134
Brochure 6 : Fiche d'information et de conseil sur Metvixia®.....	134
Brochure 7: Fiche d'information et de conseil sur Picato®.....	134

Table des abréviations

ACTH : Adenocorticotrophine

ADN : Acide DesoxyriboNucleique

ALA : 5 alpha aminolevulinique

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation de Santé

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

ANSM : Agence Nationale du médicament

ASMR : Amelioration du Service Médical Rendu

AVK : Anti-vitamine K

CBC : Carcinome basocellulaire

CCNM : Cancer cutané non mélanomique

CE : Carcinome épidermoïde

CEC : Carcinome épidermoïde cutané

COX 2 : Cyclo-oxygénase 2

CPA : Cellule présentatrice d'antigène

Cyp3a4 : Cytochrome 3a4

Daylight PDT : Photothérapie dynamique à la lumière du jour

DEM : Dose érythémateuse minimale

DPD : Dihydropyrimidine déshydrogénase

EGF : Epidermal Growth Factor

ERO : Espèces réactives de l'oxygène

GM CSF : Granulocy Macrophage Colony Stimulating Factor

HAS : Haute Autorité de Santé

IL : Interleukine

INCa : Institut National du cancer

INF : Interféron

INR : International Normalized Ratio

IP UVA : Indice de protection des UVA

IR : Infrarouge

KA : Kératose actinique

MAL : Acide methyl amino lévulinique

MAL PDT : Photothérapie dynamique associé à l'acide methyl amino lévulinique

MI : Mébulate d'ingéniol

MB : Maladie de Bowen

MEC : Matrice extra cellulaire

MPPS : Metalloprotéinases

MSH : Melanocyte Stimulating Hormone

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAS : Produit antisolaire

PDT : Photothérapie dynamique

PDT-C : Photothérapie dynamique à la lumière rouge

PGE2 : Prostaglandine E2

PKC : Protéine Kinase C

PPG : Programme de Prévention Grossesse

Pgp : Glycoprotéine p

Pp9 : Protoporphyrine 9

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

SMR : Service Médical Rendu

SPF : Facteur de protection solaire

Tyrp : Tyrosinase

TNF : Tumor Necrosis Factor

UPF : UV protection factor

UV : Ultraviolet

XP : Xeroderma Pigmentosum

5-FU : 5 fluorouracile

Introduction

La peau est l'organe le plus grand du corps humain ayant un rôle primordial d'interface avec le milieu environnant. Elle protège le corps d'agressions extérieures telles que les infections et les rayonnements solaires. La peau est aussi dotée d'une grande capacité de renouvellement et de régénérescence lui permettant de garder son intégrité face à ces agresseurs. Au fur et à mesure du temps et des agressions, la peau accumule des mutations génétiques qui altèrent le bon renouvellement des cellules épidermiques ce qui, à terme, entraîne l'apparition de cancers cutanés. L'exposition solaire constitue le facteur de risque principal de développer ce type de cancer.

Il existe deux types de cancers cutanés : les carcinomes cutanés qui représentent 90 % des cancers cutanés diagnostiqués en France et les mélanomes, moins fréquents, qui sont les plus dangereux du fait de leur fort potentiel métastatique. Actuellement, il y a entre 2 et 3 millions de nouveaux cas diagnostiqués de carcinomes cutanés et 132 000 cas de mélanomes chaque année dans le monde selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Entre 1980 et 2012, le nombre de nouveaux cas de cancers de la peau a plus que triplé [1]. Cette augmentation peut s'expliquer par l'évolution des habitudes d'exposition solaire au cours de ces dernières années. Selon le Professeur Agnès Buzyn, ancienne Présidente de l'Institut national du cancer et actuelle Ministre de la Santé, le nombre de cancers cutanés ne cesse d'augmenter « en grande partie par l'accroissement et le vieillissement de la population, et par l'amélioration des méthodes diagnostiques, mais on ne saurait occulter l'évolution des expositions aux facteurs de risque cependant nous connaissons parfaitement le principal facteur de risque, l'exposition au soleil, sur lequel nous avons des moyens d'agir » [2].

Malgré leur forte incidence, les carcinomes cutanés sont rarement mortels (environ 17 000 décès annuels dans le monde), contrairement aux mélanomes. Ils entraînent cependant une morbidité significative et constituent un fardeau sanitaire et économique croissant pour la population [3]. La prise en charge des carcinomes doit être la plus précoce possible pour limiter le risque de récurrences. Actuellement la prise en charge précoce est encore insuffisante à cause de la méconnaissance de ce type de cancer par les patients et en raison d'un diagnostic tardif par les professionnels de santé. Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé qui par sa proximité avec le patient peut jouer un rôle dans la prévention et le dépistage des carcinomes cutanés.

Il existe différents traitements pratiqués en ambulatoire pour la prise en charge des carcinomes cutanés avec la chirurgie comme *gold standard*, la cryochirurgie, la radiothérapie,

le curetage, le laser CO₂ et les traitements médicamenteux. Le choix du traitement par le dermatologue dépend des caractéristiques tumorales (localisation, type de carcinome, stade, agressivité de la tumeur), des préjudices fonctionnels et esthétiques et du choix du patient dans sa prise en charge.

Cette thèse s'intéresse de plus près à la prise en charge des carcinomes cutanés par les traitements médicamenteux en topique disponibles sur ordonnance en officine : Aldara®, Efudix®, Metvixia®, Picato® et Solaraze®. Ces traitements ne sont pas le traitement de première ligne, et par conséquent ils sont peu prescrits par les dermatologues. La bonne efficacité de ce traitement est dépendante de leur bonne utilisation par le patient. De plus leur pénibilité d'utilisation tant sur la réaction induite que sur leur application peut être difficile à gérer au quotidien par le patient. Cette thèse permet de faire un rappel aux pharmaciens d'officine sur les caractéristiques de ces crèmes peu délivrées. En effet ce dernier a un rôle clé dans leur bon usage car le patient est acteur de son application (sauf pour Metvixia®). Il doit aussi être capable d'orienter le patient en fonction de la réaction induite par ces traitements locaux.

Cette thèse se découpe en cinq grandes parties. Dans un premier temps, quelques rappels indispensables sur l'anatomie et la physiologie de la peau. Cette partie comporte également des explications sur l'interaction de la peau avec le soleil, ainsi que la genèse des tumeurs cutanées induite par le rayonnement UV. La deuxième partie se consacre aux caractéristiques des carcinomes cutanés, tant dans leur diagnostic que sur leurs facteurs de risque. La troisième partie aborde les traitements utilisés dans la prise en charge des carcinomes cutanés en fonction des caractéristiques de la lésion. Chaque technique est expliquée selon son utilisation et son risque de récurrence. La quatrième partie étudie spécifiquement les caractéristiques des différents topiques utilisés dans la prise en charge de ces cancers (indications, modalités d'application, efficacité clinique, effets indésirables, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses). Enfin la cinquième partie qui regroupe les différents rôles du pharmacien dans la prise en charge des carcinomes cutanés. Cette thèse a conduit à la réalisation de brochures conseils utilisées dans l'accompagnement du patient par le pharmacien dans la prévention des carcinomes cutanés à l'officine et la réalisation adéquate des traitements topiques par le patient.

Chapitre 1. La peau et les rayonnements solaires

I. Quelques rappels physiologiques de la peau

Considérée comme l'organe le plus grand (1.80m²) et le plus lourd (4kg chez l'adulte moyen) du corps humain, la peau est une interface avec le milieu environnant [4]. Elle est aussi dotée d'une grande capacité de renouvellement et de régénérescence lui permettant de garder son intégrité.

Structure et fonctions de la peau

La peau se subdivise en quatre régions superposées formant le tissu cutané. Au niveau superficiel se trouve l'épithélium ou l'épiderme qui recouvre le derme et l'hypoderme sous-jacents dont il est séparé par la jonction dermo-épidermique. Ce système tapisse toute la surface du corps et ses cavités naturelles ce qui fait de lui un **organe de revêtement** assurant la **protection de l'organisme** vis-à-vis des agressions de l'environnement extérieur. Le tissu cutané n'est pas uniquement une barrière de protection, il exerce aussi de nombreuses fonctions faisant de lui un **organe vital** : la **perception de stimuli** extérieurs, le **maintien de la température interne** et la **participation à l'immunité**.

1. L'épiderme

L'épiderme est un **épithélium de revêtement stratifié, pavimenteux et kératinisé** d'épaisseur très variable. Il est composé d'un ensemble de cellules juxtaposées, jointives, polarisées, solidarisées par des systèmes de **jonctions cellulaires**. Il est constitué de quatre types cellulaires : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Merkel et les cellules de Langerhans. Les **kératinocytes** constituent **80%** des cellules épidermiques, ce sont eux qui donnent l'**aspect stratifié** à l'épiderme. Les 20% restant sont les autres types cellulaires dispersés entre les stratifications [5].

a. Les kératinocytes

Les kératinocytes reposant sur la lame basale vont **migrer** en 3 semaines de la profondeur jusqu'à la surface, poussés par les cellules les plus jeunes situées en dessous. Au fur et à mesure de leur progression dans l'épiderme, les kératinocytes perdent leur fonction de prolifération pour entrer dans une **phase de différenciation** (Figure 1) [6]. Ils se chargent en **kératine** : c'est le processus de **kératinisation**. Grâce à ce changement de structure,

quatre couches superposées peuvent être décrites : la couche basale, la couche spinieuse, la couche granuleuse et la couche cornée. [4]

La **couche basale** est constituée d'une **unique assise cellulaire** de kératinocytes cylindriques, directement en contact avec la jonction dermoépidermique. Entre ces cellules se trouvent les **cellules souches** en charge du **renouvellement cellulaire**.

La **couche spinieuse** possède plusieurs assises de kératinocytes polygonaux ayant des contours hérissés d'épines correspondant aux **desmosomes**. Les **desmosomes** permettent le maintien de la **cohésion cellulaire**.

Les kératinocytes aplatis de la **couche granuleuse** se répartissent sur plusieurs assises cellulaires.

La **couche cornée**, d'épaisseur très variable, est composée de plusieurs assises cellulaires aplaties et anucléées : les **cornéocytes**. Les cornéocytes sont des kératinocytes ayant expulsé leur matériel cellulaire permettant alors la création d'un **film hydrolipidique** en surface. La couche cornée est compacte en profondeur et se **desquame en superficie** à la suite de la lyse des desmosomes. [7]

Grâce à la structure particulière des kératinocytes, l'épiderme endosse le rôle de barrière de protection de l'organisme en assurant [8] :

- Le rôle de **barrière physique** grâce à la **cohésion** de l'épiderme lui assurant la **protection contre les agressions mécaniques** extérieures ;
- Le rôle de **barrière chimique** vis-à-vis de l'extérieur en s'opposant à la pénétration de toxiques et d'agents pathogènes via des **peptides anti-microbiens** fabriqués par les kératinocytes (RNSase 7, psoriasine, lysozyme...) et vis-à-vis de l'intérieur en empêchant la perte de constituants (ions, protides, eau...).

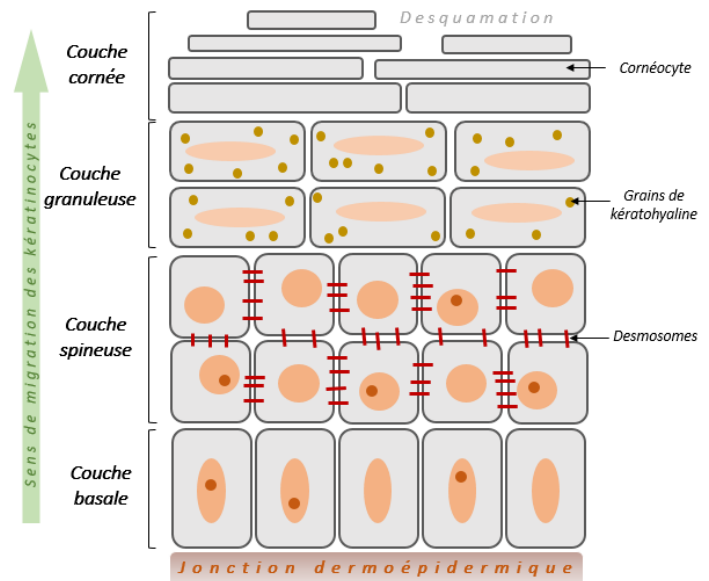


Figure 1 : Répartition des kératinocytes dans les quatre couches épidermiques

b. Les mélanocytes

Les mélanocytes, deuxième grande population cellulaire de l'épiderme, sont des cellules à aspect étoilé dû à leurs **prolongements cytoplasmiques**. Dépourvu de jonction cellulaire, chaque mélanocyte est cependant en contact avec environ 40 kératinocytes des couches basale et épineuse grâce à ses prolongements (Figure 2).

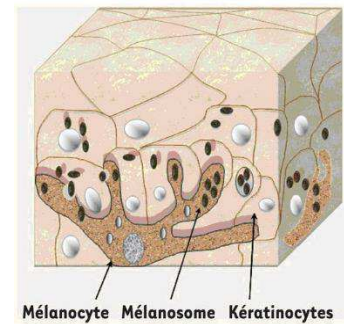


Figure 2 : Mélanocyte transférant des mélanines aux kératinocytes environnants

Image disponible sur la plateforme ACCES [9]

Les mélanocytes sont des **cellules photosensibles**, ainsi leur **nombre varie selon le degré d'exposition** aux UV. Leur nombre est donc plus élevé au niveau du visage et des bras [9]. Les mélanocytes ont pour fonction la synthèse des mélanines responsables de la **pigmentation de la peau** et de la **photoprotection** de l'organisme. En effet, ces pigments **se placent au-dessus du noyau** du kératinocyte, le **protégeant ainsi des effets néfastes des rayons solaires**.

c. Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans représentent 3 à 8% des cellules épidermiques. Elles appartiennent au groupe des **cellules dendritiques présentatrices d'antigènes** (CPA) indifférenciées : ce sont les **cellules immunitaires** du tissu cutané [7].

d. Les cellules de Merkel

Les cellules de Merkel sont des **cellules neuroépithéliales** présentes au niveau de la couche basale de l'épiderme. Ces cellules sont des **mécanorécepteurs** sensibles à la déformation mécanique et responsables de la sensation tactile fine [5]. Ils sont particulièrement abondants au niveau des lèvres, des paumes, de la pulpe des doigts et du dos des pieds.

2. La jonction dermoépidermique

La jonction dermoépidermique aussi appelée **membrane basale** assure la **cohésion** entre l'épiderme et le derme. La membrane basale est une **région acellulaire** composé de **lame basale** produite par les kératinocytes de la couche basale épidermique et de la **lame réticulée** élaborée par le tissu conjonctif sous-jacent. Grâce à sa structure complexe, la jonction dermoépidermique maintient l'**intégrité** du tissu cutané en assurant « l'ancrage » entre l'épiderme et le derme [10]. Cette jonction assure d'autres **fonctionnalités** importantes :

- Par son rôle dans la régénération tissulaire grâce à la conservation du **pouvoir de division** des cellules souches en contact avec elle (rôle de « **charpente** ») ;
- Par sa capacité de filtration des ions et des molécules permettant l'**imbibition** des cellules épidermiques n'étant pas vascularisées ;
- Par sa capacité de **filtration ou de confinement des cellules immunitaires**.

3. Le derme et l'hypoderme

Le derme se poursuit en profondeur par l'hypoderme sans limite franche. Tous deux sont des tissus conjonctifs richement vascularisés et innervés.

a. Le derme

Le derme est composé de cellules fixes caractéristiques, les **fibroblastes**/fibrocytes, et de cellules mobiles d'origine hématopoïétique, représentantes du système immunitaire (mastocytes, macrophages et les cellules dendritiques dermique). Ces cellules sont engluées dans la **matrice extra-cellulaire** (MEC ou aussi *substance fondamentale*) qui est un mélange complexe de **fibres élastiques** (élastines/collagène), de macromolécules (protéoglycannes, glycoprotéines), d'eau et d'acide hyaluronique. C'est **un tissu de soutien assurant l'élasticité, l'extensibilité, la compressibilité et la résistance** du tissu cutané grâce aux fibres élastiques fabriquées par les fibrocytes [5]. C'est aussi le siège de la **cicatrisation**. Le derme possède une structure particulière divisée en deux régions : le derme papillaire (le plus superficiel) et le derme réticulaire (le plus profond). Les fibroblastes ont pour fonction principale d'**organiser les composants de la matrice extracellulaire**. Leur forte **activité synthétique** permet la fabrication de tous les composants de la MEC (fibres élastiques, collagènes et substances fondamentale) et une partie des enzymes permettant leur dégradation (telles que les métalloprotéinases matricielles = **MMPs**). Ces MMPs interviennent dans le remodelage tissulaire lors de la cicatrisation, la signalisation inter-cellulaire, l'inflammation et l'angiogenèse mais sont aussi responsables du **vieillessement cutané**. Un fibroblaste est capable de sécréter plus d'un type de collagène et de l'élastine simultanément.[10]

Les collagènes

Les collagènes, **protéines les plus abondantes** dans la peau (90%), sont essentiels à son intégrité. Les fibres de collagène sont **non extensibles et non élastiques**, conférant ainsi sa force **de résistance à la tension mécanique** au tissu cutané. Il existe des enzymes, les **collagénases**, capables de rompre les liaisons peptidiques de collagène [11].

Les fibres élastiques

Les fibres élastiques, quant à elles, vont conférer **élasticité** et souplesse au tissu cutané. Elles sont capables de s'allonger de 120 à 150% pour ensuite retrouver leur longueur initiale. L'élastine, composé majeur de la fibre élastique, est l'une des protéines les plus résistantes ayant une demi-vie estimée à 70 ans, de ce fait son renouvellement est quasi nul. La structure de ces fibres donne la **capacité élastique**, théoriquement, pour **la durée de la vie** de l'individu [11].

b. L'hypoderme

La transition entre le tissu fibreux du derme réticulaire et le tissu adipeux marque la limite de l'hypoderme sous-jacent. L'hypoderme (ou tissu adipeux blanc sous cutané) est un **tissu cellulo-adipeux** conférant au système tégumentaire une **résistance aux chocs** [10]. Les adipocytes constituent une **réserve d'énergie** en permettant l'approvisionnement des cellules de l'organisme grâce au stockage et la libération de lipides selon leurs besoins. Le tissu adipeux a aussi un rôle d'organe endocrinien pouvant agir au niveau local ou systémique grâce à des adipokines¹. Pour finir l'hypoderme a un rôle dans la **thermorégulation** contre le froid.

4. La vascularisation sanguine et lymphatique

Le derme et l'hypoderme sont richement vascularisés par un réseau d'artérioles de moyens puis petits calibres, de capillaires et de veinules correspondant à la **microcirculation cutanée**. Elle se révèle être une **réserve sanguine** importante concentrant, à elle seule, **10% du volume sanguin total**. En revanche l'épiderme n'est pas vascularisé, il reçoit les molécules et l'oxygène nécessaires à son fonctionnement par **imbibition** à partir du réseau de capillaires situé au niveau des papilles dermiques [7]. La **microcirculation sanguine cutanée** possède quatre fonctions majeures : l'**oxygénation et la nutrition** des cellules cutanées, le maintien de la **pression artérielle** grâce aux différents stimuli ressentis par la peau (mécanique, pression et température), la **tolérance** de longues périodes d'ischémies dues au poids du corps et une réactivité vasomotrice nécessaire à la **thermorégulation** [5]. Il existe aussi une **circulation lymphatique** par un réseau de vaisseaux à sens unique permettant le retour de liquide interstitiel vers le sang assurant un rôle primordial dans la **régulation de la pression du liquide interstitiel** [7].

¹ Les adipokines ont un impact sur de nombreux tissus cibles (foie, muscles squelettiques, vaisseaux ...) et participent directement au contrôle général de la balance énergétique. Elles peuvent aussi avoir des effets pro- ou anti-inflammatoires.

5. L'innervation du tissu cutané

L'innervation du tissu cutané appartient au **système nerveux périphérique**. Il contient des **voies afférentes** (ou *nerfs sensitifs*) permettant à ce tissu de communiquer avec le système nerveux central et des **voies efférentes** (ou *nerfs moteurs*) pour que le système nerveux central puisse **moduler** un grand nombre de **fonctions somatiques** de la peau. L'épiderme (sauf la couche cornée), le derme et l'hypoderme sont innervés par un **système riche et complexe** faisant de la peau un **organe sensoriel majeur** en interaction directe avec l'environnement extérieur [10]. Le système nerveux cutané reçoit et répond continuellement à tout **un panel de stimuli extérieurs** pouvant être chimiques, physiques (thermiques, mécaniques, électriques, **rayonnements solaire**) ou indirects tels que des allergènes, des agents microbiologiques ou une inflammation. Néanmoins il est aussi capable de répondre à des **stimuli de l'organisme** pouvant provenir de la circulation sanguine ou de stress émotionnels.

La pigmentation de la peau

B.

1. La mélanogénèse

La pigmentation de la peau est un processus complexe régi par la mélanogénèse. Elle débute par la synthèse de mélanines lors de la maturation des mélanosomes (organites spécialisés), au sein des mélanocytes, suivie par le transfert des mélanosomes aux kératinocytes environnants qui vont ultérieurement transporter le pigment et le dégrader progressivement lors de leur différenciation [9].

a. La mélanine

Il existe deux sortes de mélanines : la **phéomélanine** (pigment jaune-rouge) et l'**eumélanine** (pigment brun-noir). En général, les mélanines correspondent à un mélange d'eumélanines et de phéomélanines en proportions variables. La synthèse de mélanine a lieu au sein du mélanosome où la **tyrosinase** est l'enzyme-clé qui régule les premières étapes de la **synthèse de ces mélanines**. Elle permet la transformation d'une tyrosine exogène, par hydroxylation et oxydation successive, en DOPA-quinone. Ensuite la synthèse sera aiguillée selon deux voies en fonction de la quantité de **cystéine** (acide aminé soufré) dans l'environnement du mélanocyte. Si le mélanocyte contient peu de cystéine, la DOPA-quinone s'orientera vers la synthèse d'eumélanine. Au contraire si le mélanocyte contient une quantité importante de cystéine, alors elle prendra la voie de synthèse des phéomélanine (Figure 3) [5].

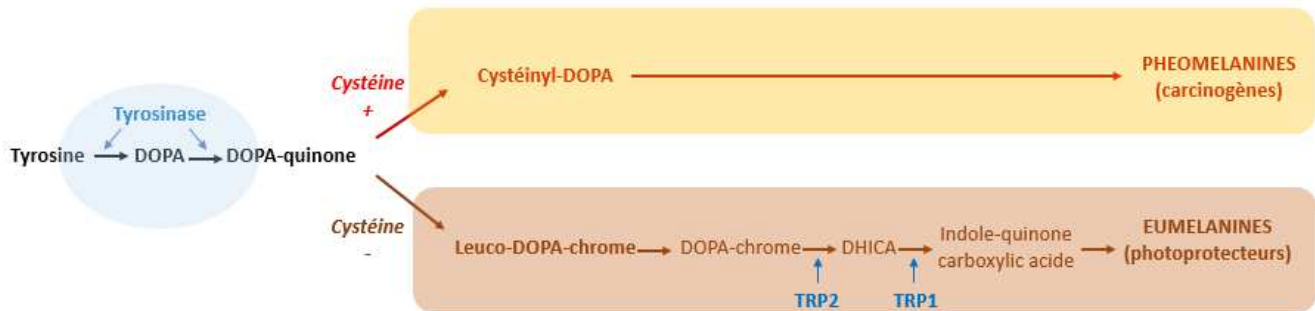


Figure 3 Voies de synthèse des mélanines [5]

Par sa composition chimique (noyaux aromatiques), l'eumélanine piège les radicaux libres induits par les UVs. En revanche, la structure de phéomélanine est plus riche en molécules soufrées, ce qui amplifie la propagation des molécules toxiques.

b. Les mélanosomes

Il existe quatre stades de maturation des mélanosomes indépendamment de la mélanine synthétisée. Les stades I et II correspondent à la synthèse de l'organite contenant la tyrosinase non active. Lors du stade III, il y aura synthèse des mélanines après activation de la tyrosinase. Puis au stade IV, le mélanosome est complètement mélanisé et tyrosinase n'est plus active. [7] Les mélanosomes migrent ensuite vers l'extrémité des dendrites des mélanocytes où ils sont **transférés aux kératinocytes** voisins par phagocytose (Figure 2). Les kératinocytes digèrent ensuite les membranes de façon enzymatique, à une vitesse différente selon les types de peaux [12].

c. Régulation de la mélanogénèse

La pigmentation est dépendante du patrimoine génétique (environ 130 gènes identifiés) mais elle peut être modulée par plusieurs **facteurs extrinsèques** tels que : les rayons solaires, le changement de climat et de saison, le contact avec des polluants, des toxines et des agents microbiologiques. L'**exposition solaire** est le facteur le plus important en ayant une action directe sur la mélanine, les mélanocytes et en augmentant la signalisation cellulaire de la mélanogénèse [13]. L'organisme est aussi capable de réguler la mélanogénèse grâce à un grand nombre de **facteurs intrinsèques**, provenant non seulement de l'action locale paracrine² des kératinocytes et des fibroblastes, mais également des cellules endothéliales et

² Le terme paracrine désigne une variété de sécrétion s'effectuant localement et qui agit sur les tissus de voisinage.

des hormones véhiculées par l'apport sanguin, des cellules inflammatoires et du système nerveux.

L'activité des mélanocytes est principalement contrôlée par les hormones **α -MSH** (*Melanocyte Stimulating Hormone*) responsables de l'activation de la tyrosinase et **ACTH** (*adénocorticotrophine*). Sous l'effet des UVs, l'**induction** de leur précurseur commun POMC (pro-opiomélanocortine) se fera par l'activation du **facteur de transcription p53 dans les kératinocytes**. L' α -MSH et l'ACTH se fixent aux mélanocytes grâce aux **récepteurs MC1R** induisant l'augmentation d'**AMP cyclique** et l'activation du facteur de transcription MITF (*microphthalmia associated transcription factor*). Le facteur **MITF** active alors la transcription du gène de la tyrosinase et des autres enzymes impliquées dans la **synthèse des mélanines** [14] (Figure 4).

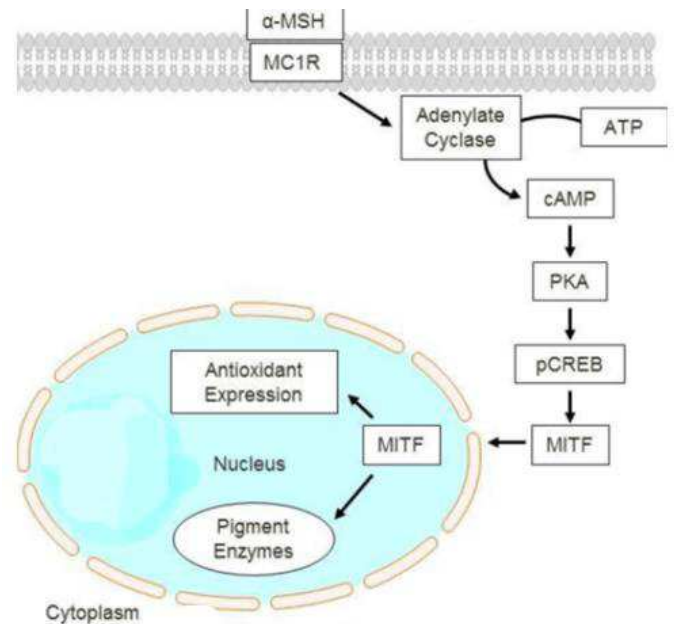


Figure 4 : Signalisation de la mélanogénèse d'après Amaro Ortiz et Al

La mélanogénèse est modulée aussi par d'autres facteurs intrinsèques tels que [13]:

- Les estrogènes stimulant la pigmentation alors que les androgènes l'inhibent ;
- L'augmentation du taux AMPc activant en aval les voies de signalisation de la mélanogénèse ;
- Les prostaglandines, les thromboxanes, et les leucotriènes augmentant l'activité tyrosinase et étant responsables de l'hyperpigmentation post-inflammatoire ;
- Le monoxyde d'azote et un grand nombre de facteurs de croissance sont capables d'avoir une régulation fine sur la mélanogénèse

2. La pigmentation constitutive

La **pigmentation constitutive** est déterminée génétiquement. Elle détermine la photoprotection innée de l'individu. On distingue alors **6 phototypes** dans lesquels on peut classer les individus selon ses caractéristiques de leur pigmentation constitutive et leur réaction à l'exposition aux UVs [5] (Tableau 1).







Phénotype	Carnation	Caractéristiques	Réaction au soleil	Exemples
 I	Très blanche	<ul style="list-style-type: none"> Cheveux roux ou blonds Yeux bleus/verts Souvent des taches de rousseur 	<ul style="list-style-type: none"> Coups de soleil systématiques Ne bronze jamais, rougit toujours 	Celtiques, Irlandais, Roux
 II	Claire	<ul style="list-style-type: none"> Cheveux blonds-roux à châains Yeux clairs à bruns +/- apparition de taches de rousseur 	<ul style="list-style-type: none"> Coups de soleil fréquents Bronze à peine ou très lentement 	Individus à peau claire
 III	Intermédiaire	<ul style="list-style-type: none"> Cheveux châains à bruns Yeux bruns 	<ul style="list-style-type: none"> Coups de soleils occasionnels Bronze progressivement 	Majorité des caucasoïdes
 IV	Mate	<ul style="list-style-type: none"> Cheveux bruns/noirs Yeux bruns/noirs 	<ul style="list-style-type: none"> Coups de soleil occasionnels Bronze bien 	Asiatiques Hispaniques
 V	Brun foncé	<ul style="list-style-type: none"> Cheveux noirs Yeux noirs 	<ul style="list-style-type: none"> Coups de soleil rares Bronze beaucoup 	Indiens Moyen-orientaux
 VI	Noire	<ul style="list-style-type: none"> Cheveux noirs Yeux noirs 	<ul style="list-style-type: none"> Coups de soleils exceptionnels Bronze intensément 	Africains

Tableau 1 : Classification des différents phénotypes selon Fitzpatrick

Les principales différences de pigmentation entre les **différentes ethnies** sont dues à **l'intensité de la pigmentation mélanique**. Dans les conditions normales, le déterminisme de la couleur de la peau ne repose pas sur des différences numériques de la population mélanocytaire épidermique mais sur le **nombre et le type de mélanosomes qui vont varier en fonction du phototype** [12]. Selon les phototypes, les mélanosomes seront en partie soit à phéomélanine ou à eumélanine et seront répartis plus ou moins superficiellement dans les kératinocytes (Tableau 2).

Phototype	Mélanocytes	Kératinocytes basaux	Kératinocytes superficiels
I/II	Mélanosomes à phéomélanine	Quelques mélanosomes	Pas de mélanosomes
III/IV	Mélanosomes à eumélanine peu nombreux	Mélanosomes en paquets	Pas de mélanosomes
V/VI	Mélanosomes à eumélanines nombreux	Mélanosomes isolés	Persistance de mélanosomes

Tableau 2 : Caractéristiques mélanosomiales selon les phototypes [6]

La pigmentation innée dépend de plusieurs facteurs intrinsèques tels que le niveau d'activité des mélanosomes, la disponibilité en substrats et la nature des tyrosinases (Tyrr-1 ou Tyrr-2) qui modulent la nature chimique des mélanines produites (phéomélanines et eumélanines) ainsi que le nombre, le type et le mode de répartition des mélanosomes dans les kératinocytes avoisinants.

Le renouvellement cutané

Les cellules épithéliales ont une durée de vie courte due à l'exposition constante aux agressions extérieures. La **capacité de renouvellement** du tissu cutané est donc **rapide** pour lui permettre de garder son intégrité. Les cellules épithéliales se renouvellent à partir de **cellules souches** en contact avec la membrane basale. Ces cellules effectuent une **division asymétrique** donnant une nouvelle cellule souche et une autre cellule qui entre dans une **voie de différenciation** conduisant à une cellule spécifique du tissu épithélial. Au bout de trois semaines environ, les cellules desquament et sont éliminées dans l'environnement. La vie de ces cellules souches est sous l'influence de plusieurs facteurs de différenciation mais aussi sous l'influence de l'épithélium lui-même [10]. Lors de son cycle cellulaire, la cellule souche va entreprendre une **phase de croissance** où elle **duplique son matériel génétique** [5], puis à terme elle rentrera en division pour donner une nouvelle cellule. Lors de la duplication de l'ADN, de possibles erreurs sur le nouveau brin synthétisé peuvent apparaître. La cellule comprend donc différents systèmes de réparation de l'ADN capables de couper la partie lésée par excision de base ou de nucléotides.

D. La régénérescence de la peau

Un **phénomène biologique naturel** se met en place lorsque qu'une agression extérieure rompt la **continuité** de la barrière cutanée : c'est le processus de **cicatrisation**. Ce processus traduit la capacité d'**autoréparation** de la peau en rétablissant son **intégrité**. Elle sera différente en fonction de l'étendue et de la profondeur de la plaie. La cicatrisation d'une plaie superficielle située au niveau de l'épiderme sera rapide car il n'y a pas de perte de substances. En revanche ce processus sera plus long pour une plaie plus profonde car l'atteinte du derme entraînera une perte de substance, due à l'atteinte d'un ou des vaisseaux, et un risque d'infection [4]. De nombreux éléments vont jouer sur la rapidité et la qualité de la cicatrisation tel que : l'âge, l'état général de l'individu (diabète, tabagisme, malnutrition...) ou la cause de la lésion, sa profondeur et sa localisation et s'il y a surinfection.

A.

II. Effets du soleil sur notre organisme

Le rayonnement solaire

1. Composition du rayonnement solaire

Le soleil est une étoile autour de laquelle la terre gravite. Ils sont séparés par environ 150 millions de kilomètres. En son cœur, des réactions constantes de fusions nucléaires

émettent de l'énergie nous parvenant sous forme de **rayonnement électromagnétique en spectre continu**. Il existe 3 catégories de radiations électromagnétiques classées par leur longueur d'onde, des plus courtes au plus longues [15] (Figure 5):

- Les radiations ionisantes, les plus puissantes et dangereuses, sont composées des rayons cosmiques, des rayons gamma et des rayons X
- Le rayonnement optique : le rayonnement ultraviolet (UV), la lumière visible et les infrarouges (IR)
- Les ondes hertziennes : micro-ondes, ondes radar, télé et radio

Seule une **faible portion** du rayonnement solaire atteint la surface de la Terre grâce à l'atmosphère et un filtre protecteur située entre 15 et 35 km d'altitude : l'ozone. Ce filtre permet d'arrêter les radiations ionisantes et le rayonnement optique de très courtes longueurs d'onde (UVC). Ainsi, au niveau du sol terrestre, l'énergie lumineuse est constituée de **55% d'infrarouges, de 40% de lumières visible et de 5% d'ultraviolets** [15].

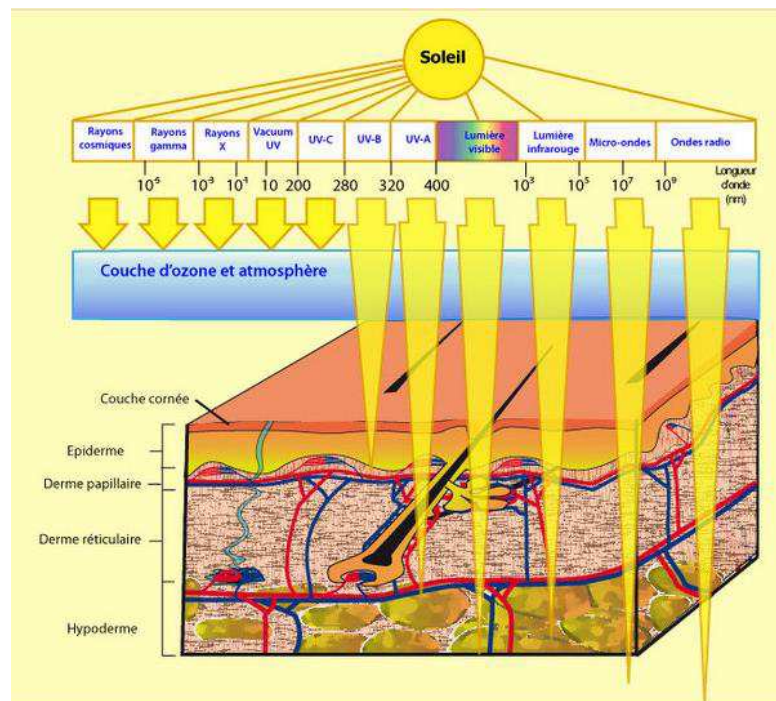


Figure 5 : Les différents rayonnements solaire en interaction avec la peau [15]

a. Les rayons infra-rouges (IR) :

Les rayons infrarouges (IR), invisibles à l'œil nu, se situent entre 780 et 10^6 nm. Les rayons IR sont classés en 3 catégories de rayons IR selon leurs longueurs d'onde : les IRA (780 et 1400nm), les IRB (1400 et 1800 nm) et les IRC (3000 à 10^6 nm). Les rayons infrarouges sont **générateurs de chaleur** en agitant les molécules d'eau [16].

b. Les rayons visibles

Le rayonnement visible, s'étendant entre 400 et 780 nm, est l'unique partie du rayonnement solaire visible à l'œil nu. Il est composé des couleurs du spectre de l'arc-en-ciel, la rétine est sensible à ces rayonnements, ce qui permet la vision des couleurs [16].

c. Les rayons ultra-violet (UV)

Les rayons ultraviolets (UV) s'étendent entre 100 et 400nm. Plus la longueur d'onde est petite, plus le rayon est énergisant et dangereux. Ils sont classés en 3 catégories selon leurs longueurs d'ondes : les UVA (de 320nm à 400nm), les UVB (de 280 à 320 nm) et les UVC (de 100 à 280nm). Les UVC sont ceux possédant la plus petite longueur d'onde, ce sont les plus nocifs. Ils sont, pour l'instant, encore totalement filtrés par la couche d'ozone et l'oxygène. Les **UVB**, sont quasi tous filtrés, seuls **1 à 5%** atteignent le sol selon l'altitude. Les **UVA**, quant à eux, sont peu filtrés par la couche d'ozone : **99%** de ces rayons atteignent le sol [16]. Malheureusement, l'amincissement de la couche d'ozone entraîne une augmentation de leur rayonnement sur la surface de la Terre, augmentant alors leur **nocivité**. Cependant depuis l'année 2000, la couche d'ozone se reconstitue lentement à un rythme de 1 à 3 % par décennie grâce aux politiques environnementales.

2. Variabilité du rayonnement solaire

La composition quantitative et qualitative du rayonnement solaire atteignant le sol dépend de nombreux facteurs. L'exposition dépend de [15]:

- La localisation géographique :
 - Selon l'**altitude**, il y aura une augmentation de la quantité d'UV reçue par diminution de l'absorption atmosphérique : 4% d'UV en plus tous les 30m.
 - Selon la **latitude**, plus le rayonnement est vertical, plus le trajet du rayon UV est court, et moins il est absorbé par l'atmosphère. Ainsi l'exposition aux UV est plus importante au niveau des régions tropicales que dans les régions polaires.
- La période d'exposition (Figure 6) [16]:
 - Selon l'**heure** : Plus le soleil est haut, plus l'exposition aux UV est importante. Le soleil au zénith (midi solaire) est placé au plus haut, la quantité délivrée d'UV y est alors maximale (30% entre 11h et 13h).
 - Selon **les saisons** : L'axe de la Terre est incliné différemment au soleil selon

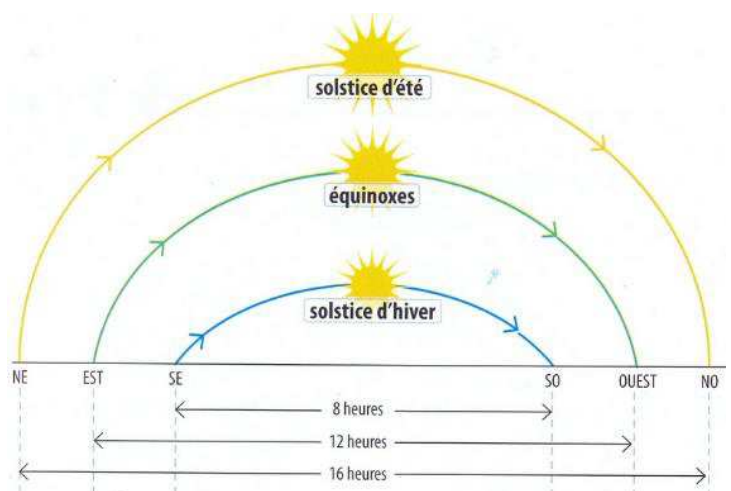


Figure 6 : Position du soleil en fonction de l'heure et de la saison [16]

les saisons et les années. En France, le maximum d'exposition à lieu début juillet.

- La durée d'exposition : primordiale et en lien direct avec la **dose absorbée**, la durée peut être influencée par les conditions environnementales.
- Les conditions environnementales :
 - o La **couverture nuageuse** : les nuages chargés d'humidité peuvent absorber jusqu'à 80% du rayonnement. Cependant, l'impression de chaleur émise par la fraction infrarouge diminue aussi, augmentant potentiellement la durée d'exposition aux UV.
 - o De même, le **vent et l'humidité atmosphérique** ont un effet sur le ressenti calorique et donc sur la durée d'exposition.
 - o La **pollution atmosphérique** : La pollution a un impact essentiellement sur la diminution des UVA et la lumière visible.

A ces variabilités s'ajoute l'ensoleillement effectivement reçu par l'individu : La quantité d'UV absorbée sera différente si le rayonnement est direct, **diffusé** par le ciel ou **réfléchi** par le sol (neige, sable, eau ...).

B. La photoprotection de la peau

À l'échelle du tissu épithélial, organe directement soumis aux facteurs environnementaux, les actions cellulaires UV-induites conduisent à des effets biologiques variés, parfois bénéfiques, mais le plus souvent délétères.

1. Pénétration du rayonnement solaire dans la peau

a. Les rayons infra-rouges :

L'impact biologique des IR est de **nature thermique** [17]. Les IRA pénètrent jusqu'au derme et engendrent des brûlures après une exposition excessive. Les IRB et IRC, quant à eux, sont absorbés par la couche superficielle de la peau et, à forte exposition, entraînent une **défaillance sur le système de thermorégulation** [5] (Figure 5). Grâce à sa fonction sensorielle, le système tégumentaire active des signaux d'alerte sous l'action de cette chaleur, permettant ainsi d'éviter de lourdes conséquences, sauf exceptions.

b. Les rayons visibles

Seul une petite partie de ces rayons pénètrent en profondeur dans la peau, entraînant alors une **photosensibilisation** (Figure 5) Ils sont aussi responsables de **lésions oculaires**

plus ou moins grave par leur réflexion sur une surface « miroir » (l'eau, le sable, la neige ...) [7].

c. Les rayons ultra-violet

Les UV ne sont ni visibles, ni perçus par les cellules sensibles de l'organisme, ce qui augmente leur **nocivité** sur la peau. Pour les UVB, la peau permet de filtrer ces rayons : 70% sont arrêtés par la couche cornée, puis 20% encore par l'épiderme et pour finir par 10% atteignent le derme (Figure 5). Les UVA, quant à eux, sont plus pénétrants que les UVB, ils traversent totalement la couche cornée et 20% à 40% atteignent le derme. Cependant l'énergie libérée par les UVB est plus importante, expliquant pourquoi 80% des lésions sur la peau seront induites par les UVB [7]. De plus ils existent aussi des sources artificielles d'exposition aux UV : dans la soudure (UVC), les lampes germicides pour stérilisation (UVB et UVA), les lampes actiniques (UVB et UVA), les appareils de photothérapie, les lits ou lampes à bronzer ... impactant la santé de la peau.

L'indice universel de rayonnement UV solaire est un outil pédagogique, allant d'une échelle de 1 à 10, représentant l'intensité du rayonnement UV solaire en **fonction du risque** qu'elle représente pour la peau et les yeux. Il est calculé en fonction des nuages, de l'horaire et du lieu d'exposition [18].

2. Photoprotection de la peau

La pigmentation de la peau complète l'action des mélanines, des kératines et des systèmes enzymatiques de réparation des dommages de l'ADN pour constituer la photoprotection naturelle limitant l'agressivité des UV sur les cibles biologiques de la peau.

a. Pigmentation facultative

La **pigmentation facultative**, à la différence de la pigmentation innée, est acquise après l'irradiation aux UV. Elle correspond à une **réponse adaptative** de l'organisme à l'exposition solaire et traduit la capacité de chaque individu à **développer un mécanisme naturel de protection de la peau** [12]. Cette pigmentation facultative, communément appelée bronzage, est le système de photoprotection naturel le plus important : il absorbe plus de 90% des UV ayant franchi la couche cornée. L'exposition solaire va induire une réponse immédiate appelée le **bronzage immédiat** et une réponse tardive appelée le **bronzage retardé** (Tableau 3). Le bronzage immédiat n'a pas de traduction morphologique, il correspond à la **photo-oxydation** de la mélanine préformée **sous l'action des UVA** et disparaît dès que cesse l'exposition. Le bronzage retardé, apparaissant après 48 à 72 heures suivant **l'exposition aux**

UVB, correspond successivement à une **augmentation de la synthèse des eumélanines** puis à une augmentation du **nombre de mélanosomes** dans la couche basale. S'il y a

	Bronzage immédiat	Bronzage retardé
Expositions aux rayons	UVA (320-400nm) +/- lumière visible	UVB (290-320nm) +/- UVA
Caractéristiques	Immédiat, pendant l'exposition, disparition rapide	Retardé (48 à 72h après), disparition lente (plusieurs semaines)
Mélanine	Photo-oxydation de la mélanine préformée	Néosynthèse
Tyrosinase	Pas d'augmentation de son activité	Augmentation de son activité
Mélanosomes	Pas d'augmentation numérique	Augmentation numérique de leur transfert
Mélanocytes	Pas d'augmentation numérique	Multiplication

Tableau 3 : Caractéristiques du bronzage immédiat et retardé [6]

La pigmentation varie également avec l'âge. A la naissance, la plupart des mélanocytes sont au repos donc la synthèse de pigments est faible. Ensuite à l'âge adulte, le nombre de mélanocytes actifs diminue de 10% tous les 10 ans et ceux-ci sont moins actifs d'une façon générale. Ils sont cependant réactivés lors des expositions aux UV [5].

b. La pigmentation innée

Les phototypes élevés sont mieux armés pour se défendre des rayons du soleil. En effet les **eumélanines** sont **photoprotectrices** en revanche les **phéomélanines**, sous l'action des radiations lumineuses, sont **cancérogènes**. **Les eumélanines sont capables d'absorber** les radicaux libres générés dans les cellules par les radiations UV, empêchant que l'ADN soit endommagé, et protégeant ainsi la peau des effets nocifs des radiations UV [12].

c. Les autres types de photoprotection naturelle

Il existe d'autres types de photoprotection naturelle tels que [7]:

- Les capacités de la peau à **réfléchir** et **absorber** les rayonnements UV : la peau blanche est, dans ce cas, plus efficace que la peau noire pour réfléchir les UVA et la lumière visible.
- La **pilosité** : elle permet également d'arrêter les rayonnements UV, avec une efficacité particulière pour le sommet de la tête où les rayons solaires sont reçus de façon perpendiculaire.
- L'hyperplasie épidermique : principalement induit par les UVB, elle limite les dommages liés à l'exposition aux UV en augmentant leur filtration. Il est

particulièrement efficace chez les peaux claires et dures jusqu'à un mois après la fin de l'exposition.

L'enfance est un cas particulier [12] car la peau est encore très sensible au soleil. Avant 3 ans, les enfants à peau claire n'ont quasi **pas de défenses** face au soleil. Leur peau est plus fine et laisse de plus grandes quantités d'UV aggraver les **couches basales** de l'épiderme. Ce n'est qu'à la puberté que l'hyperplasie épidermique sera stimulée grâce aux hormones. Les **surexpositions solaires**, particulièrement **pendant l'enfance**, entraînent une **augmentation des risques de cancer de la peau** expliquée par une agression plus forte sur la couche basale épidermique.

d. La dose érythémateuse minimale (DEM)

La DEM (exprimée en J/cm²) représente la plus petite quantité de lumière capable de déclencher après 24h, un coup de soleil à l'endroit de l'exposition. Elle permet de déterminer chez un individu, le **risque d'érythème**, et la **photosensibilité** [12]. Elle permet aussi de déterminer la photoprotection naturelle en recherchant les doses qui induisent une pigmentation immédiate ou retardée. Ces valeurs de DEM dépendent fortement du phototype, varient d'un individu à un autre et avec l'âge, principalement en raison de la diminution du nombre de mélanocytes. La DEM est 60 fois plus élevée chez un individu à peau noire, et le bronzage d'une peau blanche multiplie la DEM par 10 [12].

C.

Bienfaits du soleil sur notre santé

Les effets bienfaits du soleil sur notre santé sont des phénomènes précoces après l'exposition au rayonnement solaire. Ces effets biologiques sont importants pour la santé physique et morale de l'individu [19].

1. Biosynthèse de vitamine D

Le système tégumentaire a un **rôle métabolique** important. La biosynthèse de la vitamine D (ou calciférol) est initiée principalement dans la peau par l'action des **UVB** sur le cholestérol (Figure 7) présent dans l'épiderme. Il est considéré qu'avec un minimum d'exposition aux UVs (15 à 30 mn par jour), l'essentiel du calciférol (50 à 90%) est produit par la peau, le reste étant apporté par l'alimentation [20].

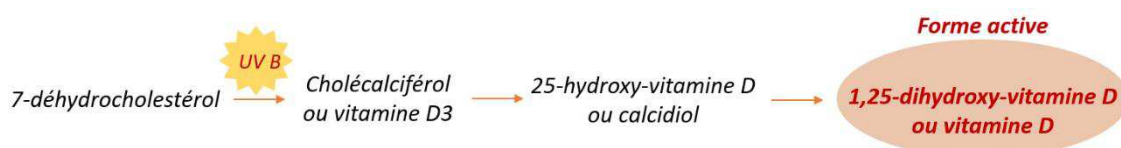


Figure 7 : Synthèse de la vitamine D3 [12]

Le cholestérol présent en sous cutané sous forme de 7-déhydrocholestérol se transforme en cholécalciférol (Vitamine D3). Cette intermédiaire est ensuite prise en charge par le foie, où elle subit une hydroxylation générant ainsi la 25-hydroxy- vitamine D (ou calcidiol). Pour finir, elle est à nouveau hydroxylée pour devenir la molécule active de la vitamine D : la 1,25-dihydroxy-vitamine D. Cette vitamine D a un rôle clé dans **l'homéostasie phosphocalcique de l'organisme** : c'est une hormone hypercalcémiant et hyperphosphorémiant. La vitamine D prévient donc le rachitisme caractérisé par une insuffisance de calcification des os et des cartilages due à une carence en vitamine D et en calcium. Cette hormone présente également une activité de régulation de la **défense immunitaire** ainsi que la capacité de moduler la **différenciation et la prolifération de certains types cellulaires** [17].

2. Effet calorifique

Les rayons infra-rouges, en pénétrant profondément dans le derme et l'hypoderme, agitent les molécules d'eau du système tégumentaire et ainsi entraînent une augmentation de la température corporelle. Il y aura ainsi une vasodilatation se traduisant par un **érythème immédiat** [5].

3. Amélioration du moral

Le soleil permet de lutter contre la dépression saisonnière grâce à sa **lumière émise**. Cette lumière joue un rôle dans la production d'une hormone intervenant sur notre moral et sur notre rythme biologique : la **mélatonine**. Culturellement parlant, l'exposition au soleil et le bronzage révèle aussi une sensation de bien-être [19]

D.

Méfais du soleil sur notre santé

Les méfaits du soleil sur notre santé sont, quant à eux, des phénomènes retardés ou des effets tardifs à la suite d'accumulation de lésions sur la peau dans le temps.

1. Les lésions induites par les UVs sur l'ADN

a. Les photo-produits

Les UVC et UVB entraînent la formation de lésions, dites **photo-produit**, par absorption de leurs énergies par les cycles aromatiques des bases pyrimidiques (cytosine et thymine) [12]. L'énergie fournie entraîne une **réaction de dimérisation** (création de liaison covalente) **entre deux pyrimidines adjacentes** au détriment des liaisons hydrogène établies entre deux bases complémentaires (A-T, C-G) et assurant la cohésion de la double hélice

d'ADN. Il y aura alors formation de deux photo-produits majeurs : le dimère cyclobutaniques de pyrimidines (cyclobutane pyrimidine dimer, CPD) et les pyrimidines (6-4) pyrimidone (6-4 PP) (Figure 8). La **photo réactivité** des sites TT et TC est la plus importante. Les photo produits 6-4 engendrés par les UVB sont capables d'absorber l'énergie des UVA entraînant alors leur isomérisation en **photo-produit Dewar** extrêmement mutagène [7].

Les conséquences de ces pontages seront diverses selon la localisation et la stabilité de la lésion sur l'ADN. Elle sera prise en charge par les différents **systèmes de réparation de l'ADN** entraînant [21]:

- Soit la réparation de la lésion,
- Soit la mort cellulaire par apoptose si la lésion est trop importante,
- Soit la création d'une **mutation** si la lésion n'est pas réparée correctement. Si cette mutation se trouve sur un gène clé du fonctionnement cellulaire, elle peut alors engendrer la **transformation cancéreuse de la cellule**. Ces gènes mutés sont des agents initiateurs de tumeurs.

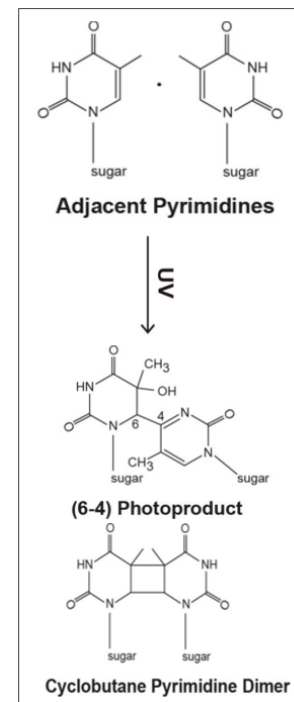


Figure 8 : Photo produits [18]

b. Radicaux libres

Les UVA, quant à eux, ne sont pas directement absorbés par l'ADN mais induisent une **réaction dite photochimique**. Cette réaction est représentée par l'absorption des photons par certaines molécules de la matière, dénommées **chromophores**. Ce sont des **photosensibilisateurs** d'origine endogène (mélanine, acides aminés...) et exogène (médicaments, teinture, parfums...)[12]. Les chromophores ainsi activés transmettent leur énergie aux molécules voisines engendrant la formation de **radicaux libres** et des **espèces réactives de l'oxygène** (EROs). Il existe deux mécanismes majeurs de photosensibilisation. Les EROs (peroxyde d'hydrogène, anion superoxyde, radical hydroxyle) sont des molécules extrêmement réactives agressant de nombreuses structures biologiques et ont pour cibles [22] :

- L'**ADN** : Il y a trois types de dommages oxydatifs sur l'ADN entraînant des **mutations** et altérant la transmission du message génétique : la rupture de chaînes, la liaison protéine-nucléobase et l'oxydation des bases (tel que le 8-oxoguanine).
- Les **lipides insaturés** des membranes cellulaires : L'oxydation des acides gras insaturés lors de la peroxydation lipidique entraîne à terme l'inactivation des récepteurs

membranaires avec une **modification de la signalisation intracellulaire**. La membrane peut aussi se rompre et libérer des **médiateurs de l'inflammation** (acide arachidonique) et des **produits cytotoxiques et mutagènes** (tel que le malondialdéhyde).

- Les **protéines riches en soufre** (Tryptophane, histidine, cystéine, méthionine) : L'oxydation des protéines les dénature et perturbe leur activité.

La peau dispose de systèmes de réparation cellulaire pour contrer les effets de ces agressions radicalaires s'accumulant au fur et à mesure des expositions solaires, déstabilisant le potentiel d'oxydo-réduction intracellulaire. Ces **systèmes de défenses antioxydantes** [12] endogènes sont des piègeurs de radicaux libres (vitamine C, la vitamine E, bêta-carotènes, glutathion...), des enzymes réduisant les EROs en eau et des protéines du stress et des cytokines.

2. Dommages cellulaires induits par les UVs

Les dégâts cellulaires apparaissent lorsque les systèmes de réparation de l'ADN et les défenses antioxydantes sont dépassés. Les effets des UVs sur les cellules épidermiques sont alors classés en deux grands processus biologiques :

- Des **modifications du cycle cellulaire** orientant alors la cellule vers la mort ou la prolifération,
- Et d'importantes **modifications des activités métaboliques** (activation d'enzymes, sécrétion cytokines...)

a. Effets cellulaires in vitro

Les études *in vitro* sur cultures cellulaires ont montré que les réactions photochimiques directes (UVB) ou photosensibilisées (UVA) induisent des effets biologiques sur les cellules cutanées.

Kératinocytes.

Sous l'action des UV en culture in vitro, les kératinocytes subissent des modifications morphologiques et fonctionnelles caractéristiques de **cellules tumorales** [23]. Ils sécrètent des molécules d'adhésion (telles que l'ICAM-1) et des cytokines variées (telles qu'IL-1, IL-6, IL-10, TNF- α , GM-CSF, etc.) modulant ainsi l'activité du système immunologique cutané. Une synthèse des prostaglandines variées à **action inflammatoire et immunomodulatrice** est aussi observée. Il apparaît aussi une exacerbation mitotique kératinocytaire conduisant finalement à un épaissement de la couche cornée (**Hyperplasie épidermique**) due aux UVB. [12]. Les kératinocytes sont la première cible cellulaire des UV et par leurs molécules

sécrétées, ils agissent indirectement sur la modulation des mélanocytes, des cellules de Langerhans et des fibroblastes.

Mélanocytes.

La réponse aux UVB pour les mélanocytes est **phototype-dépendante** [24] :

- Pour le phototype foncé : Il y aura une prolifération réduite des mélanocytes mais à contrario une apoptose et une différenciation élevée associée à une augmentation de la mélanogénèse.
- Pour le phototype clair : Il y aura une prolifération accrue des mélanocytes mais un état de différenciation moins avancé et une mélanogénèse non activée.

De plus les UVA, par la formation d'EROs, induisent une signalisation oxydative intracellulaire sur les cellules non exposées mettant en évidence la forte **susceptibilité de l'unité épidermique de mélanisation aux flux intercellulaire d'ERO** [25].

Cellules de Langerhans.

Les cellules de Langerhans sont les représentantes principales du système immunitaire de l'épiderme. Leurs actions seront modulées soit par action directe des UV, soit par les cytokines produites par les kératinocytes entraînant alors un **phénomène d'immunosuppression** [26]. En plus de perdre leur capacité à présenter les antigènes aux ganglions, une partie des cellules de Langerhans meurt par apoptose due à une accumulation de dommage à l'ADN. Cette photo-immunosuppression aura à long terme à un **effet cancérigène**. A court terme en revanche, la photo-thérapie peut être utilisée pour traiter certaines dermatoses (psoriasis, eczéma...).

Fibroblastes.

La synthèse de collagène par les fibroblastes diminue parallèlement à l'**augmentation de l'activité protéolytiques**. Il y aura une altération directe du collagène formée et donc de la matrice extracellulaire dermique. Les **MMPs** induites par les UV jouent donc un rôle déterminant dans le processus de **photo-vieillessement** [27] en participant à la dégradation et à la désorganisation de la MEC. L'action des UV est directe sur le fibroblaste mais aussi indirecte par le biais des cytokines libérées par les kératinocytes, première cible cellulaire des UV.

b. Les mécanismes cellulaires de la photocancérogénèse

La photo cancérogénèse est l'ensemble des phénomènes aboutissant à la **formation tumorale** provoquée par les UV en agissant sur les trois phases de la cancérogénèse : ce sont des initiateurs, des promoteurs et ils facilitent la progression du cancer [5]. Ce processus

est caractérisé par une **prolifération anormale** de cellules appartenant initialement à un même clone cellulaire. Le processus de transformation est qualifié de multi-étapes résultant d'**anomalies génétiques** (mutations, amplification...) ou **épigénétiques** au niveau des gènes contrôlant le **cycle cellulaire**. Ces anomalies peuvent être **innées** ou **acquises** successivement durant la vie (mutations somatiques) induites par des cancérogènes (UVs, substances chimiques ...). Parmi les gènes contrôlant le cycle cellulaire vers la cancérogénèse, il existe les **oncogènes** : ils permettent un gain de fonction à la cellule cancéreuse par l'**activation de la prolifération** cellulaire (ex : gène RAS, BRAF). Il existe aussi les **gènes suppresseurs de tumeurs** dont le pouvoir transformationnel est lié à une inactivation favorisant la prolifération cellulaire (p53, p16, PATCHED ...).

EGFR-BRAF

Dans une cellule normale la signalisation cellulaire induite par la fixation du facteur de croissance épidermique (EGF) à son **récepteur EGFR** entraîne une cascade de phosphorylation par des protéines kinases. Cette signalisation aboutit à l'**activation de la protéine BRAF** par l'intermédiaire de la protéine K-RAS, qui entraîne l'activation de gène permettant la **prolifération épidermique** [28] [29] (Figure 9).

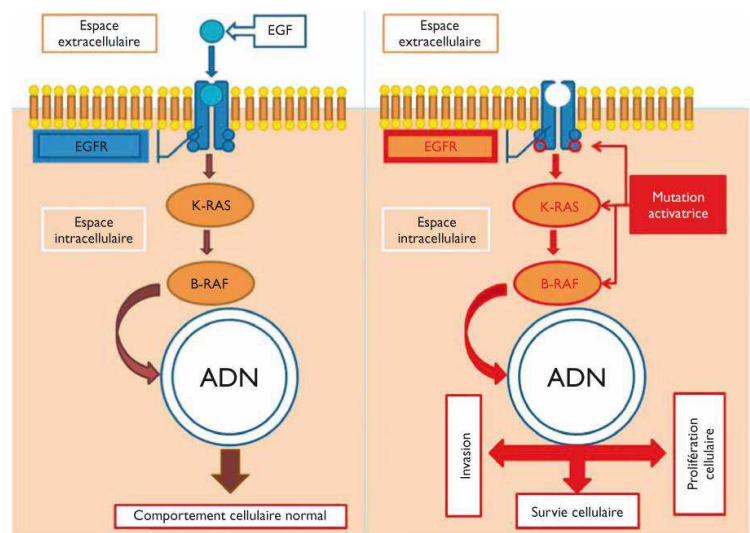


Figure 9 : Activation du facteur BRAF [29]

EGF : Facteur de croissance épidermique, K-Ras : Protéine G signalitique, BRAF : Protéine kinase

Dans une cellule cancérogène la mutation d'une ou plusieurs des protéines kinases (K-RAS et/ou BRAF) aboutissant à leur **activation indépendamment du ligand**. Il en résulte une prolifération incontrôlée de la cellule.

Protéine p53

La protéine p53 est un facteur de transcription activant l'expression de gènes qui bloquent le cycle cellulaire [5] (Figure 10). L'action de la protéine P53 a lieu en cas de lésion de l'ADN par :

- L'activation des gènes assurant la réparation de l'ADN : la cellule est réparée,
- L'activation du programme de mort cellulaire si les altérations sont trop importantes : apoptose de la cellule.

En revanche, si **p53 est mutée**, ces réparations n'auront pas lieu, et il y aura alors sélection d'une mutation pouvant induire une cellule cancéreuse. A cause de l'**immunosuppression** induite par les UVs, cette cellule pourra alors proliférer (**hyperplasie**) entraînant l'apparition d'une **tumeur bénigne**. Ces cellules se différencient (**dysplasie**), se divisent de manière incontrôlée et échappent à l'inhibition par contact entraînant alors la formation d'un **cancer in situ** (tumeur maligne) [12]. Ce passage a lieu si les cellules cancéreuses différenciées perdent leur capacité à adhérer à leurs voisines, se détachent de la tumeur et passent par la circulation sanguine pour envahir d'autres tissus formant ainsi des tumeurs secondaires aussi appelées **métastases**.

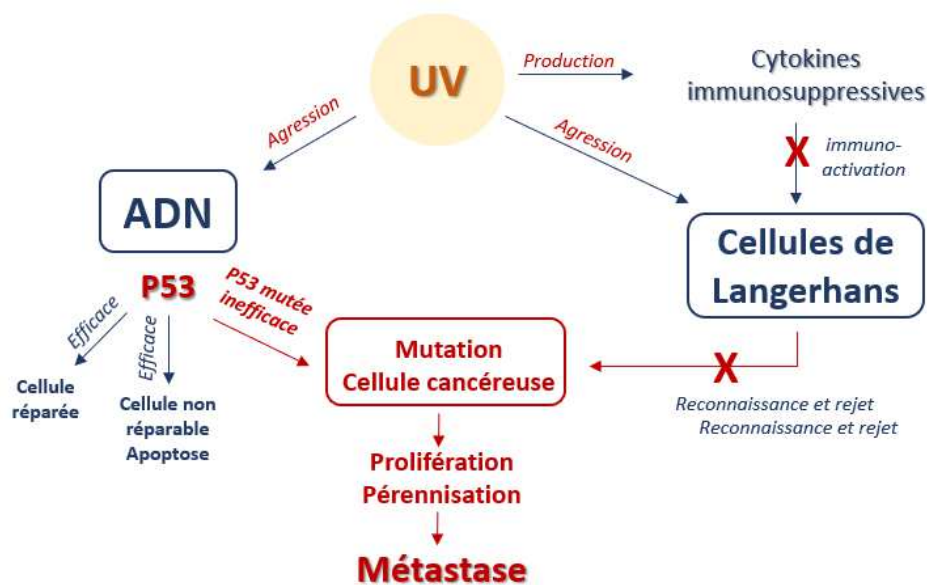


Figure 10 : Signalisation modifiée après la mutation de p53 après l'exposition aux UV

La voie Sonic Hedgehog

PATCHED (Ptch) quant à lui, est un récepteur membranaire codée par le gène *ptc*, impliqué dans une des voies de l'activation cellulaire : la voie PATCHED/Sonic hedgehog (Figure 11). La protéine **Sonic hedgehog (SHh ou Hh)** est chez les mammifères l'une des trois protéines, se liant au récepteur PATCHED, impliquées dans la voie de signalisation nommée **Hedgehog**. Les deux autres facteurs de cette voie étant DHH (*Desert Hedgehog Homolog*) et IHH (*Indian Hedgehog Homolog*). Le facteur SHH est une molécule qui diffuse selon un gradient de concentration, les effets sont alors différents sur les cellules de l'embryon en formation en **fonction de sa concentration**. Chez l'embryon, cette voie contribue à l'établissement de la polarité dorso-ventrale de l'embryon. Chez l'adulte, SHH reste importante en contrôlant la **division cellulaire des cellules souches adultes** mais cette voie est aussi impliquée dans le développement de certains cancers [29] [30].

Lorsque le ligand SHH est présent dans les cellules, il se lie au récepteur PATCHED, **inhibant** alors **la répression** de Smoothened (SMO) sur la transcription de la protéine SMO. Cette dernière peut donc migrer au niveau de la membrane plasmique et **activer des facteurs de transcription** appelés GLI. Ceux-ci entrent dans le noyau de la cellule et régulent l'activité des gènes cibles impliqués dans le développement embryonnaire et la prolifération cellulaire. On peut donc dire que SMO se comporte comme un **pro-oncogène** lorsque la voie Sonic/Hedgehog est anormalement activé dans les cellules cancéreuses [29].

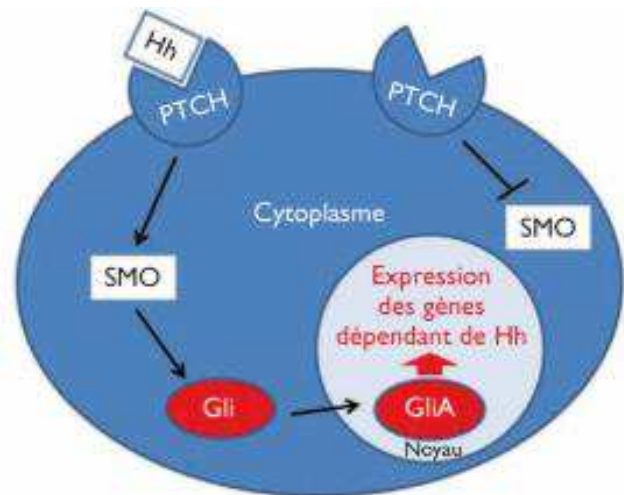


Figure 11 : Signalisation de la voie Sonic Hedgehog [31]

PTCH : Récepteur membranaire patched, Hh : Protéine Sonic hedgehog, SMO : protéine smoothened, Gli : Facteur de transcription, GliA : Facteur de transcription activé

3. Les dommages tissulaires

Les dommages cellulaires induit par les UVs auront un impact sur l'**intégrité** du tissu épidermique entraînant alors son vieillissement et des processus carcinogènes. L'apparition de photo dermatoses d'origine endogène ou exogène, due à la sensibilisation d'un chromophore seront aussi les conséquences de cette exposition mais elles ne seront pas décrites car elles n'ont pas d'impact sur la carcinogénèse.

a. L'érythème actinique

Communément appelé coup de soleil, l'érythème actinique est une **réaction phototoxique retardée** survenant quelques heures après l'exposition aux UVB [5]. C'est une réaction inflammatoire due à la libération de **prostaglandines et de cytokines pro-inflammatoires** par les cellules épidermiques associées à une vasodilatation des vaisseaux sous cutanés. Les facteurs à l'origine de l'érythème actinique sont encore mal connus, mais la présence de dimères de pyrimidines dans l'ADN pourrait être l'une des causes déclenchantes de la réponse inflammatoire [12].

Selon l'intensité de l'exposition et la photoprotection naturelle de l'individu, on distingue 4 stades cliniques (Tableau 4) :

	Type d'érythème	Douleur	Conséquences
1 ^{er} degré	-Rose pale	Peu douloureux	-Disparait en 24 à 48h sans desquamation, ni bronzage
2 ^{ème} degré	-Rouge vif	Légèrement douloureux	-Disparait 72h - Peu de desquamation - Suivi d'une pigmentation transitoire
3 ^{ème} degré	-Violacé -Œdémateux	Douloureux et prurit	-Desquamation importante -Pigmentation durable
4 ^{ème} degré	-Sévère avec décollement bulleux - Signes généraux +/- associés (fièvre, nausées ...)	Correspond à une brûlure du deuxième degré	-Séquelles cutanées dyschromiques

Tableau 4 : Les différents stades de l'érythème actinique [6]

b. Vieillesse photo-induit

Le vieillissement cutané possède deux composantes qui ont des mécanismes proches associant susceptibilité génétique et dommages cellulaires induits par l'environnement [27]:

- Le vieillissement intrinsèque : lié à la **chronologie et à la génétique** déterminant le *phototype* de l'individu traduisant sa capacité de **photoprotection naturelles** aux méfaits des UVs, sa sensibilité aux coups de soleil et son aptitude au bronzage
- Et le vieillissement extrinsèque se superposant au vieillissement intrinsèque : lié à **l'exposition solaire** de l'individu au cours de sa vie entraînant **l'accumulation de dommages** cellulaires ayant un impact sur la santé cutanée de l'individu.

La peau, par son vieillissement, devient donc un **terrain à risque de cancers cutanés**. Sur le plan clinique, les signes du vieillissement cutané apparaissent au cours du temps principalement sur les **zones photo exposées** mais leur intensité sera variable selon les individus et augmente avec l'âge et l'exposition solaire [12] :

- La perte d'élasticité (élastose solaire) et l'apparition d'anomalie épidermiques : sécheresse cutanée, rides, atrophie cutanée, peau rugueuse et jaunâtre.
- Des signes vasculaires : angiomes séniles (tronc) et télangiectasies (visage).
- Des signes pigmentaires : Lentigos (macules hyper pigmentées sur le tronc et visage) et dépigmentation (jambes et avant-bras).

- Proliférations cutanées : kératoses actiniques sur les zones photos exposées (visage et mains).

c. Les cancers cutanés

Les UVA, longtemps sous-estimés dans la cancérogénèse, sont aujourd'hui autant délétère que les photo-induit par les UVB/C en grande partie par le biais des ERO entre autres responsables de cytotoxicité et mutagénicité. Les UV sont donc classés par le **CIRC** (Centre international de recherche sur le cancer) comme **agents cancérogènes du groupe 1** [31]. Au cours de la vie de l'individu, l'exposition solaire entraîne des mutations de moins en moins bien réparées par les systèmes cellulaires entraînant alors l'apparition de cancers cutanés. Les cancers cutanés sont les **cancers les plus fréquents** chez l'adulte [30]. L'apparition d'un **cancer cutané** est caractéristique d'une exposition solaire, ainsi l'apparition d'un mélanome **augmente le risque** de carcinome cutanés et inversement [32].

Les mélanomes

Les mélanomes sont des tumeurs malignes développées à partir des mélanocytes. Ce sont les plus **agressifs et létaux des cancers cutanés** pouvant entraîner des **métastases** au niveau des organes internes (poumons, cerveau, testicules...). Moins courants que les carcinomes, leur incidence est néanmoins en constante augmentation avec un âge moyen de diagnostic en baisse. Il est situé au 9^{ème} rang des cancers tous sexes confondus [33] avec 132 000 nouveaux cas chaque année dans le monde selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [1].

Les facteurs de risque principaux du mélanome cutané sont [34] :

- Les caractéristiques physiques (peau claire, cheveux roux ou blonds, yeux clairs, nombre élevé de nævi >50),
- Les facteurs environnementaux et/ou comportementaux : les mélanomes sont liés à l'exposition solaire et aux ultraviolets artificiels : expositions intermittentes au soleil et forte exposition pendant l'enfance ayant conduit à des coups de soleil,
- Les antécédents personnels ou familiaux de cancers cutanés et l'immunodépression.

Les **mélanomes** peuvent se développer sur toutes les zones épidermiques exposées au soleil ou non. Ils se développent à partir de naevi (1/3 des cas) ou de novo (2/3 des cas). Le naevus correspond à un grain de beauté bénin d'aspect variable (couleur, taille, localisation, nombre) constitué par la prolifération des mélanocytes regroupés en petits amas [6].

Le diagnostic clinique d'un mélanome cutané repose sur l'analyse d'une lésion pigmentée à l'aide de la **règle ABCDE** [6]:

- A pour asymétrique : grain de beauté de forme ni ronde, ni ovale, reliefs irréguliers
- B pour bords irréguliers : déchiquetés, mal délimités
- C pour couleurs non homogènes : présence désordonnée de noir, bleu, marron, rouge et blanc
- D pour diamètre : en augmentation
- E pour évolution : changement rapide de taille, de forme, de couleur ou d'épaisseur

Il existe des signes d'alerte essentiels à la détection précoce des mélanomes pour prévenir, au plus tôt, leur incidence sur la santé de l'individu tels que l'apparition d'une lésion pigmentée (cas le plus fréquent) ou la modification d'un naevus.

La photo-carcinogénèse

Les carcinomes cutanés aussi appelés les cancers cutanés non mélanocytaires (CCNM) sont les cancers de la peau les plus répandus chez les adultes [33]. Leurs origines, leurs caractéristiques et leurs traitements seront les points étudiés dans cette thèse.

En revanche les carcinomes de Merkel (issus des cellules de Merkel) ne sont pas abordés car ils ne sont pas pris en charge par les médicaments topiques dans la prise en charge des carcinomes cutanés.

Chapitre 2. Les carcinomes cutanés

Les cancers cutanés non mélanocytaires sont les cancers cutanés les plus **fréquents**. Ils représentent **85 à 90% des cancers cutanés** en Europe [35]. Ils sont regroupés en deux grands types de cancer se développant à partir des kératinocytes : les **carcinomes basocellulaires (CBC)** et les **carcinomes épidermoïdes (CEC)** qui diffèrent par leurs comportements et leurs pronostics. Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), il y aurait plus de 2 à 3 millions de carcinomes cutanés diagnostiqués chaque année dans le monde [36]. Chaque année en France pour une tranche de 100 000 habitants, on recense environ 80 à 150 nouveaux cas de CBC et 30 nouveaux cas de CEC [6].

L'**exposition solaire** est le risque principal d'apparition de carcinomes cutanés. Leurs incidences augmentent régulièrement compte tenu de l'allongement de l'espérance de vie en bonne santé et un changement des habitudes comportementales face à l'exposition solaire. Ainsi les populations à phénotypes clairs sont moins aptes à se protéger face au soleil et ont un risque plus important d'en développer. Pour un enfant à peau blanche vivant aux Etats-Unis ou en Suisse, son risque de développer dans sa vie un CBC est de l'ordre de 20 à 30% et un risque de 10 % de développer un CEC[35].

Malgré leurs **fortes incidences**, les carcinomes cutanés sont **rarement mortels** (environ 17 000 décès annuels dans le monde), contrairement aux mélanomes. Ces décès sont essentiellement dus aux métastases induites par les CE invasifs [36]. Ils entraînent cependant une morbidité significative et constituent un fardeau sanitaire et économique croissant pour la population [3].

I. Le carcinome basocellulaire (CBC)

Le carcinome basocellulaire survient sur une **zone photo-exposée** (85% des cas) d'une **peau saine** le plus souvent, à **peau claire**. Il ne survient jamais sur les muqueuses et il n'apparaît pas sur une **lésion préexistante** [6]. La plupart des CBC surviennent **après l'âge de 50 ans** sans prédominance de sexe. On observe une augmentation de manière linéaire avec l'âge après 40 ans [37]. Cependant, il semblerait que l'incidence des CBC augmente chez les sujets jeunes, en particulier les femmes en raison des changements des habitudes d'expositions [38]. *Scrivener et al* rapportent un âge moyen au diagnostic de 65 ans [37].

Diagnostic clinique

Le diagnostic des **lésions débutantes** est difficile car leur aspect est variable : taille variable, **grains saillants à consistance ferme rose ou grisâtre** (Figure 12A. avec parfois des télangiectasies, lésion érythémateuse, squameuse ou kératosique, pouvant être discrètement hémorragique [6].

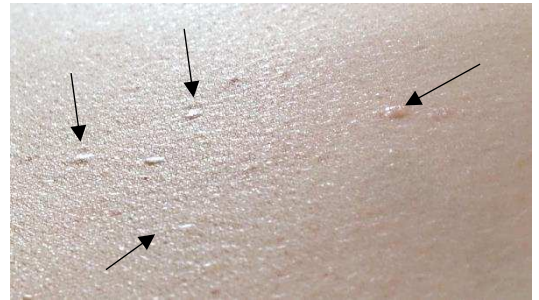


Figure 12 : Carcinome basocellulaire débutant

En revanche **les lésions avancées** de CBC sont plus facilement identifiables. Elles sont classées en trois sous types cliniques de carcinomes basocellulaires [39] : nodulaire, superficiel et sclérodermique (Figure 13) (Tableau 5). Chacune de ces formes vont évoluer lentement de manière **centrifuge**.

CBC	Caractéristiques	Localisations (le plus souvent)
Nodulaire Ou « perle nacrée »	<ul style="list-style-type: none"> - Nodule lisse, ferme, bien limité, translucide et télangiectasique - Taille variable avec une périphérie faite de succession de perles - Souvent le CBC ,ramollit totalement ou partiellement, devient dépressible 	<i>Tête et cou</i>
Superficiel	<ul style="list-style-type: none"> - Plaque érythémateuse et plane à l'allure squameuse et écailleuse - Peut être multifocal d'emblée - Evolution progressive et peut atteindre 5 à 10 cm de diamètre. 	<i>Tronc et membres</i>
Sclérodermique	<ul style="list-style-type: none"> -« Cicatrice blanchâtre », plaque dure et brillante, mal limitée et déprimée, +/- atrophique - Stroma fibreux 	<i>Proximité des orifices de la face</i>

Tableau 5 : Formes cliniques des CBC selon la HAS en 2004

Le **CBC nodulaire est la forme la plus répandue** chez le sujet âgé, alors que le CBC superficiel apparait chez le sujet plus jeune. Le CBC sclérodermique apparait rarement, cependant c'est la forme la plus agressive et infiltrante. De plus la forme sclérodermique peut rester longtemps méconnue et finir par être très étendue. [39]

En plus de ces caractéristiques, chaque forme clinique peut varier en une [6] (Figure 13):

- **Forme pigmentée** ou « forme tatouée » : la lésion se pigmente en raison de la présence de mélanines. Cette lésion est souvent retrouvée chez les personnes ayant un phototype foncé.

- **Forme ulcérée** ou « forme térébrante » : la lésion s'ulcère d'emblée ou au cours de l'évolution du CBC, et peut avoir une évolution **extensive et destructrice** pouvant atteindre, dans le pire des cas, les **structures musculaires et osseuses**.

Images provenant du site
<https://www.dermis.net/dermisroot/fr/18406/diagnose.htm> [40]
 Copiright DERMis : usage possible pour les articles universitaires

Diagnostic histologique

L'examen clinique sert souvent de diagnostic mais seule **l'analyse histologique** de la biopsie partielle ou de l'exérèse de la lésion pourra le confirmer. Le CBC se développe à partir des **cellules souches** de la **couche basale** de l'épiderme. Le CBC est un amas kératinocytaire compact constitué de cellules à disposition palissadique en périphérie et de cellules basaloïdes placées aléatoirement en son centre. Cet amas est entouré d'un **stroma** (tissu conjonctif et vasculaire) ayant un rôle de soutien et de nutrition indispensable à la croissance tumorale. La **prolifération tumorale** est caractérisée par la présence de **cordons cellulaires** interconnectés et ne doit pas dépasser les **limites du derme papillaire** [39].

C.

Anomalies génétiques

Les CBC sont caractérisés par un faible nombre d'anomalies chromosomiques. La principale anomalie se situe sur le *gène ptc* appartenant à la **voie Sonic/Hedgehog**. Cette voie est anormalement active à 90% [41] dans les CBC entraînant la division cellulaire anormale des cellules souches (Voir Chapitre 1.II.D.2.b). Le gène *ptc* joue ainsi un rôle dans la physiopathologie du CBC en agissant comme un oncogène. Les mutations sur le gène *p53* sont aussi très fréquentes dans les cancers en général, et se retrouvent dans le cas des CBC à 50%. [42]

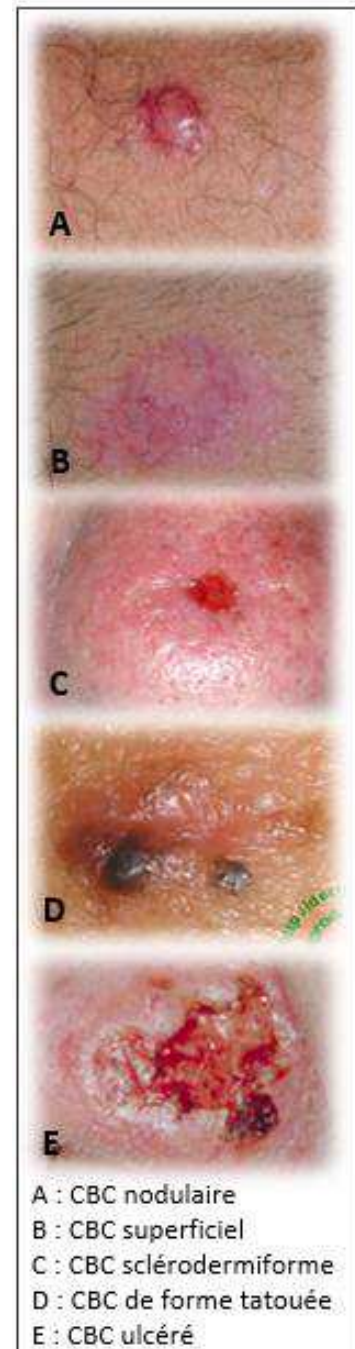


Figure 13 : Les différentes formes de carcinomes basocellulaires

Pronostic

Le pronostic d'un CBC prend en compte les caractéristiques **histologiques et cliniques** de la lésion et permet d'estimer le **risque de récurrence** et l'**efficacité d'un traitement adapté**. La classification des pronostics selon l'ANAES (*Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé*) prend en compte la **zone photo-exposée** où est située la tumeur et les **caractéristiques** de celle-ci pour conclure sur le pronostic [39]. (Tableau 6). Un mauvais pronostic prend en compte aussi l'état d'immunosuppression qui augmente l'incidence des CBC chez un patient.

	Mauvais pronostic	Bon pronostic	Pronostic intermédiaire
Zones	Visage et ses orifices naturels	Membres et troncs	Autres parties du corps
Caractéristiques	<ul style="list-style-type: none"> - CBC sclérodermiforme ou mal limité et formes histologiques agressives - Formes récidivées - CBC sur zone à haut risque de récurrence et de taille > 1 cm - CBC de taille > 2 cm sur zone à bas risque de récurrence - Envahissement structures avoisinantes 	<ul style="list-style-type: none"> - CBC superficiels primaires - CBC nodulaires primaires bien limités, < 1 cm sur la zone à risque intermédiaire de récurrence et > 2 cm sur la zone à bas risque 	<ul style="list-style-type: none"> - CBC <i>superficiels récidivés</i> - CBC <i>nodulaires</i> < 1 cm sur zone à <i>haut risque</i> de récurrence, > 1 cm sur zone à <i>risque intermédiaire</i> et > 2 cm sur la zone à <i>bas risque</i>

Tableau 6 : Classification des pronostics selon Anaes en 2014

Sur le visage les zones de mauvais pronostic sont situées au niveau de la **zone H** comportant le nez, le sillon naso-génien et nasolabial, la région péri-orale, les oreilles, la région péri-oculaire, le menton et la région mandibulaire [39] (Figure 14).

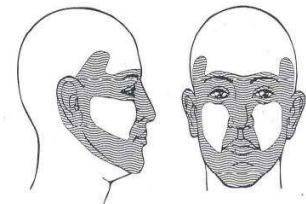


Figure 14 : Zone H de la face à haut risque de récurrence d'après Swanson 1998 et NCCN (National Comprehensive Cancer Network) [42]

Evolution

L'évolution des CBC est lente et les risques évolutifs des CBC sont : l'extension locorégionale, la récurrence après traitement et la survenue d'un autre cancer plus agressif.

La complication principale des CBC est due à leur **malignité locale** à cause de leur fort potentiel invasif : l'**extension locorégionale**. L'évolution de la tumeur sans prise en charge entraînera de **fortes destructions tissulaires** responsables de fortes douleurs, de saignements et de surinfections de la lésion. Dans de rares cas, l'extension de la lésion en profondeur pourra atteindre les structures en dessous de la lésion : les muscles, l'os voire

même l'organe présent sous la lésion. Ces atteintes sont fréquemment situées sur le **visage** avec une atteinte des structures avoisinantes comme le canal lacrymal par exemple.

L'évolution de ces lésions en **métastases** est **rarissime** et résulte d'une négligence sur le contrôle de CBC de grande taille, infiltrant et/ou multirécidiviste. Avec un contrôle régulier de l'évolution des lésions, il n'y a pas d'argument pour faire un bilan d'extension général [6], seulement un examen clinique approfondi pour rechercher d'autres CBC ou d'autres lésions suspectes. En effet le CBC est un marqueur de risque d'autres cancers de la peau. Ils sont représentatifs d'une forte photo-exposition au soleil et ainsi l'apparition d'autres cancers de la peau dus à un facteur environnemental commun : l'exposition solaire (carcinomes épidermoïdes et mélanomes).

II. Carcinomes épidermoïdes ou spinocellulaires

Les carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) quant à eux, se développent à partir des cellules de la **couche épineuse** de l'épiderme. Les CEC regroupent des tumeurs épithéliales malignes cutanées primitives exprimant une **différenciation malpighienne**. Le CE peut survenir *de novo* mais il résulte, parfois, de la transformation d'une lésion précancéreuse : la kératose actinique (KA). A la différence des carcinomes basocellulaires, les CEC peuvent aussi se développer au niveau des **muqueuses avec comme précurseur la leucoplasie correspondant à une lésion blanchâtre**, bien limitée, asymptomatique, adhérente et ne saignant pas au contact. Les carcinomes muqueux ne font pas partie de cette thèse.

A.

Précurseur cutané : la kératose actinique (KA)

Les kératoses actiniques sont des kératoses photos induites, appelées aussi *kératoses solaires* ou *stériles* caractéristiques de **lésions précancéreuses non invasives**. Selon les écrits, elles sont décrites soit comme des précurseurs des carcinomes épidermoïdes dû à ses possibilités d'évolution, soit comme le premier stade d'un carcinome épidermoïde [43].

Selon une étude réalisée en France, **plus de la moitié des sujets âgés** de 77 ans présentent des KA [44]. Ce nombre est imprécis dû à la difficulté de comptage des KA surtout sur une peau abimée par le soleil, même parmi les dermatologues experts [45]. Les hommes sont plus touchés que les femmes.

1. Diagnostic positif

La reconnaissance des KA se fait précocement au toucher puis à l'observation de la lésion par le dermatologue. Ces lésions précancéreuses sont de **fines rugosités**, accrochant le doigt à la palpation, et **d'aspect squameux saignant facilement aux grattages**. Ces lésions peuvent prendre des aspects variés. Parfois elles peuvent former une espèce de **corne cutanée** en relief due à une hyperkératose. Elles peuvent avoir la même couleur de la peau ou prendre une teinte rouge, voir rose, ou marron claire à foncée. [6] Les KA sont généralement de **tailles très petites** (quelques millimètres), **isolées** et **rarement uniques** mais elles peuvent **confluer pour former une plaque** sur des zones très agressées par le soleil. Ces lésions surviennent sur des zones photo-exposés (visages, crânes chauves, oreilles, dos de la mains, avant-bras, épaules...), sur une peau généralement marquée de signes d'altération solaire comme des taches brunes, des rougeurs, et une perte de souplesse (rides...) [12] (Figures 15). Les KA peuvent changer d'aspect au cours de leur évolution, entrainer des démangeaisons, saigner plus facilement, devenir enflammées ou douloureuses. Ces **signaux d'alertes** doivent orienter le patient vers un spécialiste pour éliminer un cancer de la peau ou une évolution vers un carcinome épidermoïde.[43]

Images provenant du site

<https://www.dermis.net/dermisroot/fr/35352/diagnose.htm> [46]

Copyright DERMis : usage possible pour les articles universitaires



Figure 15 : Les différentes formes de kératoses actiniques

2. Diagnostic histologique

Contrairement aux CBC, le diagnostic clinique est généralement suffisant. Cependant un prélèvement est parfois utile pour distinguer la KA d'un CEC ou d'un cancer de la peau débutant. La KA est **non invasive** et se développe au dépend de **la couche épineuse**. Le diagnostic histologique des KA repose sur la présence d'une **désorganisation de l'architecture** épidermique tel que la perte de polarité cellulaire, une hyperkératose et des bourgeonnements irréguliers de la couche basale. Il repose aussi sur la présence d'**atypies cytologiques kératinocytaires** caractérisée principalement par une augmentation du nombre de mitoses.

3. Immunohistochimie

Cette zone histologique forme un champ de cancérisation par acquisition d'une ou plusieurs altérations génétiques. [47] Plus de **90% des CEC possèdent une altération du gène p-53**. *Brennan et al* [48] ont démontré que les berges chirurgicales de CEC, apparaissant comme saines, possèdent ces mutations augmentant alors dans le risque de récurrence locale.

4. Evolution et complications

Il est important de prendre en compte le concept de **champ de cancérisation** introduit pour la première fois pour les KA. Il est défini comme une zone péri-tumorale d'aspect normal, comportant des anomalies infracliniques consécutives aux expositions UVs pouvant être le début de nouvelles lésions (Figure 16 et 17). Ces champs sont fréquents dans les zones photo-exposées et en périphérie des KA et des CEC [47]. Il est donc important que le traitement ne soit pas limité aux lésions visibles et qu'il soit étendu aux kératinocytes atypiques de la zone.

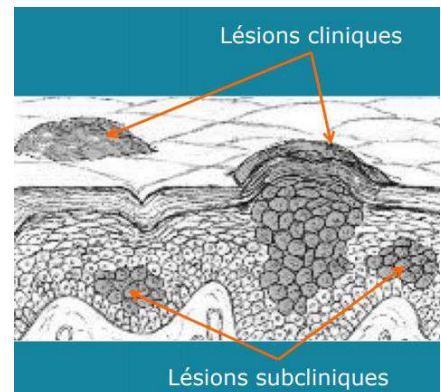


Figure 16 : KA et champs de cancérisation [47]

Images provenant du site
<https://www.dermis.net/dermisroot/fr/35352/diagnose.htm> [46]
 Copiright DERMis : usage possible pour les articles universitaires



Figure 17 : Peau marquée par les effets du soleil (champs de cancérisation)

Les KA peuvent évoluer différemment. Soit la lésion disparaît spontanément, soit elle persiste sans entraîner de complications ou soit elle se développe en CEC, susceptible d'entraîner des métastases. Ce risque d'évolution reste faible (10%), mais son impact est important car **40 à 60% des CEC proviennent de KA non traitées** [49]. Une très petite proportion des KA subit une transformation maligne, mais le taux de transformation exact est inconnu en raison des imprécisions dans la surveillance de ces lésions au fil du temps [45].

La KA est le **reflet direct d'une exposition solaire** excessive et représente, ainsi, un **marqueur de cancers** de la peau à prendre au sérieux (CBC, mélanome...). De plus ces lésions n'apparaissent rarement seules et demandent donc un contrôle dermatologique régulier pour limiter le risque d'évolution [6].

5. Carcinome intra épithélial ou carcinome in situ

Le carcinome intra épithélial, aussi appelé **maladie de Bowen**, correspond à un carcinome épidermoïde **non invasif**. C'est une lésion, souvent unique qui se situe en zone photo-exposée. Elle correspond à une **plaque érythémateuse**, plus ou moins pigmentée, **squamo-croûteuse**, bien limitée, à bordures parfois festonnées survenant sur des zones photoexposées [6] (Figure 18). Ce carcinome est dit *in situ* car sur le plan anatomopathologique, il ne franchit pas la membrane basale. L'épiderme est désorganisé et constitué sur toute son épaisseur de kératinocytes atypiques. Il n'y a pas de risque de métastase à ce stade, cependant la progression vers un carcinome invasif se traduit cliniquement par l'apparition d'une **tumeur ulcérée** [43]. La fréquence de cette évolution n'est pas connue.



Figure 18 : Maladie de Bowen sur le haut de la jambe

Image provenant du site <https://www.dermis.net/dermisroot/fr/23246/diagnose.htm> [50]
 Copiright DERMis : usage possible pour les articles universitaires

B. Carcinomes épidermoïdes primitifs cutanés invasifs

1. Diagnostic positif

Le carcinome spinocellulaire invasif peut se présenter sous des formes différentes : soit c'est une lésion **croûteuse et jaunâtre**, indurée avec une **ulcération centrale** ; soit une **lésion végétante ou bourgeonnante à croissance plus rapide que les CBC** ; soit une association des deux formes [6] (Figure 19). Ces CE apparaissent sur des zones photo exposées (visage, crâne des personnes chauves, tronc, extrémités...) surtout après 60 ans et plus souvent chez les hommes [6].

Images provenant du site <https://www.dermis.net/dermisroot/fr/19297/diagnose.htm> [51]
 Copiright DERMis : usage possible pour les articles universitaires

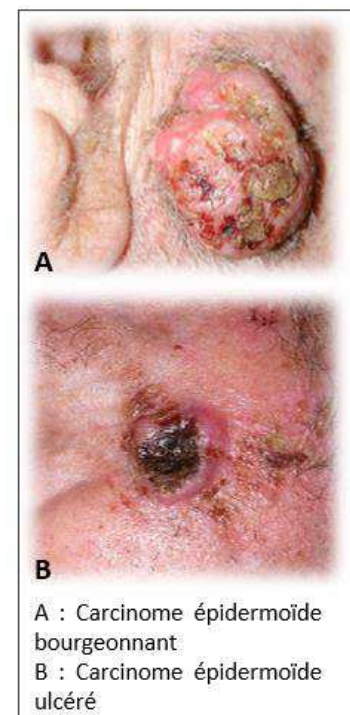


Figure 19 : Les différentes formes de carcinomes épidermoïdes primitif cutanéé invasif

2. Diagnostic histologique

Les CEC sont formés de kératinocytes de grandes tailles, mal limités, à disposition anarchiques et d'une capacité mitotique augmentée. Ces cellules quittent la couche épineuse et envahissent peu à peu le tissu dermo-hypodermique sous-jacent formant un **stroma inflammatoire** à ce niveau. S'en suit une différenciation kératinisante [6].

3. Pronostic

Le pronostic d'un CE prend en compte plusieurs critères cliniques et anatomopathologiques. Selon la Société Française de Dermatologie, les CE peuvent être classifiés en 2 groupes selon leurs **risques de récurrence et de métastase**: l'un à faible risque et l'autre à risque significatif (Tableau 7) [43].

		Critères	Groupe 1 À faible risque	Groupe 2 : À risque significatif
Cliniques		Primitif VS Récidive	Primitif	Récidive
		Degré d'infiltration clinique	Absence	Adhérences au plan profond
		Symptômes neurologiques d'envahissement	Non	Oui
		Statut immunitaire	Immunocompétent	Immunodéprimé
		Diamètre en fonction de la localisation	< 10mm en zone à risque < 20 mm en zone à risque bas	> 10mm en zone à risque > 20 mm en zone à risque bas
Anatomo-pathologiques		Envahissement péri-nerveux	Non	Oui
		Degré de différenciation cellulaire	Bon	Moyen à indifférencié
		Formes histologiques	CEC commun, verruqueux, fusiforme, mixte ou méta typique	CEC desmoplastique > muco-épidermoïde > acantholytique
		Profondeur (niveau de Clark) et épaisseur tumorale	Niveau ≤ III Épaisseur ≤ 3mm	Niveau ≥ IV Épaisseur > 3mm

Tableau 7 : Classification pronostique des CE d'après la Société Française de Dermatologie en 2009

La localisation des carcinomes invasifs est un critère important dans leurs pronostics [43]:

- Les **zones dites à risque** sont : les zones péri-orificielles (nez, lèvre, oreille externe, paupière) et le cuir chevelu ; les zones non insolées (plantes des pieds, ongles), radiodermite, cicatrice de brûlure, inflammation ou ulcères chroniques.
- Les zones dites à risque bas : les autres localisations à l'extrémité céphalique, du tronc et des membres.

4. Anomalies génétiques

L'EGFR (Récepteur de croissance épidermique) est exprimé dans les CEC du visage et du tronc et dans les métastases ganglionnaires des CEC et sa surexpression est un facteur de **mauvais pronostic** [52].

5. Evolution et complications

Une évolution défavorable est souvent la conséquence d'une prise en charge tardive ou inadaptée, ou à des formes agressives [43]. Lors du bilan initial, le Dermatologue doit tenir compte de l'extension locorégionale, tel que **l'infiltration neurotrope** et l'embolie vasculaire pour prévoir l'évolution du CEC [6].

Tous les CEC doivent être considérés comme cancer potentiel en raison de leur **pouvoir métastatique**. Ce risque peut être régional ou systémique. Les cellules tumorales peuvent passer par voie lymphatique pour se loger au niveau des **ganglions (2 à 4%** des formes cutanées [53]) ou passer par voie hématogène pour engendrer des métastases dans les **organes** à distance tels que les poumons, le cerveau, le foie...[6]. *Cassarino et coll* [54] ont montré que les CEC issus de kératoses actiniques ont de faible risque de métastases (2%). Au contraire les formes résultantes de facteurs prédisposants (tels que : radiation, cicatrices de brûlures, immunodépression), et la forme adénoquameuse ont un risque de métastases supérieur à 10%.

Le risque de récurrence rentre aussi dans l'évolution du CEC, en effet il est estimé à 7% [6]. C'est un facteur imposant une attention particulière car **30-50% des métastases surviennent sur des tumeurs récidivantes** [55].

A l'examen clinique, le dermatologue contrôle la mobilité de la lésion sur le plan profond, son diamètre et recherche la présence d'adénopathie dans le territoire de drainage de celle-ci. Il inspecte la peau en totalité à la recherche d'un second cancer. Cet examen clinique est suffisant pour les CEC du groupe 1, en revanche pour les CEC du groupe 2 à risque de récurrence et métastase, un **bilan d'extension** est réalisé à la recherche de localisations métastatiques (échographie ganglionnaire, scanner thoraco-abdominal). [43]

III. Facteurs de risque des carcinomes cutanés

L'étiologie des carcinomes cutanés est **multifactorielle**. L'**exposition solaire** est déterminante dans l'apparition de ces cancers cependant il existe d'autres facteurs extrinsèques tels que les radiations ionisantes, les hydrocarbures polycycliques, l'arsenic... généralement dus à une exposition professionnelle. Ces facteurs extrinsèques ont un lien étroit avec les caractéristiques du patient, ainsi les facteurs intrinsèques tels que son phénotype déterminant la photoprotection de l'individu, une immunodépression voire une maladie génétique ont un impact dans le risque d'apparition de carcinomes cutanés.

Facteurs intrinsèques

1. Phototypes

A.

L'étude Helios [56] a analysé le rôle des phénotypes sur l'apparition de carcinomes cutanés. Les facteurs de risque forts retrouvés étaient : des cheveux clairs, à un moindre degré des yeux clairs et l'incapacité à bronzer. Ces résultats montrent que le phénotype, qui est sous la **dépendance de facteurs génétiques complexes**, a un rôle important dans l'épidémiologie des carcinomes cutanés. Les sujets à phénotypes I et II (peau claire, aux cheveux roux/blonds, aux yeux clairs et porteurs de nombreuses taches de rousseur) ont donc une **prédisposition** à développer de carcinomes cutanés.

2. L'âge du patient

En 20 ans, il y a eu une hausse de plus de 60% de nouveaux cas de cancers liés au **vieillissement de la population**. Un tiers des cancers sont diagnostiqués chez les plus de 75 ans. Les carcinomes cutanés n'échappent pas à cette augmentation et l'apparition d'un CCNM chez une personne âgée est un facteur de mauvais pronostic [57].

3. Maladies génétiques

L'apparition de carcinomes cutanés peut être d'origine familiale et liée à des anomalies génétiques germinales. Ces anomalies sont responsables de modifications génétiques plus ou moins complexes.

a. La naevomatose basocellulaire

Aussi appelée le **Syndrome de Gorlin-Goltz**, la naevomatose basocellulaire est une maladie génétique rare (estimé entre 1/57 000 et 1/256 000, avec un ratio femme/homme de 1 :1) à transmission **autosomique et dominante** [58]. Ce syndrome résulte de mutations sur

le **gène PTCH1 de la voie sonic Hedgehog** appartenant aux gènes suppresseurs de tumeur. Cette mutation est responsable d'**anomalies de développement** entraînant l'apparition de nombreux (quelques-uns à plusieurs milliers) **CBC principalement sur le visage, le thorax et le dos** [41]. Il existe d'autres caractéristiques tels que : des kératokystes odontogéniques des mâchoires, une hyperkératose palmo-plantaire, des anomalies du squelette, des calcifications ectopiques intracrâniennes et une dysmorphie faciale. Le diagnostic est confirmé par la recherche de mutation et se suit obligatoirement de **conseils génétiques** pour le patient. Une **approche multidisciplinaire** est primordiale pour la prise en charge de ce syndrome. La prise en charge des CBC est plus complexe et dépend du nombre et la localisation des lésions. Le pronostic vital n'est généralement pas mis en jeu mais les complications peuvent entraîner une morbidité non négligeable (ulcération des CBC, atteintes structures avoisinantes...). Il est important pour les patients **d'éviter toute exposition excessive aux UVs** pour diminuer le risque d'apparition de nouveaux CBC [12].

b. Epidermodysplasie verruciforme

L'épidermodysplasie verruciforme est une maladie apparaissant, le plus souvent, pendant l'enfance (61.5%). La prévalence exacte n'est pas connue et la maladie se transmet selon un mode autosomique récessif. Elle se manifeste par l'apparition progressive, sur des **zones photo exposées**, de lésions verruqueuses planes hyperpigmentées ou achromique, de plaques irrégulières brune-rougeâtre, de lésions séborrhéiques kératosiques et de macules ressemblant au pityriasis versicolor au niveau du tronc, du cou, du visage, des avant-bras et des pieds. De plus **30 à 60%** des patients développent un carcinome [59], en particulier un **carcinome épidermoïde** à évolution lente vers l'âge de 40-50 ans sur des **zones exposées au soleil**. La plupart des carcinomes épidermoïdes restent localisés et les métastases restent rares. La prévention à l'exposition solaire est impérative dans la prise en charge. L'épidermodysplasie verruciforme est due à des mutations « perte de fonction » sur un gène codant pour des protéines membranaires formant un complexe protéique au niveau du réticulum endoplasmique des kératinocytes. Les mutations de ces gènes entraînent une **susceptibilité aux infections aux papillomavirus** appartenant au genre bêta dont les génotypes 5 et 8 dans 80% des cas [59].

c. Le Xeroderma pigmentosum

Le Xeroderma pigmentosum (XP) est une maladie génétique rare (estimée à 1/1 000 000 aux USA et UE) à transmission autosomique récessive. Le XP est dû aux mutations de 8 gènes impliqués dans la réparation de des lésions d'ADN UV-induites [60]. Le XP se manifeste par des **lésions cutanées et oculaires** dû à une **sensibilité extrême aux UVs**.

Cette sensibilité induit aussi l'apparition de cancers cutanés multiples : les patients ont un risque 10 000 fois plus élevé de carcinomes cutanés et un risque 2 000 fois plus élevé de mélanomes avant l'âge de 20 ans [60]. La sévérité des manifestations cliniques et l'âge d'apparition varient énormément entre les sujets et dépendent de l'**exposition solaire** et des gènes mutés. Il existe aussi des atteintes neurologiques dans 30% des cas chez les patients atteints de XP telles qu'une débilité mentale, un syndrome extrapyramidal, une microcéphalie ... [60]. **L'absence de l'exposition aux UVs** (crèmes, vêtements protecteurs ...) et une prise en charge multidisciplinaire est primordial. Le pronostic est bon en l'absence d'atteinte neurologique et si la **protection anti-UV est stricte** [12].

Facteurs environnementaux

1. L'exposition solaire

B.

L'exposition aux UVs émis par le soleil, classé dans les cancérogènes avérés (groupe 1) par le CIRC, est le facteur de risque majeur de carcinomes cutanés. En effet cette exposition est responsable de 50 à 70% des carcinomes épidermoïdes et 50 à 90% des carcinomes basocellulaires [36]. Leur localisation est représentative d'une photo exposition, en effet **80 à 85%** des carcinomes cutanés se développent sur des **zones photo-exposées** telles que le **visage, le tronc ou le dos des mains** [6]. Depuis une cinquantaine d'années, on peut voir un net accroissement des taux d'incidence de ces cancers [61] dû à la combinaison de plusieurs facteurs tels que l'accroissement de l'exposition solaire, la modification de la mode vestimentaire, une longévité humaine accrue et la diminution de la couche d'ozone.

a. Profils d'exposition

Les **CBC** sont représentatifs d'**expositions intermittentes aiguës**, dites aussi « de loisirs » surtout lors de **l'enfance et l'adolescence** [32] [62]. Les antécédents de **coups de soleil violents** constituent un indicateur facile à rechercher car c'est un événement dont les individus se souviennent facilement. Il existe une association entre l'existence de coups de soleil douloureux, bulleux, fréquents et le risque de développer un CBC [32]. Le risque relatif de CBC varie de 2,5 à 6 fois en fonction du nombre de coups de soleil et de l'âge de survenue [63].

Au contraire les **CEC** sont représentatifs d'**expositions solaires cumulatives** sur toute une vie [62]. En effet cette exposition chronique, aux UVB particulièrement, est un facteur de risque majoritaire des CEC. L'apparition de KA est aussi associée à la récurrence des coups de soleil tout au long de la vie [64]. Le temps de vie s'allonge au fil des années, les

personnes âgées ont donc une **exposition solaire cumulative plus importante** expliquant ainsi l'augmentation des CEC sur la population générale [35]. Les CEC sont aussi classés dans les **maladies professionnelles**, en partie dus à l'exposition solaire chronique chez les ouvriers du bâtiment et le secteur paysan [65].

Les KA reflètent une **exposition solaire cumulée**. Elles sont des marqueurs d'augmentation du risque de CBC, CEC et de mélanome, particulièrement lorsqu'elles sont nombreuses et fusionnées dans une zone de « **champ de cancérisation** » [45] (Figure 16).

L'apparition d'un ou plusieurs carcinomes cutanés est un facteur de risque des autres cancers cutanés (Autre CCNM, mélanome...). En effet, l'apparition d'une de ces lésions prouve que les cellules de la peau ont accumulé des mutations dû à l'exposition aux UV endommageant alors le capital solaire de l'individu³ [6].

b. Zones géographiques et phénotypes

Le lien entre les carcinomes cutanés et l'exposition au soleil est bien établi, cependant ce lien dépend aussi de la zone géographique d'exposition et du phénotype de la population. En effet l'incidence des cancers cutanés est croissante chez les populations vivant **près de l'équateur**, où l'exposition au soleil est plus forte. Ceci se manifeste surtout chez les populations à **peau clair** [61]. Ainsi, l'Australie présente les taux les plus élevés au monde pour les CBC (1 000 pour 100 000 habitants) et les CEC (499 et 291 cas/ 100000 hommes et femmes, respectivement) car sa population possède un phénotype dominant clair [61]. Dans les zones où le phénotype dominant est sombre, le risque de cancer de la peau reste généralement faible [61]. Dans une étude réalisée en Jordanie sur une population à phénotype 3 et 4 prédominant, il y environ 13 cas par an [66]. L'explication de ce nombre faible de cas de CBC par an dans cette région s'explique probablement par un phénotype plus foncé assurant une meilleure **photoprotection** de la peau.

c. Habitudes d'exposition

Les KA augmentent en moyenne de 3 à 9% depuis les années 1960, avec une incidence de plus en plus élevée chez les personnes de moins de 40 ans. La raison est en partie due à une **modification des habitudes d'exposition** dans les pays à phénotypes majoritairement clairs. C'est-à-dire une culture qui fait la promotion du bronzage « effet bonne mine), des styles vestimentaires qui augmentent l'exposition de la peau au soleil, une augmentation des activités extérieures et de voyages dans des pays ensoleillés [67]. Dans les

³ Le « capital solaire » est défini comme la quantité totale de rayonnement solaire que chaque individu peut recevoir tout au long de sa vie sans risque de développer un cancer de la peau.

pays chauds à phénotypes majoritairement foncés, les habitudes d'exposition sont différentes. En Jordanie, la faible incidence des CBC peut aussi être expliquée par des **habitudes vestimentaires différentes** avec des vêtements couvrant quasiment tout le corps et une **exposition solaire évitée** [66].

d. Diminution de la couche d'ozone

L'incidence des carcinomes cutanés est en augmentation [57]. Pour les CBC, cette incidence est en partie liée à la diminution de la couche d'ozone, augmentant alors la **quantité de rayons UV** reçue par l'individu. Les cancers de la peau en général (dont les mélanomes) augmenteraient d'environ 2% pour chaque pourcentage de réduction de la couche d'ozone [68].

2. Autres expositions

a. Papillomavirus

Le rôle oncogène des papillomavirus (HPV-alpha) est déjà connu dans un certain nombre de cancers épithéliaux, notamment le cancer du col de l'utérus (HPV-16). Une séropositivité au papillomavirus HPV-béta augmente la susceptibilité d'avoir un **carcinome épidermoïde**. En effet son étiologie est suspectée jusqu'à 90% des cancers des kératinocytes d'individus immunodéprimés et jusqu'à 50% de ceux des individus immunocompétents [69]. Ce virus modifie la réponse cellulaire à l'exposition aux UVs, surtout pour les personnes ayant un phénotype clair, augmentant alors le risque de développer un CEC sur les sites d'exposition chronique aux UV (tels que la tête et le cou). HPV-béta agit comme un **carcinogène** grâce à la **protéine E6** qui diminue la réparation de l'ADN induit par les rayons UVB, modifie le point de contrôle du cycle cellulaire, réduit l'activité de réparation des kératinocytes et qui provoque inactivation la protéine p53 [70].

b. Radiation ionisante

L'exposition aux radiations ionisantes, rencontrée le plus souvent lors de séances de radiothérapie, augmente le risque d'apparition de CEC et CBC. L'apparition de ces types de cancers peut arriver 15 à 20 ans après l'exposition. La distribution de ces cancers se fait en **fonction du site d'irradiation** plutôt que selon la distribution habituelle, suggérant une absence d'effet additif des radiations solaires et des radiations ionisantes [71].

c. Cabines de bronzage

Les cabines de bronzages exposent les personnes à des UVs artificiels de forte intensité, équivalant à l'exposition à un soleil tropical [72]. Les UVs émis sont composés que d'UVA et la dose reçue lors d'une séance se cumule avec celle reçue naturellement. Pour cette raison, les UV artificiels sont aussi **classés cancérogènes** pour l'Homme par le CIRC [30]. De plus l'exposition à ces UV artificiels n'apporte aucun bénéfice car elle ne prépare pas la peau à mieux se défendre des effets délétères des UV solaires. En effet, le bronzage provoqué par les UVA n'est **pas** accompagné d'un **épaississement de la peau** (grâce aux UVB). De plus le **vieillissement accéléré de la peau** est estimé quatre fois plus rapide lorsque qu'on s'expose aux UV artificiels par rapport à une exposition solaire. Pour finir, ils provoquent aussi des **dommages de l'ADN et augmentent le risque de cancers cutanés** : les personnes ayant eu recours au moins une fois aux cabines de bronzage avant l'âge de 35 ans augmentent de 59 % le risque de développer un mélanome cutané [72]. En revanche le lien entre le risque d'avoir des CCNM et l'exposition aux UVs artificiels est mal établi [30].

d. PUVA thérapie

La PUVA thérapie est une technique utilisée pour traiter différentes affections cutanées (Psoriasis...). Cette technique est associée à un photosensibilisateur, le psoralène, augmentant la sensibilité de la peau aux UVA. Le traitement au long cours par une PUVA thérapie accroît le risque d'être atteint d'un **CEC** [38].

e. Plaies chroniques

Un certain nombre de plaies chroniques (ulcères de jambe), de dermatoses inflammatoires anciennes (lupus érythémateux, lichen) ou encore de cicatrices de brûlures, vaccination, tatouage, varicelle ... peuvent évoluer vers un **carcinome épidermoïde**. Cette transformation très tardive est le résultat d'évènements engendrant des mutations de l'ADN telles que la génération de radicaux libres induite par des conditions d'anaérobiose dans des cellules en ischémie, l'action de peptides bactériens en cas de surinfections chroniques ou encore des traitements inappropriés [73].

f. Carcinogènes chimiques

Classé dans les cancérogènes avérés (groupe 1) par le CIRC, le **rôle de l'arsenic** dans la genèse des CEC est bien connu. En effet, l'arsenic entraîne la libération d'**espèces réactives de l'oxygène** induisant des mutations. C'est une substance présente naturellement dans la roche et le sol, mais elle peut aussi se trouver dans des substances tels que certains

types de produits de préservation du bois, de pesticides et d'insecticides [74]. Ainsi les **personnes travaillant dans l'exploitation minière**, la fusion des minerais, les personnes en **contact avec des pesticides** (paysans...) peuvent y être exposées. Les carcinomes cutanés sont classés dans le tableau des maladies professionnelles à l'INRS (Santé et sécurité au travail) pour les travailleurs en contact avec l'arsenic [75]. Il y a aussi un risque d'exposition par la consommation d'**eau contaminée** par des sources naturelles ou l'exploitation minière. Cependant une concentration systémique importante semble nécessaire pour engendrer une carcinogénèse [76].

Dans le tableau des maladies professionnelles de l'INRS, on retrouve aussi les métiers de raffineurs, ramoneurs ... dus à leur exposition à d'autres composés chimiques induisant des carcinomes cutanés tels que : **le charbon, l'argile litée, le goudron et le brai industriels, la créosote, la suie de cheminée et la paraffine** [77].

g. Tabac

Le tabac est composé de substances toxiques (goudron, ammoniac, plomb, mercure...) qui induisent un stress oxydatif, de gaz toxiques (monoxyde de carbone..) qui entraînent une hypoxie cellulaire et de nicotine qui affaiblit le système immunitaire de l'individu [78]. Selon une étude récente de Dusingize et al [79], il y a une forte association entre le tabagisme et le risque de développer un CEC, particulièrement sur les muqueuses de la lèvre. En revanche il n'y a pas de lien prouvé avec le risque de développer un CBC.

h. Médicaments anti-hypertenseurs

La prise de diurétique thiazidiques, comme l'hydrochlorothiazide (HCTZ) est associée à un **risque accru**, mais imprécis, de développer un CBC ou un CEC. L'action photosensibilisante de HCTZ peut être due à la **production d'EROs** mais ce mécanisme est encore mal connu [80].

Immunodépression

L'immunodépression est un facteur de risque important des carcinomes cutanés. En effet le système immunitaire du malade est moins apte de se défendre. Ainsi les patients immunodéprimés ont un risque à la fois **plus élevé** de développer des tumeurs, et le plus souvent, de présenter des **sous types histologiques agressifs** [81].

Ce risque a majoritairement été étudié chez les patients transplantés soumis à la prise d'immunosuppresseurs pour éviter le rejet de greffe [82]. Il représente 95% des cancers cutanés chez ces patients et augmente avec l'ancienneté de la transplantation d'organe pour

atteindre au moins **la moitié** des patients transplantés depuis plus de 20 ans [81]. L'augmentation du risque chez ces patients transplantés, à l'inverse de la population générale, est estimée à 100 pour les CEC et seulement à 10 pour les CBC [83]. De plus la multiplicité des carcinomes expose les patients transplantés à un risque qu'ils soient **plus agressifs** (récidives, évolution métastatique, envahissement du derme, manque de différenciation cellulaire, taille importante...). L'âge avancé et l'exposition au soleil cumulée constituent aussi des facteurs de mauvais pronostic pour le patient greffé. Les carcinomes cutanés apparaissent en moyenne 8 à 10 ans après la greffe et 90 à 100 % des greffés rénaux et cardiaques développent de nouveaux carcinomes cutanés dans les 5 ans suivant le premier carcinome spinocellulaire [84]. Les **CEC agressifs** sont plus fréquents, à croissance rapide et à caractère récidivant dans les 6 premiers mois suivant l'exérèse de la tumeur [84]. Ils sont aussi des marqueurs prédictifs d'autres cancers cutanés associés dans minimum 20% des cas dans les 5 ans [81].

De plus l'effet photosensibilisant des immunosuppresseurs est à prendre en compte. En effet, cette photosensibilisation augmente les dommages induits par les UVs sur la peau. Il existe aussi des différences de risque de développer des carcinomes cutanés selon les protocoles d'immunosuppression : les patients recevant de la prednisolone, de l'azathioprine et de la ciclosporine développent plus de CEC que ceux ne recevant que la prednisolone et l'azathioprine [85]. Les inhibiteurs de m-TOR (évérolimus...), quant à eux, montrent une diminution de l'apparition de carcinomes par rapport aux protocoles habituels [86]. L'apparition de lésions cutanées peut alors entraîner une modulation du protocole médicamenteux pour limiter l'apparition des lésions.

Le patient consulte le dermatologue avant la transplantation puis tous les 6 à 12 mois après la greffe pour assurer un suivi pour le dépistage tumoral systématique et un suivi rigoureux en cas de carcinomes avérés. La première ligne de prévention des carcinomes cutanés chez le patient transplanté passe par **l'éducation sur la protection solaire**.

Chapitre 3. Prise en charge des carcinomes cutanés

Le carcinome, en général, peut être représenté comme un noyau central prolongé de « bras » représentant les extensions en pointes réparties au hasard et de façon asymétrique autour de ce noyau auquel elles restent toujours reliées [87] (Figure 20). Le cancer se **développe, s'étend et récidive par ces extensions**. Il est donc important que l'entièreté de la tumeur soit traitée pour éviter ces récives. Il existe différents traitements pour la prise en charge des

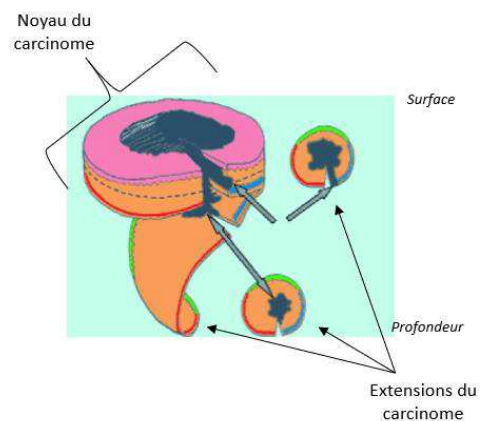


Figure 20 : Schéma d'un carcinome cutané [87]

carcinomes cutanés avec la **chirurgie** comme **gold standard**, la cryochirurgie, la radiothérapie, le curetage, le laser CO₂ et les traitements médicamenteux. Une biopsie peut être pratiquée au préalable pour confirmer le diagnostic et adapter le choix de traitement en fonction des caractéristiques du carcinome. Il est important que le choix du traitement tienne compte du **risque de récidive** afin de limiter le risque que le carcinome soit encore plus agressif. Cependant une grande partie des carcinomes cutanés se développent sur des zones photo exposées (visage, dos de la main...), il est donc important de prendre aussi en compte, un traitement conservant la **fonctionnalité** (orifices avoisinent, muscles...) et limitant, au mieux, les préjudices **esthétiques**. Pour limiter le plus possible ces conséquences, le meilleur moyen est de prendre en charge le cancer le plus tôt possible, lorsque la lésion est encore petite.

L'**impact économique** de la prise en charge des carcinomes cutanés est très important, par la multiplicité des traitements et les coûts indirects liés à la morbidité, la perte de productivité et les décès prématurés. En Australie, où l'incidence est la plus élevée au monde, le carcinome cutané est le cancer le plus cher [88]. Aux Etats-Unis, il représente le cinquième cancer en terme de coûts avec des dépenses estimées à 562 millions de dollars annuels, 20 fois plus que pour le mélanome [3].

Selon les recommandations de l'ANAES de 2004 dans la prise en charge des CBC [39], la chirurgie reste le traitement de première intention avec des marges de sécurité différentes selon le pronostic (bon, intermédiaire, mauvais). Le traitement de seconde intention repose sur la cryochirurgie et la radiothérapie pour les CBC de bon pronostic et de pronostic intermédiaire. En revanche ces traitements sont contre-indiqués en cas de CBC de mauvais pronostics. La radiothérapie peut être utilisée en seconde intention sur un CBC récidivant.

Selon les recommandations de l'INCa-HAS de 2009 dans la prise en charge des CEC [43], la chirurgie est aussi le traitement de première intention, avec des marges de sécurité préconisées selon les caractéristiques du CEC (maladie de Bowen, CEC infiltrants) et le pronostic (groupe 1, groupe 2). Les méthodes thérapeutiques non chirurgicales, à l'exception de la radiothérapie, sont réservées aux KA et aux carcinomes spinocellulaires in situ (ou maladie de Bowen). Pour les CEC métastatiques, il n'y a pas de recommandation spécifique, la meilleure prise en charge doit être discutée et validée en RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire).

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité des traitements des carcinomes est le taux de récurrence. Différents taux sont utilisés selon le mode de calcul et la durée de suivi. Cette hétérogénéité rend la littérature difficilement analysable.

I. Traitements chirurgicaux

Que ce soient pour les CBC ou les CEC, la chirurgie reste le **traitement curatif de première intention**. C'est le seul traitement permettant à la fois un **contrôle histologique** des bords latéraux de la zone d'exérèse et l'analyse objective du **caractère complet** ou non de l'exérèse chirurgicale permettant d'informer le dermatologue sur la nécessité d'un complément de traitement [6]. Il existe différentes techniques d'exérèse avec des marges d'exérèse recommandées variant en fonction du type de carcinome, de sa forme, sa taille et de sa localisation. L'exérèse doit répondre à trois impératifs, elle doit être **carcinologique** (c'est-à-dire qu'elle doit être complète sans souci initial de la réparation), **fonctionnelle** et **esthétique** tout particulièrement pour les lésions au niveau de la face et notamment celles proches des orifices naturels. Le type de reconstruction est choisi par le Dermatologue, le plus souvent une suture simple est suffisante. Quand ceci est impossible, une greffe cutanée ou un lambeau est discuté selon la zone d'exérèse et la perte de substance occasionnée.

Exérèse chirurgicale classique

L'**excision chirurgicale** permet d'enlever le carcinome ainsi qu'un peu de tissu sain tout autour, qu'on appelle **marge chirurgicale**. L'ignorance, par le Dermatologue, des extensions réelles de la tumeur lui impose une **marge d'exérèse de sécurité** qui est tributaire des caractéristiques clinique et histologique de la lésion. Il est donc nécessaire que la pièce d'exérèse soit examinée **histologiquement** en postopératoire pour vérifier la résection totale de la tumeur. La place de l'**examen extemporané** de la pièce d'exérèse dans la chirurgie

classique est réservée aux tumeurs de **mauvais pronostic** voir de pronostic intermédiaire. Il combine un examen macroscopique et histologique des marges de la pièce d'exérèse congelée dû à la nécessité d'une **réponse immédiate**. Il doit toujours être complété par un examen en paraffine en postopératoire complémentaire du fragment examiné de manière extemporanée et du reste de la pièce opératoire[39]. En cas d'exérèse incomplète, la **reprise chirurgicale** est primordiale.

En alternative à la chirurgie classique et l'examen extemporané, il existe la **chirurgie exérèse en 2 temps**. Elle permet un contrôle des marges en paraffine avant fermeture respectant mieux la morphologie cellulaire. Cette technique est réservée au cas de fermeture nécessitant une greffe ou un lambeau et rendant la reprise chirurgicale difficile en cas d'exérèse incomplète [39].

Paradoxalement même si le compte rendu histopathologique affirme l'exérèse complète de la tumeur, le pathologiste ne peut affirmer avec certitude que toutes les **extensions de la tumeur** ont bien été enlevées en raison de leur méthode d'examen pouvant passer à côté de celles-ci [87]. En effet le pathologiste pratique un examen en quadrillage des berges de la pièce d'exérèse, c'est-à-dire qu'il réalise quelques prélèvements horizontaux et verticaux au travers desquelles des extensions peuvent passer à travers les « mailles du filet ». Ce mode d'examen histologique a entraîné l'obligation prudentielle de l'exérèse des marges de sécurité en plus de la tumeur, **sacrifiant du tissu sain**.

B.

Marges cliniques d'exérèse

1. Pour les carcinomes basocellulaires

D'après les recommandations de l'ANAES de 2004 [39], la chirurgie classique reste le **traitement de choix** des CBC. Cette technique permet un taux de guérison élevé notamment par contrôle histopathologique de la pièce d'exérèse. Les **marges de sécurité latérales** recommandées dépendent des caractéristiques du CBC :

- Pour les CBC de bon pronostic : une marge latérale de 3 à 4 mm
- Pour les CBC de pronostic intermédiaire : une marge latérale stricte de minimum 4 mm
- Pour les CBC de mauvais pronostic : la marge latérale varie entre 5 mm pour les CBC bien limités et 10 mm voir plus pour les CBC récidivants et certains CBC sclérodermiformes mal délimités.

Les **marges profondes** emportent systématiquement l'hypoderme jusqu'à la première barrière anatomique exclue (fascia, muscle, cartilage). La profondeur de cette marge dépend aussi de l'endroit où la tumeur est placée : elles doivent atteindre en les respectant (sauf si

envahissement) l'aponévrose pour le front, le périchondre pour les oreilles et le nez, ou le périoste pour le cuir chevelu. Pour les CBC superficiels elles peuvent être moins profondes. Si ces marges ne peuvent être respectées pour des raisons fonctionnelles, la réalisation d'un examen extemporané ou d'une chirurgie en 2 temps est recommandé pour s'assurer que la marge de sécurité est suffisante. La dimension de cette marge reste un compromis statistique et expose à un risque de perte excessive de tissu sain ou au pire à une **récidive tumorale**. Globalement, le taux de récurrence par analyse de survie à 5 ans pour la chirurgie classique avec examen extemporané est de l'ordre de **5 à 10%** pour les CBC primaires et de **10 à 20%** pour les CBC récidivants [39].

2. Pour les carcinomes épidermoïdes

Comme pour les CBC, la prise en charge des CEC par la chirurgie classique est le traitement de référence, auquel les autres traitements doivent être comparés. Le taux de réussite de cette technique utilisée en première intention est de 92% environ. Ce taux chute à 77% s'il s'agit d'une récurrence [43]. La chirurgie est recommandée par l'INCa-HAS (2009) pour les carcinomes in situ (Maladie de Bowen), mais il n'y a pas de marge de sécurité standardisée. Pour les CEC infiltrants, selon l'étude de Brodland et Zitelli [89], une marge de 4 mm suffit à éradiquer 95% des CEC de moins de 2 cm de diamètre, tandis qu'une marge > 6 mm est nécessaire pour obtenir le même résultat pour les tumeurs de diamètre > 2 cm. La taille de la tumeur n'est considérée que comme un reflet approximatif de l'agressivité tumorale, les recommandations de INCa-HAS de 2009 préconisent pour les marges de sécurité latérales :

- Pour les CEC du groupe 1 : une marge latérale de 4 à 6 mm
- Pour les CEC du groupe 2 : une marge élargie, ≥ 6 mm, voire 10mm ou plus pour les CEC métastatique, en particulier lorsqu'il existe plusieurs facteurs de risque d'extension infra clinique.

Pour la marge profonde : L'exérèse doit emporter l'hypoderme en respectant l'aponévrose, le périoste ou le périchondre, à condition que ces structures ne soient ni au contact, ni envahies par la tumeur. Cette technique, selon les situations, pourra être associée à une **radiothérapie complémentaire** de la zone où se trouvait le CEC [43].

Pour les CEC métastatiques, le traitement devra être discuté en RCP. La chirurgie est utilisée en cas de récurrence ou de métastases en transit autour du CEC primitif si le nombre et la taille, la localisation et l'extension des lésions le permettent avec des marges saines. Pour les métastases locales, une radiothérapie adjuvante peut être associée à la chirurgie. S'il y a

dissémination au niveau ganglionnaire, la prise en charge est complétée par un curage ganglionnaire complet suivi, si besoin d'une irradiation adjuvante [6].

Chirurgie micrographique de Mohs (CMM)

La chirurgie de Mohs répond à la problématique de l'élimination parfois importante du tissu sain à cause des marges de sécurité lors de l'exérèse et au risque de passer à côté d'extensions de la tumeur. Le principe de la CMM est que le chirurgien pratique une **exérèse « pas à pas »** de la tumeur avec de très faibles marges latérales et profondes associées à un **examen histologique immédiat et progressif** à chaque coupe de la **totalité** des tranches de section (Figure 21).

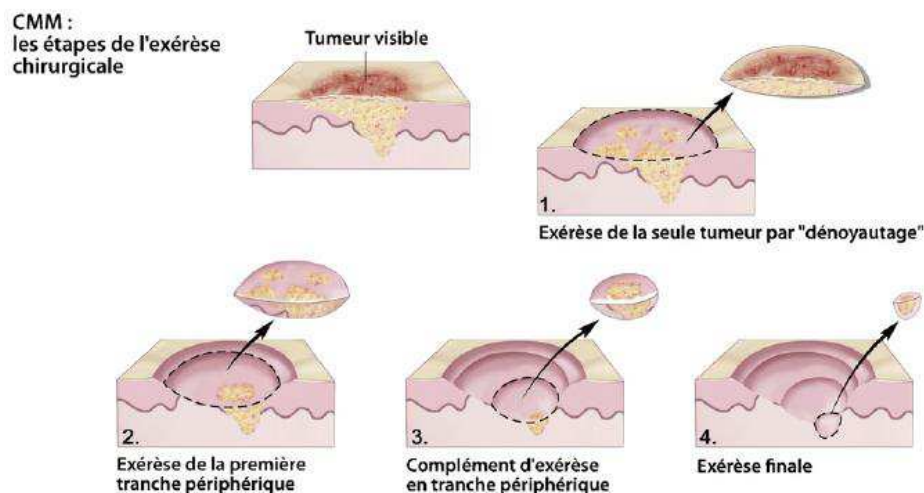


Figure 21 : Principe de la chirurgie micrographique de Mohs [87]

Les avantages de cette méthode par rapport à la chirurgie classique et du contrôle histopathologique (en extemporané ou en 2 temps) sont :

- La validation immédiate du caractère complet de l'exérèse
- La diminution des marges de sécurité entraînant un sacrifice minimal des tissus sains
- La réalisation immédiate de la réparation de la perte de substance

En revanche la nécessité d'une équipe spécialisée, la bonne coordination pour la réalisation du geste chirurgical, de la préparation des lames et leurs lectures font de la CMM une technique chirurgicale réservée à certaines indications [90].

D'après les recommandations de l'ANAES de 2004, les CBC pris en charge par cette technique sont les **CBC de mauvais pronostic** de type sclérodermique ou micronodulaire, présentant une infiltration péri nerveuse, récidivant, localisés au niveau du visage avec des limites mal définies, péri orificiel (nécessité d'une préservation maximale des tissus sains) ...[39]. La CMM a les taux de récurrence les plus faibles. En effet pour les CBC primaires, le taux

de récurrence par analyse de survie à 5 ans est de l'ordre de 1 % avec la chirurgie micrographique de Mohs [87].

Pour les CEC, les indications sont assez proches des CBC, c'est-à-dire limiter au **CEC mauvais pronostic** si les marges de sécurité ne peuvent être appliquées (dépendant du site anatomique) [90]. La chirurgie micrographique sera également indiquée pour les CSC de bas risque, en cas d'exérèse classique incomplète [53]. Cependant par leurs potentiels métastatiques, ces CEC de mauvais pronostic nécessitent un bilan d'extension, plus particulièrement d'un bilan radiologique permettant d'aiguiller une chirurgie classique. La CMM peut être utilisée en cas d'exérèse incomplète du CEC et lorsque celui-ci est infiltrant ou suit des filets nerveux. Le risque de récurrence locale de cette technique sur une tumeur primitive est estimé de 1 à 6% [43]. Cette technique, selon les situations, pourra être associée à une **radiothérapie complémentaire** de la zone où se trouvait le CEC [43].

II. Les traitements non chirurgicaux

A. La radiothérapie

A. La radiothérapie est un traitement non invasif utilisant l'action biologique des **radiations ionisantes**. Elle comprend deux principales techniques [91] :

- La **radiothérapie externe** utilisant des rayons X de basse énergie ou des électrons de haute énergie utilisée à moyenne ou grande distance de la zone cible,
- La curiethérapie ou à la radiothérapie de haute énergie (photons ou électrons) : utilisée à courte distance de la zone cible.

Malgré ces avantages la radiothérapie présente de **nombreux effets secondaires** qui doivent être pris en compte et faisant d'elle une technique de seconde intention [92]. Les effets secondaires **aigus** apparaissent environ 2-3 semaines après le début du traitement et sont **réversibles** en quelques semaines après la fin du traitement. Ils sont caractérisés par une épidermite avec un érythème suivi d'une desquamation sèche et des ulcérations superficielles pouvant aller jusqu'à la nécrose. Les effets secondaires **tardifs** apparaissent après plusieurs mois ou années et sont **irréversibles**. Ils sont caractérisés par une atrophie cutanée, une perte de la pilosité et de la sudation, des troubles pigmentaires, des télangiectasies, de la fibrose sous cutanée et rarement des ulcérations par radionécrose. L'irradiation sur des zones péri oculaire expose au risque de kératite, de cataracte, de syndrome sec ou au contraire d'œil larmoyant permanent, de rétinopathie et de neuropathie optique avec perte d'acuité visuelle. La radiothérapie augmente également le risque de second cancer sur la zone irradiée. Cette technique est donc contre-indiquée chez les personnes souffrant de naevomatose baso-

cellulaire ou xeroderma pigmentosum à cause de leurs prédispositions génétiques aux cancers cutanés. Les résultats cosmétiques dépendent du type de rayonnement, le volume et la surface traitée, la dose totale, le fractionnement, l'étalement, la localisation anatomique, le degré de destruction tissulaire par la tumeur et la susceptibilité individuelle.

1. Radiothérapie et CBC

D'après les recommandations de l'ANAES de 2004 [39], la radiothérapie donne de bons résultats sur le contrôle local de nombreuses formes cliniques et histologiques des CBC y compris celles de grande taille ou de localisation difficile. Il est primordiale qu'une confirmation histologique de la tumeur soit réalisée au préalable. La radiothérapie reste une technique de **seconde intention**, réservée aux cas où la chirurgie n'est pas réalisable. Les indications préférentielles de la radiothérapie sont :

- Les CBC d'exérèse incomplète.
- Les CBC récidivés.
- Les CBC nodulaires > 2 cm de l'extrémité céphalique.
- Les CBC avec envahissement osseux ou cartilagineux.

Les marges minimales de sécurité recommandées sont de 5 à 10 mm au niveau du volume irradié par rapport au volume tumoral. La radiothérapie n'est pas recommandée : chez le patient de moins de 60 ans, en traitement des CBC sclérodermiforme et sur certaines zones : oreilles et de manière plus aléatoire les mains et les pieds.

Pour les CBC primaires le taux de récurrence par analyse de survie à 5 ans est de l'ordre de 5-10 % la radiothérapie et pour les tumeurs récidivées de l'ordre de 10-20 %. Cette technique est donc **comparable aux résultats de chirurgie classique** [39].

2. Radiothérapie et CEC

Selon les recommandation de l'INCa-HAS de 2009 [43], la radiothérapie n'est pas recommandée dans la prise en charge des KA et la maladie de Bowen, cependant elle reste un choix de seconde intention pour les **CE infiltrants**. La pénibilité des séances et les taux de réussite variant considérablement (d'environ 50 à 97%) sont à prendre en compte dans le choix du traitement. La radiothérapie peut être utilisée sous ses deux modalités. Pour la radiothérapie externe, une marge de sécurité de 1 à 1,5cm autour de la tumeur est recommandée et elle nécessite 10 à 30 séances étalées sur 3 à 6 semaines. Pour la curiethérapie, on implante des gaines plastiques permettant le chargement de fils d'iridium 192 et le patient est hospitalisé en moyenne 3 à 4 jours dans un service spécialisé. Pour les CEC métastatiques, la radiothérapie adjuvante est à discuter en RCP.

Cryochirurgie

La cryochirurgie se définit comme la destruction locale par le froid d'un volume cible tumoral. La différence avec la cryothérapie est que la destruction de la cible doit être obligatoirement contrôlée par l'opérateur [93]. L'azote liquide est le cryogène le plus utilisé car c'est le plus réfrigérant, il permet d'atteindre une température comprise entre -25°C à 50°C en 30 secondes entraînant alors une destruction tissulaire. Cette technique est souvent précédée d'une biopsie permettant d'avoir une preuve histologique. La cryochirurgie est une méthode peu douloureuse entraînant la formation d'une croûte parfois précédée d'une cloque plus ou moins sanguinolente. Cette technique est **très variable** d'un opérateur à l'autre et se limite aux **formes superficielles** des carcinomes cutanés.

1. Cryochirurgie et CBC

D'après les recommandations de l'ANAES de 2004 dans la prise en charge des CBC [39], la cryochirurgie est une alternative à la chirurgie lorsque celle-ci n'est pas réalisable pour

- Les CBC superficiels localisés sur la zone à faible risque de récurrence,
- Les CBC nodulaires, bien limités < 1 cm quelle que soit la localisation.

Du fait d'un retard de cicatrisation sur les membres inférieurs, cette technique est peu utilisée sur cette zone. Dans le cadre de ces recommandations et entre les mains d'un opérateur expérimenté, la cryochirurgie offre des résultats satisfaisants en termes de rémission dans la prise en charge des CBC avec des taux de récurrence à 5 ans globalement inférieurs à 10 % pour les CBC primaires [94] [39]. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus avec la chirurgie classique.

2. Cryochirurgie et CEC

D'après les recommandations de l'INCa-HAS de 2009, la cryochirurgie est la méthode de référence pour le traitement des KA **isolées et en nombre limité** [43]. Cette technique peut aussi être utilisée pour la **maladie de Bowen et les carcinomes in situ** à condition que la cryothérapie soit **agressive**, c'est-à-dire avec une durée optimale de congélation (40 secondes) en évitant de traiter les jambes et les zones à trophicité précaire [39]. Le taux de récurrence à un an est estimé à 10% pour la maladie de Bowen [43]. En revanche ce traitement est non recommandé pour un CEC infiltrant.

Le laser CO2

Le laser CO2 ablatif est un laser gaz émettant dans l'infrarouge à environ 10600nm avec, comme chromophore cible, l'eau. Le laser induit différents effets : effet de section, effet de vaporisation tissulaire, effet de coagulation et effet d'hémostases sur les petits vaisseaux. Ces caractéristiques rendent cette méthode intéressante pour les personnes sous **traitements fluidifiants** [95]. Cette méthode est limitée en peut en deuxième intention quand les autres traitements n'ont pas été efficaces par le manque d'étude. Elle se limite aux formes superficielles des carcinomes, c'est-à-dire : aux KA (particulièrement celles localisées sur le visage et le cuir chevelu) [49], la maladie de Bowen [43] et les CBC superficiels étendus et multiples du tronc [39]. Des décolorations de la peau peuvent survenir après le passage du laser CO2.

Le curetage

D. Le curetage est une technique de grattage chirurgical à l'aide d'une curette très tranchante pratiquée sous anesthésie locale. Cette technique se base sur la **différence de consistance** entre le tissu tumoral et le tissu sain adjacent. Il est donc important pour l'opérateur que les caractéristiques de consistance du carcinome soient bien définies par rapport au tissu sain. Les résultats cosmétiques sont aléatoires et imprévisibles. Il s'agit d'une technique à l'aveugle, nécessitant un diagnostic clinique certain et la confirmation histologique sur les copeaux de curetage.

Le curetage n'est **pas recommandé** vu l'existence des autres traitements possibles. Elle reste cependant envisageable pour : les zones à faible risque de récurrence pour les CBC nodulaires de taille < 2 cm et les CBC superficiels [39]. Pour les CBC primaires le taux de récurrence par analyse de survie à 5 ans est de l'ordre de 7-13 % et pour les tumeurs récidivées il est de l'ordre de 40 % avec le curetage-électrocoagulation [39]. Le curetage peut être utilisé pour la maladie de Bowen, mais sans recommandation établie. Cette technique peut avoir des taux de réussite proches de ceux de la chirurgie classique pour des CE superficiels à faible risque [43]. Cette technique est contre-indiquée pour les CBC atteignant le derme profond et l'hypoderme, si le tissu tumoral est ferme et cicatriciel et sur les paupières car le tissu sous cutané est trop lâche.

Traitements médicamenteux

1. Chimiothérapie systémique

La chimiothérapie systémique est un choix de dernier recours, discutée en RCP, réduite aux échecs de la chirurgie et de la radiothérapie dus aux faibles études, limitées aux CE de la tête et du cou (bouche, pharynx, larynx) ne pouvant être assimilées complètement aux CEC. La chimiothérapie n'est justifiée que pour les **CEC de grande taille** pour réduire sa masse tumorale avant l'intervention ou pour les **CEC non opérables** [43]. En revanche elle n'est pas habituellement proposée dans le traitement des CBC, sauf si le CBC a envahi des régions voisines ou s'il s'est propagé. Dans les deux cas, elle est fondée sur l'utilisation de **sel de platine** (Cisplatine) [6].

2. Thérapies ciblées

a. Cétuximab

Le Cétuximab est une option intéressante chez le sujet où une chimiothérapie n'est pas envisageable [43]. L'Erbix®(Cétuximab) [96] est indiqué dans les cancers du tractus aérodigestif et colorectaux métastatiques et chez les patients présentant un **CE de la tête et du cou en association** avec la **radiothérapie** en cas de maladie **localement avancée** ou en association avec la **chimiothérapie** à base de **sels de platine** en cas de **maladie récidivante et/ou métastatique**. C'est un anticorps monoclonal chimérique humain et murin présentant une forte affinité pour l'EGFR (Récepteur du facteur de croissance épidermique) et inhibe ainsi la maturation cellulaire (D.2.b). Les études montrent un taux de réponse entre 13 et 30% avec une tolérance correctes (réactions cutanées, hypomagnésémie ...) et montrent l'intérêt potentiel du Cétuximab dans le traitement d'un CEC localement avancé ou métastatique associé à la Cisplatine [52].

b. Vismodégib et Sonidégib

L'**Erivedge® 150mg (Vismodégib)** (Figure 22) [97] et l'**Odomzo® 200mg (Sonidégib)** (Figure 23) [98] ciblent des protéines spécifiques des cellules cancéreuses dans le but d'arrêter leur croissance et leur propagation. Ils sont tous les deux indiqués dans le traitement des **patients adultes** présentant un **CBC localement avancé** qui ne relève pas d'une chirurgie curative ou d'une radiothérapie. Ils peuvent être aussi utiles dans le **traitement néoadjuvant** de ces CBC avancés pour réduire la tumeur et ensuite



Figure 22 : Présentation d'Erivedge® [97]

subir une intervention chirurgicale. L'indication de l'Erivedge® est étendue aux **CBC métastatique symptomatique**. Ces traitements permettent, aux gens souffrant de maladies génétiques prédisposant aux CBC (Syndrome de Gorlin), une prise en charge de leurs nombreuses tumeurs. En effet ces patients subissent des opérations à répétition laissant de nombreuses cicatrices et les tumeurs finissent par devenir inopérables. Le traitement ciblé ne guérit pas ce syndrome car les tumeurs réapparaissent avec l'arrêt du traitement néanmoins leur croissance est ralentie. Ces deux traitements en général permettent une réponse dans environ 2/3 des cas et avec disparition complète de la tumeur dans 1/3 des cas seulement pour les CBC avancés [97] [98]

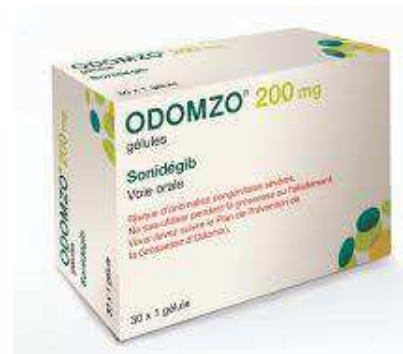


Figure 23 : Présentation d'Odomzo® [98]

- Pour l'Erivedge® le taux de réponse est d'environ de 43% avec un taux de survie à 1 an de 91% pour les CBC avancé et 30% de réponse pour les CBC métastatique. Une réponse complète de 20% est observé que sur les CBC avancé [99].
- Pour l'Odomzo® , il y a 71% de réponse pour les CBC avancés dont 9% de réponse complète avec une probabilité de survie à 1 an de 71% et une survie sans progression à 1 an de 76% [99].

La mise en place d'un traitement ciblé dans la prise en charge de CBC est décidée lors d'une RCP. La délivrance est hospitalière, réservée aux spécialistes en oncologie et sous conditions de surveillances particulières des effets indésirables. Ces traitements sont très onéreux (4663,36 euros pour l'Odomzo® et 4361,15 euros pour l'Erivedge®) mais sont pris en charge à 100% par l'assurance maladie grâce à leur service médical rendu (SMR)

Sonidégib et Vismodegib sont des **inhibiteurs de la voie de signalisation Hedgehog** (D.2.b), voie qui est activée de façon aberrante dans la pathogenèse des CBC. Ces antinéoplasiques se lient à la molécule Smo ce qui entraîne une inhibition de la signalisation Hh et par conséquent qui bloque la transduction du signal Hedgehog (prolifération, survie et différenciation) sur les cellules cancéreuses.

Les contre-indications de ces traitements ciblés sont : l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, la grossesse et allaitement dus à leur effet tératogène et les femmes en âge d'avoir des enfants qui ne respectent pas le **Programme de Prévention de la Grossesse (PPG)**. Les inhibiteurs de la voie Hedgehog sont **embryotoxique et/ou tératogène** chez de nombreuses espèces animales et peuvent entraîner des malformations sévères ou une mort embryofœtale. Ce médicament est donc associé à la mise en place d'un

PPG pour les femmes en âge d'avoir des enfants. Ce PPG doit être instauré **pendant et 24 mois pour l'Erivedge® et 20 mois pour l'Odomzo®** suivant la dose finale et une contraception efficace doit être mise en place pendant toute cette durée chez les femmes en âge de procréer. Le pharmacien doit consulter, à chaque renouvellement, le calendrier de suivi des prescriptions et des tests de grossesse. La délivrance ne pourra avoir lieu qu'après avoir vérifié la date du test de grossesse et qu'il est négatif et que **la durée entre la date du test de grossesse et la délivrance ne dépasse pas 7 jours** et la **présentation de l'accord de soin signé**. Des mesures de prévention (préservatif, ...) sont également nécessaires chez les hommes sous traitement, car ces molécules peuvent être présentes dans le sperme : pour l'Erivedge® une prévention est nécessaire pendant et 2 mois après l'arrêt du traitement et pour l'Odomzo® pendant et 6 mois après l'arrêt du traitement.

Le traitement ciblé se prend par **voie orale** à la même heure, à raison d'une gélule de 150mg par jour avec de l'eau, avec ou sans nourriture pour Erivedge® et d'une gélule par jour de 200 mg par jour au moins deux heures après un repas et au moins une heure avant le repas suivant pour Odomzo®. Si une dose est omise, la dose oubliée ne doit pas être prise pour Erivedge® et elle doit être prise dans les 6h suivant l'oubli pour Odomzo®. Il est recommandé de reprendre le traitement à la prochaine dose prévue. La **durée optimale** de traitement est **variable** d'un patient à l'autre. Le bénéfice de sa poursuite doit être évalué régulièrement selon la progression de la maladie de base ou de la toxicité inacceptable. Pour Erivedge® et Odomzo®, aucune adaptation posologique est nécessaire pour les personnes âgées, les insuffisants hépatiques et les insuffisants rénaux (surveillance accrue des effets indésirables pour les insuffisants rénaux sévère). Cependant une modification de posologie ou une interruption de traitement est nécessaire pour Odomzo® en cas d'élévation de la créatine phosphokinase (CPK) et d'évènements d'ordre musculaire.

Les effets indésirables les plus fréquents sont : la dysgueusie, les crampes musculaires, l'alopécie, la perte de poids, la fatigue, la réduction de l'appétit, les troubles digestifs (nausée et diarrhée) et l'aménorrhée chez les femmes.

Les interactions médicamenteuses d'Erivedge® et d'Odomzo® sont référencées en précautions d'emplois seulement sauf l'association avec du Millepertuis qui est contre-indiquée. Ces molécules sont principalement métabolisées par le **CYP3A4 et P-gp**, et l'administration concomitante d'inhibiteurs (Erythromycine, amiodarone, jus de pamplemousse, fluoxétine, antifongiques azolés...) ou d'inducteurs puissants (Millepertuis, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine...) du CYP3A4 peut augmenter ou diminuer leurs concentrations de manière significative. Il reste important, pour la sécurité du patient et de la réussite thérapeutique de **surveiller toute prise médicamenteuse**.

Chapitre 4. Traitements topiques dans la prise en charge des carcinomes cutanés

Les traitements topiques sont des **traitements dits de terrain** faisant partie intégrante de la prise en charge des carcinomes cutanés. Il existe actuellement 5 topiques : Aldara® 5%, Efudix® 5%, Metvixia® associé à la photothérapie dynamique, Picato® 150 µg/g et 500µg/g et Solaraze® 3%. Ils sont une alternative aux traitements plus traditionnels (exérèse, cryothérapie, radiothérapie...) lorsque que ceux-ci ne sont pas possibles en raison d'une contre-indication, de lésions trop nombreuses ou quand le patient les refuse. Ces thérapies anti-cancéreuses locales sont efficaces mais restent limitées. En effet elles sont conçues pour traiter des **petits CBC, des KA et les champs de cancérisation associés et des carcinomes intraépithéliaux (Maladie de Bowen)**. Elles restent **insuffisantes** dans la prise en charge de CBC à risque élevé et les CEC. Le choix du topique dépend des caractéristiques de la ou des lésions, de la localisation, des contre-indications et des **habitudes du prescripteur**.

La **réaction locale cutanée** est commune à tous ces traitements topiques. Son apparition est systématique et apparait de façon plus ou moins intense. L'induction de l'érosion cutanée est primordiale pour **l'efficacité du traitement**. En effet, elle traduit l'apoptose et/ou la nécrose des cellules dysplasiques. Après la fin du traitement, la peau cicatrise et se renouvelle en laissant apparaitre une peau saine (si le traitement a été efficace). Le médecin doit prendre en compte le temps et la douleur de la réaction cutanée dans le choix du traitement. Ces thérapies locales restent des **techniques dites à l'aveugle** car sans biopsies, elles ne permettent pas la validation stricte de l'éradication de la lésion. Il est donc important que le **suivi du patient soit renforcé** pour surveiller l'apparition de lésions récidivantes.

Le coût du traitement est différent selon les topiques. En effet l'Efudix® est le traitement le plus rentable à 12 mois. Picato® a une durée de traitement plus faible que les autres, entraînant une charge financière moins lourde malgré le prix du traitement. Aldara® et Solaraze® font partie des traitements les plus coûteux. Metvixia® quant à lui est associé à la photothérapie dynamique ce qui entraine les coûts les plus importants [100] [101].

I. Aldara® 5% (Imiquimod)

L'imiquimod appartient à la classe pharmacothérapeutique des **chimiothérapies à usage topique** et des antiviraux. C'est une crème indiquée dans la prise en charge des [102]:

- Verrues génitales et périanales externes (condylomes acuminés) chez l'adulte,
- **Petits CBC superficiels de moins de 2cm** de diamètre chez l'adulte,
- **KA** cliniquement typiques, non hypertrophiques, non hyperkératosiques du visage ou du cuir chevelu, chez l'adulte immunocompétent lorsque la taille ou le nombre des lésions limite l'efficacité et/ou la tolérance de la cryothérapie et si les autres traitements topiques sont **contre-indiqués** ou moins appropriés.

Ce médicament peut être prescrit par tous médecins et il est pris en charge à hauteur de 65% par l'assurance maladie. Cependant il est important qu'il y ait un suivi tout le long du traitement pour évaluer l'efficacité du traitement et limiter les effets indésirables.

Présentation et modalités de conservation

A.

Aldara® est commercialisé par le laboratoire MEDA. Elle se présente sous forme de 12 sachets unidose contenant 250mg de crème dont 5% (soit 12.5g) du principe actif Imiquimod (Figure 24) au prix de 55,88€ (Figure 25). Un sachet correspond à 25cm² de lésions traitées et 1 boîte correspond à 4 semaines de traitement. La durée de conservation d'Aldara® est de 2 ans et cette crème doit être conservée à une température ne dépassant pas les 25°C. **Une fois ouvert, le sachet ne doit pas être réutiliser.** [102]

B.
Images provenant du site du laboratoire fabricant MEDA:
<http://www.medapharma.me/products/product/aldaracream/>

Mode d'administration

Le mode d'administration d'Aldara® doit être bien suivi par le patient pour une réponse optimale. Cette application suit un rythme d'administration particulier, il est donc impératif que ce traitement soit bien expliqué au patient.

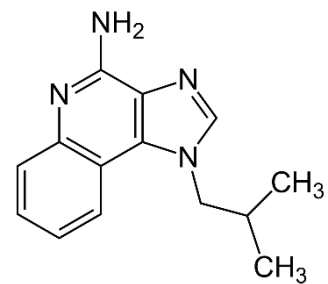


Figure 24 : Formule chimique de l'imiquimod



Figure 25 : Crème Aldara® en sachet unidose

Le patient commence par nettoyer ses mains et la zone à traiter à l'aide d'eau et d'un savon doux, puis il les sèche avec soins. Ensuite le patient applique la crème d'un sachet à usage unique pour traiter la zone puis masse pour la faire pénétrer. Un sachet correspond à 25cm² de lésions traitées. L'application suit un rythme spécifique d'administration selon les caractéristiques de la lésion (Tableau 8) [102] :

	Kératose actinique	Carcinomes basocellulaires superficiels
<i>Zone d'application</i>	Zone de la lésion	Zone de la lésion + marge de 1cm autour de la tumeur
<i>Rythme d'administration</i>	3 fois par semaine pendant 4 semaines	5 fois par semaine pendant 6 semaines
<i>Evaluation de l'efficacité</i>	4 semaines après la fin du traitement	12 semaines après la fin du traitement

Tableau 8 : Mode d'administration d'Aldara®

L'application doit être effectuée avant le coucher, et la crème doit rester en contact avec la peau pendant **huit heures environ**, en évitant les douches et les bains. L'utilisation de gant n'est pas recommandée mais à la fin de l'application le patient doit se laver les mains impérativement pour éviter l'application accidentelle sur d'autres zones. Le matin suivant le patient termine la routine de soin en se lavant bien la zone traitée avec de l'eau et un savon doux. Si le patient oublie l'application, il devra la faire dès que possible puis continuer au rythme d'administration habituel. Si le patient s'en rend compte le lendemain, il ne devra pas appliquer la crème plus d'une fois par jour.

Les périodes de traitements sont limitées à 4 semaines pour les KA et 6 semaines pour les CBC superficiels, même en cas d'oublis ou de périodes de repos de traitements.

Le médecin doit impérativement **évaluer l'efficacité du traitement** à 4 semaines pour les KA et 12 semaines pour les CBC superficiels (Tableau 8). Pour les KA, si la lésion n'apparaît pas comme totalement traitée, un nouveau protocole de soin avec Aldara® peut être envisagé, mais seulement 8 semaines après la fin du premier traitement. Cependant, une autre méthode est recommandée si la réponse est insuffisante pour la ou les lésion(s) traitée(s). Si des KA guéries après un ou deux protocoles de soins avec Aldara® réapparaissent plus tard, une ou deux autres périodes de soins peuvent être remises en place avec une période de repos d'au moins 12 semaines. En revanche si la lésion n'est pas complètement traitée pour un CBC superficiel, un autre traitement doit être envisagé. Car il n'y a pas de données cliniques sur les CBC superficiels récidivants et déjà traités.

Pharmacodynamie

1. Mécanisme d'action

L'Imiquimod se comporte comme un agent antitumoral grâce à l'induction d'une cascade immunologique. En effet c'est un agoniste des récepteurs membranaires de type Toll-like ^{C.}7 et 8 présents sur les cellules immunitaires répondeuses (macrophages, cellules dendritiques et autres) [102] [103]. Cette liaison entraîne alors la sécrétion de nombreuses cytokines par ces cellules, qui à leur tour entraîneront des modulations immunologiques par la fixation de celles-ci sur les cellules tumorales. Interféron alpha (INF- α) est la cytokine principalement sécrétée par les monocytes/macrophages. INF- α entraîne la **suppression de la prolifération cellulaire de la cellule cible**, l'augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages et l'augmentation de la **cytotoxicité** spécifique des lymphocytes pour les cellules cibles [104]. INF- α permet aussi l'inhibition de la réplication virale après la fixation sur une cellule infectée par des virus. Il existe aussi la sécrétion d'autres cytokines telles que le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α), l'interleukine 12 (IL-12) et l'interféron gamma (INF- γ) modulant l'action des lymphocytes auxiliaires [105]. Toute cette signalisation immunitaire entraîne alors un **infiltrat inflammatoire important** induisant la **destruction des cellules cancéreuses** par un **mécanisme d'apoptose dépendante de p53** [106] [107] [103].

Cette réponse inflammatoire aiguë s'observe dès les premières 24 heures suivant l'application d'Aldara® par la présence des marqueurs inflammatoires (en particulier INF- α) et une modification microscopique de l'épiderme (atteinte à l'intégrité de la peau, apoptose des kératinocytes, inflammation locale...) [108].

2. Clinique

La réaction locale cutanée est l'effet thérapeutique recherché pour l'**élimination complète de la lésion** [105]. Elle s'exprime par l'apparition d'un **érythème sévère** suivi d'**érosions sévères** et de **desquamation** et de formation de croûtes sévères (Figure 26). Cette réaction inflammatoire due à la cascade immunologique induit par l'Imiquimod est **primordiale** pour le traitement de la lésion. En effet l'intensité de la réaction est liée au taux de réussite [109] [110]. La réponse au traitement est variable d'un individu à l'autre. Pendant toute la durée de traitement et jusqu'à la fin de la cicatrisation, la peau peut avoir un aspect très différent de celui de la peau saine car elle est le siège d'infiltrations de cellules

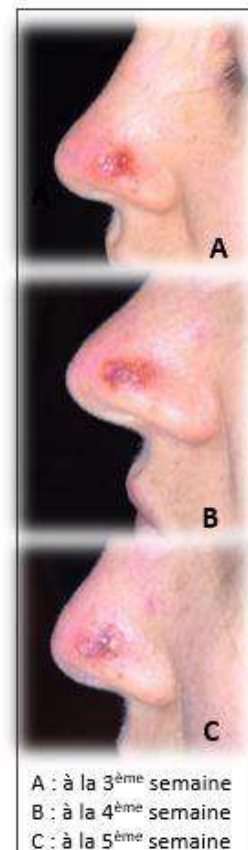


Figure 26 : Les différents stades d'un carcinome basocellulaire sur le nez traité par Aldara®

inflammatoires importantes induisant une apoptose des cellules cancérogènes. [111]. Il est important que le traitement soit suivi par le médecin, en effet une interruption de traitement est envisagée si la **réaction inflammation locale est importante** ou si une **infection** au site d'application est observée (avec une prise en charge appropriée de l'infection).

Efficacité du traitement

L'Imiquimod® est considéré par la Commission de la transparence de la HAS comme un traitement utile, avec un **service médicale rendu (SMR)** important, pour les KA et les CBC superficiels principalement chez les patients chez qui la chirurgie est contre-indiquée ou limitée par la localisation ou le refus du patient. Cependant, ce topique n'apporte pas de progrès thérapeutique en absence d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**). Il constitue cependant un **moyen thérapeutique supplémentaire** [112].

1. Aldara® et CBC superficiels

Lors des essais cliniques de phase 3 en double aveugle, une disparition des lésions a été observé chez 75% des patients [105]. Une étude récente a révélé des taux de réussite à 5 ans de 82.5% pour Aldara® et 97.7% pour l'excision chirurgicale [113]. Sur une étude analysant les résultats de suivi à 3 ans, l'efficacité de l'Imiquimod dans la prise en charge des CBC superficiels est **supérieure** aux autres topiques. La probabilité d'être sans tumeur à 3 ans est de 80%. [114]

2. Aldara® et KA

Des essais cliniques contrôlés par placebo montrent un taux d'élimination des lésions allant de 30 % à 55 % huit semaines suivant le traitement par Aldara® 5% avec un taux de récurrence des lésions individuelles de 5,6% [115][116]. La crème Imiquimod à 5% est moins efficace sur les KA que le 5-FU [117] avec des résultats esthétiques équivalents, mais en étant moins rentable [43].

Pharmacocinétique

L'absorption percutanée d'une dose unique d'imiquimod est inférieure à 0,9 %. Il existe une très faible quantité de principe actif (PA) arrivant dans la circulation générale, qui est ensuite rapidement éliminée par voie rénale et digestive. Aucune concentration d'Imiquimod n'a été détectée dans le sérum [102] [118]. Il y a une différence importante entre demi-vie calculée (2 heures) après administration sous cutanée et la demi-vie apparente (10 fois supérieur). Il existe donc une **rétenion prolongée** du médicament dans le tissu cutané [105].

Effets indésirables

Les effets indésirables d'Aldara® les plus fréquents sont des **réactions locales importantes** au site d'application (entre 22 et 28.1% des patients traités) [102] : **érythème sévère**, érosions sévères/ **desquamation**, formation de croûtes sévères. Ces réactions locales peuvent engendrer des prurits, des inflammations, des brûlures, des œdèmes, des saignements, voire être douloureuses pour le patient sur le site d'application. Ces réactions cutanées sont fréquentes, cependant leur **intensité diminue** en cours de traitement ou elles s'arrêtent après l'arrêt de l'application [105]. Une infection au niveau de la peau endommagée peut être aussi observée. Il existe aussi l'apparition de réactions systémiques, particulièrement lorsque le topique est utilisé sur des grandes surfaces telles que : des lombalgies, des myalgies, des **syndromes pseudo-grippaux** (fièvre, fatigue, céphalée ...), gonflement des ganglions lymphatiques, anorexie et nausée. Dans de rares cas, l'apparition de kystes épidermoïdes éruptifs ont été référencés [119]. Ces effets indésirables peuvent être plus ou moins **invalidants** (fatigue et douleurs) pour le patient, il est donc important qu'il en soit informé pour ne pas limiter l'**observance** du patient. Il est aussi primordial que le médecin soit informé de la survenue d'un ou plusieurs de ces EI pour prendre la décision d'un temps de pause dans le rythme d'administration, voire d'un arrêt s'il y a une hypersensibilité. Les risques de surdosages, quant à eux sont minimes par la faible absorption percutanée de l'Imiquimod. Il pourrait se traduire par des réactions cutanées locales sévères, des céphalées importantes, de la fièvre et une hypotension artérielle [120].

G.

Précautions d'emploi

Le médecin doit être attentif pendant toute la durée de traitement car il est important de garder à un niveau favorable le **rapport efficacité/réaction inflammatoire**. Si le traitement est trop invalidant ou si l'intensité de la réaction cutanée locale est surexprimée, une période de repos de plusieurs jours peut être recommandée par le médecin. La reprise du traitement dépendra de l'atténuation de la réaction cutanée [120]. C'est pour cette raison que le résultat clinique peut être déterminé seulement après la **régénération de la peau** estimée à 12 semaines pour les CBC et 4 à 8 semaines pour les KA [102]. De plus, la zone traitée doit être impérativement **protégée de l'exposition solaire**. L'utilisation de la crème Aldara® est à utiliser avec prudence chez la femme enceinte en raison du manque de données. Les études chez l'animal n'ont révélé aucun effet délétère sur la gestation, le développement embryonnaire et fœtal, l'accouchement et le développement post-natal [120]. Cependant, il n'y a pas de conseils particuliers pour les femmes allaitantes en raison de l'absence de

l'Imiquimod dans le sérum. La seule contre-indication à Aldara® est l'hypersensibilité connue à l'Imiquimod ou à l'un des excipients de la crème.

Interactions médicamenteuses

Aucune interaction médicamenteuse n'a été référencée pour la crème Imiquimod. Cependant il n'existe aucune étude d'interaction avec les immunosuppresseurs. Par son action immunostimulante, l'utilisation de ce topique avec un **traitement immunosuppresseur** doit être utilisé avec **précaution** [120].

II. Efudix® 5% (5- Fluorouracile)

Efudix® appartient à la classe des topiques antinéoplasiques. C'est une crème indiquée dans la prise en charge [121] :

- Des **kératoses actiniques**,
- De la **maladie de Bowen** lorsque la chirurgie est impossible avec un contrôle de la guérison,
- Et des condylomes génitaux.

Cette thérapie a l'avantage de pouvoir traiter de **grandes surfaces** possédant plusieurs lésions ainsi que des **lésions subcliniques**. [122]

Ce médicament peut être prescrit par tous médecins et il est pris en charge à hauteur de 65% par l'assurance maladie. Cependant il est important qu'il y ait un suivi tout le long du traitement pour évaluer l'efficacité du traitement et limiter les effets indésirables.

Il n'y a pas d'AMM en France pour la prise en charge des CBC par le 5-FU 5% car pour l'ANSM les preuves sont insuffisantes pour formuler des recommandations d'utilisation. En revanche La FDA (Food and drug administration) aux Etats-Unis approuve la prise en charge des **CBC superficiels** par le 5-FU 5% [123].

Présentation et modalités de conservation

Efudix® est commercialisé par le laboratoire MEDA.

Elle se présente dans un tube de crème de 20g (23.16€) ou 40g (45.30€) selon la surface de traitement (Figure 28). Un tube contient 5% du principe actif 5 fluoro-uracile (Figure 27). Il se conserve 5 ans avant l'ouverture puis 3 mois après à une température inférieure à 25°C



Figure 27 : Efudix® 5%, tube de 40g

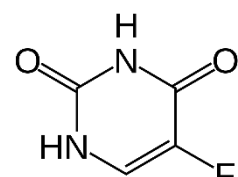


Figure 28 : Formule chimique du 5-fluorouracile

Image provenant du site du laboratoire fabricant
MEDA: <http://www.medapharma.me/products/product/efudix>

Mode d'administration

L'application d'Efudix® est plus simple. Le patient commence par nettoyer ses mains et la zone à traiter à l'aide d'eau et d'un savon doux, puis les sèche avec soins. Ensuite le patient applique une **couche mince** et en **petite quantité** de la crème Efudix® exclusivement sur la zone à traiter en évitant au maximum l'application sur la peau saine, les muqueuses et les yeux. En cas de contact avec ces zones, le patient devra rincer abondamment à l'eau claire. L'utilisation de gant n'est pas recommandée mais à la fin de l'application le patient doit se laver les mains impérativement pour éviter l'application accidentelle sur d'autres zones. La surface cutanée traitée doit être **inférieur à 500 cm²** (environ 23 x 23cm). Si la zone lésionnelle est plus étendue, le traitement devra s'effectuer une partie après l'autre. Dans certains cas, l'application de la crème est associée à la pose d'un **pansement occlusif** pour augmenter pénétration cutanée et l'effet inflammatoire. Ce pansement doit être renouvelé à chaque nouvelle pose [121].

Efudix® suit un schéma typique correspondant à une **application deux fois par jour**. Cette application est poursuivie pendant 3 à 6 semaines avec une moyenne de **3 à 4 semaines** selon les résultats cliniques observés par le médecin.

C. Pharmacodynamie

1. Mécanisme d'action

Le 5-FU est un **analogue de pyrimidine** prenant la place de l'uracile dans des mécanismes cellulaires clés, particulièrement dans les **tissus à croissance rapide**. L'uracile est un composant de l'ARN (acides ribonucléiques) dirigeant la synthèse des protéines et enzymes nécessaires à l'activité cellulaire. Et d'autre part, c'est un précurseur de la thymine, base nécessaire à la synthèse de l'ADN (acides désoxyribonucléique) primordiale à la prolifération cellulaire [124]. Le 5-FU est donc un **antimétabolite** ayant une **action cytostatique** particulièrement sur les **cellules néoplasique et pré-néoplasique**, l'effet sera moindre sur les cellules saines [125]. De plus le 5-FU a un rôle dans la modulation des réponses immunitaires anticancéreuses en induisant une **mort cellulaire inflammatoire** caspase-1 dépendante (= protéase à cystéine) due à l'activation de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-6) [126].

2. Clinique

Au fur et à mesure des applications, la réponse thérapeutique se traduit par 4 stades plus ou moins prononcés :

- Le stade 1 : une inflammation simple ou nulle.
- Le stade 2 : une inflammation plus sévère caractérisée par l'apparition d'érythème, de brûlure(s), d'œdème(s) et de vésicule(s) (Figure 29)
- Le stade 3 : une destruction de la lésion avec érosion, ulcération voire nécrose.
- Le stade 4 : une re-épithélisation suivie d'une guérison avec une hyperpigmentation éventuelle.



Figure 29 : Réaction cutanée après application d'Efudix® [118]

La **surveillance clinique** est nécessaire pendant toute la durée du traitement [118]. En effet selon la réponse thérapeutique (particulièrement pour les stades 2 et 3), le médecin peut décider de diminuer le rythme d'application, supprimer l'association avec un pansement occlusif voir de supprimer temporairement le traitement. Au contraire si la lésion persiste au - delà des délais normaux de cicatrisation (supérieur à 6 semaines), une biopsie sera nécessaire avec la mise en place d'un autre traitement.

D. Efficacité clinique

L'Efudix® est considéré par la Commission de la transparence de la HAS comme un traitement utile, avec un **service médicale rendu (SMR)** important, pour les KA et la maladie de Bowen lorsque la chirurgie est impossible (contre-indication, limitée par la localisation ou le refus du patient). Cependant, ce topique n'apporte pas de progrès thérapeutique en absence d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**). Il constitue cependant un **moyen thérapeutique supplémentaire** particulièrement pour **les lésions étendues, multiples et rapprochées ou sur des zones cicatrisant mal** [127].

1. Efudix® et KA

D'après une étude néerlandaise récente [117], le 5-FU est significativement plus efficace 12 mois après la fin du traitement comparé aux autres topiques, particulièrement pour **des lésions multiples dans une zone continue**. Le 5-FU a une probabilité cumulée de succès de traitement de 74.7% (Imiquimod : 53.9%, Aminolévulinate de méthyle : 37.7% et mébulate d'ingénol : 37,7%) avec un échec thérapeutique après un seul cycle de traitement observé à 14.8% (Imiquimod : 37.2%, Aminolévulinate de méthyle : 34.6% et mébulate

d'ingénoles : 47.8%). Cependant le patient est **moins observant** à cause de la durée de traitement et la réaction cutanée induite. Le 5-FU en topique est une méthode efficace permettant de traiter des lésions isolées comme des lésions multiples sur une large surface avec un **faible coût** par rapport aux autres topiques [43].

2. Efudix® et la maladie de Bowen

Bargman et al [128] a montré l'efficacité du 5-FU local sur le long terme, son étude a ainsi confirmé chez 26 patients, par biopsies, la guérison de toutes les lésions. Avec un recul de 10 ans, seulement 2 patients ont eu une récurrence locale. Efudix® est un traitement local efficace de la maladie de Bowen avec **nécessité de confirmation histologique**. Il a les meilleurs rapports coût/efficacité et efficacité/tolérance dans la MB pour des lésions étendues, multiples ou siégeant dans des zones cicatrisant mal [43].

3. Efudix® et CBC

Le 5-FU n'a pas d'AMM en France pour la prise en charge des CBC superficiels car les preuves sont insuffisantes pour formuler des recommandations d'utilisation [129]. Un essai clinique a montré un taux de guérison de 90% des CBC superficiels après un traitement réalisé par le 5-FU pendant 12 semaines [130]. Sur une étude analysant les résultats de suivi à 3 ans des différents topiques dans la prise en charge des CBC superficiels, l'efficacité du 5-FU est **inférieure à l'Imiquimod** avec une probabilité d'être sans tumeur à 3 ans de 68%. [114].

E.

Pharmacocinétique

La pénétration du 5-FU 5% dans la peau saine est **très faible** [121]. En général l'absorption systémique est estimée à 2.4% [131]. Cependant lors d'une lésion cutanée, une partie de la dose passe dans la voie générale (de 20 à 60% selon les caractéristiques de la lésion [131]). Cette partie est ensuite métabolisée et éliminée par le foie grâce à une enzyme clé, la **dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)**. Ensuite 15 à 20% de la dose est excrétée dans l'urine.

Effets indésirables

L'inflammation du tissu cutané est l'effet thérapeutique recherché pour le traitement de la lésion mais elle peut être vécue comme un effet indésirable par le patient. Il est donc important de prévenir le patient pour une bonne observance, de la forte fréquence de ces réactions cutanées modérées mais en précisant qu'elles ne sont que transitoires. Le médecin doit avoir un suivi rapproché pour adapter les posologies en cas de réactions excessives. La

réaction cutanée inflammatoire est exprimée par une douleur de la zone traitée, d'une réaction cutanée, d'un prurit, de vésicules, d'irritation, d'érythème, d'une sensation de brûlure cutanée, d'une exfoliation cutanée, d'un gonflement de la peau voire d'un ulcère cutané. D'autres réactions cutanées peuvent avoir lieu telles que : un érythème multiforme, une réaction de **photosensibilité** et une alopecie. De plus l'apparition d'un **rash généralisé** doit toujours être associé à une toxicité systémique du 5-FU. L'application trop proche des yeux peut entraîner une irritation conjonctivale, une kératite et une augmentation de la sécrétion lacrymale. Elle devra donc être évitée au maximum.

La toxicité systémique est quant à elle très peu fréquente si la crème est utilisée en suivant les recommandations posologiques. Elle s'exprime par des troubles hématologiques (pancytopenie, neutropénie, thrombocytopenie), des troubles gastro-intestinaux caractéristiques du 5-FU (diarrhée hémorragique, vomissement, douleur abdominale, stomatite, nausée) et d'une hypersensibilité au 5-FU immédiate (urticaire, angioedème) ou retardée (dermite de contact, eczéma). Il existe aussi l'apparition de symptômes pseudo grippaux tels que de la fièvre, des frissons, des céphalées, des étourdissements et des vertiges. L'apparition de cette toxicité systémique, signe souvent de surdosage, doit engendrer un traitement symptomatique des troubles et d'une surveillance hématologique instaurée par le médecin.

G. Précautions d'emploi

Le risque de toxicité systémique significative est minime lorsqu'Efudix® est appliqué selon les recommandations. Les signes de toxicité systémique du 5-FU peuvent apparaître lorsque le produit est appliqué de façon excessive ou/et sur une peau lésée mais aussi si le patient souffre d'un déficit en DPD. Dans tous les cas, l'arrêt du traitement doit être envisagé. Par ce fait, toute toxicité systémique du 5-FU suspectée ou confirmée sera suivie d'une recherche de l'activité de la DPD malgré la faible incidence dans la population caucasienne (0,01 %) [121]. Le déficit en DPD contre-indique donc l'utilisation de ce topique.

La réaction inflammatoire, nécessaire à l'effet thérapeutique, peut être pénible pour le quotidien du patient. Le médecin peut donc associer l'application de cette crème à des traitements émollients pour soulager le tissu en cours de traitement, voire des corticoïdes locaux si l'inflammation est trop importante. Il est important que le patient ne s'expose pas directement aux UVs après l'application car le 5-FU induit une photosensibilité et pour éviter la majoration des effets inflammatoire du topique.

En plus de la réaction inflammatoire due au principe actif, les excipients présents dans Efudix® peuvent aussi entraîner des irritations cutanées (alcool stéarylique, propylène glycol), voir provoquer des réactions allergiques pouvant être retardées (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle). Efudix® est donc contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants.

L'utilisation du 5-FU lors de la grossesse et l'allaitement est aussi contre-indiqué et n'est pas recommandée chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace même si le passage systémique est minime. En effet, le 5-FU a un potentiel embryotoxique et tératogène, mais aussi une altération de la fertilité et de la performance reproductive.

Le 5-FU est connu pour être **mutagène et cancérigène** chez la souris lorsqu'il est injecté dans la voie générale [132]. Les études sont limitées pour la voie cutanée. L'application doit donc être encadrée et toute exposition accidentelle doit être prise en charge par le nettoyage de la zone exposée.

H. Interactions médicamenteuses

H.

Les interactions médicamenteuses d'Efudix® 5% sont de deux sortes : celles communes à tous les cytotoxiques et celles propres au 5-FU [121] (Tableau 9) :

	IM communes à tous cytotoxiques	IM propres au 5-FU
Contre-indications	Vaccin antiamarile (fièvre jaune) : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.	-Antiherpétiques nucléosidiques antiviraux (Brivudine, sorivudine et analogues) : risque de majoration des EI du 5-FU, par inhibition de son métabolisme hépatique par l'antiviral.
A déconseiller	-Phénytoïne et dérivés: risque de survenue de convulsions (↘ absorption digestive de la phénytoïne) et/ou perte d'efficacité du cytotoxique (↗ du métabolisme hépatique par la phénytoïne) -Vaccins vivants atténués : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle (majoré chez sujets immunodéprimés)	-Antivitamines K : ↗ importante de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.
A prendre en compte	Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus) : immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.	- Acide folinique : potentialisation effets cytostatiques et indésirables du 5-FU - Interféron alpha (INF-α) : ↗ toxicité gastro-intestinale du 5-FU - Métronidazole : ↗ de la toxicité du 5-FU par ↘ de sa clairance.

Tableau 9 : Interactions médicamenteuse du 5-fluorouracile selon le Vidal

↘ : diminution, ↗ : augmentation

Les médicaments antiherpétiques nucléosidiques antiviraux (brivudine, sorivudine et analogues) sont des **inhibiteurs puissants de la DPD**. Pour cette raison l'association est contre-indiquée car l'inhibition du métabolisme hépatique du 5-FU augmente l'impact de ces

effets systémiques et sa toxicité. Un intervalle de 4 semaines minimum entre ces inhibiteurs de la DPD et Efudix® doit être respecté.

L'association avec les antivitamines K (AVK) est déconseillée. En effet le risque hémorragique est augmenté dû aux modifications du métabolisme hépatique. Si l'association ne peut être évitée, le contrôle INR (International Normalised Ratio) doit être plus fréquent avec une **adaptation posologique** en fonction de ces résultats. Cette adaptation se poursuivra pendant toute la durée du traitement avec Efudix® et 8 jours après son arrêt. Il faut donc être particulièrement vigilant lors de l'initiation d'Efudix® chez les **personnes âgées polymédicamentées**.

III. Metvixia® 168mg/g (Aminolévulinate de méthyle)

Metvixia® est une crème **sensibilisante** utilisée en association à la **photothérapie dynamique** (PDT) chez l'adulte pour la prise en charge des :

- KA fines ou non hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu,
- Carcinomes intraépidermiques (maladie de Bowen) inférieurs à 40mm non pigmentés, lorsque la chirurgie est impossible, chez les sujets immunocompétents,
- CBC superficiel non récidivant du tronc, des membres et du cou

La biopsie des lésions doit être réalisée au préalable pour confirmer ces caractéristiques.

L'utilisation de Metvixia® est contre-indiquée pour les CBC scléroderniformes et les CBC nodulaires.

Ce médicament peut être prescrit par tous médecins et il est pris en charge à hauteur de 65% par l'assurance maladie. La technique et l'appareillage associés à Metvixia® font de cette crème un traitement initié et réalisé par un dermatologue. Celui-ci s'assurera de la guérison de la ou des lésions traitées. L'efficacité thérapeutique résulte de l'association physico-chimique entre le Metvixia® et la PDT.

Présentation et modalités de conservation

Metvixia® est une crème commercialisée par le laboratoire Galderma. Elle se présente sous la forme d'un tube de 2g au prix de 198.31€ (Figure 31). Sa concentration en aminolévulinate de méthyle (MAL) (Figure 30) est de 168mg/g soit 336.mg de principe actif pour 2g. Le tube de crème doit être conservé impérativement entre 2 et 8°C au réfrigérateur



Figure 30 : Methvixia®, tube de 2g [136]

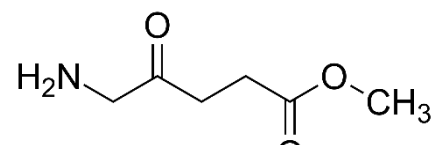


Figure 31 : Formule chimique de l'aminolévulinate de méthyle (MAL)

et sa durée de conservation est de 15 mois. Après ouverture la conservation est limitée à 28 jours [133].

Mode d'administration

Le mode d'administration de Metvixia® dépend des **caractéristiques** de la PDT (lumière rouge ou lumière du jour – Voir Matériels utilisés). La **PDT à lumière rouge** peut être

	Kératose actinique	Carcinome basocellulaire	Maladie de Bowen
Initiation de traitement	1 séance de PDT	1 séance de PDT	2 séances de PDT consécutives à 1 semaine d'intervalle
Evaluation du traitement	3 mois après la dernière séance	3 mois après la dernière séance	3 mois après la dernière séance
Complément de traitement en cas de réponse incomplète	Une 2 nd séance de PDT	Une 2 nd et 3 ^{ème} séances à 1 semaine d'intervalle	Une 3 ^{ème} et 4 ^{ème} séances supplémentaires à 1 semaine d'intervalle

Tableau 10 : Nombre de séance de PDT à la lumière rouge en fonction de la lésion

En revanche la **PDT à la lumière du jour** est utilisée que dans la prise en charge des **KA** de sévérité légère à modérée en une séance. La/les lésions traitées sont évaluées 3 mois après la séance. Si la réponse est incomplète, une seconde séance peut être recommandée.

Déroulement d'une séance de PDT à la lumière rouge avec Metvixia® (Figure 32)

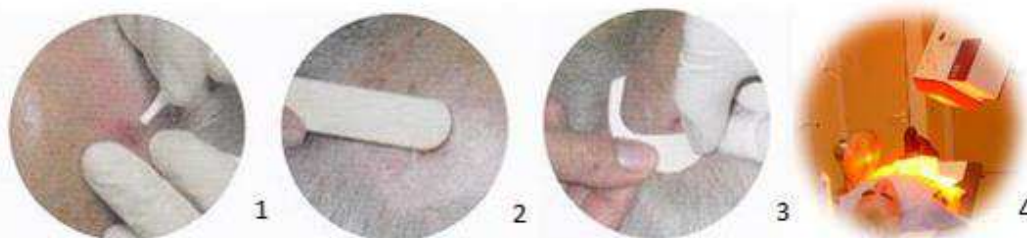


Figure 32 : Etapes d'une séance de PDT à la lumière rouge

Image provenant de la fiche d'information sur la PDT en Dermatologie du laboratoire Galderma [134]

En début de séance, le dermatologue commence par **préparer la lésion** (1) en grattant superficiellement la surface de la couche cornée à l'aide d'une curette afin d'éliminer les squames et les croûtes et de rendre la surface des lésions rugueuse (ou par microneedling⁴, par ponçage doux par du papier abrasif stérile). Ensuite le dermatologue, et dans aucun cas le patient, applique Metvixia® à l'aide d'une spatule sur environ 1mm d'épaisseur (2). La crème est recouverte par un pansement occlusif suivi d'un pansement opaque à la lumière (3) à laisser en place pendant 3 heures. Pendant ce temps le patient peut s'installer dans la salle d'attente ou aller vaquer à ses occupations. En général, le patient ne ressent rien pendant

⁴ Le microneedling est un petit rouleau créant des micro-trous dans la peau

cette phase ou alors des légers picotements et fourmillements. Au bout de ces 3 heures, le dermatologue retire le pansement puis nettoie l'excédent de crème avec une solution saline. Puis l'opérateur expose immédiatement la lésion à l'aide de la lumière rouge (4). Pendant l'exposition, le patient et le médecin doivent porter des lunettes protectrices correspondant au spectre lumineux de la lampe. En revanche, la peau saine non traitée à côté de la lésion n'a pas besoin d'être protégée pendant l'exposition [133] [134].

Déroulement d'une séance de PDT à la lumière du jour avec Metvixia®

En amont de la séance, le dermatologue peut prescrire un **produit local kératolytique** pour diminuer l'épaisseur des croûtes et des lésions (produit à base d'urée par exemple Xerial 30 du laboratoire SVR crème anti-rugosité et poils incarnés). Dans les 8 jours qui précèdent la PDT, cette crème est à appliquer tous les soirs pendant 7 jours et ne devra pas être appliquée le jour de la séance. En début de séance, le médecin commence par appliquer une **crème de protection solaire « organique » SPF 50+** sur les zones susceptibles d'être exposées, **y compris la/les zone(s) à traiter**. Il **prépare** ensuite la lésion en grattant superficiellement la surface de la couche cornée à l'aide d'une curette afin d'éliminer les squames et les croûtes et de rendre la surface des lésions rugueuse. Le dermatologue applique ensuite Metvixia® à l'aide d'une spatule sur environ 1 mm d'épaisseur. Pour la PDT à la lumière du jour, il n'est pas nécessaire de recouvrir la crème d'un pansement occlusif, et dans aucun cas d'un pansement opaque à la lumière. Après l'application le patient doit aller à l'extérieur **au plus tard 30 mn après** pour éviter une forte douleur durant l'exposition à la lumière (Voir Mécanisme d'action). Le patient doit s'**exposer à la lumière du jour pendant 2 heures en continu** et éviter d'aller à l'intérieur. Pour finir, après cette période d'exposition, le patient peut rentrer à l'intérieur et **essuyer l'excédent** de crème avec une compresse et de l'eau. [133] [135].

Pour ces deux techniques, il est primordial que le patient **évite toute exposition à la lumière extérieure dans les 48h qui suivent**. S'il doit sortir, il est nécessaire de couvrir la zone traitée avec un pansement opaque et/ou un chapeau et/ou un vêtement pour limiter une réactivation du produit qui entrainerait une réaction excessive.

Pharmacodynamie

1. Mécanisme d'action

La réussite de la PDT repose sur l'action photosensibilisante de l'**aminolévulinate de méthyle** aussi appelé acide méthyl-aminolévulinique (MAL), ester de l'acide 5-alpha-aminolévulinique (ALA). L'ALA est un précurseur d'un **photosensibilisant endogène** présent

physiologiquement dans la peau et, notamment, dans les kératinocytes : la **protoporphyrine 9 (Pp9)**. La synthèse de Pp9 est une étape intermédiaire de la chaîne de synthèse de l'hème dont la synthèse est physiologiquement autorégulée par des systèmes enzymatiques (ferrochélatases) transformant la Pp9 en hème. S'il y a un excès d'ALA ou de son ester MAL, alors ces mécanismes sont dépassés et il se produit une **accumulation cellulaire de Pp9** [136]. Cette accumulation, majorée dans les **kératinocytes dysplasiques** [137], est expliquée par :

- Une modification des phénomènes de transport membranaire,
- Une augmentation de l'activité enzymatique conduisant à la formation de Pp9 (porphobilinogène désaminase),
- Et une diminution de l'activité enzymatique permettant la transformation de la Pp9 en Hème (ferrochélatase).

Une fois activée par un **rayonnement spécifique**, Pp9 se trouve sous un état d'excitation supérieur énergiquement. Pour évacuer cette énergie, Pp9 va la transmettre de différentes façons dans les tissus cibles par [136] :

- Une libération de **chaleur**,
- Une production de **radicaux libres toxiques** entraînant la destruction de Pp9,
- Un transfert d'énergie à l'**oxygène** qui favorise la formation d'**oxygène singulet** oxydant, dans ce cas Pp9 revient à son état énergétique basal.

L'oxygène singulet va à son tour oxyder les acides aminés, les acides nucléiques et les chaînes lipidiques des membranes cellulaires. Ces **réactions de photo-oxydation** altèrent particulièrement les mitochondries des cellules dysplasiques et à terme entraînent la mort cellulaire et la lyse du tissu traité [137]. Il y a donc une phototoxicité des cellules exposés à la lumière grâce à la MAL.

2. Les différentes techniques de PDT utilisées avec Metvixia®

La source lumineuse utilisée est adaptée en fonction du spectre d'absorption de Pp9 (Figure 33) en prenant compte la pénétration de la longueur d'onde dans le tissu. La pénétration de la lumière dans la peau est dépendante de la longueur d'onde : plus la longueur d'onde est importante, plus la pénétration dans la peau est profonde [138].

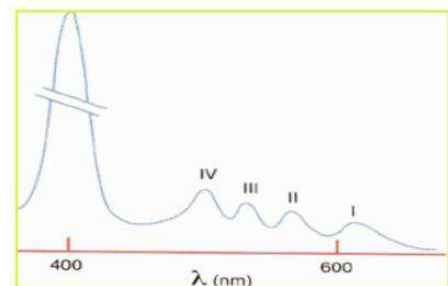


Figure 33 : Spectre d'absorption de Pp9 [139]

Le spectre d'absorption de Pp9 est plus important pour la lumière bleue, en revanche la pénétration dans la peau n'est pas suffisante en ne pénétrant que jusqu'à la couche cornée. En revanche le rouge pénètre jusqu'à 2 mm dans la peau atteignant les limites derme-hypoderme [136].

a. La PDT à la lumière du rouge

La PDT à la lumière rouge, aussi appelée **PDT conventionnelle (PDT-C)**, est une lumière monochromatique rouge fournie par un laser permettant de fournir une lumière cohérente offrant un meilleur contrôle de la dosimétrie. Le dermatologue doit utiliser impérativement des lampes portant le marquage CE (Conformité Européenne), équipées de filtres et/ou miroirs réfléchissants primordial pour minimiser l'exposition à la chaleur, à la lumière bleue et aux rayons UV. Elle émet une lumière visible dans un spectre continue avec une longueur d'onde entre **570 à 670 nm** [133]. La **dose totale** de lumière reçue à la surface de la **lésion** est de **75J/cm** et l'intensité de la lumière ne doit pas dépasser 200mW/cm². La dose de lumière est déterminée par plusieurs facteurs variant selon le type de lampe employé : la **taille champ lumineux**, la **distance** entre la lampe et la **surface** de la peau et le **temps d'exposition**. Pour respecter ces conditions, le patient ne doit **pas bouger** lors de la séance. Pour des raisons de sécurité, le patient et l'opérateur doivent porter des **lunettes protectrices** correspondant au spectre lumineux de la lampe. Lors de la PDT-C, la Pp9 est produite **intensément** lors d'une courte durée d'exposition à la lumière rouge.

b. La PDT à la lumière du jour

La PDT à la lumière du jour aussi appelé « daylight » PDT est une lumière polychromatique fourni par le rayonnement solaire. Cette technique permet de couvrir les cinq pics d'absorption de la Pp-9 (405nm, 505nm, 580nm, 635 nm) (Figure 34) permettant son activation ralentie. La daylight PDT est efficace à une dose de 4 J / cm² avec une exposition de 2h, correspondant à un éclairage **minimal de 11 000 lux**. Cette dose est facilement atteignable, en effet, 20 000 lux sont obtenus par une exposition à midi lors d'une journée nuageuse [139]. Cependant, il est limité à certaines périodes de l'année à notre latitude. Elle peut être utilisée si et seulement si les **conditions météorologiques** sont respectées [135] :

- Une température supérieure à **10°C** pour permettre au patient de rester facilement à l'extérieur pendant 2 heures,
- Si le temps est pluvieux ou susceptible de le devenir, la séance ne doit pas être initiée. En revanche il est possible que l'exposition soit faite à l'ombre naturelle des arbres,

par temps nuageux et sous une véranda sans vitre teintée. L'exposition de préférence reste celle en pleine lumière,

- En Europe centrale, la lumière du jour n'est pas suffisante au cours des mois d'hiver. Elle peut seulement être pratiquée de février à octobre (possible toute l'année pour l'Europe du sud et de mars à octobre pour l'Europe du Nord).

Pour ne plus être dépendant du temps extérieur, une illumination en intérieur à la lumière blanche artificielle (dite lumière du jour stimulée) pourrait être une alternative intéressante [139]. Lors de la « daylight » PDT, la **Pp9 est produite en continu** et activée à l'intérieur des cellules dysplasiques cibles pendant les 2 heures d'exposition à la lumière du jour créant un **effet microphototoxique constant** [136]. En comparant les résultats de la PDT-C, la daylight PDT entraîne **des dommages locaux plus important** [140].

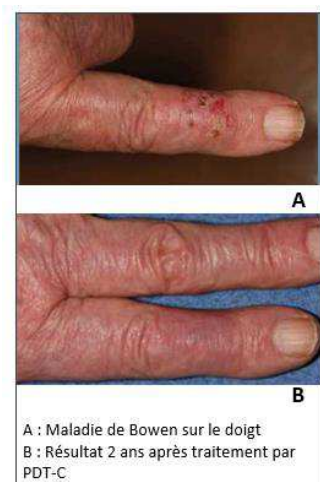
3. Clinique

L'application de Metvixia® associé à la PDT à la lumière rouge ou « Daylight » induit une réaction phototoxique locale imputable au traitement ou à la préparation de la lésion. La sévérité de la réaction est généralement d'intensité légère à moyenne. En cas de réaction immédiate excessive la séance de PDT peut être arrêtée prématurément par l'opérateur.

Pendant ou 24 heures après l'exposition à la lumière le patient peut avoir des **sensations de douleurs** ou de brûlures cutanées. Les limites de l'utilisation de la PDT-C sont dues essentiellement à ces phénomènes douloureux. Ils sont liés à une libération importante d'EROs en un laps de temps court induisant l'excitation des terminaisons nerveuses avoisinantes. Cette douleur ressentie est **maximale pendant la phase d'irradiation** mais elle est le signe de **l'efficacité du traitement**. Cette sensation est **patient-dépendante** et est plus intense sur le traitement de zones larges et sur le cuir chevelu. Une prise en charge par des antalgiques peut être nécessaire, et une anesthésie locale peut être programmée en amont [141]. La **PDT à la lumière du jour** a l'avantage majeur d'être **pratiquement indolore** pour le patient due à l'activation progressive de la Pp9. Pour que ce soit le cas, il est important de respecter une durée d'incubation de maximum 30 minutes et/ou de ne pas rentrer à l'intérieur pour limiter une accumulation importante de la Pp9. Cette



Figure 34 : Réaction cutanée 24 heures après une séance de PDT-C sur un CBC de la nuque



A : Maladie de Bowen sur le doigt
B : Résultat 2 ans après traitement par PDT-C

Figure 35 : Résultat de la PDT-C sur la maladie de Bowen

accumulation entraînerait alors une plus forte douleur durant l'exposition à la lumière du jour. En revanche si l'ensoleillement est important, le patient peut ressentir un inconfort voire une douleur en plein soleil, de courtes pauses de 5 minutes maximum sont autorisées. Le patient doit de préférence se placer à un endroit légèrement ombragé pour limiter la douleur [135].

Directement après la séance de PDT-C ou « daylight » PDT, une altération cellulaire provoquée par le stress oxydatif entraînant alors une nécrose cellulaire peut être observée. Les signes histologiques apparaissent dans l'heure suivant l'irradiation. La zone traitée devient **érythémateuse et suintante, œdémateuse puis croûteuse** [136] (Figures 34 et 35). Ces réactions cutanées sont maximales autour du troisième et quatrième jour après le traitement et la guérison de la lésion se fait en une **quinzaine de jours**, en laissant des séquelles cicatricielles minimales, avec soit une discrète hypo ou hyperpigmentation transitoire (Figure 32).

Images provenant d'Annales de dermatologie et de vénéréologie [141]

Efficacité clinique

D.

D'après la Commission de la transparence de la HAS [142], Metvixia® associé à la PDT-C apporte un SMR important dans le traitement de la maladie de Bowen et les CBC superficiels non récidivants non opérables (lésions étendues, multiples ou de localisation difficilement accessibles). Le **SMR n'est que modéré** pour le traitement des CBC superficiels opérables et des KA par PDT-C et daylight PDT. Cependant, ce topique n'apporte pas de progrès thérapeutique en absence d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) sauf pour les CBC superficiels et les carcinomes intra épidermiques (MB) non opérables avec une amélioration mineure du SMR (ASMR VI). Il constitue cependant un **moyen thérapeutique supplémentaire**.

1. Metvixia® et KA

D'après Braathen LR *et al* [143], la MAL-PDT est un traitement bien adapté aux KA permettant d'obtenir des taux de guérison élevés, environ **90% de réponse complète** avec 2 séances, et des **résultats esthétiques bons à excellents (≥ 84%)**. Kurwa *et al.* [117] ont comparé l'efficacité du 5-FU local et de la PDT. La MAL-PDT et le 5-FU sont aussi efficaces : la réduction lésions à 6 mois est de 70% pour les zones traitées par 5-FU et de 73% pour les zones traitées par PDT-C, sans différence significative [144]. Morton CA *et al.* [145] ont comparé la prise en charge de KA du visage et du cuir chevelu par la MAL-PDT et la cryothérapie. La régression complète des KA est **équivalente** pour les deux techniques (89.1% VS 86.1%) mais les **résultats cosmétique** de la PDT-C **sont meilleures**. La MAL-

PDT est donc bonne option de traitement pour la KA, avec une efficacité équivalente et des résultats esthétiques supérieurs à ceux de la **cryothérapie** [43].

L'utilisation de la PDT à la lumière du jour dans la prise en charge des KA ont donné des **résultats similaires à la PDT à la lumière rouge** (diminution des lésions de 71% VS 79%) [146]. La « daylight » PDT est moins douloureuse et moins longue pour le dermatologue, cependant elle doit être planifiée par rapport aux variations climatiques et il n'y a **pas de contrôle médical** lors de l'irradiation.

2. Metvixia® et la maladie de Bowen

D'après Braathen LR *et al* [143], l'utilisation de Metvixia® associé à la PDT-C est un traitement non invasif ayant une bonne efficacité, une bonne tolérance, donnant de bons résultats esthétiques mais coûteuse (prix de la crème + prix de l'acte).. Elle est aussi efficace que la cryothérapie et le 5-FU avec des effets secondaires moins importants. La PDT-C peut être considérée comme un traitement de **première intention** pour la MB, particulièrement pour les lésions siégeant sur des zones cicatrisant mal (membres inférieurs) [43]. D'après Safar *et al* [147], la prise en charge par la PDT « daylight » est aussi un succès et permet de diminuer la douleur lors du traitement. Cependant la PDT à la lumière du jour pour la prise en charge de la MB n'a pas d'AMM en France pour le moment.

3. Metvixia® et CBC

Selon une étude analysant les résultats de suivi à 3 ans des différents topiques dans la prise en charge des CBC superficiels, l'efficacité de la MAL-PDT est **inférieur à l'Imiquimod** et équivalent au 5-FU dans la prise en charge des CBC, avec une probabilité d'être sans tumeur à 3 ans est de 58%. [114]. Des travaux ont montré, après une période de 12 mois après un traitement que 9,3% des lésions ont récidivé sous MAL-PDT et aucune après chirurgie. Selon les investigateurs 94,1% des lésions traitées avec MAL-PDT présentaient des résultats esthétiques excellents ou bons, contre 59,8% pour la chirurgie [148]. Dans une étude prospective comparant l'excision versus PDT-MAL pour le CBC nodulaire à cinq ans, les taux de réponse complète étaient de 76% pour la MAL-PDT et 96% pour l'exérèse chirurgicale avec des taux de récurrence de 14% avec MAL-PDT et 4% avec l'excision [149]. Les **taux de récurrence sont plus élevés** pour les CBC traités par la PDT, mais les **résultats cosmétiques sont supérieurs à l'excision chirurgicale** [149]. Il apparaît donc que la PDT est une bonne technique dans la prise en charge de CBC superficiels pour les personnes étant mauvais candidats à la chirurgie ou pour les lésions localisées sur une zone cicatrisant mal (membres inférieurs). Pour les personnes souffrant de la maladie de Gorlin, la PDT est une

option de traitement intéressante pour limiter l'apparition de cicatrices après le traitement [150].

Pharmacocinétique

Un nettoyage des squames et des croûtes est primordial pour augmenter la pénétration dans l'épiderme de la MAL. À la suite d'une application de la MAL sur une peau saine, il a été mesuré 24h après une absorption cutanée moyenne de 0.26% de la dose et un dépôt cutané de 4.9%. L'**accumulation de Pp9** est plus importante au niveau des **cellules dysplasiques** révélées par fluorescence (émise par Pp9 pour retourner à son niveau d'énergie basale) [133]

Effets indésirables

F. La **douleur ressentie** lors de la séance de PDT est un effet indésirable qui doit être évoqué par le médecin avant le choix du traitement, en expliquant que la durée est de maximum 24 heures et que l'intensité est maximale lors de l'irradiation. La douleur peut provoquer chez certains patients : une augmentation de la pression artérielle (PA), des céphalées, des paresthésies, des nausées, un malaise et une sensation de fatigue après la séance.

La réaction cutanée phototoxique sévère peut augmenter en cas d'**application prolongée** (>3h d'application pour la PDT-C et >30mn pour la « daylight » PDT). Le médecin et le patient doivent donc respecter les durées d'incubation pour éviter l'augmentation de ces effets cutanés. Il est important de **surveiller l'évolution** de la lésion après le traitement. L'apparition d'ulcère cutané, d'un gonflement, d'hémorragie cutanée, de prurit, d'exfoliation cutanée, de vésicule cutanée et d'œdème cutané est le résultat escompté de la PDT sur la lésion. En revanche si la réaction cutanée est longue à cicatriser et/ou s'infecte alors le patient doit voir son médecin. Un **retard de cicatrisation** peut être observée sur les peaux âgées et fragiles (notamment au niveau des membres inférieurs).

Si la paupière ou une muqueuse a été en contact avec accidentelle de Metvixia® alors la zone touchée doit être rincée abondamment. Si Metvixia® est appliquée pour traiter une zone proche des yeux alors la réaction cutanée, par propagation aux régions voisine, peut entraîner un gonflement des paupières, une douleur et un gonflement oculaire.

L'Aminolévulinate de méthyle peut entraîner une **hypersensibilité cutanée** responsable d'un eczéma de contact ou une dermatite allergique de contact au site d'application et dans le pire cas d'un angioœdème. Ce dernier contre-indique définitivement l'utilisation de la crème à base de MAL [133].

Précautions d'emploi

L'application de Metvixia® peut être réalisée par un **opérateur formé** à l'utilisation d'un traitement photodynamique (Médecins, infirmière ...) mais dans aucun cas par le patient. Le dermatologue doit s'assurer que les caractéristiques de la lésion correspondent aux indications. En cas d'utilisation de la PDT à la lumière du jour, le médecin doit s'assurer de la bonne compréhension du **protocole d'exposition** et que les **conditions météorologiques** soient adaptées.

Metvixia® contient des excipients allergisants pouvant provoquer des réactions cutanées locales (alcool cétostéarylique, huile d'arachide) et des réactions allergiques généralisées (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle) [133]. Toute hypersensibilité à la MAL ou à un des excipients contre indique l'utilisation de Metvixia®.

La douleur provoquée pendant l'irradiation par PDT-C peut induire une augmentation de la pression artérielle. Par conséquent, il est recommandé chez tous les patients et particulièrement les personnes âgées polymédicamentées de mesurer la pression artérielle en début de séance. Si la douleur pendant la séance est sévère, l'opérateur doit vérifier à nouveau la pression artérielle. En cas d'hypertension sévère, l'irradiation par la lumière rouge doit être interrompue en plus de mesures symptomatiques appropriées (repos, hydratation...).

L'utilisation de la crème de MAL chez un patient souffrant de **porphyrie** est contre-indiquée. En effet le déficit d'une des enzymes intervenant dans la biosynthèse de l'hème entraîne une accumulation d'ALA et de porphobilinogène (précurseur de Pp8) responsables de troubles neurologiques graves [151]. Ainsi une application de MAL (ester de l'ALA) augmenterait encore plus la toxicité.

En absence de donnée de l'utilisation de Metvixia® chez la femme enceinte, cette crème n'est pas recommandée. L'allaitement doit être interrompu pendant 48h après l'utilisation de Metvixia®.

Interactions médicamenteuses

Il n'y a pas eu d'étude d'interaction médicamenteuse réalisée pour la MAL. Cependant l'utilisation d'un **écran solaire minéral** (composé de dioxyde de titane, oxyde de Zinc) est susceptible d'interagir avec l'efficacité d'une séance de « daylight PDT » après l'application de Metvixia®. En effet les filtres minéraux sont des **filtres physiques** inhibant l'absorption de la lumière visible. Ces écrans solaires influencent alors l'efficacité du traitement [133]. Les personnes ayant un **traitement sensibilisant en cours** ne sont pas éligibles à la PDT à la lumière du jour (amiodarone, immunosuppresseurs, certains antibiotiques...).

IV. Picato® (Mébulate d'ingénol)

Picato® est une chimiothérapie locale. C'est un traitement de courte durée indiqué dans le traitement cutané des **KA non hyperkératosiques, non hypertrophiques** chez les adultes. Une **biopsie** doit être réalisée sur toute lésion cliniquement atypique pour une KA ou suspectée de malignité pour déterminer le traitement approprié.

Ce médicament peut être prescrit par tous les médecins et il est pris en charge à hauteur de **30%** par l'assurance maladie. Il est important qu'il y ait un suivi tout le long du traitement pour évaluer l'efficacité du traitement et limiter les effets indésirables.

Le mébulate d'ingénol, principe actif du Picato®, est une molécule **hémi-synthétique** issue d'une molécule naturelle (ingénol diterpène non estérifié) présente dans la sève de la plante *Euphorbia pelpus* présente en Australie et *Euphorbia paralias* en Egypte. L'utilisation de cette sève était connue dès 1969 pour être active contre les lignées de cellules cancéreuse (Hartwell 1969) utilisée en Australie pour le «traitement à domicile» du CBC et la KA (Green and Beardmore 1988) [152].

A. Présentation et modalités de conservation

Picato® est un gel commercialisé par le laboratoire LEO ayant comme principe actif le mébulate d'ingénol (Figure 36). Picato® se présente sous forme de **tubes unidoses** et selon deux dosages en fonction de la zone à traiter (Figure 37) :

- Picato® gel 150µg/g (soit 70µg de mébulate d'ingénol dans 0.47g de gel) la boîte est composée de 3 tubes, permettant le traitement de 3 jours consécutifs [153].
- Picato® gel 500µg/g (soit 235µg de mébulate d'ingénol dans 0.47g de gel) la boîte est composée de 2 tubes, permettant le traitement de 2 jours consécutifs [154].

Pour ces 2 dosages le prix de la boîte est de 73.29€. Un tube unidosé correspond à **25 cm² de zone à traiter**. La durée de conservation de Picato® est de 2 ans et elle est à conserver au réfrigérateur entre **2 et 8°C**. Une fois ouvert, le tube ne doit pas être réutiliser.

Images provenant du site du laboratoire fabricant LEO : <http://picato.com/about-picato>

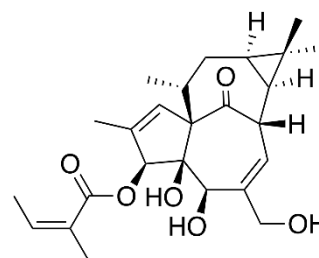


Figure 36 : Formule chimique du mébulate d'ingénol

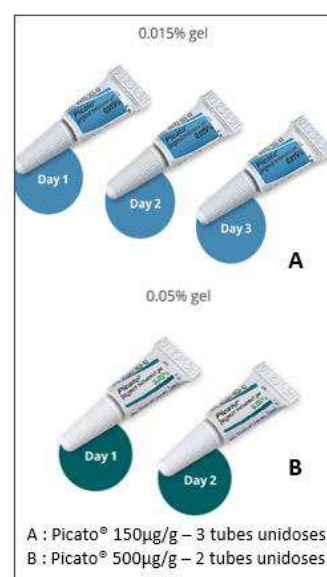


Figure 37 : Les différentes présentations de Picato®

Mode d'administration

Le choix du dosage de Picato® dépend de la **zone de localisation** de(s) lésion(s) (Tableau 11) [153] [154]. Ce traitement topique est un traitement court s'effectuant sur 2 ou 3 jours consécutifs en fonction de ce dosage.

R

	Picato® 150µg/g	Picato® 500µg/g
Zones de traitement	Visage et cuir chevelu	Tronc et extrémités
Durée du traitement	3 jours consécutifs	2 jours consécutifs

Tableau 11 : Mode d'administration de Picato® en fonction du dosage

Le cou est une zone de traitement sensible car elle se trouve entre le visage et le tronc, le dosage choisi dépend donc la localisation de(s) lésions au niveau du cou :

- Si plus de la moitié de la zone à traiter est présente dans la partie supérieure du cou, alors le dosage de Picato® est celui destiné au visage et au cuir chevelu (150 µg/g)
- Si plus de la moitié de la zone à traiter est présente dans la partie inférieure du cou, alors le dosage de Picato® est celui destiné au tronc et aux extrémités (500 µg/g).

Si le patient possède plusieurs lésions réparties sur le visage/cuir chevelu et sur le tronc/extrémités, alors le patient doit être **averti des différences de dosage** et de temps d'application en fonction de la localisation de la lésion. Picato 500 µg/g ne doit pas être appliqué sur le visage ou le cuir au risque d'augmenter l'incidence des réponses cutanées locales.

Pour l'application, il est important que le gel ne soit pas mis immédiatement après une douche ni dans les 2 heures avant le coucher. Le patient commence par ouvrir le tube en retirant le bouchon **juste avant l'application**. Il prélève ensuite une dose suffisante pour couvrir la zone à traiter (1 tube = 25cm² de zone traitée soit l'équivalent du dos de la main) puis l'applique uniformément sur la/les lésions. Puis il laisse le gel sécher pendant **15 minutes**. Après l'application, le patient se lave les mains directement sauf si les mains sont traitées, dans ce cas, il se lave que le doigt utilisé pour l'application. Ensuite il est important que la zone traitée ne soit pas lavée pendant les **6 heures** suivant l'application. Après cette période, la zone de traitement pourra être lavée en utilisant un savon doux et de l'eau.

Si le patient oublie la seconde ou la troisième application **dans les 3 jours** suivant le premier tube, alors le patient devra la réaliser immédiatement sans utiliser une dose de gel plus importante pour compenser l'oubli. En revanche si ce délai est supérieur à 3 jours, il ne devra pas réaliser la seconde ou troisième application et le signaler à son médecin.

L'effet thérapeutique optimal est **évalué 8 semaines** après le traitement par le médecin lorsque les réactions cutanées ont disparu. Si la réponse thérapeutique observée est incomplète ou si les lésions disparues réapparaissent lors de visites ultérieures, le traitement par Picato® **peut être réutilisé**.

Pharmacodynamie

1. Mécanisme d'action

C. Le mécanisme d'action du mébulate d'ingénol (MI) n'est pas encore complètement élucidé. Selon les études, l'intérêt thérapeutique résulte de deux mécanismes d'action. Le premier est une **cytotoxicité** directement induite par le MI [155]. Le second mécanisme résulte de la stimulation de la **réponse inflammatoire** induite par une sécrétion de chimiokines pro-inflammatoire (IL-8, TNF- α , CXCL8, CCL2) par les cellules tumorales. Cette sécrétion induit une infiltration de cellules immunocompétente (Lymphocytes T, neutrophiles, macrophage) entraînant alors la mort cellulaire par nécrose localisée au niveau de la zone traitée. Cette réaction est dirigée particulièrement sur les cellules kératinocytaires tumorales par rapport aux cellules normales [156].

Le MI active aussi la **protéine kinase C** (PKC) associé à des effets immunostimulateurs. Cependant certaines classes d'activateurs de PKC (esters de phorbol) ont comme particularité d'être des **promoteurs tumoraux**. Le MI est apparenté à ces activateurs (structurellement). La précaution et la surveillance post-thérapeutiques sont de mise car on ne connaît pas l'effet prolifératif potentiel attribuable à cette activation de la PKC par le MI. Cependant le risque de formation de tumeurs chez les humains qui suivent un traitement par Picato® reste rare, en raison de la courte durée du traitement (2 ou 3 jours) [155]. On ne peut pas exclure que l'apparition de nouvelle lésion sur la zone traitée par Picato® peut être due en partie à cette effet [157].

2. Clinique

L'apparition des réactions cutanées est le résultat d'une nécrose épidermique et une réponse inflammatoire dans l'épiderme et le derme supérieur de la zone traitée. Ils surviennent chez la plupart des patients **dès les premiers jours** et varient d'un patient à l'autre (faible à sévère) (Figure 38 et 39). Après le premier jour de traitement, il peut y avoir une dégradation de la peau caractérisée par l'apparition de rougeurs, de desquamation, d'érosion, des formations de croûtes et d'un gonflement, cloques, pus, ulcères ou dégradation de la peau [158] (Figure 38 et 39). Ces réactions cutanées locales sont **transitoires** et ont une intensité maximale les quatorze premiers jours après la première application [159]. Elles se résorbent

ensuite entre 2 et 4 semaines selon la localisation. La zone traitée peut laisser une peau avec des changements de pigmentation et des cicatrices.

L'évaluation de la peau traitée au microscope montre une réversibilité des modifications cutanées induite par le mébulate d'ingénol. La structure de la peau se normalise quasi complètement au 57^{ème} jour après le traitement [159]. L'intensité de la réaction évaluée par la douleur subjective du patient au cours du traitement était quasi double chez les patients à réponse partielle/ complète par rapport à ceux ayant une réponse faible [159]. Il est donc primordial que le médecin explique la raison de cette réaction inflammatoire au patient pour ne pas alarmé le patient lors de leurs apparitions.



Figure 38 : Réaction cutanée modérée après trois applications de Picato® 500µg/g sur la poitrine + résultat à 8 semaines après le traitement



Figure 39 : Réaction cutanée sévère après deux applications de Picato® 150µg/g sur la joue + résultat à 8 semaines après le traitement

Images provenant du site du laboratoire fabricant LEO : <http://picato.com/about-picato>

Effacité clinique

Picato® a un **SMR seulement modéré** d'après la Commission de la transparence de la HAS [142] à cause de sa **mauvaise tolérance immédiate** et du faible niveau de preuve de son efficacité à long terme. Pour ces raisons, il ne doit être utilisé qu'en cas d'échec ou de contre-indication aux traitements de première intention (chirurgie, cryothérapie...). Ce topique n'apporte pas de progrès thérapeutique en absence d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**). Il constitue cependant un **moyen thérapeutique supplémentaire**.

Le MI offre plusieurs avantages par rapport aux autres traitements de la KA, notamment une **durée d'utilisation plus courte**, une **résolution plus rapide des lésions** et un **profil favorable des effets secondaires** [100]. Ricci *et al* [160] ont étudié l'efficacité et la sécurité de l'utilisation du MI dans le traitement de KA multiples du visage et du cuir chevelu. Le taux de guérison est de 82% pour les lésions localisées sur le cuir chevelu et de 80% pour les lésions localisées sur le visage. Norrlid *et al.* [161] ont étudié la satisfaction des patients Suédois et Danois dans la prise en charge des KA par des traitement topiques. Les résultats montrent une **plus grande satisfaction des patients** vis-à-vis du traitement par MI par rapport au diclofénac et une **plus forte adhésion au traitement** pour le MI par rapport au diclofénac et à l'imiquimod, le plus probablement causée à une durée de traitement réduite.

E. Pharmacocinétique

L'absorption cutanée du MI est augmentée lorsque la peau est hydratée/mouillée. Il est important que la peau soit sèche à l'application pour éviter le surdosage. L'application de MI n'entraîne **pas d'absorption systémique** après l'administration cutané [155].

Effets indésirables

Ici aussi la **réaction cutanée** peut être ressentie par le patient comme indésirable. De plus elle peut entraîner des démangeaisons et une douleur au niveau de la zone traitée. Il est important que le patient consulte le médecin si les **symptômes persistent** ou si la réaction est **exacerbée** : développement de cloque, suintement, ulcères ... De tels symptômes peuvent aussi être le résultat d'un surdosage. Dans ce cas le médecin doit prendre en charge le patient avec un/des traitement(s) symptomatique(s).

Au niveau général le patient peut ressentir des céphalées. Il peut aussi avoir les symptômes d'une réaction **hypersensibilité** tels que : un essoufflement, des difficultés respiratoires, de l'urticaire, choc anaphylactique... entraînant l'arrêt du traitement [153] [154]. Le MI est responsable de **troubles ophtalmologiques** tels que l'œdème périorbitaire, l'œdème

palpébral, l'œdème oculaire, la douleur oculaire et la blépharoptose, Ces troubles peuvent découler de l'expansion de l'œdème en dehors de la zone d'application et se résolvent sans séquelle [155].

Précautions d'emploi

Il est important que Picato® soit utilisé au bon dosage pour la bonne zone de traitement pour limiter l'apparition de réactions cutanées graves et/ou plus fréquentes. La région traitée ne doit pas être recouverte par un pansement, ni si les zones recouvertes par la peau (sous le sein, sous le bras ...) car il a un risque d'augmentation de la réaction inflammatoire. Sur le visage le gel Picato® à 0.015% ne doit pas être appliquée à l'intérieur, à proximité ou autour des yeux, de la bouche et sur les lèvres et à l'intérieur des narines ou des oreilles. L'application du gel n'est pas recommandée tant que la peau n'est pas guérie d'un traitement antérieur par tout produit médicamenteux ou toute chirurgie. Le MI est une molécule irritante en plus de son action thérapeutique. Le contact du gel en dehors de la zone traitée doit donc être évité. S'il y a une **exposition involontaire** avec la peau saine du patient ou d'une autre personne voire d'un animal domestique, alors la région **doit être lavée** avec un savon doux et de l'eau.

Le MI est aussi un **irritant oculaire** responsable de cas de conjonctivite chimique et de brûlure cornéenne faisant suite à une **exposition accidentelle**. Il est donc important que les patients prennent toutes les précautions nécessaires pour éviter la dissémination du gel (lavage des mains après application, ne pas toucher la zone traitée pendant minimum 6h). En cas d'exposition accidentelle, le patient doit impérativement se **rincer les yeux abondamment** avec de l'eau et se rapprocher au plus vite de son médecin ou d'un ophtalmologue.

Le MI n'induit pas de photo-irritation ni de photo-allergie. Cependant en tenant compte que l'exposition solaire est le facteur de risque principal des KA, elle doit être réduite au maximum voir évitée.

Il a été constaté des cas d'apparition de **kératoacanthomes⁵ et CEC** sur la zone traitée quelques semaines à quelques mois après l'application du gel de MI [157]. Lors de l'initiation du traitement, le médecin doit donc informer le patient d'être vigilant sur l'apparition de lésions au niveau de la zone traitée et dans cette éventualité, de contacter immédiatement un médecin pour la prise en charge de cette nouvelle lésion. L'apparition de cette lésion peut dépendre du potentiel prolifératif de Picato® (activateur de PKC) et/ou d'une évolution de la lésion qui n'était qu'en apparence traitée (champ de cancérisation).

⁵ Un kératoacanthome est une tumeur d'apparition et de croissance rapide, centrée par un cratère kératosique. Il y a un raccordement « en bec » de la tumeur à l'épiderme voisin, de part et d'autre de ce cratère. La régression est spontanée en 2 à 4 mois [43].

La précaution est de mise pour les femmes enceintes car il n'existe pas de données. Les lapins recevant le MI par intra-veineuse ont montré une augmentation de la mortalité des embryons et des fœtus et une incidence accrue de malformation des fœtus. Ces risques pour la femme enceinte et le fœtus reste improbable car il n'y a pas d'absorption systémique du MI. Les femmes allaitantes doivent être informées que tout contact physique entre son nouveau-né/nourrisson et la zone traitée doit être évité au cours des six heures qui suivent l'application du gel.

Interactions médicamenteuses

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée pour le gel de MI. Cependant, elles sont considérées comme improbables par le fait qu'il n'y a pas d'absorption systémique de la molécule [153] [154].

V. Solaraze® 3% (Diclofénac)

Solaraze® est un anti-inflammatoire local indiqué dans la **prise en charge des KA** [162]. Il convient pour traiter une zone importante prenant en compte des lésions cliniques et subcliniques (champs de cancérisation). Ce médicament peut être prescrit par tous les médecins mais il n'est pas pris en charge par l'assurance maladie. En effet sa place dans la stratégie thérapeutique pour les KA n'est pas établie [163].

Il est important que le patient soit suivi pendant et après le traitement pour constater l'efficacité thérapeutique. Si le traitement n'est pas suffisant le médecin doit changer de stratégie thérapeutique.

Présentation

Solaraze® est un gel commercialisé par le laboratoire Amirall. Il se présente sous la forme d'un tube de 25g et sa concentration en diclofénac sodique est de 3% (Figures 40 et 41). Le prix peut varier entre les pharmacies car il n'y a pas

de prix de remboursement imposé (prix d'achat du pharmacien moyen est de 31.67€ + TVA 10% + marge du pharmacien). Le tube de gel peut être conservé pendant 3 ans à une température ne dépassant pas les 25°C. Après l'ouverture le tube peut être conservé 6 mois.



Figure 41 : Solaraze® 3%, tube de 25g

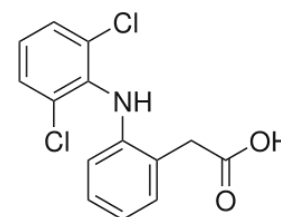


Figure 40 : Formule chimique du diclofénac

Mode d'administration

Solaraze® gel est à appliquer en fine couche et en petite quantité **2 fois par jour** en le faisant pénétrer par un **massage délicat** pour limiter l'irritation locale due à l'alcool benzylique. Le traitement se déroule pendant **60 à 90 jours selon la tolérance**. La quantité nécessaire dépend de la taille de la surface à traiter. La dose de 0.5g de gel (la taille d'un pois) est suffisante pour traiter une lésion de 5cm x 5cm. La **dose maximale** journalière quant à elle est de **8g** pouvant traiter une surface de **200 cm²**. Cette quantité maximale ne doit pas être dépassée, et s'il existe plusieurs lésions de taille importante le traitement doit être fait en plusieurs temps. L'effet thérapeutique doit être **contrôlé 1 mois** après l'arrêt du traitement.

Pharmacodynamie

c. 1. Mécanisme d'action

Le diclofénac appartient à la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) appartenant au groupe des acides arylcarboxyliques. Il **inhibe la synthèse de la cyclo-oxygenase** (COX-2), enzyme permettant la synthèse de la prostaglandine E inflammatoire (PGE2) à partir de l'acide arachidonique. L'induction de la COX-2, et par conséquent la PGE-2, est plus importante dans les cellules tumorales (Facteurs de croissance, cytokines pro-inflammatoire...). De plus l'activité de la COX est stimulée par l'exposition aux UV. Elle est donc responsable, en partie de **l'inflammation et de l'apoptose induites par les UV**. Les AINS oraux et topiques ont une activité chimio-préventive, par inhibition de la COX-2, contre le cancer de la peau induit par les UV dans des modèles animaux [164].

2. Clinique

La réaction cutanée locale est plus faible que pour les autres traitements. Elle se manifeste au fur et à mesure des applications par l'apparition d'un érythème, d'une inflammation, d'une irritation et d'éruption bulleuse [162]. La peau est d'aspect squameuse et sèche.

Efficacité clinique

Le SMR de Solaraze® est considéré par la Commission de la transparence de la HAS [163] comme insuffisant, car sa place dans la stratégie thérapeutique ne peut être appréciée par manque de données. Il a donc un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables dans les indications et posologies de l'AMM. Le diclofénac, mieux toléré que le 5-FU, peut être utilisé avant l'apparition de la lésion (champ de cancérisation) par son

activité chimio-préventive sur des zones photo-exposées [164]. Mais il n'a qu'une **efficacité modérée** sur la prise en charge de KA typiques [43]. En effet une étude contrôlée, contre placebo, montre une diminution nette du nombre de KA mais avec une guérison clinique que de 9% [165].

Pharmacocinétique

L'absorption cutanée du diclofénac 3% varie entre moins de 1 % et 12 %, avec d'importantes variabilités interindividuelles. Cependant le taux d'absorption entre une peau saine et lésée est comparable (9% VS 12%). Le taux d'absorption dépend de la dose utilisée et du site d'application. Le diclofénac passant dans la voie systémique est éliminé dans les urines (demie vie d'1 à 2 heures) [162].

Effets indésirables

F. La réaction cutanée peut être associée à l'apparition d'un **prurit** et d'une **sensation de douleur**. Au niveau de la zone d'application le patient peut ressentir une hyperesthésie, une hypertonie voire une paresthésie. Toute application sur les yeux et les muqueuses doit être évitée (conjonctive, douleur oculaire...). Le patient ne doit pas s'exposer au soleil pendant la durée du traitement en raison du **risque photosensibilisant** du diclofénac. Si le gel est appliqué dans de grandes quantités et pendant une période prolongée alors il peut y avoir une apparition d'effets systémiques (troubles gastro-intestinaux, asthme, insuffisance rénale...) et une hypersensibilité (urticaire, œdème angioneurotique ...) peuvent être observés.

G.

Précautions d'emploi

Les précautions d'emploi recommandées sont celles du diclofénac par voie orale malgré la faible absorption systémique lors d'une application cutanée. Pour limiter le risque d'effet systémique, l'application de pansement occlusifs est contre-indiquée. Il y a un risque de réaction croisée entre des antécédents d'hypersensibilité tels qu'un asthme ou rhinite allergique ou une urticaire et la prise AINS. Dans ce cas, Solaraze® ne doit pas être utilisé. L'utilisation de ce gel doit être utilisée avec précaution chez les patients souffrant d'ulcères gastroduodénaux en évolution (ou d'antécédant), une insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale. Les AINS ont aussi un anti-agrégant plaquettaire, la prudence s'impose chez les patients déjà sous anti-agrégant et/ou anticoagulant (Surveillance de l'INR).

Si une réaction d'hypersensibilité apparaît, ou des signes de surdosage, ou une photosensibilité alors le traitement doit être arrêté. Comme tout AINS, Solaraze® est contre-

indiqué à partir du troisième trimestre de la grossesse (prolongation du temps de saignement, inhibition des contractions utérines, risque d'œdème chez la mère, atteinte rénale et cardiopulmonaire du nouveau-né). Le gel ne doit pas être utilisé pendant le premier et deuxième trimestre sauf en cas de nécessité absolue. La dose utilisée doit alors être la plus faible et la durée la plus courte possible (< 30% de la surface corporelle, < 3 semaines). Le diclofénac passe dans le lait maternel en faible quantité, il ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement sauf sur les conseils du médecin. Le gel ne doit pas être appliqué sur les seins, ni sur une grande surface pendant une période prolongée [162].

Interactions médicamenteuses

Il n'y a pas d'étude d'interactions médicamenteuses réalisée. Elles restent peu probables en raison de la faible absorption systémique du diclofénac gel [162].

Chapitre 5. Rôles du pharmacien d'officine dans la prise en charge des carcinomes cutanés

Selon l'OMS, la prévention est « l'ensemble des mesures visant à éviter ou réduire le nombre et la gravité des maladies, des accidents et des handicaps » [166]. Le pharmacien d'officine en tant que **professionnel de santé de proximité** joue un rôle important dans tous les stades de prévention des carcinomes cutanés.

La **prévention primaire** est « l'ensemble des actes visant à diminuer l'incidence⁶ d'une maladie dans une population et donc à réduire, autant que faire se peut, les risques d'apparition de nouveaux cas ». A ce stade de prévention, les conduites individuelles à risque sont prises en compte, telle que l'exposition au soleil qui est le facteur de risque le plus important des CCNM.

La **prévention secondaire** a pour but de « diminuer la prévalence⁷ d'une maladie dans une population ». Elle correspond à l'ensemble des actes permettant d'agir au tout début de l'apparition de la lésion cutanée, pour **s'opposer à son évolution**, ou encore faire disparaître ou diminuer les facteurs de risque.

La **prévention tertiaire** intervient à un stade où il est important de « diminuer la prévalence des incapacités chroniques ou des récives dans une population et de réduire les **complications**, invalidités ou **rechutes** consécutives à la maladie ».

I. Limiter l'exposition au soleil

L'exposition solaire est le facteur de risque le plus important des carcinomes cutanés. La photoprotection naturelle de l'homme n'est pas suffisante pour limiter les effets nocifs du soleil. **L'éviction solaire** est la première méthode à mettre en œuvre pour se protéger des UV. Quand celle-ci n'est pas possible une photoprotection artificielle doit être recommandée (protections vestimentaires associées aux produits antisolaires).

La Direction générale de la santé, en association avec l'institut national du cancer, a décrypté les habitudes et connaissances des Français face aux risques solaires [167] : 9

⁶ L'incidence correspond au nombre de nouveaux cas d'une pathologie observés pendant une période et pour une population déterminée.

⁷ La prévalence est une mesure de l'état de santé d'une population à un instant donné. Pour une affection donnée, elle est calculée en rapportant à la population totale, le nombre de cas de maladies présents à un moment donné dans une population.

personnes sur 10 ont la conviction que l'exposition au soleil est une cause probable des cancers de la peau cependant **leurs attitudes de protection restent à améliorer**. En effet près de 3 personnes sur 4 déclarent « brûler » lors d'une première exposition. La photoprotection la plus fréquente est le port de lunettes de soleil (70 %), devant l'évitement des heures les plus ensoleillées (69 %) et le port d'un t-shirt (61 %) et ces attitudes sont loin d'être systématiques. De manière générale, il a été observé que les personnes ayant la peau claire ont plus tendance à se protéger du soleil que les personnes aux peaux plus foncées. Les personnes ont encore des idées reçues trop fréquentes : 47 % de la population estiment que si les coups de soleil de l'enfance sont bien soignés, ils sont sans conséquence à l'âge adulte et 21 % pensent que les coups de soleil préparent la peau en la rendant moins vulnérable au soleil. De plus les risques solaires ne sont pas liés uniquement à l'exposition solaire dite « de loisir ». En effet elle ne se limite pas aux lieux de vacances mais peut être due à l'exposition lors d'activités de la vie courante (jardin, activités de plein air, en milieu scolaire...) mais également au travail. L'exposition dans le milieu professionnel est particulièrement importante (les agriculteurs, les ouvriers en bâtiments, les ouvriers routiers...) et ces personnes ont peu voire pas de protection solaire adaptée (90% n'ont aucune protection nécessaire) [168]. Ainsi la **prévention de l'exposition solaire** passe par **l'éducation solaire**, avec des campagnes d'information-prévention des risques solaires destinées au grand public. Le pharmacien a **un rôle majeur dans l'éducation solaire** du patient en conseillant des méthodes de prévention adaptées en fonction d'une exposition solaire de loisir, quotidienne ou professionnelle.

A.

L'éviction solaire

L'éviction solaire est primordiale pour limiter les risques dus à l'exposition solaire. Le patient doit **éviter toute exposition entre 12 heures et 16 heures**, car c'est le moment où les radiations sont les plus verticales et donc les plus intenses. Avant 24 mois, un enfant ne doit pas être exposé directement au soleil, car sa peau n'est pas mature pour se protéger face aux UV [169]. Il est important que le patient se mette à l'abri le plus possible en cherchant des **zones ombragées**. Cependant l'ombre n'est pas toujours un gage de sécurité, en effet sous un parasol, jusqu'à 50 % des UV ambiants peuvent être présents dus à la réflexion par le sol (15 à 30 % sur le sable).

De plus l'utilisation de l'indice UV est préconisé par l'OMS (Organisation mondiale de santé) et par l'organisation météorologique mondiale qui recommandent une nécessité ou non de protection voire un renforcement de celle-ci [18] (Figure 42).



Figure 42 : Protections adaptées en fonction de l'indice UV

L'éviction solaire est plus difficile chez les personnes travaillant à l'extérieur. Plus d'un actif sur cinq déclare devoir travailler souvent ou systématiquement au soleil avec 54 % de ces actifs ayant la possibilité de se mettre à l'ombre lors d'une journée ensoleillée et seulement 37 % peuvent éviter d'être au soleil entre 12h et 16h [170]. Le conseil de photoprotectons artificielles adaptées est donc nécessaire pour ces professionnels.

B. La photoprotection artificielle

1. La photoprotection vestimentaire

Dans tous les cas la protection vestimentaire (vêtement, chapeau et lunettes) doit être privilégiée. La protection vestimentaire varie en fonction de [169] [171]:

- Sa texture : le polyester absorbe plus particulièrement les UVB et l'acrylique, la viscose, le coton et le nylon protègent mieux dans les UVA.
- Son épaisseur : plus la couche de tissu est épaisse plus l'absorption des UV est importante.
- Son maillage : plus le maillage est serré plus la protection est importante.
- Sa couleur : les couleurs foncées sont plus efficaces que les claires, mais elles procurent une sensation de chaleur car elles absorbent les IR.
- Son degré d'humidité (baignade ou transpiration) : plus un vêtement est humide moins il est efficace contre les UV.

Les chapeaux à large bords sont préférés aux casquettes qui ne protègent pas les oreilles et la nuque et des vêtements lâches assurent une meilleure protection contre les rayonnements solaires. Pour une protection vestimentaire optimale, il est préférable de **conseiller des vêtements anti-UV spécifiques** testés et contrôler en respectant la **norme européenne EN 13758** [172]. La capacité de protection de ces vêtements est indiquée par son UPF (Ultraviolet Protection Factor) (Tableau 12). Pour savoir si le vêtement anti-UV sont testés selon cette norme, il existe un logo placé sur l'étiquette du vêtement (Figure 43).

	Classe UPF	Indices	UV bloqués en %
Bonne protection	15-24	15,20	93.3 - 95.9
Très bonne protection	25-39	25,30, 35	96 - 97.4
Excellente protection	40-50 >50	40,45,50, 50+	≥ 97. 5



Figure 43 : Pictogramme exprimant la conformité d'un vêtement anti-UV

Tableau 12 : les différentes classes d'UPF selon EN 13758-2

La protection solaire vestimentaire a l'avantage d'être économique, écologique, facile d'utilisation et efficace. En effet, l'utilisation est plus pratique chez l'enfant par rapport aux écrans solaires et c'est la protection solaire à privilégier et à conseiller en priorité. Chez l'adulte, la protection vestimentaire est moins bien acceptée (« moins de bronzage », « tiens chaud » ...), le pharmacien doit donc rappeler ses avantages particulièrement lors d'activité sportive ou professionnels (ouvriers en bâtiments, agriculteurs ...). La photoprotection vestimentaire doit être associée à l'usage de produits solaires sur la peau non couverte.

Il n'y a pas d'étude connue sur une corrélation entre une protection vestimentaire et la diminution du risque de CCNM. En revanche Harrison *et al* [173] dans son étude comprenant deux groupes d'enfants dont un ayant eu des fournitures de vêtements et de chapeaux anti-UV chaque année (UPF 40 et 50), montre après 3 ans puis 8 ans, que le groupe ayant eu une photoprotection vestimentaire avait moins de **coups de soleil** (10% VS 35%), et avait significativement moins développer de nævi. Sachant que le risque de survenu de CBC est dus, majoritairement, à de violents coups de soleil lors de l'enfance et l'adolescence, la protection vestimentaire semble être un conseil primordial pour limiter l'exposition solaire des enfants.

2. La photoprotection induite par les antisolaires

Le pharmacien a un rôle important dans le conseil d'un produit antisolaires adapté à chaque personne, tant sur la protection procurée par celle-ci que sur sa composition (le plus inerte possible), ses conseils d'utilisations et le choix de la forme galénique. En effet 10 % de

la population française estiment que mettre de la crème solaire une seule fois suffit à se protéger pour la journée et seules 13 % des personnes interrogées déclarent appliquer de la crème solaire toutes les deux heures [167].

a. Composition

La photoprotection induite par les antisolaire (PAS) dépend de l'utilisation de **filtres chimiques ou minéraux** (Tableau 13). La liste de ces filtres admis dans ces cosmétiques figure sur la Directive Européenne 76/768/CEE fixant la **liste des filtres UV autorisés dans les produits cosmétiques** [174]. La **concentration maximale** autorisée dans les formules pour chaque filtre est aussi précisée [175]. En effet, c'est l'**association de plusieurs filtres** qui donne la couverture suffisante pour protéger des UV, car un filtre à lui seul ne peut couvrir l'ensemble du spectre UV.

Filtres chimiques	Filtres minéraux
<ul style="list-style-type: none"> - Camphor benzalkonium (Methosulfate) - Homosalate • - 3-Benzophénone (Oxybenzone) •••• - Phenylbenzimidazole – Sulfonic Acid (Ensulizole) - Terephthalylidène - Dicapphor Sulfonic Acid (Ecamsol ou Meroxyl SX) - Butyl Methoxydibenzoylmethane (Avobenzone) •• - Benzylidène Camphor Sulfonic Acid - Octocrylène • - Polyacrylamidométhyl Benzylidène Camphor - Ethylhexyl Methoxycinnamate (Octinoxate) •• - PEG 25-PABA - Isomamyl p- Methoxycinnamate • - Ethylhexyl Triazone (Octyl Triazone) • - Drometrizole Trisiloxane (Meroxyl XL) 	<ul style="list-style-type: none"> - Diethylhexyl Butamido Triazone - 4-Methylbenzylidène Camphor • • - 3-Benzylidène Camphor • - Ethylhexyl Salicylate (INCI) ou Octyl Salicylate (Octisalate) - Ethylhexyl Diméthyl PABA ou Octyl Diméthyl PABA (Padimate O) • - Benzophénone-4, Benzophénone-5 ou Sulisobenzone (Benzophenone-4) - Méthylène Bis- Benzotriazolyl Tetraméthylbutylphénol (Trinosorb M) - Disodium Phenyl Dibenzimidazole Tetrasulfonate - Bis-Ethylhexyloxyphénol Méthoxyphényl Triazine (Trinosorb S) - Polysilicone-15 - Diéthylamino Hydroxybenzoyl Hexyl Benzoate
	<ul style="list-style-type: none"> -Titanium Dioxyde (dioxyde de titane) - Oxyde de zinc. <ul style="list-style-type: none"> • Perturbateur endocrinien potentiel • Danger potentiel sur l'environnement • Potentiellement cancérigène • Potentiellement allergisant

Tableau 13 : Listes des filtres solaires autorisés en Europe (76/78/CEE)

i.

Filtres chimiques

Un filtre chimique est constitué de molécules contenant un ou plusieurs cycles aromatiques qui, au contact de l'UV, **absorbe(nt) une certaine longueur d'onde du spectre UV** à la place de la peau et restitue l'énergie absorbé sous forme de rayonnement fluorescent (agissent comme des chromophores). Un filtre absorbe une certaine longueur d'onde et chaque molécule a son domaine d'efficacité, on différencie les photoprotecteurs de type UVB, UVA ou ceux ayant un spectre large (UVB et UVA) d'où la nécessité d'associer plusieurs types de filtres pour couvrir la plus grande partie du spectre UV. Ils ont une texture fluide, ne colle pas et ne laisse pas de traces blanches sur la peau. Cependant il n'est efficace que 30 minutes après l'application [169]. L'utilisation de certains de ces filtres est discutée car ils peuvent

provoquer des **allergies ou des intolérances**, avoir un **potentiel cancérigène** (en raison de la libération d'EROs du chromophore) [176], être un **perturbateur endocrinien** [177] (nocifs pour le patient et l'environnement) et avoir un **impact écologique important**, notamment sur les océans en tuant les microalgues contenues dans le corail [178] (Voir tableau 13). Les filtres organiques ont une **pénétration transcutané** propre à chaque molécule, pouvant augmenter sur une peau lésée ou sur une **peau fine** (nourrissons, enfants et personnes âgées) [176].

Filtres minéraux

Un **filtre solaire minéral** est composé d'un assemblage de microparticules de minéraux qui diffracte la lumière et **réfléchit les UV**, à la façon d'une barrière. Ils peuvent laisser des traces blanches sur la peau mais ils sont efficaces dès l'application et peu allergisants [169]. Pour améliorer les propriétés esthétiques, la taille des particules peut être réduite en **nanoparticules**. Cependant ces nanoparticules peuvent interagir avec l'ADN, mais ces filtres ne sont pas absorbés par la peau normale car ils forment des agrégats trop gros pour pénétrer dans le tissu cutané [176].

b. Evaluation

L'efficacité à court termes des PAS est évaluée par le facteur de protection solaire (SPF) et l'indice de protection aux UVA (IP UVA). En plus de l'évaluation de la photoprotection, le produit est évalué aussi sur sa **rémanence** (photo stable, résistance à l'eau...), sa **tolérance** sur la peau, son **passage transcutané** et son **pouvoir mutagène** (dépendant du/des filtres utilisés) [176].

Facteur de protection solaire

Le **facteur de protection solaire** correspond au niveau de protection d'un produit cosmétique contre les dommages **induits par les UVB**, en particulier le coup de soleil. Il est exprimé sous forme d'un indice numérique (ex : 10, 20, 30, 50+, ...) correspondant au rapport entre la DEM (dose érythémateuse minimale) mesurée sur la peau protégée par le produit testé et la DEM mesurée sur une peau non protégée (Tableau 14) :


Catégorie de protection indiquée sur l'étiquette	Facteur de protection solaire (SPF)	Facteur de protection UVA minimal recommandé	Longueur d'onde minimale recommandée
Faible protection	6-10	Correspondant au 1/3 du SPF indiqué sur l'étiquetage :	370 nm
Protection moyenne	15 - 20 - 25		
Haute protection	30-50		
Très haute protection	50+		

Tableau 14 : Catégories de protections solaires selon l'ANSM

Le SPF n'apporte pas la garantie d'une protection contre les autres effets néfastes des UV [169][179]. En conditions réelles, la photoprotection offerte par un produit solaire est

dépendante de plusieurs paramètres : la quantité de crème appliquée, la fréquence d'application et les lieux d'application, les types de filtres utilisés (rémanence ou non, photodégradable ...) et la résistance à l'eau et à l'abrasion du sable du produit solaire. Ainsi un écran solaire n'apporte qu'**environ un tiers du SPF** chez la plupart des individus [180]. Le pharmacien doit donc **expliquer les gestes pour un bon usage des produits antisolaires** [179] :

- Appliquer le produit avant l'exposition (30 mn avant pour les filtres chimiques), de manière uniforme sur toutes les **surfaces du corps découvertes**.
- Renouveler les applications toutes les 2 heures, particulièrement en cas d'exposition prolongée, et/ou après s'être baigné, essuyé ou après avoir transpiré.
- Appliquer le produit en quantité suffisante : il est nécessaire d'appliquer au moins 2 mg/cm² de peau pour obtenir le niveau de protection indiqué sur l'emballage, soit environ 36 g (approximativement 6 cuillères à café) pour un adulte de corpulence moyenne.

Indice de protection UVA (IP UVA)

ii. Le produit antisolaires doit aussi apporter une protection minimale contre les UVA, remarquable par un logo spécifique sur l'étiquetage (Tableau 15). Selon l'ANSM, cette protection correspond **au minimum à 1/3 du SPF** du produit solaire. En plus de ce score, un test lors du contrôle du cosmétique doit être effectué pour vérifier que la longueur d'onde critique est au moins égale à **370nm** pour garantir une protection contre les **UVA longs** [176] [179]. La mesure de l'IP UVA fait appel à deux techniques :

- Technique de l'ANSM dite la méthode de la dose pigmentaire persistante (DPP) : Evaluation de l'apparition d'une pigmentation cutanée liée à l'oxydation des précurseurs des mélanines sous l'effet des UVA 2 heures après l'irradiation. L'indice de protection est obtenu en faisant le rapport entre la DPP de la peau sans et avec le produit solaire,
- iii. - Technique COLIPA : Mesure de l'indice de protection UVA à l'aide d'un spectromètre en milieu in vitro.

Photo-stabilité

La photo-stabilité d'un produit solaire est caractérisée par la stabilité des filtres anti-UV face à la lumière du soleil. La photo-dégradation des filtres UV entraîne une baisse de leur efficacité et peut entraîner des changements dans leur spectre d'absorption (diminution du spectre ...). L'évaluation de la photo-stabilité d'un PAS se mesure en observant les variations

de protection au cours du temps lors d'une exposition continue [176]. Cependant elle doit être évaluée dans son ensemble car la photo-stabilité peut être améliorée par des associations de filtres entre eux. En moyenne, un PAS est **photo stable pendant 2 à 4 heures** environ d'où la nécessité de répéter l'application si l'exposition solaire continue [169].

c. Choix de la protection solaire

Le pharmacien a un rôle primordial dans le **choix d'un PAS** adapté pour une protection optimale. Le choix de la catégorie dépend du **phototype** du patient et de son **mode d'exposition** (modérée, importante, extrême) (Tableau 15) [176] :

	Exposition modérée (Vie au grand air)	Exposition importante (Plages, activités extérieures longues, ...)	Exposition extrême (Glaciers, tropiques, ...)
Sujet extrêmement sensible au soleil (Phénotype I)	Haute Protection (SPF 30-50)	Très Haute Protection (SPF 50+)	Très Haute Protection (SPF 50+)
Sujet sensible au soleil (Phénotype II et III)	Moyenne Protection (SPF 15-20-25)	Haute Protection (SPF 30-50)	Très Haute Protection (SPF 50+)
Sujet à peau intermédiaire (Phénotype IV)	Faible Protection (SPF 6-10)	Moyenne Protection (SPF 15-20-25)	Haute Protection (SPF 30-50)
Sujet à peau assez résistante (Phénotype V et VI)	Faible Protection (SPF 6-10)	Faible Protection (SPF 6-10)	Moyenne Protection (SPF 15-20-25)

Tableau 15 : Choix de la protection solaire en fonction du phototype d'après l'ANSM

De plus le choix de la forme cosmétique est important pour augmenter l'**observance du patient**. En effet la forme se fera en fonction des besoins du patient, du confort d'application et de la surface à protéger. Les crèmes sont plus facilement utilisés sur le visage, et peuvent être non comédogènes pour les peaux grasses. Les sticks sont plus faciles pour l'application sur les lèvres, le nez, les oreilles et le contour des yeux et les laits, les sprays et les gels pour le corps.

d. Efficacité des PAS

Les PAS ne doivent être utilisés seuls. Ils ne sont qu'un **complément** aux autres méthodes de protection (évitement solaire et protection vestimentaire). Leur usage peut inciter à des **comportements à risques** vis-à-vis de l'exposition solaire. En effet, les personnes ont tendance à s'exposer plus longtemps car il y a une diminution ou une suppression du signal d'alarme (« coup de soleil »). Une crème solaire ne doit pas être utilisée pour « bronzer plus ». Le pharmacien doit rappeler qu'ils permettent de réduire le **risque de cancer de la peau** et de **vieillesse cutané accéléré** et en aucun cas ne permettent une exposition plus longue.

D'après le rapport de 2006 de l'ANSM [176], les PAS ne sont pas efficace dans la prévention des mélanomes. Cependant le rapport montre une augmentation des comportements à risque et une mauvaise utilisation des PAS dans la prévention des mélanomes.

D'après Thompson *et al* [181] l'utilisation régulière d'écrans solaires empêche le développement de kératoses solaires et, par conséquence, réduit le risque de cancer de la peau à long terme. Ulrich *et al* [182] a étudié la prévention des CCNM chez les patients transplantés par l'utilisation régulière d'un écran solaire sur 24 mois. L'utilisation de PAS a empêché le développement d'autre KA et de CE invasif et, dans une moindre mesure, de CBB chez ces personnes immunodéprimées.

3. Dispositifs médicaux de classe 1 à visée antisolaires

Sur le marché, il existe des produits « soins » pouvant être utilisés pour réduire les risques dus à l'exposition solaire. Ces produits sont des **dispositifs médicaux (DM) de classe 1** (DM non invasif) **soumis au marquage CE**. Les principaux DM communiquant sur leur visée antisolaires sont : Actinica®, SunsiMed®, Anthelios KA® et AK Secure DM Protect® (Tableau 16).

				
	Actinica® Galderma	SunsiMed® Avène – Pierre Fabre	Anthelios KA® Roche Posay	AK Secure DM Protect® SVR
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Kératoses actiniques et des carcinomes épidermoïdes chez les patients transplantés sous traitement immunosuppresseur, - Lucites polymorphes 	<ul style="list-style-type: none"> - Pour les peaux hypersensibles au soleil et aux patients à risque - Prévention de l'apparition des lésions cutanées dues à l'exposition aux rayons solaires, dont le risque de kératoses actiniques et le photo vieillissement. 	<ul style="list-style-type: none"> Peaux sèches ou déshydratées présentant un risque élevé face aux UV quotidiens 	<ul style="list-style-type: none"> - Prévention de l'apparition des lésions cutanées dues à l'exposition aux rayons du soleil (UVA, UVB, visibles et IR). - Peaux hypersensibles au soleil ou à risque (phototypes clairs I et II ou immunosupprimés).

Tableau 16 : Indications des différents dispositifs médicaux de classe 1 dans la prise en charge des carcinomes cutanés

Images des produits issues des pages commerciales des laboratoires correspondants :

[183] [184] [185] [186]

Ces DM sont indiqués pour les peaux présentant un risque élevé face au soleil (phototypes clairs I et II, immunodéprimés...). Compte tenu de leur indication, toute information promotionnelle de ces produits est **réservée aux professionnels de santé** (médecins et pharmaciens) [187]. Seul Actinica® a pour indication la prévention des risques de KA et CEC chez les patients transplantés sous traitement immunosuppresseur. Après une demande du laboratoire Galderma, la Commission Nationale d'Évaluation des DM et des Technologies de Santé a estimé que le **Service Attendu de ce produit est insuffisant** pour être inscrit sur la liste des Produits et Prestations remboursables par la sécurité sociale [188]. Leur mode d'action conduisant à prévenir les risques dus à l'exposition solaire repose uniquement sur la **présence de filtres solaires** et non sur une action pharmacologique. Ces DM sont présentés comme des produits intéressants dans la prévention des CCNM, cependant sur plusieurs points des informations sont contradictoires quand ils sont comparés aux cosmétiques antisolaires.

La composition :

Les filtres présents dans leur composition sont suffisamment nombreux pour permettre d'atteindre un **très haut niveau de protection**. Ces filtres UV utilisés ont été choisis dans la liste des **filtres UV autorisés** dans les cosmétiques (Directive Européenne 76/768/CEE) :

- Actinica® [187]: *Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine, Ethylhexyl Triazone, Isoamyl p-Methoxycinnamate, Ethylhexyl Methoxycinnamate, Methylene bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol, Butyl Methoxydibenzoylmethane.*
- Sunsimed® [189]: *Methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol [nano], bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, diethylhexyl butamido triazone, butyl methoxydibenzoylmethane.*
- Anthelios KA® [190]: *Titanium dioxide [nano]/titanium dioxide, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, butyl methoxydibenzoylmethane, ethylhexyl triazone, dimethicone, octocrylene, aluminum hydroxide, drometrizole trisiloxane.*
- AK Secure DM Protect® [191]: *Ethylhexyl methoxycinnamate, methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol [nano], butyl methoxydibenzoylmethane, diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate, bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine, ethylhexyl triazone.*

En plus de ces filtres, leur formule peut contenir aussi des **anti-oxydants** (Vitamine E, vitamine B3, ...) selon le DM.

La réglementation :

Sur l'étiquetage de ces DM, il est annoncé que le SPF est de très haut niveau de protection. Or comme la norme CE échappe aux réglementations d'étiquetage des cosmétiques antisolaires, l'étiquetage de ces DM n'annonce pas leur potentiel pour protéger face à l'exposition aux UVs (logo UVA, niveau de SPF).

L'application :

Il est conseillé par leur laboratoire d'appliquer ces produits uniformément sur les zones exposées au soleil **le matin** en évitant le contact avec les yeux et avec les muqueuses, puis de renouveler l'application en cas d'exposition prolongée. La notice précise aussi la quantité d'application en fonction de la zone à recouvrir grâce à une pompe doseuse (2mg/cm²) [184] [186] (Figure 44).

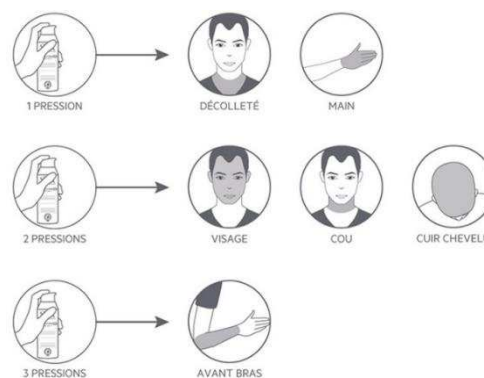


Figure 44 : Modalités d'application du AK Secure DM Protect® du laboratoire SVR

Image provenant du site SVR : [189]

En comparaison, l'application des PAS doit être répétée toutes les 2 heures à cause de la photo stabilité des filtres UV indiquée dans les recommandations [179]. Mais une application dès le matin n'est pas nécessaire si le patient ne s'expose pas. En revanche, la quantité de produit à appliquer est bien recommandée.

D'un côté il y a les PAS qui doivent afficher leur niveau de protection face aux UV (SPF, IP UVA), mais qui ne peuvent pas afficher explicitement leur pouvoir protecteur face aux cancers photo-induits car un cosmétique ne peut ni prévenir ni guérir une maladie. Et de l'autre un DM photo-protecteur qui n'affiche pas le niveau de protection complet mais qui base sa communication sur la prévention des cancers cutanés. L'utilisation d'un PAS ou d'un DM à visée antisolaire est primordiale dans la protection face UV. Mais il est important que l'utilisation de ces produits suive **les recommandations d'application des PAS** pour une protection face au rayonnement solaire optimale.

Fiche conseil sur l'éducation solaire du patient

Dans le but d'aider le pharmacien d'officine à l'éducation solaire, j'ai réalisé une brochure conseil (Brochure 1 – annexée en version imprimable). Elle peut être remise par le pharmacien pour favoriser **l'éducation du patient face à l'exposition solaire**. L'éducation solaire est primordiale dans la prévention primaire pour éviter l'apparition de carcinomes cutanés. Elle est aussi indispensable en prévention secondaire et tertiaire pour limiter l'apparition d'autres cancers cutanés. En effet l'apparition de carcinomes cutanés prouve que la peau est déjà « abimée » par le soleil (champs de cancérisation). Il est donc important de changer les habitudes du patient face à l'exposition solaire pour **limiter la progression des lésions**. Le pharmacien doit sensibiliser toute la patientèle à l'éducation solaire (enfant, adulte, personnes âgées, ouvriers...) en insistant particulièrement chez les immunodéprimés, les insuffisants rénaux et les personnes traitées par des médicaments photo sensibilisants (immunosuppresseurs, diurétiques thiazidiques...). En effet ces personnes ont un risque plus important de développer un ou plusieurs CCNM par leur pathologie ou leur traitement.

II. La prévention des carcinomes cutanés en pharmacie

A. Repérer les carcinomes cutanés

Le **retard de prise en charge est très fréquent** pour les carcinomes cutanés [39][43]. Ce retard est en parti dû à la **méconnaissance** de ce type de cancer par les patients, en effet le mélanome est le cancer le plus connu de la peau mais il n'est pas le plus fréquent. Pour augmenter la prise en charge précoce des carcinomes cutanés, particulièrement chez les personnes âgées il est important que les soignants (pharmaciens, masseurs-kinésithérapeutes, infirmières, médecins ...) participe à leur dépistage afin de diriger le plus rapidement le patient vers une consultation dermatologique spécialisée.

1. Orientation du patient chez un dermatologue

Le pharmacien est le professionnel de santé de proximité. Il peut être amené à voir plus souvent le patient que les autres soignants, particulièrement dans les zones de **désert médical**. En effet, le patient peut venir à la pharmacie pour être conseillé au sujet d'une ou plusieurs lésions décrites comme une « croute qui ne fait que saigner », « une croute qui ne disparaît jamais », « une tâche rugueuse inesthétique » ... Ces signes sont caractéristiques de carcinomes cutanés. Dans certains cas, le patient ne remarque pas l'apparition d'une lésion suspecte : la lésion se trouve sur une zone non visible par le patient, le patient a une forte

diminution de sa vue, le patient ne fait plus attention à son esthétique...Le pharmacien peut au fil des mois, remarquer une lésion suspecte et même en voir l'évolution plus ou moins rapide, il peut alors ouvrir le dialogue avec son patient sur l'apparition de cette lésion.

En aucun cas le pharmacien ne peut émettre un diagnostic sur une lésion. En revanche il peut repérer une lésion douteuse, expliquer les différents types de cancers cutanés et leurs conséquences sans prise en charge afin de motiver la consultation d'un dermatologue. Le pharmacien peut aussi être impliqué dans la surveillance de récurrences après le traitement. Pour une détection optimale des CCNM, il est donc important que le pharmacien connaisse leurs caractéristiques.

2. Surveillance rapprochée pour les personnes à risque

Les immunodéprimés (post-greffe, personnes infectées par le VIH...), les insuffisants rénaux et les personnes traitées par des médicaments photo sensibilisants (immunosuppresseurs, diurétiques thiazidiques...) sont des personnes à risque de développer un ou plusieurs CCNM par leur pathologie ou leur traitement. Ces personnes viennent à l'officine pour prendre leurs traitements chroniques, et il est important que le pharmacien augmente sa vigilance par rapport à l'apparition de carcinomes cutanés. Il a aussi le rôle de sensibiliser ces patients aux risques de développer des CCNM en leur expliquant les risques dus à une exposition solaire, à reconnaître des lésions suspectes et en leur rappelant qu'une surveillance dermatologique rapprochée est primordiale pour leur santé.

3. Place de la télémédecine dans la prise en charge des carcinomes cutanés

En plein ère du numérique, et pour pallier les déserts médicaux et au manque de spécialistes en milieu rurale, la télémédecine peut être un moyen utile dans le diagnostic de lésions suspectes. La population cible correspond aux personnes âgées principalement qui se déplacent plus difficilement pour une consultation. La télémédecine dispense à distance des actes de téléconsultation, téléexpertise et téléassistance.

En partenariat avec le Syndicat national des dermatologues-vénéréologues et les pharmaciens, un service de télémédecines a été créé dans le cas du dépistage du mélanome par Pharmabest. C'est un service d'accompagnement pour détecter à l'aide d'un dermatoscope les grains de beauté et taches jugés suspects. Le pharmacien fait partie intégrante de ce dépistage (Figure 45). En effet, si le patient a un doute sur une lésion suspecte et échange à son sujet avec son pharmacien, ce dernier lui explique le principe de Pharmabest

(conditions de souscriptions, tarifs ...) et lui fait signer un consentement éclairé. Il fait ensuite remplir un questionnaire par le patient qui servira au dermatologue lors de l'analyse des clichés.

1 Le doute



Un ou plusieurs grains de beauté ou taches inquiètent le patient se rendant à l'officine.

2 L'échange



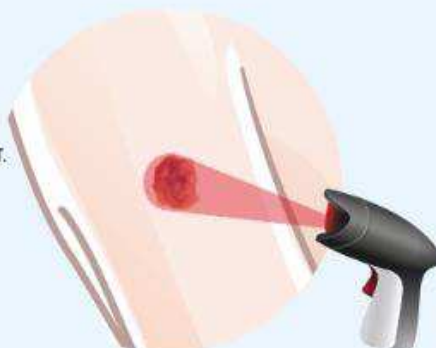
Dans l'espace de confidentialité sont précisés les conditions de souscription au service et le tarif : 28 euros pour le premier grain de beauté, 14 euros pour les suivants, non pris en charge.

Le patient signe un consentement éclairé et répond à un questionnaire de santé qui servira au dermatologue analysant les clichés.



3 La prise des clichés

Toujours dans l'espace de confidentialité, le pharmacien demande au patient d'identifier le ou les grains de beauté à analyser. Les photos sont prises à l'aide d'un outil d'imagerie médicale : le dermatoscope de la société suédoise ScreenCancer.



Attention !

ce service ne convient pas :

- aux mineurs non accompagnés de leur représentant légal ;
- aux grains de beauté localisés sur la paupière, le bout de l'oreille ou sur un tatouage ;
- aux grains de beauté humides, ouverts ou qui saignent ;
- aux grains de beauté situés dans une zone intime du corps, ou dans un endroit couvert de poils.

4 Le transfert des données

Les images sont envoyées en mode sécurisé à une plate-forme qui regroupe 4 dermatologues français. Une carte et des identifiants de connexion sont remis au patient.



5 L'analyse

Les dermatologues de la plate-forme portent un diagnostic à la lecture des images contextualisées par le questionnaire de santé.



6 La restitution du diagnostic

Le résultat est normal



Sous 15 jours, un sms ou un courrier avertissent le patient de la mise à disposition de l'avis du médecin relatif aux données photographiées. Le patient accède au rapport complet en ligne à l'aide d'un lien sécurisé, de son numéro de client et du numéro de consultation indiqués sur le document du consentement éclairé.

Le résultat est suspect



Une infirmière de ScreenCancer, formée en conséquence, appelle elle-même le patient pour le prévenir du résultat douteux et l'accompagne pour une prise de rendez-vous dans les meilleurs délais chez le dermatologue de son choix.

Figure 45 : Les étapes du diagnostic du mélanome avec Pharmabest

Disponible sur le Moniteur des Pharmacie n° 3230 [192]

Le pharmacien pratique la prise de clichés des lésions suspectes à l'aide d'un dermatoscope. Il transmet ensuite les données sur une plateforme regroupant 4 dermatologues, puis il remet une carte et des identifiants de connexion au patient. Un des dermatologues analyse ensuite le questionnaire et les clichés, puis il restitue le diagnostic :

- Le résultat est normal : le patient reçoit un SMS ou courrier d'avertissement et peut accéder au rapport complet en ligne
- Le résultat est suspect : une infirmière formée en conséquence appelle le patient pour le prévenir des résultats douteux et l'accompagne pour une prise de rendez-vous dans les meilleurs délais chez le dermatologue de son choix.

Un tel service pourrait être imaginé dans la prise en charge des carcinomes cutanés à l'officine. La limite principale de la télémédecine dans la prise en charge des carcinomes cutanés, est qu'une palpation de la lésion peut être nécessaire au diagnostic. Cependant la télémédecine peut être une première approche pour orienter le patient et le sensibiliser à la surveillance de sa peau. Ce service pourrait aussi servir au suivi de la réaction cutanée à la suite de l'application d'un des topiques utilisés dans le traitement des carcinomes cutanés.

B. **Fiches d'information sur les carcinomes cutanés**

Dans la même optique d'aide à l'information au comptoir par le pharmacien, j'ai réalisé deux brochures apportant des informations sur les carcinomes : une sur les carcinomes basocellulaires (Brochure 2 - annexée en version imprimable) et une sur les carcinomes épidermoïdes (Brochure 3 - annexée en version imprimable). Les informations contenues dans ces brochures sont utilisables un pharmacien pour aider à reconnaître une lésion et par le patient pour comprendre sa pathologie. Ces fiches d'information peuvent aussi être proposées à tous les soignants impliqués dans la prise en charge de personnes âgées et à son entourage, à toutes les personnes s'exposant beaucoup au soleil pour prévenir l'apparition d'une lésion et aux personnes ayant une pathologie ou un traitement augmentant le risque de développer un CCNM [192][193].

Images disponibles sur les brochures provenant du site <https://www.dermis.net> : [40] [46] [50] [52]
Copyright DERMis : usage possible pour les articles universitaires

III. Education thérapeutique du patient

L'**éducation thérapeutique** du patient face à sa chimiothérapie locale dans la prise en charge des carcinomes cutanés est **primordiale** pour augmenter ses chances de réussite de guérison de la ou les lésions. L'importance de la bonne compréhension, par le patient, du

rythme d'application, de l'apparition de la réaction cutanée et des effets secondaires associés est primordiale pour que son adhésion à ce traitement soit optimale. Pour chacun de ces topiques, hormis Metvixia®, le patient est acteur de la bonne réussite de son traitement. Le pharmacien doit donc être activement impliqué dans l'éducation thérapeutique du patient.

Vigilance du pharmacien sur la iatrogénie médicamenteuse

La iatrogénie médicamenteuse désigne les effets indésirables provoqués par les médicaments regroupant des symptômes très divers allant des symptômes bénins aux symptômes reflétant un risque majeur pour la vie du patient [194]. La plupart des risques iatrogéniques sont évitables dans la majorité des cas : tels qu'une erreur dans le mode d'application du topique traitant (oubli d'application, double application ...) ou d'une interaction médicamenteuse avec un des traitements du patient. En revanche, certains effets indésirables ne sont pas évitables comme les effets indésirables liés au principe actif lui-même ou une allergie au principe actif ou à un des excipients. Le pharmacien a un rôle important dans la **prévention de ces iatrogénies médicamenteuses**. Il doit être particulièrement vigilant pour les personnes de plus de 65 ans, chez qui l'exposition à ce risque est plus grande, surtout chez les personnes polymédicamentées.

1. Informer sur la réaction cutanée induite

Pour chaque topique la **réaction cutanée est similaire** (érythème, œdème, desquamation, sécheresse, croutes...) avec une **intensité variable** en fonction du rythme d'administration, de la zone traitée et du patient lui-même. La connaissance des délais d'apparition de la réaction cutanée en fonction du topique utilisé permet de savoir si le traitement est efficace (Tableau 17).

Délais d'apparition de la réaction cutanée		Contrôle par le dermatologue après la fin du traitement
Aldara® 5%	Réaction maximale les premières semaines de traitement puis diminue progressivement.	Pour les KA : à 4 semaines Pour les CBC à 12 semaines + Surveillance rapprochée de la réaction pour diminuer, si besoin, le rythme d'application.
Efudix® 5%	Réaction variable , plus ou moins importante, en fonction du rythme d'administration et l'application ou non d'un pansement occlusif.	Après 6 semaines de traitement + Surveillance rapprochée de la réaction pour diminuer, si besoin, le rythme d'application ou supprimer le pansement occlusif.
Metvixia® 168mg/g + PDT	Apparition de la réaction l'heure suivant la séance de PDT, réaction maximale autour du 3^{ème} et 4^{ème} jour puis guérison en 15 jours environ.	KA, MB et CBC : à 3 mois après la dernière séance de PDT
Picato® 150µg/g ou 500µg/g	Apparition de la réaction dès les premiers jours, puis réaction maximale les 2 premières semaines et se résorbe en 2 à 4 semaines.	À 8 semaines
Solaraze® 3%	Plus faible, elle apparait progressivement au fur et à mesure des applications.	À 1 mois

Tableau 17 : Récapitulatif des délais d'apparition de la réaction cutanée et des contrôles par le dermatologue en fonction du topique utilisé

Le pharmacien doit **rappeler lors de la délivrance** que l'apparition de cette réaction est normale et **attendue** car elle traduit l'**efficacité du traitement** qui élimine les cellules anormales de la lésion. Le pharmacien doit expliquer au patient que tous les signes d'une réaction cutanée **exacerbée** (ulcère, saignements importants...) ou d'**infection** (suintement important, œdème important...) doivent être **signalés au médecin** et que dans aucun cas le patient décide l'arrêt du traitement. Le pharmacien doit donc être **vigilant** sur une réaction mal supportée par le patient. En effet, le patient pourrait décider par lui-même d'arrêter le traitement précocement, ce qui entrainerait une diminution des chances de guérison de la lésion. Le rythme d'application d'Aldara® ou d'Efudix® peut alors être diminué par le médecin ou alors ce dernier peut aussi décider qu'une pause dans le traitement est nécessaire. Pour tous les topiques utilisés dans la prise en charge des carcinomes cutanés, le médecin peut aussi décider, pour limiter une réaction cutanée importante, de prescrire un traitement symptomatique comme un émollient (type Dexeryl®, XeraCalm AD® d'Avène, Lipikar® de la Roche Posay, ...), des crèmes cicatrisantes (Cicalfat® d'Avène, Cicaplast® et Cicaplast® 50+ de la Roche Posay) ou un anti-inflammatoire local pour l'atténuer.

Il est important que le pharmacien rappelle au patient que l'application du topique **doit être précise** pour limiter cette réaction cutanée. En effet si elle se fait sur une peau saine, la réaction cutanée peut alors être exacerbée et devenir importune pour le patient. La vigilance doit être de mise pour les personnes âgées qui doivent être traitées particulièrement sur une lésion difficilement visible (cuir chevelu, oreille...) et accessible pour ces personnes parfois à mobilité réduite.

La **surveillance de la cicatrisation** doit aussi être rapprochée chez toutes les personnes ayant des retards de cicatrisation, surtout si la ou les lésions traitées se trouvent sur les membres inférieurs (diabétiques, personnes âgées ...).

L'application de ces topiques est aussi pénible par son rythme d'administration contraignant. La réaction cutanée peut parfois être minime mais l'absence de réaction est suspecte. Le pharmacien doit s'assurer que les modalités d'application sont bien comprises pour optimiser le traitement et limiter les risques d'oubli. Cependant la conduite à tenir en cas d'oubli dépend du topique utilisé. Le pharmacien doit donc être capable d'expliquer la conduite à tenir en cas d'oubli et si le délai est dépassé, orienter le patient chez son dermatologue pour évaluer les conséquences.

2. Prévention des effets indésirables

Hormis la réaction cutanée qui peut être ressentie comme indésirable par le patient, il existe d'autres symptômes pour lesquels le pharmacien doit être vigilant.

Efudix® et Aldara® sont responsables de l'apparition des **symptômes pseudo-grippaux** (fatigue, fièvre, courbatures, maux de tête, vertiges ...). Le pharmacien doit rassurer le patient, car c'est un effet indésirable commun. Il peut lui conseiller du **repos, une bonne hydratation et du paracétamol** pour palier à la douleur et la fièvre en traitement symptomatique. Si ces symptômes sont trop difficiles pour le patient, le pharmacien doit orienter le patient à son dermatologue. Ce dernier conseillera peut-être une diminution de rythme d'application ou une pause dans le traitement.

Efudix®, en cas de passage systémique, peut entraîner des troubles digestifs importants (diarrhée sanglante, vomissement...) et des troubles hématologiques qui sont des signes d'alerte de surdosage du traitement. Le médecin doit alors instaurer un traitement symptomatique des troubles et une surveillance hématologique, faire arrêter toute application d'Efudix® et contre-indiquer son utilisation ultérieure.

Pour toutes ces crèmes, le pharmacien doit impérativement recommander au patient d'éviter toute exposition solaire lors du traitement, particulièrement pour Efudix® et Solaraze® qui sont photo toxiques, et pour Metvixia® pour ne pas réactiver le produit (pas d'exposition solaire dans les 48 heures suivant la séance de PDT-C ou daylight PDT).

L'application sur une lésion proches des yeux d'un de ces topiques doit être évitée pour limiter une inflammation oculaire. Toute application accidentelle du topique dans les yeux doit entraîner un lavage ophtalmique abondant et doit être **signalée au médecin**.

3. Prévention des interactions médicamenteuses

La surveillance des interactions médicamenteuses ne doit pas être proscrite car il y a très peu d'études spécifiques réalisées, le passage systémique étant normalement nul ou limité pour tous ces topiques. Si le topique est appliqué sur une plaie ou une surface supérieure que celle recommandée alors le passage systémique peut être possible. Par précaution, toute personne polymédicamentée, et particulièrement une personne âgée doit bénéficier d'un suivi rapproché par les professionnels de santé l'entourant.

Seul Efudix® a des interactions médicamenteuses référencées à la suite de son passage systémique. L'association AVK-Efudix® est à déconseiller à cause de l'augmentation du risque hémorragique. Le pharmacien doit donc être vigilant lors de la délivrance, si l'association ne peut être évitée en rappelant que le contrôle de l'INR doit être plus fréquent avec une **adaptation posologique** en fonction de ces résultats. Cette adaptation se poursuivra pendant toute la durée du traitement avec Efudix® et 8 jours après son arrêt.

Pour Aldara®, la précaution est de mise pour les patients sous immunosuppresseurs à cause de son activité immunostimulante pouvant entraver l'action immunosuppressive.

4. Suivi du patient

Le pharmacien doit rappeler au patient que le **contrôle de guérison** par le dermatologue est primordial après le traitement pour affirmer ou non de la disparition de la lésion. La visite de contrôle dépend du topique utilisé (Cf tableau 17).

Après le traitement d'un ou plusieurs CCNM, le patient doit aussi être **suivi de façon rapprochée par un dermatologue**. Ce dernier pratique un **examen clinique** de la peau pour pouvoir détecter des **signes de récives** ou d'apparition de **nouveaux cancers cutanés**. En effet, si le patient a développé un certain type de carcinome cutané traduisant une accumulation de mutations dans les cellules épidermiques à cause de l'exposition aux UV alors **le risque de développer un autre cancer cutané** est augmenté (carcinome cutané ou mélanome). Le suivi dermatologique se fait donc **au moins une fois** par an pendant les **5 premières années minimum et** au mieux à vie. Le pharmacien doit donc rappeler au patient **l'importance de ce suivi** et conseiller au patient de réaliser des auto-examens de sa peau sur les zones anciennement traitées et observer toute modification suspecte de sa peau (tache grise rugueuse, croute qui ne disparaît pas, apparition d'un nouveau de grain de beauté ...) entre ses rendez-vous avec le dermatologue.

B.

Fiches d'information sur les différents traitements topiques des carcinomes cutanés

J'ai réalisé dans cette thèse apportant des informations sur Aldara® (Brochure 4 - annexée en version imprimable), Efudix® (Brochure 5 - annexée en version imprimable), Metvixia® (Brochure 6 - annexée en version imprimable) et Picato® (Brochure 7 - annexée en version imprimable) dans la prise en charge des carcinomes cutanés [134] [192] [185] [195] [196]. En revanche, je n'ai pas réalisé de brochure pour Solaraze® car ce traitement n'est pas recommandé par l'ANSM et qu'il n'est quasi plus utilisé en pratique par les dermatologues. Chaque brochure comporte les informations suivantes :

- Les indications du topique,
- Les caractéristiques du topique (Activité thérapeutique, conservation du topique...),
- Les conditions d'application de la crème (la durée, la zone d'application, la technique...),
- L'explication de la réaction cutanée et la conduite à tenir en cas de réaction excessive,

- Et les précautions à prendre à la suite du traitement.

Lors de la délivrance d'une de ces crèmes le pharmacien peut donner la brochure correspondante afin d'augmenter l'adhésion du patient à son traitement. Les brochures des crèmes devant être appliquées avec un rythme particulier comportent un calendrier pour que le patient puisse notifier la réalisation de ses applications, préciser s'il y a eu des oublis et commenter la réaction cutanée. La brochure permet donc au patient d'**être acteur de son suivi**, et donne au dermatologue des **informations sur la bonne réalisation** du traitement lors du contrôle de guérison.

Conclusion

Le 26 mars 2018, Edouard Philippe, Premier ministre, et Agnès Buzyn, Ministre en charge de la Santé, ont annoncé la Stratégie nationale de Santé par le gouvernement qui s'oriente particulièrement sur la prévention des maladies. Les pharmaciens « par **leur accessibilité** (répartition homogène sur le territoire, disponibilité, contact avec des personnes malades et non malades) et **leur rôle d'orientation dans le système de soins**, jouent un rôle primordial dans les différents domaines de la **prévention** : promotion de comportements favorables à la santé (prévention primaire), dépistage/prise en charge précoce (prévention secondaire) et prévention des complications des maladies et de la iatrogénie (prévention tertiaire) ». Par sa proximité le pharmacien peut pallier les difficultés d'accès aux soins dans certains territoires. Le pharmacien d'officine par sa proximité a donc un rôle important dans tous les stades de prévention des carcinomes cutanés tant pour limiter son incidence que sa prévalence.

En effet, dans la prévention primaire, le pharmacien peut donc **conseiller les personnes pour limiter les conduites individuelles à risque**, telle que l'exposition au soleil qui est le facteur de risque le plus important des CCM. Au-delà des messages de santé publique et de recommandations adaptées au phénotype et au risque individuel, le pharmacien a le devoir de sensibiliser son patient à la signification et aux conséquences du bronzage ; expliquer le rôle des produits solaires qui retardent mais n'évitent pas l'apparition des érythèmes en laissant passer une fraction des rayons UV et le danger de les appliquer pour prolonger son exposition solaire. Le pharmacien a donc **un rôle majeur dans l'éducation solaire** du patient (évitement solaire, protections vestimentaires ...) en conseillant des méthodes de prévention adaptées en fonction d'une exposition solaire de loisir, quotidienne ou professionnelle.

Le pharmacien a aussi des rôles importants dans la prévention secondaire. En effet, il est un « allié » des dermatologues **dans le dépistage** des lésions suspectes, particulièrement chez les personnes peu suivies médicalement. Il peut sensibiliser les personnes à risque à la reconnaissance de ces lésions telles que les immunodéprimés, les insuffisants rénaux, les personnes travaillant en extérieur, les personnes traitées par diurétiques thiazidiques ... Le pharmacien **oriente** ensuite le patient chez un dermatologue pour le diagnostic et le traitement pour **limiter la progression de la maladie**. L'arrivée de la télémédecine dans les pharmacies, faisant face aux déserts médicaux et à la difficulté de certaines personnes à se déplacer, peut-être une avancée dans le diagnostic précoce de ces cancers cutanés.

A côté du dépistage, le **diagnostic et le traitement instauré** par le dermatologue en vue d'éviter la progression de la maladie sont des grands points tous aussi essentiels dans la

prévention secondaire. En effet l'instauration du « meilleur traitement » pour une lésion donnée selon le patient est primordiale pour diminuer la prévalence des CCNM. Le pharmacien a un rôle indispensable dans la prise en charge des carcinomes cutanés par des traitements topiques de terrain prescrits par le dermatologue. En effet lors de la délivrance de ces topiques, il s'assure de la bonne compréhension, par le patient, du rythme d'application, de l'apparition de la réaction cutanée et des effets secondaires associés. Elle est primordiale pour que son adhésion à son traitement soit optimale et que le traitement soit le plus efficace possible. Hormis Metvixia® le patient est acteur de la bonne réussite de son traitement. Le pharmacien doit donc être **activement impliqué dans l'éducation thérapeutique du patient**.

Enfin, le pharmacien a un rôle de conseil pour limiter les effets et séquelles des CCNM ou de ses traitements, en accord avec le praticien, dans la **prévention tertiaire**. Le pharmacien doit prévenir la **iatrogénie médicamenteuse** en limitant tout mésusage d'un de ces topiques et orienter le patient chez son dermatologue en cas de réaction amplifiée ou anormale. Le pharmacien doit rappeler au patient que le **contrôle de guérison** par le dermatologue est primordial après le traitement pour affirmer ou non de la disparition de la lésion. Il doit aussi sensibiliser le patient sur le fait que même après un traitement d'un ou plusieurs CCNM, le patient doit aussi être **suivi** de façon **rapprochée par un dermatologue**. En effet la ou les lésions traitée(s) ont un risque de récidiver en plus du risque d'apparition de **nouveaux cancers cutanés**. Le pharmacien doit donc rappeler au patient **l'importance de ce suivi** et lui conseiller de réaliser des auto-examens de sa peau sur les zones anciennement traitées et lui expliquer comment reconnaître toute modification suspecte de sa peau entre ses rendez-vous avec le dermatologue.

Les brochures annexées réalisées dans cette thèse ont pour objectif **une meilleure prise en charge optimale** des patients en pharmacie d'officine en apportant des informations sur chaque palier de prévention des carcinomes cutanés. Les brochures 1, 2 et 3 permettent de **sensibiliser et d'informer** le patient à ce type de cancer. Les brochures 4,5,6 et 7 permettent d'accompagner **les bonnes recommandations** énoncées par le pharmacien lors de la délivrance d'un de ces topiques. Ces brochures permettent aussi de sensibiliser l'ensemble de l'équipe officinale à la reconnaissance et à la prise en charge de ces carcinomes cutanés.

Références

- [1] INCA, « Epidémiologie des cancers cutanés », 08-mars-2019. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Detection-precoce-des-cancers-de-la-peau/Epidemiologie>.
- [2] INCA, « Les cancers en France ». 2013.
- [3] T. S. Housman *et al.*, « Skin cancer is among the most costly of all cancers to treat for the Medicare population », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 48, n° 3, p. 425-429, mars 2003.
- [4] Site grand public de la Société Française de Dermatologie, « La peau : un organe multifonction », 2018. [En ligne]. Disponible sur: http://dermato-info.fr/article/Un_organe_multifonction.
- [5] Collège des enseignants en dermatologie, *Revêtement cutané*. Elsevier Masson, 2015.
- [6] Collèges des enseignants en dermatologie de France, *Dermatologie - Les référentiels des collèges*, 7^e éd. Elsevier, 2015.
- [7] B. Dréno, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie - Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes*. Elsevier Masson, 2009.
- [8] Marie Reynier, Michel Simon, « L'épiderme, une barrière sur tous les fronts - Fonctions de la peau », 2016. [En ligne]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?rubrique64>.
- [9] Site grand public de la Société Française de Dermatologie, « La peau de couleur », 2018. [En ligne]. Disponible sur: http://dermato-info.fr/article/La_peau_de_couleur.
- [10] A. Méliopoulos, *La peau: structure et physiologie*, 2^e éd. Lavoissier, 2012.
- [11] M. Démarchez, « Le derme », 2011. [En ligne]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article27>.
- [12] J.-H. Saurat, D. Lipsker, L. Thomas, L. Borradori, et J.-M. Lachapelle, « Dermatologie et Infections Sexuellement Transmissibles - Peau et soleil », 6^e éd., J.-H. Saurat, D. Lipsker, L. Thomas, L. Borradori, et J.-M. Lachapelle, Éd. Elsevier, 2017.
- [13] J. P. Ebanks, R. R. Wickett, et R. E. Boissy, « Mechanisms Regulating Skin Pigmentation: The Rise and Fall of Complexion Coloration », *Int. J. Mol. Sci.*, sept. 2009.
- [14] Amaro-Ortiz A, Yan B, D'Orazio JA, « Ultraviolet radiation, aging and the skin: prevention of damage by topical cAMP manipulation », 2014.
- [15] Sécurité solaire - OMS, « Le spectre solaire », 2008. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.soleil.info/uv-meteo/soleil-terre-et-uv/le-spectre-solaire.html>.
- [16] A. Perrin et M. Souques, *Champs électromagnétiques, environnement et santé*. Paris: Springer Paris, 2010.
- [17] M. Démarchez, « Le rayonnement solaire et la peau », nov-2012. [En ligne]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article67>.
- [18] « L'indice universel du rayonnement : guide pratique, Disponible sur : http://www.who.int/uv/publications/French_final.pdf ». .
- [19] Soleil info, « Les effets positifs du soleil ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.soleil.info/sante/effets-des-uv/les-effets-positifs.html>.
- [20] Le Maître M., *Soleil et peaux : bénéfiques, risques et prévention*, Elsevier. 2002.
- [21] M. Kemp, D. Spandau, J. Travers, M. G. Kemp, D. F. Spandau, et J. B. Travers, « Impact of Age and Insulin-Like Growth Factor-1 on DNA Damage Responses in UV-Irradiated Human Skin », p. 356, 2017.
- [22] J.-C. Beani, « Ultraviolet A-induced DNA damage: role in skin cancer », *Bull. Acad. Natl. Med.*, févr. 2014.

- [23] F. Bernerd et D. Asselineau, « Successive alteration and recovery of epidermal differentiation and morphogenesis after specific UVB-damages in skin reconstructed in vitro », mars 1997.
- [24] S. López, S. Alonso, A. G. de Galdeano, et I. Smith-Zubiaga, « Melanocytes from dark and light skin respond differently after ultraviolet B irradiation: effect of keratinocyte-conditioned medium », *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.*, mai 2015.
- [25] R. W. Redmond, A. Rajadurai, D. Udayakumar, E. V. Sviderskaya, et H. Tsao, « Melanocytes Are Selectively Vulnerable to UVA-mediated Bystander Oxidative Signaling », *J. Invest. Dermatol.*, vol. 134, avr. 2014.
- [26] F. R. de Gruijl, « UV-induced immunosuppression in the balance », *Photochem. Photobiol.*, févr. 2008.
- [27] M. Berneburg, H. Plettenberg, et J. Krutmann, « Photoaging of human skin », *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.*, déc. 2000.
- [28] Netgen, « Marqueurs tumoraux : quelle utilité en pratique clinique ? », *Revue Médicale Suisse*.
- [29] N. Basset-Seguín et N. Soufir, « Voie Patched/Sonic Hedgehog et carcinomes basocellulaires », 2004.
- [30] « Cancer de la peau non mélanome ou carcinome cutané et facteurs environnementaux », *Santé.fr*, 20-août-2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://sante.fr/cancer-de-la-peau-non-melanome-ou-carcinome-cutane-et-facteurs-environnementaux>.
- [31] Cancer et environnement, « Classification du CIRC ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.cancer-environnement.fr/478-Classification-des-substances-cancerogenes.ce.aspx>. [Consulté le: 08-oct-2018].
- [32] A. Kricger, B. K. Armstrong, D. R. English, et P. J. Heenan, « Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? a case-control study in Western Australia », *Int. J. Cancer*, févr. 1995.
- [33] INCA, « Rayonnements ultraviolets et risques de cancer », 2011. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Rayonnements-ultraviolets-et-risques-de-cancer>.
- [34] Cancer et environnement, « Mélanome cutané ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.cancer-environnement.fr/340-Melanome-cutane.ce.aspx>.
- [35] Netgen, « Épidémiologie des cancers épithéliaux de la peau », *Revue Médicale Suisse*, 2009. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-200/Epidemiologie-des-cancers-epitheliaux-de-la-peau>.
- [36] R. Lucas, A. Prüss-Üstün, et World Health Organization, *Solar ultraviolet radiation: global burden of disease from solar ultraviolet radiation*. Geneva: World Health Organization, Public Health and the Environment, 2006.
- [37] Y. Scrivener, E. Grosshans, et B. Cribier, « Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype », *Br. J. Dermatol.*, vol. 147, n° 1, p. 41-47, juill. 2002.
- [38] Y. Scrivener, F. Chebil, et B. Cribier, « Épidémiologie des carcinomes basocellulaires », *Ann. Dermatol. Vénérologie*, avr. 2005.
- [39] HAS, « Haute Autorité de Santé - Prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome basocellulaire de l'adulte », 2004.
- [40] « DermIS - Carcinome baso-cellulaire (information on the diagnosis) ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.dermis.net/dermisroot/fr/18406/diagnose.htm>. [Consulté le: 10-oct-2018].
- [41] N. Basset-Seguín et N. Soufir, « Voie Patched/Sonic Hedgehog et carcinomes basocellulaires », 2004.
- [42] Y. Matsumura, C. Nishigori, T. Yagi, S. Imamura, et H. Takebe, « Characterization of p53 gene mutations in basal-cell carcinomas: Comparison between sun-exposed and less-exposed skin areas », 1996.

- [43] Haute Autorité de santé, « Prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome épidermoïde cutané (spinocellulaire) et de ses précurseurs. Rapport intégrales », sept. 2010.
- [44] E. Cinotti *et al.*, « Épidémiologie des kératoses actiniques chez une cohorte de 163 sujets âgés de 77ans », *Ann. Dermatol. Vénérologie*, vol. 141, n° 12, Supplement, p. S316, déc. 2014.
- [45] A. C. Green, « Epidemiology of actinic keratoses », *Curr. Probl. Dermatol.*, vol. 46, p. 1-7, 2015.
- [46] « DermIS - Actinic Keratosis (information on the diagnosis) ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.dermis.net/dermisroot/fr/35352/diagnose.htm>.
- [47] P. Reygagne et G. Rostain, « Au-delà des kératoses actiniques, le champ de cancérisation cutané », *Ann. Dermatol. Vénérologie*, oct. 2018.
- [48] J. A. Brennan *et al.*, « Molecular assessment of histopathological staging in squamous-cell carcinoma of the head and neck », *N. Engl. J. Med.*, févr. 1995.
- [49] « La Kératose Actinique - SkinCancer.org », 2012. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.skincancer.org/fr-FR/keratose-actinique>.
- [50] « DermIS - Maladie de Bowen (information on the diagnosis) ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.dermis.net/dermisroot/fr/23246/diagnose.htm>.
- [51] « DermIS - Carcinome des cellules de l'épithélium malpighien (information on the diagnosis) ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.dermis.net/dermisroot/fr/19297/diagnose.htm>.
- [52] M. Hamoudeh, O. Dereure, V. Costes, et B. Guillot, « Efficacité et tolérance du cétuximab dans les carcinomes épidermoïdes cutanés localement avancés ou métastatiques : étude rétrospective de 12 patients », *Ann. Dermatol. Vénérologie*, vol. 142, n° 12, Supplement, p. S424, déc. 2015.
- [53] Netgen, « Définir le risque du carcinome spinocellulaire : rôle de la clinique et du rapport anatomopathologique », *Revue Médicale Suisse*, 2012. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-335/Definir-le-risque-du-carcinome-spinocellulaire-role-de-la-clinique-et-du-rapport-anatomopathologique>.
- [54] D. S. Cassarino, D. P. DeRienzo, et R. J. Barr, « Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification. », *J. Cutan. Pathol.*, mars 2006.
- [55] D. E. Rowe, R. J. Carroll, et C. L. Day, « Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection », *J. Am. Acad. Dermatol.*, juin 1992.
- [56] R. Zanetti *et al.*, « The multicentre south European study "Helios". I: Skin characteristics and sunburns in basal cell and squamous cell carcinomas of the skin », *Br. J. Cancer*, vol. 73, n° 11, juin 1996.
- [57] B. W. Stewart, C. Wild, International Agency for Research on Cancer, et World Health Organization, *World cancer report 2014*. 2014.
- [58] I. U.--T. D. RESERVES, « Orphanet: Syndrome de Gorlin ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=377.
- [59] I. U.--T. D. RESERVES, « Orphanet: Epidermodysplasie verruciforme ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=302.
- [60] I. U.--T. D. RESERVES, « Orphanet: Xeroderma pigmentosum ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=910.
- [61] Z. Apalla, A. Lallas, E. Sotiriou, E. Lazaridou, et D. Ioannides, « Epidemiological trends in skin cancer », *Dermatol. Pract. Concept.*, avr. 2017.
- [62] I. Savoye, C. Olsen, L. Wald, F. Clavel-Chapelon, M.-C. Boutron-Ruault, et M. Kvaskoff, « Profils d'exposition solaire et risque de cancer cutané : étude cas-témoin nichée dans E3 N », *Epidemiol. Public Health Rev. Epidémiologie Santé Publique*, août 2016.

- [63] R. P. Gallagher *et al.*, « Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma », *Arch. Dermatol.*, févr. 1995.
- [64] B. C. Vitasa *et al.*, « Association of nonmelanoma skin cancer and actinic keratosis with cumulative solar ultraviolet exposure in Maryland watermen », *Cancer*, juin 1990.
- [65] S. Chatti *et al.*, « Carcinomes épidermoïdes cutanés et activité professionnelle. À propos d'une enquête cas-témoins dans la région du centre tunisien », *Arch. Mal. Prof. Environ.*, juin 2014.
- [66] F. Al-Qarqaz *et al.*, « Clinical and Demographic Features of Basal Cell Carcinoma in North Jordan », *Journal of Skin Cancer*, 2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/jsc/2018/2624054/>.
- [67] K. Hemminki, H. Zhang, et K. Czene, « Time trends and familial risks in squamous cell carcinoma of the skin », *Arch. Dermatol.*, vol. 139, n° 7, p. 885-889, juill. 2003.
- [68] T. Henriksen, A. Dahlback, S. H. Larsen, et J. Moan, « Ultraviolet-radiation and skin cancer. Effect of an ozone layer depletion », *Photochem. Photobiol.*, mai 1990.
- [69] C. A. Harwood *et al.*, « Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals », *J. Med. Virol.*, juill. 2000.
- [70] M. R. Karagas *et al.*, « Human Papillomavirus Infection and Incidence of Squamous Cell and Basal Cell Carcinomas of the Skin », *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, mars 2006.
- [71] M. D. Lichter, M. R. Karagas, L. A. Mott, S. K. Spencer, T. A. Stukel, et E. R. Greenberg, « Therapeutic ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. The New Hampshire Skin Cancer Study Group », *Arch. Dermatol.*, août 2000.
- [72] Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, « Cabines de bronzage : l'Anses rappelle le risque avéré de cancer de la peau | », 10-oct-2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/cabines-de-bronzage-l%E2%80%99anses-rappelle-le-risque-av%C3%A9r%C3%A9-de-cancer-de-la-peau>.
- [73] O. Dereure et B. Guillot, « La carcinogénèse cutanée chimique et physique (hors Ultra-Violets) », *Ann. Dermatol. Vénérologie*.
- [74] « Arsenic et risque de cancer | Cancer et environnement ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.cancer-environnement.fr/335-Arsenic.ce.aspx>. [Consulté le: 05-nov-2018].
- [75] INRS, « Tableaux des maladies professionnelles - Maladie de Bowen ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/recherche.html?typeRegime=R&motsCles=&planPatho=TABMALPRO_Pathologie%20cutan%C3%A9e%20et%20muqueuse%2FTumeur%2FMaladie%20de%20Bowen.
- [76] M. R. Karagas *et al.*, « Skin cancer risk in relation to toenail arsenic concentrations in a US population-based case-control study », *Am. J. Epidemiol.*, mars 2001.
- [77] INRS, « Tableaux des maladies professionnelles - Carcinomes cutanés ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/recherche.html?typeRegime=R&motsCles=&planPatho=TABMALPRO_Pathologie%20cutan%C3%A9e%20et%20muqueuse%2FTumeur%2FEpith%C3%A9lioma%20primitif. [Consulté le: 05-nov-2018].
- [78] M. Sopori, « Effects of cigarette smoke on the immune system », *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 2, n° 5, p. 372-377, 2002.
- [79] J. C. Dusingize *et al.*, « Cigarette Smoking and the Risks of Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma », *J. Invest. Dermatol.*, vol. 137, n° 8, p. 1700-1708, août 2017.
- [80] A. van Veelen, J. T. H. Nielen, R. van Geel, et S. Croes, « Response to "Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: a nationwide case-control study from Denmark" », *J. Am. Acad. Dermatol.*, févr. 2019.
- [81] S. Euvrard, « Cancers cutanés après greffe d'organe », *Presse Médicale*, vol. 37, n° 10, p. 1475-1479, oct. 2008.

- [82] P. Quatresooz, G. E. Piérard, P. Paquet, G. Blaise, et C. Piérard-Franchimont, « CANCERS CUTANÉS APRÈS TRANSPLANTATION D'ORGANE, UN REVERS DE MÉDAILLE », *Rev Med Liege*, p. 6, 2007.
- [83] M. M. Hartevelt, J. N. Bavinck, A. M. Kootte, B. J. Vermeer, et J. P. Vandenbroucke, « Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands », *Transplantation*, mars 1990.
- [84] S. Euvrard *et al.*, « Subsequent skin cancers in kidney and heart transplant recipients after the first squamous cell carcinoma », *Transplantation*, vol. 81, n° 8, p. 1093-1100, avr. 2006.
- [85] P. Jensen *et al.*, « Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 40, n° 2 Pt 1, p. 177-186, févr. 1999.
- [86] M. Guba, C. Graeb, K.-W. Jauch, et E. K. Geissler, « PRO- AND ANTI-CANCER EFFECTS OF IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS USED IN ORGAN TRANSPLANTATION », *Transplantation*, vol. 77, n° 12, p. 1777-1782, juin 2004.
- [87] F. Petit, *La chirurgie micrographique de Mohs: pourquoi? Pourquoi pas?*, EM. 2012.
- [88] Health system expenditures, « Health system expenditures on cancer and other neoplasms in Australia », *Australian Institute of Health and Welfare*, janv-2000. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.aihw.gov.au/reports/health-welfare-expenditure/health-system-expenditures-cancer-2000-01/contents/table-of-contents>. [Consulté le: 15-avr-2019].
- [89] D. G. Brodland et J. A. Zitelli, « Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 27, n° 2, août 1992.
- [90] Netgen, « La chirurgie micrographique selon Mohs : concept, technique et indications », *Revue Médicale Suisse*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2006/RMS-63/31319>.
- [91] « Radiothérapie cutanée - Thérapeutique Dermatologique », 2009. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1390>. [Consulté le: 22-janv-2019].
- [92] « Effets secondaires de la radiothérapie - Société canadienne du cancer », www.cancer.ca. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/radiation-therapy/side-effects-of-radiation-therapy/?region=on>.
- [93] « Cryothérapie et cryochirurgie - Thérapeutique Dermatologique ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1357>. [Consulté le: 15-janv-2019].
- [94] A. Kokoszka et N. Scheinfeld, « Evidence-based review of the use of cryosurgery in treatment of basal cell carcinoma », *Dermatol. Surg. Off. Publ. Am. Soc. Dermatol. Surg. Al*, juin 2003.
- [95] « Les indications médicales des lasers », 2017. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.groupeLasersfd.com/public/groupe-laser-sfd-fiche.php?id=143&p=1&cat=0>.
- [96] « ERBITUX 5 mg/ml sol p perf - VIDAL eVIDAL ». [En ligne]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/erbitux_5_mg_ml_sol_p_perf-79024-indications.html. [Consulté le: 05-févr-2019].
- [97] « ERIVEDGE 150 mg gél - VIDAL eVIDAL ». [En ligne]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/erivedge_150_mg_gel-132555.html.
- [98] « ODOMZO 200 mg gél - VIDAL eVIDAL ». [En ligne]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/odomzo_200_mg_gel-161472.html.
- [99] M. R. Migden, A. L. S. Chang, L. Dirix, A. J. Stratigos, et J. T. Lear, « Emerging trends in the treatment of advanced basal cell carcinoma », *Cancer Treat. Rev.*, vol. 64, p. 1-10, mars 2018.
- [100] B. Fidler et T. Goldberg, « Ingenol Mebutate Gel (Picato) », *Pharm. Ther.*, vol. 39, n° 1, p. 40-46, janv. 2014.

- [101] A. H. M. M. Arits, E. Spoorenberg, K. Mosterd, P. Nelemans, N. W. J. Kelleners-Smeets, et B. a. B. Essers, « Cost-effectiveness of topical imiquimod and fluorouracil vs. photodynamic therapy for treatment of superficial basal-cell carcinoma », *Br. J. Dermatol.*, vol. 171, n° 6, p. 1501-1507, déc. 2014.
- [102] ALDARA 5 % crème - VIDAL eVIDAL. 2019.
- [103] H. B. Slade, M. L. Owens, M. A. Tomai, et R. L. Miller, « Imiquimod 5% cream (Aldara) », *Expert Opin. Investig. Drugs*, vol. 7, n° 3, p. 437-449, mars 1998.
- [104] « VIDAL - Interféron alfa », juin-2014. [En ligne]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/substances/10737/interferon_alfa/.
- [105] J. K. Geisse *et al.*, « Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: A double-blind, randomized, vehicle-controlled study* », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 47, n° 3, sept. 2002.
- [106] S.-W. Huang *et al.*, « Imiquimod activates p53-dependent apoptosis in a human basal cell carcinoma cell line », *J. Dermatol. Sci.*, vol. 81, n° 3, p. 182-191, mars 2016.
- [107] C. PIÉRARD-FRANCHIMONT, A.F. NIKKELS, P. PAQUET. QUATRESOOZ, G.E. PIÉRARD, « COMMENT JE TRAITE.... UN CARCINOME BASOCELLULAIRE PAR L'IMIQUIMOD TOPIQUE (ALDARA). », 2005.
- [108] J. E. Hawkes, J. E. Gudjonsson, et N. L. Ward, « The Snowballing Literature on Imiquimod-Induced Skin Inflammation in Mice: A Critical Appraisal », *J. Invest. Dermatol.*, mars 2017.
- [109] C. Bichakjian *et al.*, « Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 78, n° 3, p. 540-559, mars 2018.
- [110] A. Campanelli, D. Salomon, et J.-H. Saurat, « Traitement des kératoses actiniques par imiquimod topique (Aldara®): L'érosion cutanée semble bénéfique », *Ann. Dermatol. Vénérologie*, vol. 131, n° 4, p. 387-388, avr. 2004.
- [111] M. Schön *et al.*, « Tumor-selective induction of apoptosis and the small-molecule immune response modifier imiquimod », *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 95, n° 15, p. 1138-1149, août 2003.
- [112] HAS, « Avis de la commission de la transparence - Aldara ». 2016.
- [113] Williams HC , Bath-Hextall F , Ozolins M, Armstrong SJ , Colver GB , Perkins W, Miller PSJ, « Surgery Versus 5% Imiquimod for Nodular and Superficial Basal Cell Carcinoma: 5-Year Results of the SINS Randomized Controlled Trial », *JIF*, p. Volume 137, Issue 3, Pages 614–61, mars-2017.
- [114] Marieke H. Roozeboom, « Three-Year Follow-Up Results of Photodynamic Therapy vs. Imiquimod vs. Fluorouracil for Treatment of Superficial Basal Cell Carcinoma: A Single-Blind, Noninferiority, Randomized Controlled Trial - », *Journal of Investigative Dermatology*, p. Volume 136, Issue 8, Pages 1568–1574, août-2016.
- [115] Korman N , Moy R , Ling M , Matheson R , Smith S , McKane S , Lee JH, « Dosing with 5% imiquimod cream 3 times per week for the treatment of actinic keratosis: results of two phase 3, randomized, double-blind, parallel-... », *JAMA Dermatology*, p. 141(4):467-473., 2005.
- [116] « A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to assess 5% imiquimod cream for the treatment of multiple actinic keratoses. - PubMed - NCBI », *JAMA Dermatology*, p. 138(11):1498-502., 2002.
- [117] M. H. E. Jansen *et al.*, « Randomized Trial of Four Treatment Approaches for Actinic Keratosis », *N. Engl. J. Med.*, vol. 380, n° 10, p. 935-946, mars 2019.
- [118] M. V. Barrera et E. Herrera, « Topical Chemotherapy for Actinic Keratosis and Nonmelanoma Skin Cancer: Current Options and Future Perspectives », *Actas Dermo-Sifiliográficas Engl. Ed.*, vol. 98, n° 8, p. 556-562, janv. 2007.
- [119] Nora Woltsche, « [Eruptive epidermoid cysts after imiquimod treatment of recurrent basal cell carcinoma : A case report]. - PubMed - NCBI », 29-janv-2019. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/passerelle.univ-rennes1.fr/pubmed/30694354>.

- [120] « Monographie d'Aldara ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php#.
- [121] *EFUDIX 5 % crème - VIDAL eVIDAL*. 2019.
- [122] A. R. Schmitt et J. S. Bordeaux, « Solar keratoses: Photodynamic therapy, cryotherapy, 5-fluorouracil, imiquimod, diclofenac, or what? Facts and controverses », *Clin. Dermatol.*, vol. 31, n° 6, p. 712-717, nov. 2013.
- [123] « Efudex - FDA prescribing information, side effects and uses », *Drugs.com*, 2017. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.drugs.com/pro/efudex.html>.
- [124] *VIDAL - Fluorouracil*. 2014.
- [125] J.-Y. Blay, *Les cibles membranaires de la cellule tumorale - 1ere partie*. John Libbey Eurotext, 2010.
- [126] « Rôle du 5-Fluorouracile dans la modulation des réponses immunitaires anticancéreuses: Mécanismes moléculaires et identification de nouvelles cibles thérapeutiques », *ANR*, 2010. [En ligne]. Disponible sur: [http://www.agence-nationale-recherche.fr/projet-anr/?tx_lwmsuivibilan_pi2\[CODE\]=ANR-10-PDOC-0014](http://www.agence-nationale-recherche.fr/projet-anr/?tx_lwmsuivibilan_pi2[CODE]=ANR-10-PDOC-0014).
- [127] HAS, « Avis de la commission de la transparence : Efudix ». 2015.
- [128] H. Bargman et J. Hochman, « Topical Treatment of Bowen's Disease with 5-Fluorouracil », *J. Cutan. Med. Surg.*, vol. 7, n° 2, p. 101-105, mars 2003.
- [129] « Basal Cell Carcinoma: An Evidence-Based Treatment Update | SpringerLink », p. Volume 15, Issue 3, pp 197–216, juill-2014.
- [130] « A pilot study to evaluate the treatment of basal cell carcinoma with 5-fluorouracil using phosphatidyl choline as a transepidermal carrier. - », *Dermatol Surg.*, p. 26 (4): 338-40., avr-2000.
- [131] T. Haque, K. M. Rahman, D. E. Thurston, J. Hadgraft, et M. E. Lane, « Topical therapies for skin cancer and actinic keratosis », *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 77, p. 279-289, sept. 2015.
- [132] A. Cavaliere, P. F. Alberti, et R. Vitali, « 5-Fluorouracil carcinogenesis in BALB/c mice », *Tumori*, vol. 76, n° 2, p. 179-181, avr. 1990.
- [133] *VIDAL, METVIXIA 168 mg/g crème*. 2018.
- [134] Galderma, « Fiche d'information sur la Photothérapie Dynamique en Dermatologie ». janv-2013.
- [135] Groupe laser de la Société française de Dermatologie, « Photothérapie dynamique à la lumière du jour ou "daylight" PDT des anglosaxons », 2017. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.grounelasersfd.com/public/groupe-laser-sfd-fiche.php?id=159&p=1&cat=0>.
- [136] « La photothérapie dynamique en dermatologie », *Nouv. Dermatol.*, p. 595-604, 2007.
- [137] E. Angell-Petersen *et al.*, « Porphyrin formation in actinic keratosis and basal cell carcinoma after topical application of methyl 5-aminolevulinate », *J. Invest. Dermatol.*, vol. 126, n° 2, p. 265-271, févr. 2006.
- [138] Netgen, « La photothérapie dynamique en dermatologie, un nouvel outil thérapeutique », *Revue Médicale Suisse*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-16/30362>. [Consulté le: 08-mars-2019].
- [139] S. Mordon *et al.*, « Can daylight-PDT be performed indoor? », *G. Ital. Dermatol. E Venereol. Organo Uff. Soc. Ital. Dermatol. E Sifilogr.*, vol. 153, n° 6, p. 811-816, déc. 2018.
- [140] A.-S. Vignion-Dewalle, G. Baert, E. Thecua, C. Vicentini, L. Mortier, et S. Mordon, « Photodynamic therapy for actinic keratosis: Is the European consensus protocol for daylight PDT superior to conventional protocol for Aktelite CL 128 PDT? », *J. Photochem. Photobiol. B*, vol. 174, p. 70-77, sept. 2017.
- [141] N. Basset-Seguin, « Revue Panoramique de la PDT Principe, photo-sensibilisateurs, sources de lumières et indications validées en dermatologie », *Ann. Dermatol. Vénérologie*, vol. 140, p. 223-228, nov. 2013.
- [142] HAS, « Avis de la commission de la transparence : Picato ». 2013.

- [143] L. R. Braathen *et al.*, « Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: An international consensus », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 56, n° 1, p. 125-143, janv. 2007.
- [144] H. A. Kurwa, S. A. Yong-Gee, P. T. Seed, A. C. Markey, et R. J. Barlow, « A randomized paired comparison of photodynamic therapy and topical 5-fluorouracil in the treatment of actinic keratoses », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 41, n° 3 Pt 1, p. 414-418, sept. 1999.
- [145] C. Morton *et al.*, « Intraindividual, right–left comparison of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study », *Br. J. Dermatol.*, vol. 155, n° 5, p. 1029-1036, 2006.
- [146] T. Salas-García, A. López-Gómez, M. Dorado-Fernández, et J. Ruiz-Martínez, « Daylight Photodynamic Therapy », *Actas Dermo-Sifiliográficas Engl. Ed.*, vol. 106, n° 8, p. 672-673, oct. 2015.
- [147] R. Safar, A. Alkhars, M. Tallegas, N. Korsaga-Some, et L. Machet, « Successful Treatment for Extensive Bowen's Disease using Daylight-mediated Photodynamic Therapy », *Acta Derm. Venereol.*, mars 2019.
- [148] R. M. Szeimies *et al.*, « A clinical study comparing methyl aminolevulinic acid photodynamic therapy and surgery in small superficial basal cell carcinoma (8-20 mm), with a 12-month follow-up », *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV*, vol. 22, n° 11, p. 1302-1311, nov. 2008.
- [149] M. H. Roozeboom *et al.*, « Fractionated 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy after partial debulking versus surgical excision for nodular basal cell carcinoma: a randomized controlled trial with at least 5-year follow-up », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 69, n° 2, p. 280-287, août 2013.
- [150] J. A. Loncaster et E. Allan, « Photodynamic therapy in the management of a patient with Gorlin syndrome (naevoid basal cell carcinoma syndrome) », *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, vol. 3, n° 2, p. 134-137, juin 2006.
- [151] I. U.–T. D. RESERVES, « Orphanet: Porphyrie ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=738.
- [152] David J. Newman, *Developing natural product drugs: Supply problems and how they have been overcome - ScienceDirect*, vol. Volume 162,. 2016.
- [153] Vidal, *PICATO 150 µg/g gel*. 2014.
- [154] Vidal, *PICATO 500 µg/g gel*. 2014.
- [155] LEO pharma, « Monographie du Picato », 2016. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.leo-pharma.ca/Home/Search.aspx?q=picato>. [Consulté le: 07-mars-2019].
- [156] Braun, Baran, Schrupf, Bühren, Bölke, Homey, Gerber PA, « Ingenol mebutate induces a tumor cell-directed inflammatory response and antimicrobial peptides thereby promoting rapid tumor destruction and wound healing », sept-2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/passerelle.univ-rennes1.fr/pubmed/30266096>. [Consulté le: 07-mars-2019].
- [157] « Development of squamous cell carcinoma on actinic keratosis after ingenol mebutate (Picato®) gel - ScienceDirect », mai-2016.
- [158] « Dosing | Picato® (ingenol mebutate) gel », 2017. [En ligne]. Disponible sur: <http://picato.com/about-picato>. [Consulté le: 06-mars-2019].
- [159] Mattia Carbotti, Rosa Coppola, Salvatore Zanframundo, Valeria Devirgiliis, and Vincenzo Panasiti, « Efficacy of Ingenol Mebutate in the Treatment of Actinic Keratoses: A Pre- and Posttreatment Dermoscopic Comparative Analysis. », sept. 2018.
- [160] F. Ricci *et al.*, « Real-life efficacy and safety of ingenol mebutate for the treatment of actinic keratosis of the face and scalp: A single arm retrospective study », *J. Dermatol. Treat.*, vol. 27, n° 6, p. 525-530, nov. 2016.

- [161] H. Norrlid *et al.*, « Patient-reported outcomes in topical field treatment of actinic keratosis in Swedish and Danish patients », *J. Dermatol. Treat.*, vol. 29, n° 1, p. 68-73, janv. 2018.
- [162] VIDAL, *SOLARAZE 3 % gel*. 2018.
- [163] HAS, « Avis de la commission de la transparence : Solaraze ». 2009.
- [164] H. Zhan et H. Zheng, « The role of topical cyclo-oxygenase-2 inhibitors in skin cancer: treatment and prevention », *Am. J. Clin. Dermatol.*, vol. 8, n° 4, p. 195-200, 2007.
- [165] I. Fariba, A. Ali, S. A. Hossein, S. Atefeh, et S. A. Atarzadeh Behbahan, « Efficacy of 3% diclofenac gel for the treatment of actinic keratoses: a randomized, double-blind, placebo controlled study », *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, vol. 72, n° 5, p. 346-349, oct. 2006.
- [166] Annexe 1 du Rapport Flajolet, « La prévention : définitions et comparaisons ». 05-mai-2001.
- [167] I. Direction générale de la santé, « Santé publique France - Risques solaires et cancers Les habitudes et connaissances des Français décryptées ». 18-juill-2018.
- [168] J. Laporte, « Sensibilisation des salariés du bâtiment et des travaux publics au risque solaire : pour une prévention efficace », *Wwwem-Premiumcomdatarevues1250327400670006828*, févr. 2008.
- [169] M.-C. Marguery, « Photoprotection (interne et externe) », *EMC Dermatol.*, nov. 2011.
- [170] I. Direction générale de la santé, « Risques solaires et cancers Les habitudes et connaissances des Français décryptées », juill. 2018.
- [171] Jean-Louis Peyron (Montpellier), « PHOTOPROTECTION VESTIMENTAIRE. », 2017. [En ligne]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/26735207-Photoprotection-vestimentaire-jean-louis-peyron-montpellier.html>.
- [172] AFNOR, « Norme européenne (NF EN 13758) : Propriétés de protection contre le rayonnement UV solaire destinées à l'habillement ». avr-2007.
- [173] S. L. Harrison, P. G. Buettner, et R. Maclennan, « The North Queensland "Sun-Safe Clothing" study: design and baseline results of a randomized trial to determine the effectiveness of sun-protective clothing in preventing melanocytic nevi », *Am. J. Epidemiol.*, vol. 161, n° 6, p. 536-545, mars 2005.
- [174] « Directive 76/768/CEE du Conseil, du 27 juillet 1976, concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux produits cosmétiques ». Journal officiel.
- [175] *Arrêté du 6 février 2001 fixant la liste des filtres ultraviolets que peuvent contenir les produits cosmétiques.* .
- [176] ANSM, « Rapport de synthèse élaboré par le groupe de réflexion de l'Afssaps sur les produits de protection solaire application », janv. 2006.
- [177] M. Schlumpf *et al.*, « Endocrine activity and developmental toxicity of cosmetic UV filters--an update », *Toxicology*, vol. 205, n° 1-2, p. 113-122, déc. 2004.
- [178] J. Tibbetts, « Bleached, But Not by the Sun: Sunscreen Linked to Coral Damage », *Environ. Health Perspect.*, vol. 116, n° 4, p. A173, avr. 2008.
- [179] ANSM, « Recommandations de bon usage des produits de protection solaire à l'attention des utilisateurs ». juill-2011.
- [180] B. L. Diffey, « Sun protection with clothing », *Br. J. Dermatol.*, vol. 144, n° 3, p. 449-450, 2001.
- [181] S. C. Thompson, D. Jolley, et R. Marks, « Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use », *N. Engl. J. Med.*, vol. 329, n° 16, p. 1147-1151, oct. 1993.
- [182] C. Ulrich *et al.*, « Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study », *Br. J. Dermatol.*, vol. 161 Suppl 3, p. 78-84, nov. 2009.
- [183] « Daylong - Protection solaire haute précision ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.daylong.fr/>.
- [184] Pierre Fabre, « Scientific handout Sunsimed Avrène ». .

- [185] « ANTHELIOS KA SPF 50+, Anthelios Ka de La Roche-Posay », *La Roche-Posay*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.laroche-posay.fr/site/pages/productPage.aspx?ProductId=9617>.
- [186] « AK SECURE DM PROTECT - SVR ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.labo-svr.com/fr/ak-secure-dm-protect>.
- [187] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Produit DAYLONG ACTINICA des laboratoires SPIRIG - Point d'information - », 05-oct-2019. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Produit-DAYLONG-ACTINICA-des-laboratoires-SPIRIG-Point-d-information>.
- [188] HAS, « ACTINICA : demande d'inscription au LPP », 03-mai-2016. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2634431/fr/actinica.
- [189] « AVENE SUNSIMED UVB-UVA émuls - VIDAL eVIDAL ». [En ligne]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/parapharmacie/avene_sunsimed_uv_b_uva_emuls-176013.html. [Consulté le: 18-mars-2019].
- [190] VIDAL, « ANTHELIOS KA SPF 50+ émuls soin hydratant quotidien », 19-mars-2019. [En ligne]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/parapharmacie/anthelios_ka_spf_50_emuls_so_in_hydratant_quoti_dien-135882.html.
- [191] VIDAL, « SVR AK SECURE DM PROTECT fluide », 19-mars-2019. [En ligne]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/parapharmacie/188637/svr_ak_secure_dm_protect_fluide/svr_ak_secure_dm_protect_fluide/.
- [192] A. Unique et Multiple communication, « Kératoses actiniques: Bien comprendre sa maladie et son traitement pour bien se soigner ». sept-2010.
- [193] D. Unique et Multiple communication, « Carcinomes baso-cellulaires : Bien comprendre sa maladie et son traitement pour bien se soigner ». janv-2013.
- [194] Assurance maladie, « Iatrogénie médicamenteuse - L'Assurance Maladie et les médecins traitants partent en campagne contre la iatrogénie médicamenteuse. », 05-juill-2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/la-iatrogenie-medicamenteuse/iatrogenie-medicamenteuse>. [Consulté le: 16-avr-2019].
- [195] K. MEDA et DER1306BEV, « Votre médecin vous a prescrit une crème dermatologique - les kératoses actiniques ». sept-2013.
- [196] Galderma, « Votre médecin vous a proposé un traitement par Photothérapie dynamique à la lumière du jour ». PDT68F.

Bien choisir son produit de protection solaire



Exposition extrême
(Glaciers, tropiques, ...)

Très Haute Protection
(SPF 50+)

Très Haute Protection
(SPF 50+)

Haute Protection
(SPF 30-50)

Moyenne Protection
(SPF 15-20-25)



Exposition importante
(Plages, activités extérieures longues, ...)

Très Haute Protection
(SPF 50+)

Haute Protection
(SPF 30-50)

Moyenne Protection
(SPF 15-20-25)

Faible Protection
(SPF 6-10)



Exposition modérée
(Vie au grand air)

Haute Protection
(SPF 30-50)

Moyenne Protection
(SPF 15-20-25)

Faible Protection
(SPF 6-10)

Faible Protection
(SPF 6-10)

Sujet extrêmement sensible au soleil
(phénotype I)

Sujet sensible au soleil
(phénotype II et III)

Sujet à peau intermédiaire
(phénotype IV)

Sujet à peau assez résistante
(phénotype V et VI)



Fiche d'information

Limiter l'exposition solaire : L'éducation solaire

Pourquoi ?

L'exposition solaire est un facteur de risque

- Du vieillissement accéléré de la peau
- Des carcinomes cutanés :
 - Carcinome basocellulaire : accumulation de **coups de soleil graves** et d'intenses expositions solaires durant l'enfance
 - Carcinomes épidermoïdes : accumulation de lésion cellulaires au cours des expositions solaires **tout au long de la vie**
- Des **mélanomes** : expositions intermittentes au soleil et forte exposition pendant l'enfance ayant conduit à des coups de soleils

Pour qui ?

Nourrissons et enfants



Adultes lors d'expositions de loisir ou quotidienne



Professionnels travaillant en extérieur



Quelque soit la nature de la peau

Suivre les conseils suivants



Ne pas exposer les enfants de moins de 24 mois directement au soleil.



Mettez-vous à l'abri du soleil le plus possible : **recherchez l'ombre**
Méfiez-vous des conditions climatiques qui masquent les sensations de chaleur (vent, nuages...).

Évitez de vous exposer **entre 12h et 16h** (heures d'été), ce qui en pratique, revient à ne pas s'exposer tant que la taille de son ombre portée sur le sol est inférieure à sa propre taille.

12h



16h



Portez des vêtements et des accessoires protecteurs
ex : vêtements spécifiques (marquage CE) , lunettes avec protection latérale protégeant des UVA et UVB, chapeau à bords suffisamment larges protégeant le visage, la nuque et les oreilles, protections vestimentaires adaptées aux activités sportives, ...



Ne prolongez pas le **temps d'exposition** sous prétexte d'avoir utilisé une protection solaire.



Hydratez-vous régulièrement pour éviter la déshydratation.

Les conseils pour bien utiliser son produit antisolaire



Le produit antisolaire n'est qu'un **complément** de l'éviction solaire et de la protection vestimentaire.

Utilisez un produit de protection solaire **adapté au phototype** et aux **conditions d'exposition** (Voir tableau au verso).

Ne prolongez pas le temps d'exposition sous prétexte d'avoir utilisé un produit de protection solaire.

Ne réduisez pas la quantité et la fréquence d'application du produit de protection solaire sous prétexte d'avoir utilisé un indice de protection solaire très élevé.

N'oubliez pas **certaines surfaces corporelles** lors de l'application du produit de protection solaire. (Exemples : les oreilles, les tempes, la nuque, le dos des mains et des pieds, l'arrière des genoux ...).

Pensez à utiliser un produit de protection solaire même en cas de faible couverture nuageuse car celle-ci ne fait pas nécessairement obstacle aux rayonnements UV.

Comment utiliser un produit solaire ?

- Appliquer le produit **avant l'exposition**, de manière uniforme sur toutes les surfaces du corps découvertes.
- Renouveler les applications **toutes les 2 heures** et/ou après s'être baigné, essuyé ou après avoir transpiré.
- Appliquer le produit en **quantité suffisante** d'environ 36 g (≈ 6 cuillères à café) pour un adulte de corpulence moyenne pour obtenir le niveau de protection indiqué.
- Une quantité appliquée insuffisante diminue nettement le niveau de protection vis-à-vis de l'exposition solaire.

Les carcinomes cutanés sont :

- Les cancers les plus fréquents de l'adulte et les cancers cutanés les fréquents (90%)
 - Fardeau économique et sanitaire croissant
 - Augmentent le risque d'avoir d'autres cancers cutanés
- ## Les carcinomes basocellulaires :
- Le plus fréquent des carcinomes cutanés
 - 10 millions de nouveaux cas par an dans le monde
 - Surviennent après l'âge de 50 ans mais en augmentation chez les moins de 40 ans

*selon l'OMS

Qu'est-ce qu'un carcinome basocellulaire ?

- Tumeur superficielle de la couche basale de l'épiderme
- Jamais sur les muqueuses
- Pas de précurseurs de la lésion
- Ne métastase pas
- Tumeur d'évolution lente

Pronostics

En fonction du risque de récurrence

Carcinome basocellulaire de bon pronostic

- Lésion localisée au niveau du tronc et des membres
- Forme superficielle primaire
- Forme nodulaire primaire > 2 cm sur le tronc et les membres et < 1 cm sur les autres parties du corps (hors visage)

Carcinome basocellulaire de mauvais pronostic

- Lésion localisée au niveau du visage et des orifices naturels
- Forme récidivante
- Forme sclérodermiforme
- Envahissement structures avoisinantes
- Forme > 1 cm sur le visage

Suivi après traitement

- Se faire examiner régulièrement par un dermatologue : 1 fois par an pendant 5 ans après le traitement et au mieux à vie
- Entre ces visites : être vigilant sur l'apparition de nouvelles lésions en examinant votre peau, particulièrement sur les zones photo exposées
- Education solaire pour diminuer l'exposition aux ultraviolets

Consultez dès l'apparition d'une lésion suspecte, en particulier une plaque ou une petite plaie qui ne disparaît pas spontanément en quelques jours !

Fiche d'information

Reconnaitre les carcinomes cutanés : Carcinomes basocellulaires

- **Reconnaitre**
- **Comprendre**
- **Faire traiter**
- **Pronostics**
- **Suivi après traitement**

Reconnaitre

Carcinome basocellulaire débutant

Lésion perlée, petite bosse ferme, translucide de couleur chair ou rougeâtre avec des petits vaisseaux apparents



Carcinome basocellulaire nodulaire

Lésion perlée, petite bosse ferme, translucide de couleur chair ou rougeâtre avec des petits vaisseaux apparents



Carcinome basocellulaire superficiel

Peau rouge, sèche et desquame



Carcinome basocellulaire sclérodermiforme

Aspect de cicatrice blanchâtre, mal limitée, brillante et infiltrant



Tous ces types peuvent avoir une :

Forme pigmentée

Dite tatouée, en raison de la présence de mélanine



Forme ulcérée

Persistante, évolution destructrice des structures musculaires et osseuses.



Comprendre

Les facteurs de risque de développer un carcinome basocellulaire sont

L'exposition solaire

- Facteur de risque le plus important : accumulation de coups de soleil graves et d'intenses expositions solaires durant l'enfance
- Le rayonnement ultraviolet provoque des transformations au niveau de l'ADN des cellules épithéliales + diminue l'efficacité du système immunitaire
- Les carcinomes basocellulaires se développent majoritairement sur les zones exposées au soleil : visage et cou (avec des zones plus touchées que d'autres), torse, bras et jambes



Autres :

- Phototypes clairs
- Utilisation de cabine de bronzage
- Immunosuppression
- Génétique (Syndrome de Gorlin, Xeroderma pigmentum)
- Traitements par des diurétiques thiazidiques

Faire traiter

Pourquoi ?

Le carcinome basocellulaire se **développe localement** et détruit le tissu cutané. Sur certaines localisations son évolution peut se faire en **profondeur** et entraîner une destruction des structures avoisinantes : muscle, os ...

Un carcinome basocellulaire non traité peut entraîner des **douleurs**, des **saignements**, des **infections**, des conséquences handicapantes sur le **plan esthétique** mais aussi **fonctionnel** (ex : atteinte du canal lacrymal)

Comment ?

- Excision chirurgicale avec des marges de sécurité
- Cryochirurgie
- Radiothérapie
- Curetage
- Chimiothérapies locales : Aldara®, Metvixia® associée à la technique de la photothérapie dynamique à la lumière rouge

Lequel ?

Le choix du traitement se fait par le **dermatologue** en fonction du pronostic du carcinome basocellulaire, des contre-indications à l'exérèse, du pronostic esthétique et fonctionnel, de l'état général et du choix du patient.

Les carcinomes cutanés sont :

- Les cancers les plus fréquents de l'adulte et les cancers cutanés les plus fréquents (90%)
- Fardeau sanitaire et économique croissant
- Augmentent le risque d'avoir d'autres cancers cutanés

Les carcinomes

épidermoïdes sont :

- 2.9 millions de nouveaux cas par an dans le monde
- Responsable de 17000 décès/an dans le monde
- Plus de la moitié des plus de 77 ans ont des kératoses actiniques
- La forme invasive survient après 60 ans, chez les hommes en particulier

*selon l'OMS

Qu'est-ce qu'un carcinome épidermoïde ?

- Tumeur superficielle de la couche épineuse de l'épiderme
- Précurseur cutané : la kératose actinique
- Métastases possibles
- Tumeur d'évolution rapide
- Peut se développer sur les muqueuses

Pronostics

En fonction du risque de récidive

Le pronostic dépend de la **nature de la lésion** :

- Bon pronostic pour les kératoses actiniques
- Carcinome épidermoïde : en fonction de la localisation et de ses caractéristiques (ulcéré, invasif ...)

Suivi après traitement

- Se faire examiner régulièrement par un dermatologue : 1 fois par an pendant 5 ans après le traitement et au mieux à vie
- Entre ces visites : être vigilant sur l'apparition de nouvelles lésions en examinant votre peau, particulièrement sur les zones photo exposées
- Education solaire pour diminuer l'exposition aux ultraviolets

Consultez dès l'apparition d'une lésion suspecte en particulier :

- Des taches jaunes/brunes surélevées et sèches facilement détectables au doigt,
- Une plaque rouge squameuse voir crouteuse avec ulcération centrale

Fiche d'information

Reconnaitre les carcinomes cutanés : Carcinomes épidermoïdes

- Reconnaitre
- Comprendre
- Faire traiter
- Pronostic
- Suivi après traitement

Reconnaitre

Notion de champs de cancérisation

Zone cutanée abimée porteuse avec des anomalies pré néoplasiques dues à l'exposition aux ultraviolets. Siège de kératoses actiniques et de lésions cutanées asymptomatiques pouvant se transformer par la suite



Lésion précancéreuse

La kératose actinique

Taches jaunes ou brunes, planes ou légèrement surélevées, qui s'épaississent en devenant **sèches, dures et rugueuses.**



Lésion unique ou lésions multiples plus ou moins confluentes

Carcinome intraépithélial

Maladie de Bowen

Plaque rouge plus ou moins pigmentées et squameuses ou crouteuse, toujours bien limité



Carcinome épidermoïde invasif

Lésion crouteuse, jaunâtre, dure avec ulcération centrale et/ou végétante ou bourgeonnante



Evolution de la lésion

Comprendre

Les facteurs de risques de développer un carcinome épidermoïde

L'exposition solaire

- **Facteur de risque le plus important :** accumulation de lésions cellulaires au cours des expositions solaires tout au long de la vie
- Le rayonnement ultraviolet provoque des transformations au niveau de l'ADN des cellules épithéliales + diminue l'efficacité du système immunitaire
- Les carcinomes épidermoïdes se développent majoritairement sur les zones exposées au soleil : visage et cou, crâne, torse et extrémités

Autres :

- Phototypes clairs
- Tabac
- Immunosuppression
- Génétique (Xeroderma pigmentum, épidermodysplasie verruciforme)
- Traitements par des diurétiques thiazidiques

Mais aussi une maladie professionnelle

- Carcinogènes chimiques : arsenic (présent dans la roche, les pesticides ...), le charbon, l'argile litée, le goudron, la suie et la paraffine
- Métiers à risque : **Raffineur, ramoneur, mineur, agriculteur, ...**

Faire traiter

Pourquoi ?

Les kératoses actiniques sont des lésions bénignes de bon pronostic avec une évolution rare mais **imprévisible**. Il est donc important de traiter toutes les lésions de kératoses actiniques pour ne pas prendre de risque.

Un carcinome épidermoïde invasif peut survenir d'emblée ou être le résultat d'une évolution de kératose actinique ou d'un carcinome intraépithélial. Toutes ces lésions sont à donc **prendre en charge le plus rapidement** pour limiter le risque de métastases.

Comment ?

Pour les kératoses actiniques et les carcinomes intraépithéliaux

- Cryochirurgie
- Chimiothérapies locales : Metvixia® associée à la technique de la photothérapie dynamique (à la lumière rouge ou à la lumière du jour), Picato®, Efudix®, Aldara®, Solaraze®
- Curetage, laser ...
- Chirurgie

Pour carcinome épidermoïde invasif

- Excision chirurgicale avec des marges de sécurité
- Radiothérapie
- Curetage ganglionnaire et chimiothérapie systémique si métastases

Lequel ?

Le choix du traitement se fait par le **dermatologue** en fonction du pronostic du carcinome épidermoïde, des contre-indications à l'exérèse, du pronostic esthétique et fonctionnel, de l'état général et du choix du patient.

Mon calendrier

Date de début de traitement :

Semaine	Lun	Mar	Mer	Jeu	Ven	Sam	Dim	Remarques (réactions, oublis, pauses...)
1								
2								
3								
4								
5								
6								

Fiche d'information et de conseil

Votre médecin vous a prescrit une crème dermatologique

Aldara® 5%

Pour obtenir le meilleur résultat possible à ce traitement, il est important de comprendre comment le traitement agit, de respecter les modalités d'application (rythme, temps de pause, durée de traitement, ...) et de suivre les conseils de votre médecin et pharmacien.

Pourquoi ?

Votre médecin vous a prescrit Aldara® pour la prise en charge de carcinomes cutanés correspondant à votre cas :

- Petits carcinomes basocellulaires superficiels (CBCs)
- Kératoses actiniques (KA) du visage ou du cuir chevelu

Comment agit Aldara® ?

Aldara® est une chimiothérapie locale. La crème induit localement une inflammation importante qui détruit les cellules anormales de la lésion.

Je ne tolère pas bien mon traitement ...

- Si vous jugez la réaction cutanée trop intense, n'hésitez pas à en parler avec votre pharmacien ou votre médecin.
- Le médecin peut préconiser une période de repos pour diminuer la réaction cutanée. La reprise du traitement dépend de l'atténuation de cette réaction.

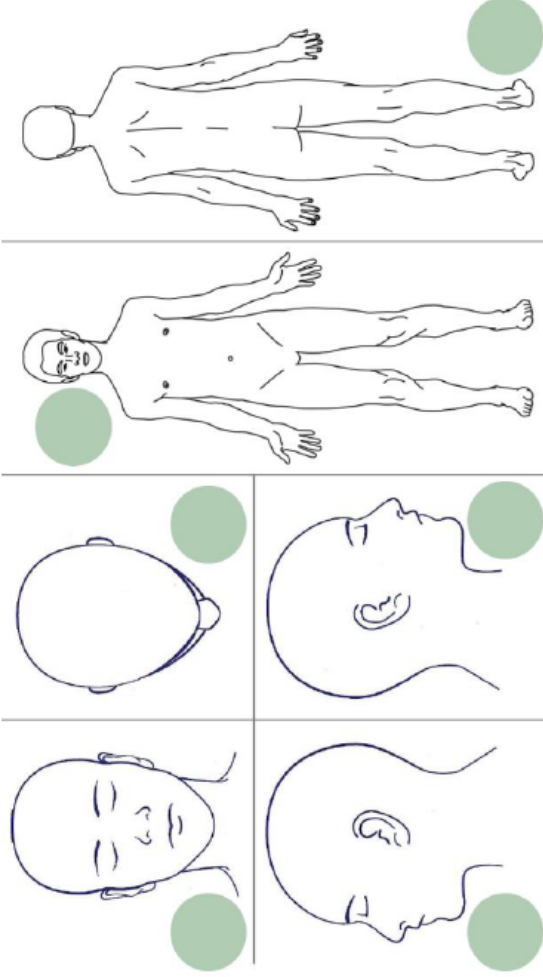
Evaluation du traitement

- Même si vous gérez vous-même le traitement, il est important de **respecter** les visites de **suivi ou de contrôle** recommandées par votre médecin.
- Après la guérison de ou des lésion(s), vous devrez consulter un dermatologue **une fois par an pendant 5 ans** minimum et au mieux à vie.
- Contrôlez votre peau régulièrement
- Il est important de **se protéger efficacement du soleil** en suivant les conseils de votre pharmacien ou médecin.

Où dois-je l'appliquer ?

1 sachet correspond à 25 cm² de surface traitée

Entourez l'emplacement et notez le nombre des lésions que vous devez traiter :



Le suivi de ou des lésion(s) est important pour évaluer l'efficacité du traitement et d'effectuer un suivi efficace en cas de récurrences.

Combien de temps dois-je l'appliquer ?

- Pour le traitement de kératose(s) actinique(s) : Appliquez la crème 3 fois par semaine pendant 4 semaines
- Pour le traitement de carcinome(s) basocellulaire(s) superficiel(s) : Appliquez la crème 5 fois par semaine pendant 6 semaines

1 boîte correspond à 4 semaines de traitement

Comment dois-je l'appliquer ?

1^{er} Avant toute application, je me lave les mains et la zone à traiter avec de l'eau et un savon doux, puis je sèche bien.

Le soir, avant de me coucher, j'applique une **couche mince** de crème

- Sur la ou les lésion(s), si le traitement concerne les KA
- Sur la ou les lésions + une marge de 1cm autour de la lésion si le traitement concerne les CBCs

Puis je masse légèrement pour faire pénétrer.

3^{ème} Je jette la crème restante et

Je me lave les mains à l'eau et au savon.

4^{ème} Au matin, je lave la zone traitée à l'eau et au savon

Puis je sèche délicatement

Soyez vigilant !

- Ne pas recouvrir la zone traitée après l'application.
- Laissez-en contact la crème environ 8 heures (entre 6 et 10 heures).
- Le sachet est à usage unique !
- Ne pas prendre de douche ni de bain dans cette durée.
- Limitez l'application aux lésions.
- En cas d'oubli : appliquez votre crème dès que vous vous en rendez compte et reprenez le rythme habituel sans rapprocher les applications. **MAIS ne pas appliquer le traitement plus d'une fois par jour !**

Le traitement est-il douloureux ?

Non, cependant dès les premières applications, une irritation de la peau apparaît souvent localement (**rougeur, inflammation, brûlures, squames, croutes...**). Cette réaction cutanée est normale et est variable en fonction des patients. Elle est attendue car elle traduit l'**efficacité du traitement** qui élimine les cellules anormales de la lésion. Vous pouvez aussi être sujet à une fatigue inhabituelle, à un état pseudo grippale (fièvre, courbatures, céphalées...), à une diminution de la faim ...

Mon calendrier

Date de début de traitement :

Semaine	Lun	Mar	Mer	Jeu	Ven	Sam	Dim	Remarques (réactions, oublis, pauses...)
1								
2								
3								
4								
5								
6								

Je ne tolère pas bien mon traitement ...

- Si vous jugez la réaction cutanée trop intense (ulcère, œdème important, infections...). N'hésitez pas à en parler avec votre pharmacien ou votre médecin.
- Le médecin peut préconiser d'arrêter la pose d'un pansement occlusif voir une période de repos pour diminuer la réaction cutanée. La reprise du traitement dépend de l'atténuation de cette réaction.
- Tout signe de surdosage (diarrhée sanglante, troubles hématologiques, urticaires) ... doit être signalé directement à votre médecin.

Evaluation du traitement

- Même si vous gérez vous-même le traitement, il est important de **respecter** les visites de **suivi ou de contrôle** recommandées par votre médecin.
- Après la guérison de ou des lésion(s), vous devrez consulter un dermatologue **une fois par an pendant 5 ans** minimum et au mieux à vie.
- Contrôlez votre peau régulièrement.
- Il est important de **se protéger efficacement du soleil** en suivant les conseils de votre pharmacien ou médecin.

Fiche d'information et de conseil

Votre médecin vous a prescrit une crème dermatologique

Efudix® 5%

Pour obtenir le meilleur résultat possible à ce traitement, il est important de comprendre comment le traitement agit, de respecter les modalités d'application (rythme, temps de pause, durée de traitement, ...) et de suivre les conseils de votre médecin et pharmacien.

Pourquoi ?

Votre médecin vous a prescrit Efudix® pour la prise en charge de carcinomes cutanés correspondant à votre cas :

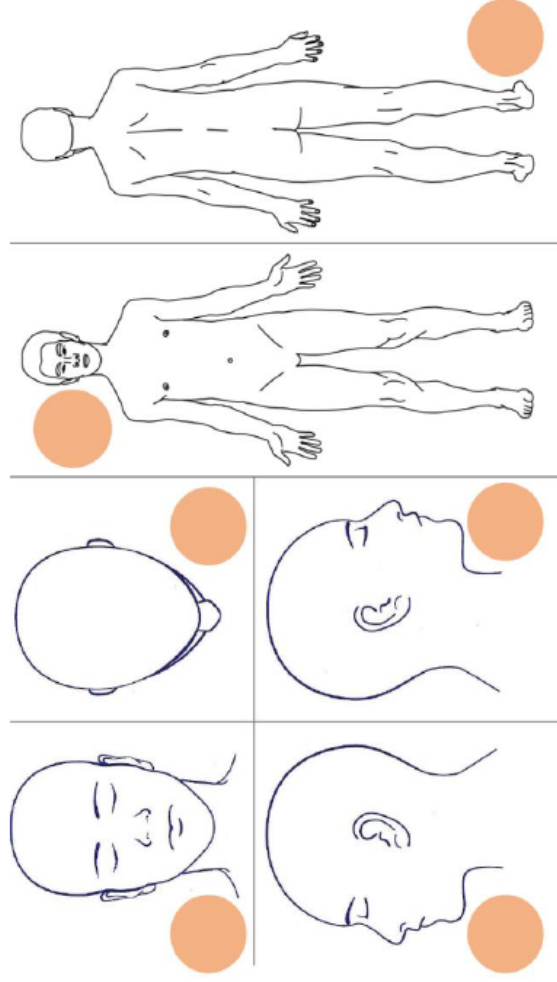
- **Kératoses actiniques (KA)**
- La maladie de Bowen (MB) : Carcinomes intraépithéliaux

Comment agit Efudix® ?

Efudix® est une **chimiothérapie locale antinéoplasique**. La crème détruit les cellules anormales de ou des lésion(s) par deux mécanismes. Efudix® inhibe leur activité cellulaire et leur prolifération et induit leur mort cellulaire par une inflammation locale.

Où dois-je l'appliquer ?

Entourez l'emplacement et notez le nombre des lésions que vous devez traiter :



Le suivi de ou des lésion(s) est important pour évaluer l'efficacité du traitement et d'effectuer un suivi efficace en cas de récurrences.

Combien de temps dois-je l'appliquer ?

- Rythme d'application : une application deux fois par jour
- Durée d'application : pendant 3 à 6 semaines selon les résultats cliniques observés par le médecin

La surface d'application maximale pour un cycle de traitement par Efudix® est de 500 cm² (environ 23cm x 23cm). Si la ou les surface(s) à traiter sont plus grandes le traitement doit être effectué en plusieurs cycles.

Comment dois-je l'appliquer ?

1^{er} Avant toute application, je me lave les mains et la zone à traiter avec de l'eau et un savon doux, puis je sèche bien.

2^{ème} J'applique une **couche mince** de crème sur la zone à traitée
Puis je masse légèrement pour faire pénétrer.

3^{ème} Je jette la crème restante et
Je me lave les mains à l'eau et au savon.

Soyez vigilant !

- Ne pas prendre de douche ni de bain après l'application
- Limitez l'application à la zone de lésion indiquée par votre médecin.
- En cas d'oubli : appliquez votre crème dès que vous vous en rendez compte et reprenez le rythme habituel **MAIS ne pas appliquer le traitement plus de deux fois par jour !**
- Nettoyez directement si la crème est appliquée par accident sur la peau saine, les muqueuses ou les yeux.
- **Crème photosensibilisante : ne pas exposer la zone traitée au soleil !**

Dans certains cas, l'application de la crème est associée à la pose d'un **pansement occlusif** pour augmenter la pénétration cutanée et l'effet inflammatoire. Ce pansement doit être renouvelé à chaque nouvelle pose.

Le traitement est-il douloureux ?

Non, cependant dès les premières applications, une irritation de la peau apparaît souvent localement (**rougeur, inflammation, brûlures, squames, croûtes...**). Cette réaction cutanée est normale et est variable en fonction des patients. Elle est attendue car elle traduit l'**efficacité du traitement** qui élimine les cellules anormales de la lésion. Si la réaction est très importante, la zone traitée peut devenir douloureuse. Vous pouvez aussi être sujet à une fatigue inhabituelle, à un état pseudo grippale (fièvre, courbatures, céphalées...) ...

Cas particulier de la PDT à la lumière du jour : « Daylight PDT »

Prise en charge des
kératoses actiniques

Le principe est le même, mais la lumière utilisée est fournie par le soleil.

Que faire avant la séance ? ↙ 8

Votre médecin vous a peut-être prescrit un produit local pour diminuer l'épaisseur de la ou des lésion(s). Appliquez cette crème tous les soirs pendant 7 jours. Ne pas en appliquer la veille de la séance.

Que faire le jour de la séance ?

Jour J

Votre médecin applique un protecteur solaire « chimique » SPF 50+ sur les zones susceptibles d'être exposées. Puis il gratte superficiellement les lésions. Il applique ensuite Metvixia®.

Vous êtes prêt à vous exposer à la lumière du jour !

- Exposez vous dans les 30 minutes suivant l'application de Metvixia®.
- Pendant 2 heures consécutives.
- Munissez vous de lunettes de soleil et préparez vous à passer 2 heures à l'extérieur (prévoir une bouteille d'eau, un pull ...). Vous pouvez profiter de ce moment pour vous balader ou jardiner.
- Evitez impérativement les activités qui risqueraient de vous faire transpirer et le contact du produit avec les yeux.

Conditions d'exposition

- De préférence en pleine lumière avec une température > 10°C
- Il est possible de s'exposer à l'ombre des arbres, par temps nuageux et sous une véranda (sans vitre teintée). En revanche, il faut éviter au maximum l'ombre d'un bâtiment ou d'un mur, d'un parasol épais.
- Ne pas faire la séance un jour de pluie

Que faire après la séance ?

Après les 2 heures d'exposition, couvrir immédiatement la zone traitée. Dès que vous pouvez, enlevez le surplus de crème et nettoyez au savon et à l'eau. Ne pas exposer la zone traitée pendant 48 heures après la séance.

Fiche d'information et de conseil

Votre médecin vous a prescrit
une crème dermatologique

Metvixia® 168mg/g

Technique de la photothérapie dynamique (PDT)

Pour obtenir le meilleur résultat possible à ce traitement, il est important de comprendre comment le traitement agit et de suivre les conseils de votre médecin et pharmacien.

Pourquoi ?

Votre médecin vous a prescrit Metvixia® pour la prise en charge de carcinomes cutanés correspondant à votre cas :

- Kératoses actiniques (KA) du visage ou du cuir chevelu
- Carcinomes intraépithéliaux : Maladie de Bowen (MB)
- Petits carcinomes basocellulaires superficiels (CBCs) du tronc, des membres et du cou

Quel est le principe de la PDT ?

Metvixia® est une crème absorbée sélectivement par les cellules anormales de la lésion et il les rend sensibles à la lumière. Sous l'effet de l'illumination à la lumière rouge émise par une lampe spécifique, Metvixia® devient active et détruit de manière ciblée les cellules anormales en entraînant leur oxydation.

Comment se déroule une séance de PDT ?



1 Préparation de la lésion

En début de séance, votre dermatologue gratte superficiellement la surface de(s) lésion(s) à l'aide d'une curette

2 Application de Metvixia®

Votre dermatologue applique la crème sur la ou les lésion(s)

3 Temps de pose de Metvixia®

Après l'application, votre dermatologue recouvre la zone traitée d'un pansement occlusif et opaque à la lumière qui doit rester en place 3 heures. Ce temps de pose permet l'absorption de Metvixia® par les cellules anormales.

Pendant ce temps, vous pouvez vous installer dans la salle d'attente, aller en promenade ...

4 Illumination

Après ces 3 heures, le dermatologue enlève l'excédent de crème. Chaque lésion est exposée à une lumière rouge émise. La durée d'exposition varie de 10 à 20 minutes selon la lampe utilisée.

- Durant l'illumination, vos yeux sont protégés par des lunettes totalement opaques protectrices.
- Vous ne devez pas bouger pendant l'illumination
- Le tube de Metvixia® se conserve au réfrigérateur et se périmé 28 jours après son ouverture.

La séance est-elle douloureuse ?

Généralement, les patients traités par PDT ne ressentent rien pendant la séance ou seulement des picotements ou des fourmillements et une sensation de chaleur. Certains patients peuvent parfois ressentir une douleur pendant l'illumination. Vous devez la signaler au médecin pour qu'il puisse vous soulager en refroidissant la zone douloureuse. La douleur peut entraîner une augmentation de la tension, des nausées et vomissements, une sensation de fatigue après la séance ...

Quels sont les conséquences de la PDT ?

Après la séance, une réaction cutanée apparaît sur la zone traitée. Cette réaction est normale et est variable en fonction des patients. Elle est attendue car elle traduit l'efficacité du traitement qui élimine les cellules anormales de la lésion. Elle se traduit par l'apparition localement d'une rougeur, d'une inflammation, d'un gonflement voir de cloques puis devient crouteuse. Cette réaction est maximale autour du 3^{ème} et 4^{ème} jour après la séance et la guérison dans les 15 jours environ après la séance. Dans de rares cas, des troubles de la pigmentation ou une rougeur peuvent persister plusieurs semaines.

Après le traitement ...

- Ne pas exposer la/les zones traitée(s) à la lumière du soleil pendant 48 heures après la séance pour éviter la réactivation de Metvixia®.
- Il est important de respecter les visites de suivi ou de contrôle recommandées par votre médecin.
- Après la guérison de la ou des lésion(s), vous devrez consulter un dermatologue une fois par an pendant 5 ans minimum et au mieux à vie. Entre ces visites, contrôlez votre peau régulièrement.
- Il est important de se protéger efficacement du soleil en suivant les conseils de votre pharmacien ou médecin.

Mon calendrier

	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Commentaires (oublis, réaction cutanée...)
Picato® 150µg/mg				
Picato® 500µg/mg				

Je ne tolère pas bien mon traitement ...

- Si vous jugez la réaction cutanée trop intense, n'hésitez pas à en parler avec votre pharmacien ou votre médecin.
- Le médecin peut préconiser une période de repos pour diminuer la réaction cutanée. La reprise du traitement dépend de l'atténuation de cette réaction.

Evaluation du traitement

- Même si vous gérez vous-même le traitement, il est important de respecter les visites de suivi ou de contrôle recommandées par votre médecin.
- Après la guérison de la ou des lésion(s), vous devrez consulter un dermatologue une fois par an pendant 5 ans minimum et au mieux à vie.
- Entre ces rendez-vous, contrôlez votre peau régulièrement sur la zone traitée et les autres zones photo exposées.
- Il est important de se protéger efficacement du soleil en suivant les conseils de votre pharmacien ou médecin.

Fiche d'information et de conseil

Votre médecin vous a prescrit une crème dermatologique

Picato®

Pour obtenir le meilleur résultat possible à ce traitement, il est important de comprendre comment le traitement agit, de respecter les modalités d'application (rythme, temps de pause, durée de traitement, ...) et de suivre les conseils de votre médecin et pharmacien.

Pourquoi ?

Votre médecin vous a prescrit Picato® pour la prise en charge de carcinomes cutanés correspondant à votre cas :

- Kératoses actiniques (KA)

Comment agit Picato® ?

Picato® est une chimiothérapie locale. La crème induit localement une toxicité sur les cellules tumorales de la lésion et induit une inflammation importante augmentant la destruction de ces cellules anormales.

Combien de temps dois-je l'appliquer ?

Picato® est disponible sous deux dosages. Chaque dosage doit être utilisé selon les modalités suivantes :

Picato® 150µg/g

Visage et cuir chevelu

Durée du traitement 3 jours consécutifs

Picato® 500µg/g

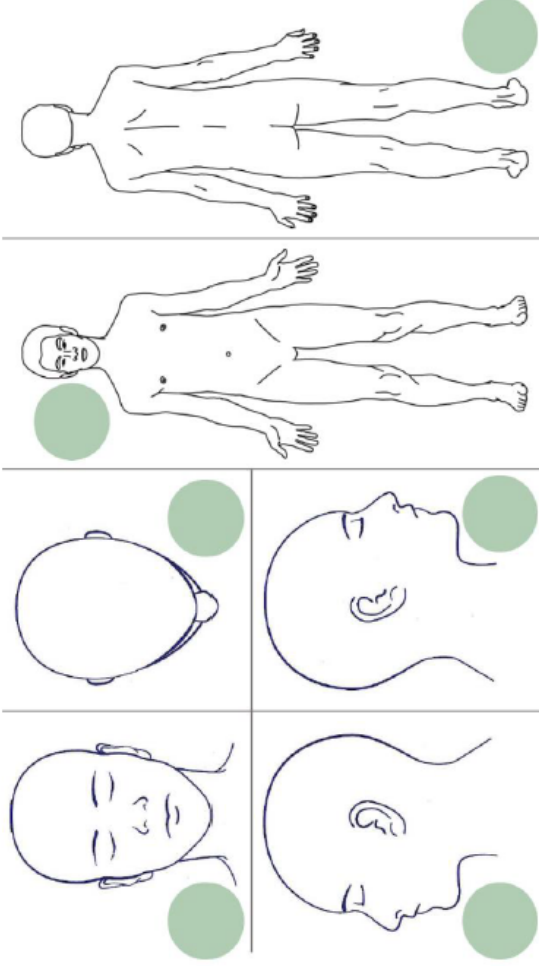
Tronc et extrémités

Durée du traitement 2 jours consécutifs

Si la ou les lésion(s) se trouve(nt) au niveau du cou alors le dosage choisi se fait en fonction de la localisation. Si plus de la moitié de la zone à traiter est présente dans la partie supérieure du cou, alors le patient utilise Picato® 150 µg/g. Au contraire si plus de la moitié de la zone à traiter est présente dans la partie inférieure du cou, alors le patient utilise Picato® 500 µg/g.

Où dois-je l'appliquer ?

Entourez l'emplacement et notez le nombre des lésions que vous devez traiter :



Tubes à conserver au réfrigérateur !

Comment dois-je l'appliquer ?

1^{er} Je prélève une dose suffisante de crème avec des doigts propres.

2^{ème} Je recouvre la zone à traiter en appliquant la crème en couche mince et uniformément sur la/les lésions

3^{ème} Je jette la crème restante et

Je la laisse sécher 15 minutes

4^{ème} Je nettoie la zone traitée avec un savon doux et de l'eau 6 heures après l'application

1 tube correspond à 25 cm² de zone traitée

Soyez vigilant !

- Ne pas recouvrir la zone traitée après l'application.
- Il est important que la zone traitée ne soit pas lavée pendant les 6 heures suivant l'application.
- Appliquez le bon dosage sur la bonne zone à traiter !
- Un tube correspond à 1 jour de traitement : il est à usage unique !
- Limitez l'application aux zones de lésions.
- Si vous oubliez la 2nde ou la 3^{ème} application dans les 3 jours suivant le premier tube, alors vous devez réaliser l'application immédiatement sans utiliser une dose de gel plus importante pour compenser l'oubli. Si ce délai est supérieur à 3 jours, vous ne devez pas réaliser la seconde ou troisième application et vous devez le signaler à votre médecin

Le traitement est-il douloureux ?

Dès la première application, une réaction cutanée apparaît : rougeur, inflammation, brûlures, squames, croutes... Cette réaction est normale et est variable en fonction des patients. Elle est attendue car elle traduit l'efficacité du traitement qui élimine les cellules anormales de la lésion. La réaction a une intensité maximale jusqu'à 1 semaine après la fin du traitement et se résorbe 4 semaines après environ. Si la réaction est intense, elle peut entraîner une douleur et des démangeaisons sur la zone traitée.

BURLLOT, Killiane. - Utilisation de topiques dans la prise en charge des carcinomes cutanées : rôles du pharmacien d'officine.

142 feuilles., 45 illustrations., 17 tableaux., 30 cm.- Thèse : Pharmacie ; Rennes 1; 2019 ; N° .

Résumé français : Les carcinomes cutanés sont les cancers cutanés les plus fréquents. Ils sont regroupés en deux grands types de cancer : les carcinomes basocellulaires et les carcinomes épidermoïdes. L'exposition solaire est le facteur de risque principal d'apparition de carcinomes cutanés, particulièrement pour les personnes à peaux claires. L'immunodépression est aussi un facteur de risque important. Une prise en charge adaptée est primordiale pour limiter le risque de récurrences avec la chirurgie comme *gold standard*, la cryochirurgie, la radiothérapie, le curetage, le laser CO₂ et les traitements médicamenteux. Cette thèse s'intéresse de plus près aux traitements topiques dans la prise en charge des carcinomes cutanés : Aldara®, Efudix®, Metvixia® associé à la photothérapie dynamique, Picato® et Solaraze®. Ces topiques entraînent tous une réaction locale cutanée primordiale pour l'efficacité du traitement. Hormis pour Metvixia®, le patient est acteur de son traitement, il est donc important qu'il comprenne les modalités d'application et ses conséquences grâce à l'éducation thérapeutique effectuée par le médecin et le pharmacien (Brochure 4,5,6,7). Le pharmacien a aussi rôle majeur dans la prévention de la iatrogénie médicamenteuse de ces topiques. Le pharmacien a aussi un rôle majeur dans la prévention de l'apparition de ces carcinomes, en rappelant au patient l'importance de l'éviction solaire (Brochure 1). Il a aussi un rôle dans le dépistage en orientant le patient chez le dermatologue pour une prise en charge précoce et en sensibilisant les patients à risque à la reconnaissance de ces lésions cutanées (Brochure 2, 3).

Rubrique de classement : DERMATOLOGIE

Mots-clés : Cancers cutanés, carcinomes cutanés, carcinomes basocellulaires, kératoses actiniques, maladie de Bowen, carcinomes épidermoïdes, exposition solaire, photo carcinogénèse, Aldara®, Efudix®, Picato®, Solaraze®, Metvixia®, photothérapie dynamique, éducation thérapeutique, iatrogénie médicamenteuse, éviction solaire.

Mots-clés anglais MeSH : Cutaneous cancer, cutaneous carcinomas, basal cell carcinomas, actinic keratosis, Bowen disease, squamous cell carcinoma, solar exposure, photocarcinogenesis, Aldara®, Efudix®, Picato®, Solaraze®, Metvixia®, dynamic phototherapy, therapeutic education, iatrogenic medication, solar eviction.

Président : Monsieur Renault Jacques

JURY :

Assesseurs : Monsieur Le Ferrec Eric [directeur de thèse]

Madame Ollivier Isabelle

Madame Loisel Anne-Sophie