

# Traitement des kératoses actiniques: l'embarras du choix

Dr<sup>s</sup> MICHAEL MÜHLSTÄDT<sup>a</sup>, EVANGELIA TZIKA<sup>a</sup> et Pr WOLF-HENNING BOEHNCKE<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2020; 16: 646-50

Les kératoses actiniques sont les lésions précancéreuses les plus fréquentes du phénotype caucasien, présentant un risque de transformation en carcinomes épidermoïdes cutanés. L'incidence de ces derniers peut être réduite par la prophylaxie, le dépistage et la prise en charge dermatologique précoce. Alors que les kératoses actiniques isolées peuvent être facilement traitées par la cryothérapie ou le curetage, les lésions multiples, survenant souvent sur la peau chroniquement endommagée par le soleil, exigent des stratégies thérapeutiques plus puissantes, telles que des médicaments topiques cytostatiques ou immunomodulateurs, ou la thérapie photodynamique (PDT). Cet article donne un aperçu pratique des manifestations cliniques, de la prévention et du traitement des kératoses actiniques, et souligne le rôle des médecins généralistes dans la gestion de cette pathologie importante.

## A plethora of choices: treating actinic keratoses

*Actinic keratoses are the most frequent precancerous lesions on Caucasian skin, often giving rise to squamous cell carcinomas. Appropriate prophylaxis, screening, and early intervention can substantially reduce the incidence of the latter. While isolated actinic keratoses can easily be treated by means of cryotherapy or curettage, multiple lesions often occurring on chronically sun-damaged skin demand more potent therapeutic strategies, such as topical cytostatic or immunomodulatory drugs, or photodynamic therapy. In this review, we give a practice-oriented overview on clinical manifestations, prevention, and treatment of actinic keratoses, and we emphasise the role of general practitioners in the management of this important pathology.*

## INTRODUCTION

La kératose actinique est la pathologie cutanée précancéreuse la plus fréquente du phototype clair (I-II). Avec une prévalence de plus de 30% chez les patients à peau claire de 50 ans ou plus, il s'agit du motif le plus fréquent de consultation dermatologique.<sup>1</sup> Sans traitement, les kératoses actiniques présentent un risque de transformation en carcinomes épidermoïdes cutanés (également appelés «carcinomes spinocellulaires»). Le taux de progression estimé vers un cancer de la peau est de l'ordre de 0,1 à 16% par lésion par année.<sup>2</sup>

Le facteur de risque principal est l'exposition chronique et cumulative aux UV, qu'il s'agisse d'une exposition professionnelle ou lors des loisirs. Les patients présentent en général des signes d'endommagement cutané, notamment des éphélides et des lentigos solaires (figure 1). Par conséquent, les kératoses actiniques sont situées sur les zones photoexposées et notamment sur le cuir chevelu (en cas d'alopecie androgénétique avancée), le front, le nez, l'hélix de l'oreille et le dos des mains. Les patients peuvent se présenter avec une ou plusieurs lésions, mais souvent des lésions multiples sont présentes sur toute une zone de la peau endommagée par le soleil. Cette dernière constellation est appelée «cancérisation en champ».

Une prévention primaire est possible. L'enfance et l'adolescence sont des périodes clés pour les efforts de prévention, qui devraient se concentrer sur la réduction globale de l'exposition au soleil (minimisant l'incidence des coups de soleil chez les enfants) et sur l'aide à apprendre les habitudes de photoprotection. L'utilisation adéquate des écrans solaires est également un élément protecteur ainsi que la protection vestimentaire et le port d'un chapeau et de lunettes.<sup>3</sup>

Les kératoses actiniques sont généralement classées cliniquement par l'échelle Olsen en «légères», «modérées» et «sévères».<sup>4</sup> Bien que cette nomenclature soit très suggestive d'un développement sur un continuum (figure 2) où les lésions débutantes se présentent sous forme de macules squameuses, mal délimitées, qui deviennent progressivement plus infiltrées, se transformant en papules ou même en plaques de couleur chair, rose, rougeâtre ou brun-rougeâtre, des études histologiques récentes ont montré que cela ne correspond pas à l'agressivité clinique de la lésion.<sup>5</sup>

	<b>FIG 1</b>	<b>Signes cliniques d'endommagement cutané</b>	
--	--------------	--	--

L'exposition chronique aux UV induit des changements cutanés comme des éphélides, des lentigos solaires et des télangiectasies.



<sup>a</sup> Service de dermatologie et vénéréologie, Département de médecine, HUG, 1211 Genève 14  
mmuh@hcuge.ch | evangelia.tzika@hcuge.ch  
wolf-henning.boehncke@hcuge.ch

# AMELUZ®

NANO-ÉMULSION

Dermatologica **Widmer**

## PDT AVEC LUMIÈRE DU JOUR<sup>1</sup>

Pour le traitement de la **kératose actinique**  
et de **cancérisation d'une zone<sup>1</sup>**

Référence: <sup>1</sup> Information professionnelle AMELUZ®, [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch).

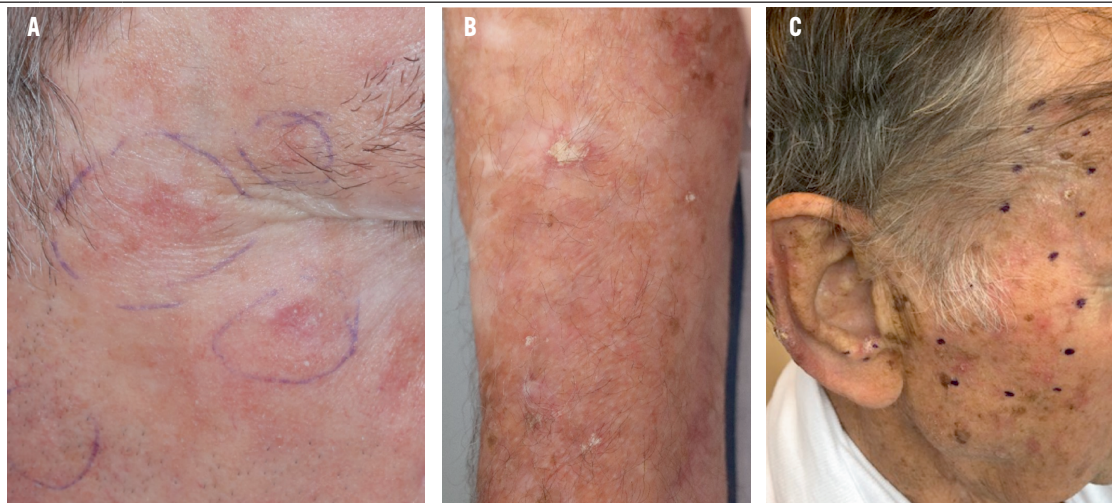
**Information professionnelle abrégée AMELUZ®:** C: 1 g de gel contient 78 mg d'acide aminolévulinique. I: Chez les adultes: traitement de la kératose actinique d'intensité légère à modérée du visage et du cuir chevelu (grade Olsen 1 à 2), de cancérisation d'une zone et du carcinome basocellulaire superficiel et/ou nodulaire chez les adultes, qui ne peut être traité par voie chirurgicale en raison d'une morbidité éventuelle due à la maladie et/ou d'un mauvais résultat cosmétique. P/E: Dans le cadre du traitement de la kératose actinique (KA), une séance de PDT avec lumière du jour ou lumière rouge doit être utilisée pour une seule ou plusieurs lésions ou pour des zones cancérisées entières. Deux séances de PDT avec lampe à lumière rouge espacées d'une semaine environ doivent être utilisées dans le cadre du traitement du carcinome basocellulaire (CBC). Les lésions de la KA, les zones (cancérisées) ou les CBC doivent être réévalués trois mois après le traitement. Il faut renouveler le traitement, s'ils ne sont pas totalement guéris. AMELUZ® est utilisé en application sur la peau. Ne doit être administré que sous la surveillance d'un médecin ou d'un/e infirmier/ère expérimenté/e en PDT. Pour la préparation du traitement, dégraisser les lésions, éliminer les squames et les croûtes et rendre rugueuses les surfaces en douceur, en veillant à ne pas les faire saigner. Pour la PDT à la lumière du jour, une protection solaire avec filtres chimiques (LSF  $\geq 30$ ) doit être appliquée 15 minutes avant la préparation au traitement. AMELUZ® doit couvrir les lésions et les zones concernées ainsi qu'une partie d'environ 5 mm tout autour de celles-ci, en formant un film avoisinant 1 mm d'épaisseur. PDT avec une lampe à lumière rouge (KA, zones cancérisées, CBC): Après 3 heures d'incubation, essuyer le gel restant et illuminer la totalité de la zone traitée par une source de lumière rouge (spectre étroit autour de 630 nm et avec une dose de lumière d'environ 37 J/cm<sup>2</sup> ou spectre de 570 à 670 nm avec une dose de lumière comprise entre 75 et 200 J/cm<sup>2</sup>). PDT à la lumière du jour (KA et zones cancérisées): les patients doivent aller à l'extérieur dans un délai de 30 minutes après l'application du gel et s'exposer à la lumière du jour pendant 2 heures consécutives. CI: Hypersensibilité au principe actif, aux porphyrines, à l'arachide ou au soja ou à l'un des excipients; porphyrie; photodermatoses connues. Précautions: Ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une allergie connue à l'arachide et au soja ou sur des lésions hémorragiques. Il faut veiller à ce qu'AMELUZ® n'entre pas en contact avec les yeux ou les muqueuses. L'utilisation concomitante de médicaments connus pour avoir un potentiel phototoxique ou photoallergique doit être évitée. Éviter toute exposition au soleil des lésions traitées pendant environ 48 heures. La PDT doit être immédiatement stoppée en cas d'observation d'une AGT. Aucune expérience chez les patients sous immunosuppresseurs, présentant des troubles de la coagulation héréditaires ou acquis, ayant une peau de type V ou VI ainsi que sur le traitement de la maladie de Bowen et des kératoses actiniques sévères ou des lésions pigmentées ou très infiltrées. Aucune expérience si la zone traitée est le siège de maladies de la peau ou si elle porte des tatouages. IA: Aucune étude, aucune connue. EI: Très fréquents au niveau du site d'application: érythème, douleurs, sensations de brûlures, prurit, œdème, formation de croûte, exfoliation, induration, paresthésie. Fréquents: céphalées; au niveau du site d'application: tension de la peau, vésicules, sécrétions, érosion, réaction, gêne, hyperalgésie, hémorragie, sensation de chaleur. Occasionnels: éruption pustuleuse, nervosité, dyesthésie, œdème palpébral, vision trouble, altération de la vue, maux de dos, frissons, sensation de chaleur, pyrexie, douleurs, fatigue, ulcère, échauffement; au niveau du site d'application: pustules, formation de vésicules, peau sèche, pétéchie, hyperkératose, changement de couleur, ulcère, enflure, inflammation, sécrétion des plaies. S: Conserver au réfrigérateur (2-8 °C). P: Tube de 2 g de gel. B. Mise à jour de l'information: Octobre 2018. La version exhaustive de l'information professionnelle est publiée sur [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch). Louis Widmer SA, Rietbachstrasse 5, 8952 Schlieren-Zürich.

Louis  
Widmer  
SWISS DERMATOLOGICA

FIG 2

## Aspect clinique des kératoses actiniques

Les lésions de grade I selon Olsen se présentent sous forme de macules érythémateuses mal définies (A), tandis que les lésions avancées (grade III) sont plus infiltrées (B). La présence de multiples lésions dans une seule région s'appelle « cancérisation en champ » (C).



De nombreuses thérapies sont disponibles pour traiter les kératoses actiniques. Tandis que certains traitements sont adaptés aux lésions uniques ou peu nombreuses, d'autres sont particulièrement utiles pour la prise en charge des lésions multiples, notamment développées dans un contexte de cancérisation en champ.

### MODALITÉS DE TRAITEMENT DES KÉRATOSES ACTINIQUES ISOLÉES

Le traitement le plus commun pour les kératoses actiniques solitaires est la cryothérapie par l'azote liquide. Il est simple sur le plan de la procédure, largement disponible chez les dermatologues mais aussi chez les généralistes, et constitue une approche rapide et efficace des lésions cliniquement apparentes. Il n'existe pas d'approche standardisée sur la fréquence, la durée, l'intensité ou la température de la cryothérapie. Cela produit une variété d'approches, spécifiques à chaque médecin, et conduit à des résultats divers. Une application en spray de  $2 \times 10$  secondes avec décongélation complète entre les deux applications semble être une méthode courante. Pendant l'application, les patients rapportent une douleur modérée qui peut devenir sévère dans certains cas. Dans les jours qui suivent la procédure, un rougeur, un œdème et des cloques sont souvent observés et semblent être indispensables pour un résultat réussi. En cas d'utilisation excessive ou sur la peau sensible, une hyper- ou hypopigmentation significative, des cicatrices et une perte de cheveux peuvent s'observer, comme avec toutes les engelures profondes.

Le curetage est une autre méthode rapide et efficace pour des lésions sporadiques. Ce traitement peut nécessiter une anesthésie locale et est plus efficace s'il est précédé par quelques jours d'application d'une pommade kératolytique (par exemple avec de l'urée et/ou de l'acide salicylique). Comme dans la cryothérapie, cicatrices et changements pigmentaires sont possibles. Une alternative technique au curetage est la destruction par laser ablatif (par exemple  $\text{CO}_2$ ).

### MODALITÉS DE TRAITEMENT POUR LA CANCÉRISATION EN CHAMP

Comme indiqué plus haut, la kératose actinique survient rarement comme un événement singulier. Les kératoses sont plutôt l'expression d'un dommage génétique sous-jacent d'une zone entière, avec des lésions précancéreuses visibles sporadiques. En tenant compte de cela, le traitement d'unités anatomiques entières est souvent nécessaire. Plusieurs thérapies « classiques » mais aussi des traitements innovants sont à disposition. Ils induisent tous une sorte de réponse inflammatoire à travers laquelle les cellules cancéreuses peuvent être attaquées et supprimées tout en n'agressant pas les tissus sains.

Le diclofénac sodique en gel à 3% dans un excipient d'acide hyaluronique est approuvé en Suisse pour le traitement des kératoses actiniques; il s'applique deux fois par jour pendant 60 à 90 jours. S'agissant d'un inhibiteur de la COX-2, il inhibe une voie pertinente de la cancérogenèse induite par les UV et présente des effets anti-inflammatoires, antiangiogéniques, antiprolifératifs et des mécanismes induisant l'apoptose.<sup>6,7</sup> Compte tenu de son effet doux, il semble être une bonne option pour les stades légers de kératoses actiniques.

L'application topique du cytotatique 5-fluorouracile (5-FU) est depuis longtemps la méthode de référence pour le traitement du terrain actinique. Le médicament interfère avec la synthèse de l'ADN et de l'ARN dans les cellules à division rapide, empêchant la prolifération et entraînant la mort cellulaire. Le 5-FU induit une inflammation locale qui peut être légèrement douloureuse. Utilisé en crème à 5% ou en formulation à 0,5% dans une combinaison fixe avec 10% d'acide salicylique, le 5-FU s'applique au moins une fois par jour pendant 3 à 4 semaines.

L'imiquimod induit une réponse inflammatoire par liaison au récepteur de type Toll 7 (TLR7), activant ainsi le système immunitaire, qui reconnaît ensuite les cellules cancéreuses. Le protocole standard consiste en une application topique de

la crème à 5% trois fois par semaine pendant 16 semaines. L'inflammation qui en résulte est essentielle pour l'efficacité du traitement et peut être parfois assez importante, entraînant des douleurs et des ulcérations cutanées. Une réactivation de maladies auto-immunes préexistantes a été rapportée. Malgré ces effets indésirables, l'imi-quimod est généralement bien toléré.

Le mébutate d'ingénol a été le dernier ajout à l'arsenal thérapeutique. Il semble avoir deux mécanismes d'action distincts et complémentaires: la nécrose rapide initiale des lésions traitées dans les heures qui suivent l'application, suivie d'une toxicité cellulaire spécifique médiée par les neutrophiles et dépendante des anticorps durant quelques jours.<sup>8</sup> Le gel de mébutate d'ingénol à 150 µg/g est appliqué une fois par jour pendant 3 jours consécutifs sur le visage ou le cuir chevelu, alors que la formulation à 500 µg/g s'administre une fois par jour pendant 2 jours consécutifs sur le tronc ou les extrémités. Typiquement, le mébutate d'ingénol induit des réactions inflammatoires locales de la peau dans la première semaine suivant le traitement, qui s'estompent lentement et disparaissent en deux semaines. La commercialisation du médicament par l'Union européenne a été suspendue en janvier 2020 après des rapports faisant état d'une possible induction de carcinomes dans des zones précédemment traitées.<sup>9</sup>

Une modalité qui est devenue de plus en plus intéressante dans le traitement en champ des kératoses actiniques est la thérapie photodynamique (PDT). Elle combine l'application topique d'un agent photosensibilisant suivie d'une irradiation de lumière visible. Le photosensibilisateur, généralement l'acide 5-aminolévulinique ou son ester méthylique, est préférentiellement absorbé par les kératinocytes cancéreux et est ensuite transformé en protoporphyrine IX, une molécule instable. Son exposition à la lumière visible conduit à l'induction d'espèces réactives d'oxygène, à savoir le singulet d'oxygène, tuant par la suite la cellule. Comme les cellules tumorales, qui sont métaboliquement plus actives, ont absorbé plus de photosensibilisateur, cette thérapie entraîne une destruction relativement sélective des cellules cancéreuses. Lorsque la protoporphyrine IX n'est pas seulement limitée à l'intérieur de la cellule, mais qu'elle diffuse dans l'espace intercellulaire, elle peut activer directement les terminaisons de nerfs libres et induire une douleur intense. Cela a été un effet limitant et malheureusement célèbre des premiers protocoles de traitement dits «classiques» (application de 5-ALA ou MET-ALA, puis attente de 3 heures sous occlusion à l'épreuve de la lumière, puis activation par la lumière rouge ou bleue pendant environ 7 minutes). Les nouveaux protocoles pour ce que l'on appelle *daylight PDT* ou *indoor daylight PDT* ont tenu compte de cette problématique et ne sont plus douloureux. Ils sont recommandés pour traiter les kératoses actiniques.<sup>10</sup> L'efficacité de la PDT peut être augmentée et homogénéisée par prétraitement avec un laser fractionné ablatif.<sup>11</sup>

La radiothérapie peut être une option pour le traitement de grands champs chez les patients âgés; elle donne souvent d'excellents résultats cosmétiques.<sup>12</sup> Les protocoles standards recommandent six séances de traitement sur 3 semaines. Cependant, l'induction possible des tumeurs à un stade plus avancé doit être discutée.

Toutes ces stratégies thérapeutiques doivent être utilisées de façon répétitive et/ou sur de longues périodes de temps (semaines), et elles induisent presque inévitablement une inflammation (parfois douloureuse). L'observance des patients est donc un facteur décisif déterminant le succès du traitement. Une information adéquate des patients avant le traitement ainsi qu'une bonne relation entre le patient et le médecin traitant sont essentielles à cet égard.<sup>13</sup>

## GESTION DES KÉRATOSES ACTINIQUES CHEZ LES PATIENTS IMMUNODÉPRIMÉS

L'immunosuppression est un facteur de risque important pour le développement de kératoses actiniques et de cancers cutanés non mélanocytaires. Les sujets ayant bénéficié d'une transplantation d'organes sont de plus en plus nombreux. Les progrès effectués dans leur prise en charge ont accru la durée de survie après la greffe à plus de 20 ans.<sup>14</sup> On estime que jusqu'à 40% de ces patients développent des tumeurs pré-malignes dans les 5 premières années de l'immunosuppression.<sup>15</sup> Le risque accru de cancer cutané est lié à l'immunosuppression ainsi qu'aux propriétés spécifiques du médicament.<sup>16</sup> Ainsi, des contrôles cliniques étroits sont indiqués. Le groupe de travail du registre suisse du traitement de la kératose actinique (REAKT) recommande un dépistage complet annuel pour assurer un diagnostic précoce et un traitement rapide et agressif. Un traitement préventif de PDT peut être indiqué chez les patients à haut risque.

## CONSIDÉRATIONS PRATIQUES

À ce jour, la cryothérapie et le curetage demeurent les traitements les plus fréquemment utilisés pour les kératoses actiniques isolées. L'introduction du concept de «cancérisation en champ» conduit à une augmentation des «traitements en champ» par 5-FU, imiquimod, diclofénac, PDT ou radiothérapie (**tableau 1**). Leur principal avantage est en premier lieu le traitement non seulement des lésions visibles mais aussi des atteintes précliniques. Fait intéressant, une étude récente ayant comparé directement ces modalités a montré la supériorité du 5-FU sur les autres thérapies, qui en Suisse est également l'option thérapeutique la moins chère.<sup>17</sup> Ce résultat est étayé par une méta-analyse en réseau antérieure.<sup>18</sup>

Les lésions hyperkératosiques devraient être prétraitées pendant quelques jours avec un onguent kératolytique afin d'éviter la douleur pendant le curetage ou la pénétration insuffisante du médicament topique appliqué lors des traitements pharmacologiques, y compris la PDT. Ainsi, le «préconditionnement» des lésions cibles peut être nécessaire, par exemple par utilisation de produits kératolytiques tels que l'acide salicylique, ou par des mesures physiques telles que le curetage ou la création de pores à l'aide de lasers fractionnés ablatifs.

L'induction de réactions cutanées locales douloureuses peut affecter considérablement la compliance du patient ou même mener à l'arrêt du traitement. Il s'agit d'une question pertinente chez les patients bénéficiant d'un traitement par 5-FU ou imiquimod, car les protocoles respectifs prévoient l'application régulière du médicament sur de longues périodes de temps,

TABLEAU 1

## Résumé des traitements à disposition pour les kératoses actiniques

<sup>a</sup>Commercialisation suspendue en UE depuis janvier 2020.  
PDT : thérapie photodynamique ; 5-FU : 5-fluorouracile.

Kératose actinique isolée	Kératoses actiniques multiples (cancérisation en champ)
<b>Application unique</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Curetage</li> <li>• Cryothérapie (azote liquide)</li> <li>• Laser ablatif (par exemple CO<sub>2</sub>)</li> </ul>	<b>Application unique</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PDT</li> </ul>
	<b>Application pendant quelques jours</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mébutate d'ingénol<sup>a</sup></li> <li>• Radiothérapie</li> </ul>
	<b>Application pendant quelques semaines</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diclofénac sodique 5 % gel</li> <li>• 5-FU</li> <li>• Imiquimod</li> </ul>

Tout traitement est suivi par un temps de rétablissement d'environ 2 semaines.

ce qui induit une réaction inflammatoire (érythème, érosions, croûtes). Cette irritation semble moins prononcée en cas d'utilisation du diclofénac. Le traitement avec le mébutate d'ingénol entraîne une réaction aiguë au début, qui s'estompe sur 2 semaines.

Avec l'absence de douleur dans les protocoles de *daylight PDT*, cette modalité combine l'avantage d'une application pilotée par le médecin avec le résultat non cicatriciel d'un traitement topique.<sup>17,19</sup> Cependant, le patient doit être bien informé de la présence, pendant environ 2 semaines, de rougeurs inflammatoires et de squames et/ou de croûtes.

## CONCLUSION

La kératose actinique est la pathologie cutanée précancéreuse la plus fréquente dans la population de phototype clair (I-II), avec un potentiel d'évolution vers un carcinome épidermoïde cutané. La lumière UV étant le principal facteur de risque, les

différentes méthodes de protection solaire (comportementale, vêtements, crème solaire) sont un moyen efficace de prévention primaire. Les options thérapeutiques comprennent notamment la cryothérapie et le curetage pour les lésions sporadiques, ainsi que le 5-fluorouracile (5-FU), le diclofénac, l'imiquimod, le mébutate d'ingénol, la thérapie photodynamique (PDT), ou la radiothérapie pour traiter la cancérisation en champ. Les patients immunodéprimés, tels que ceux qui ont bénéficié d'une transplantation d'organe, nécessitent une surveillance particulièrement stricte, idéalement une fois par an, et peuvent bénéficier du traitement préventif par PDT.

Conflit d'intérêts: Michael Mühlstädt a reçu des bourses de voyage de la part de et/ou a participé à des *advisory boards* de LEO Pharma, Galderma et Louis Widmer. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- La kératose actinique est la pathologie cutanée précancéreuse la plus fréquente en Europe centrale
- Sans traitement, elle présente un potentiel d'évolution en carcinome épidermoïde cutané
- La lumière UV est le principal facteur de risque, entraînant la survenue de kératoses actiniques principalement sur les zones photoexposées, généralement en combinaison avec d'autres signes de dommages causés par une exposition chronique aux rayonnements UV
- Éviter l'exposition aux sources UV artificielles et limiter l'exposition à la lumière du soleil ainsi que l'utilisation d'écrans solaires sont des mesures efficaces pour la prévention primaire des kératoses actiniques
- Les non-dermatologues, à savoir les médecins généralistes, ont un rôle important à jouer dans la prise en charge des patients atteints de kératoses actiniques en traitant les lésions isolées par cryothérapie ou curetage et en référant les patients atteints d'une cancérisation en champ et les sujets immunosupprimés pour un suivi dermatologique

1 \*Flohil SC, van der Leest RJ, Dowlatshahi EA, et al. Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol* 2013;133:1971-8.  
2 Anwar J, Wrone DA, Kimyai-Asadi A, Alam M. The development of actinic keratosis into invasive squamous cell carcinoma: evidence and evolving classification schemes. *Clin Dermatol* 2004;22:189-96.  
3 Green A, Williams G, Neale R, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:723-9.  
4 Olsen EA, Abernethy ML, Kulp-Shorten C, et al. A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:738-43.  
5 Schmitz L, Kahl P, Majores M, et al. Actinic keratosis: correlation between clinical and histological classification systems. *J Eur Acad Dermatol Vene-*

*reol* 2016;30:1303-7.  
6 Rundhaug JE, Fischer SM. Cyclo-oxygenase-2 plays a critical role in UV-induced skin carcinogenesis. *Photochem Photobiol* 2008;84:322-9.  
7 Fecker LF, Stockfleth E, Nindl I, et al. The role of apoptosis in therapy and prophylaxis of epithelial tumours by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Br J Dermatol*. 2007;156(Suppl 3):25-33.  
8 Rosen RH, Gupta AK, Tying SK. Dual mechanism of action of ingenol mebutate gel for topical treatment of actinic keratoses: rapid lesion necrosis followed by lesion-specific immune response. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:486-93.  
9 LEO Pharma initiates voluntary withdrawal of marketing authorization and possible voluntary withdrawal of Picato® in the EU and EEA. Marketing of Picato® continues in US and elsewhere. LEO Pharma Press Release. Janvier 2020. Disponible sur : [www.leo-pharma.com/media-center/news/leo-pharma-initiates-voluntary-withdrawal-of-marketing-authorization](http://www.leo-pharma.com/media-center/news/leo-pharma-initiates-voluntary-withdrawal-of-marketing-authorization), consulté le 22/01/2020.

10 Gaide O, Hofbauer GFL, Hunger R, Mühlstädt M, Plaza T. Consensus on daylight photodynamic therapy (dl-PDT) in Switzerland. *Dermatologica Helvetica* 2015;27:34-7.  
11 \*Morton CA, Szeimies RM, Basset-Seguín N, et al. European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy 2019. Part 1: treatment delivery and established indications – actinic keratoses, Bowen's disease and basal cell carcinomas. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33:2225-38.  
12 Dinehart SM, Graham M, Maners A. Radiation therapy for widespread actinic keratoses. *J Clin Aesthet Dermatol* 2011;4:47-50.  
13 \*\*Hofbauer G, Anliker M, Boehncke WH, et al. Swiss clinical practice guidelines on field cancerization of the skin. *Swiss Med Wkly* 2014;144:w14026.  
14 Ulrich C, Christophers E, Sterry W, Meyer T, Stockfleth E. Skin diseases in organ transplant patients. *Hautarzt* 2002;53:524-33.  
15 Stockfleth E, Ulrich C, Meyer T, Christophers E. Epithelial malignancies in

organ transplant patients: clinical presentation and new methods of treatment. *Recent Results Cancer Res* 2002;160:251-8.  
16 Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med* 2012;367:329-39.  
17 \*Jansen MHE, Kessels JPHM, Nelemans PJ, et al. Randomized Trial of Four Treatment Approaches for Actinic Keratosis. *N Engl J Med* 2019;380:935-46.  
18 Gupta AK, Paquet M. Network meta-analysis of the outcome 'participant complete clearance' in nonimmunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: a follow-up on a Cochrane review. *Br J Dermatol* 2013;169:250-9.  
19 Mühlstädt M. Ingenol Mebutate vs. Daylight Photodynamic Therapy in a Kidney Transplant Recipient. *Dermatology* 2016;232(Suppl 1):20-3.

\* à lire  
\*\* à lire absolument