

Quand on a pris un coup de trop... oh soleil ! Soleil !

Michel Fleury et Claudette Bibeau



Vous voulez prescrire de l'imiquimod ou du 5-fluoro-uracile ? Lisez ce qui suit !

« Mieux vaut prévenir que guérir ! » Ce dicton s'applique bien aux kératoses actiniques, dont le soleil est le grand responsable. Un des premiers rôles du médecin de famille est donc d'insister sur la nécessité de se protéger du soleil. En effet, une fois installées, ces lésions sont difficiles à traiter. Même lorsqu'elles sont guéries, les risques de récurrences sont élevés. Les kératoses actiniques se manifestent par de petites macules rugueuses, érythémateuses et squameuses, parfois sensibles ou prurigineuses, sur les régions du corps qui ont été exposées au soleil. Elles représentent un véritable terrain miné et peuvent se transformer en carcinomes spinocellulaires¹ ! Les personnes aux cheveux blonds ou roux, aux yeux bleus et à la peau claire sont plus à risque, tout comme celles qui ont eu des coups de soleil en bas âge ou qui fréquentent les salons de bronzage². Que faire alors avec les bébé-boumeurs qui se sont fait rôtir au soleil, les travailleurs agricoles ou de la construction, les golfeurs, les adeptes de salons de bronzage, bref avec tous les patients porteurs de kératoses actiniques qui déferlent dans nos cabinets ? Observer ? Traiter ? Demander une consultation ?

La transformation en cancer est à craindre et imprévisible. L'approche recommandée actuellement est d'intervenir le plus tôt possible une fois le diagnostic posé et de traiter toutes les lésions^{3,4}. Bien sûr, si vous avez un doute ou si une validation est requise, le dermatologue vous sera d'une aide précieuse.



Quelques outils pour vous aider à prescrire

Le choix du traitement dépend de plusieurs facteurs : le nombre et la distribution des lésions, leurs caracté-

Le Dr Michel Fleury, médecin de famille, exerce au GMF-UMF Maizerets et M^{me} Claudette Bibeau, pharmacienne, exerce au CSSS de Beauce.

Tableau I

Traitements recommandés de la kératose actinique³

Type de kératose actinique	1 ^{re} intention	2 ^e intention
Lésions isolées, en petit nombre ou dispersées	Cryothérapie	Imiquimod, 5-fluoro-uracile, mébutate d'ingénol, chirurgie
Lésions multiples	Imiquimod, mébutate d'ingénol, 5-fluoro-uracile, thérapie photodynamique	Dermabrasion chimique, laser à CO ₂

ristiques et leur étendue, les contraintes du patient quant au lieu du traitement (cabinet du médecin, domicile ou CHSLD), sa tolérance aux effets indésirables (douleur, inflammation, hypopigmentation résiduelle, cicatrices), la durée du traitement, son coût et sa disponibilité, les habitudes du praticien, etc. (tableau I)³.

La cryothérapie

De par sa simplicité d'utilisation, sa rapidité d'action et son faible coût, le traitement de référence qui offre les meilleurs résultats pour des lésions uniques est la cryothérapie par l'azote liquide³⁻⁵. Ce traitement dépend de la personne donnant le traitement et nécessite des applications énergiques, parfois répétées. Habituellement, une seule application de 5 à 20 secondes suffit⁸.

Malheureusement, les omnipraticiens n'ont pas tous accès à cette technique. La prescription d'une crème sera alors plus pratique, surtout en présence de plusieurs lésions, regroupées ou non. Une revue de littérature propose un éventail de choix : le diclofénac à 3 % (non offert au Canada), le 5-fluoro-uracile ou 5-FU (Efudex) à 5 %, l'imiquimod à 3,75 % (Zyclara et Vyloma) et à 5 % (Aldara), le mébutate d'ingénol à 0,015 % et à 0,05 % (Picato), la thérapie photodynamique, le laser et autres (tableau II)³.

Tableau II**Taux de réponse aux traitements de la kératose actinique³**

Traitement	Réponse	Récidive à 1 an
Cryothérapie (azote liquide)	75 % – 99 %	20 %
5-fluoro-uracile à 5 %	50 % – 70 %	55 %
Imiquimod à 5 % et à 3,75 %	45 % – 85 %	10 % (20 % après deux ans)
Mébutate d'ingénol à 0,015 % et à 0,05 %	45 % – 70 %	50 %*

*Données actuelles pour ce nouveau médicament.

Le 5-fluoro-uracile

Le 5-fluoro-uracile, un antimétabolite analogue des pyrimidines, détruit de façon sélective les cellules à division rapide en inhibant la synthèse de l'ADN et de l'ARN. L'effet sur les kératoses actiniques se traduit par une inflammation, une désintégration suivie d'une guérison complète qui peut prendre jusqu'à deux mois après l'arrêt du traitement. Bien que le coût soit acceptable, le principal inconvénient de ce médicament est l'intensité des effets indésirables (érythème et inflammation graves, sensation de brûlure, œdème) qui peut amener le patient à cesser le traitement. Il est donc essentiel de le mentionner avant de prescrire ce médicament. Certains médecins utilisent des corticostéroïdes topiques pendant le traitement (15 minutes après l'application du 5-fluoro-uracile) afin de diminuer la réponse inflammatoire ou à l'arrêt du traitement afin d'accélérer la guérison⁴. En plus d'avoir l'avantage de traiter des lésions à peine décelables, ce produit est efficace à 90 % (aucune récidive après un an) chez les patients ayant terminé le traitement et ne présentant aucune lésion hyperkératosique⁴. L'utilisation de concentrations plus faibles (1 % ou 2 %) et l'application univoitidienne plutôt que bivoitidienne sont associées à une absorption générale moindre et à une meilleure tolérabilité.

L'imiquimod

Même si le 5-fluoro-uracile a fréquemment été utilisé dans le passé, l'imiquimod, un immunomodulateur topique, s'avère l'une des meilleures armes de destruction massive de l'arsenal thérapeutique. Ses résultats sont actuellement les plus probants contre les kératoses actiniques multiples. Des études comparatives ont révélé que cette molécule avait une efficacité clinique et des résultats cosmétiques supérieurs à ceux de la cryothérapie ou du 5-fluoro-uracile⁶. L'imiquimod modifie

la réponse immunitaire en activant les lymphocytes T, qui ciblent et tuent les cellules cancéreuses. Ce produit est offert en deux concentrations : 3,75 % et 5 %. Une méta-analyse de cinq études à répartition aléatoire fait mention de la disparition complète des lésions chez la moitié des patients après un an⁴. Ce traitement permet aussi de déceler et de traiter d'autres lésions initialement non identifiées. La différence entre les deux concentrations réside principalement dans la fréquence et l'intensité des effets indésirables généraux et esthétiques. Bien que l'imiquimod coûte particulièrement cher, il offrirait, tout comme la thérapie photodynamique (*voir plus loin*) les meilleurs résultats cosmétiques⁶.

Le mébutate d'ingénol

Le mébutate d'ingénol semble prometteur. Le mécanisme d'action par lequel ce dernier induit la mort des cellules se produit en deux phases. Ce dérivé de la plante *Euphorbia Peplus* s'avère aussi efficace en matière de destruction lésionnelle et de récidive que les autres traitements existants déjà offerts sur le marché, mais ne nécessite qu'une application de courte durée pour obtenir les mêmes effets thérapeutiques³ et entraîne une disparition plus rapide des lésions cutanées. Ce produit a dernièrement reçu l'approbation de Santé Canada. Son apparition sur le marché canadien est trop récente pour que nous ayons suffisamment de recul pour en évaluer l'efficacité en pratique. Mentionnons aussi son coût particulièrement élevé. Le *tableau III*^{4,7} décrit la posologie des différents traitements de la kératose actinique.

La thérapie photodynamique est réservée aux dermatologues. L'article du D^r Jean-François Tremblay, publié dans *Le Médecin du Québec*, explique cette technique, ainsi que celles de la dermabrasion chimique et du laser qu'utilisent les spécialistes⁵.

**Les pièges à éviter**

- ⊗ En présence de lésions reconnues, attendre de voir l'évolution n'est pas une option valable.
- ⊗ Pour le 5-fluoro-uracile, la gravité de la réaction devra être évaluée adéquatement avant de décider de poursuivre le traitement ou d'y mettre fin.
- ⊗ Quant à l'imiquimod, des lésions infracliniques, invisibles à l'œil nu peuvent être décelées. Des rougeurs et des érosions plus importantes qu'avant l'instauration du traitement seront alors notées. Le piège est de cesser le traitement devant un tel tableau. Il faut alors rassurer notre patient et lui expliquer la raison de cette poussée inflammatoire.

Tableau III**Posologie des traitements de la kératose actinique^{4,7}**

Produit	Concentration	Posologie	Durée	Particularités
5-fluoro-uracile (Efudex)	5 %	2 f.p.j.	De deux à six semaines ⁷	<ul style="list-style-type: none"> La crème à 1 % ou à 2 % peut être appliquée sur le visage⁴ et une fois par jour
Imiquimod (Aldara)	5 %	2 f./sem	Pendant seize semaines	<ul style="list-style-type: none"> Ne pas utiliser chez les patients ayant reçu une greffe Un traitement de plus courte durée pourrait être efficace pour des lésions moins kératinisées Après huit heures, laver la région avec un savon doux⁷
		3 f./sem	Pendant quatre semaines, arrêt pendant quatre semaines et reprise pendant quatre semaines	
Imiquimod (Vyloma ou Zyclara)	3,75 %	1 f.p.j. au coucher	Pendant deux semaines, arrêt pendant deux semaines et reprise pendant deux semaines	
Mébutate d'ingénol (Picato)	0,015 %	1 f.p.j.	Visage et cuir chevelu : pendant trois jours consécutifs	<ul style="list-style-type: none"> Une ordonnance couvre une région de 25 cm² Doit être laissé sur la région pendant six heures Ne pas appliquer après le bain ni avant le coucher⁷
	0,05 %	1 f.p.j.	Tronc et membres : pendant deux jours consécutifs	



Je fais une réaction : est-elle liée à ma crème ?

Les réactions indésirables attendues et normales du 5-fluoro-uracile ont été décrites précédemment. On pourrait y ajouter la possibilité d'une douleur locale, de démangeaisons et d'une phototoxicité. Pour ce qui est des effets indésirables les plus fréquents de l'imiquimod, mentionnons : le prurit, l'érythème, l'induration, l'érosion, l'œdème, la desquamation, la sécheresse de la peau, la douleur, la sensation de brûlure, l'hypo- ou l'hyperpigmentation. Cependant, des effets généraux plus importants peuvent se produire chez certaines personnes sensibles. Ils sont souvent liés à la fréquence et à la durée d'application et ressemblent au syndrome pseudogrippal : asthénie, myalgies, fièvre, céphalées, nausées, adénopathies. L'absorption générale peut même être apparente sur certains tests de laboratoire (augmentation du nombre de globules blancs, diminution du nombre de globules rouges, hausse des taux sériques de cholestérol total). Lorsque ces effets indésirables surviennent, il faut cesser le traitement pendant quelques jours et le reprendre à une fréquence moindre.



Y a-t-il des interactions avec mes autres médicaments ?

Bien que l'imiquimod soit un substrat mineur des isoenzymes CYP1A2 et CYP3A4 du cytochrome P450, aucune interaction cliniquement significative n'a été signalée en application topique. Il en est de même du 5-fluoro-uracile topique.



Et le prix ?

Au moment de la rédaction de cet article, voici le prix courant sans les honoraires du pharmacien :

- imiquimod à 5 % : 24 sachets = 306,25 \$;
- imiquimod à 3,75 % : 28 sachets = 279,75 \$;
- 5-fluoro-uracile à 5 % : 40 g = 34,10 \$;
- mébutate d'ingénol à 0,015 % (3 tubes – 3 jours) ou à 0,05 % (2 tubes – 2 jours) = 453,19 \$ (couvre une région de 25 cm²).



Est-ce sur la liste ou pas ?

L'imiquimod (à 3,75 % et à 5 %) et le mébutate d'ingénol ne sont pas couverts par la RAMQ pour le traitement



Ce que vous devez retenir...

- ⊗ Les lésions liées aux kératoses actiniques doivent être considérées comme des carcinomes épidermoïdes cutanés au stade le plus précoce et doivent être traitées immédiatement³.
- ⊗ Le risque de transformation en cancer augmente avec le nombre de lésions et la durée de leur évolution.
- ⊗ Le traitement de référence qui offre les meilleurs résultats pour les lésions uniques est la cryothérapie par l'azote liquide³⁻⁵.
- ⊗ Le 5-fluoro-uracile, l'imiquimod et le mébutate d'ingénol sont des traitements réservés aux lésions multiples, regroupées ou non, qui entraînent des réactions locales souvent importantes.
- ⊗ L'imiquimod s'avère actuellement l'une des meilleures armes de destruction massive de l'arsenal thérapeutique.
- ⊗ Le mébutate d'ingénol, récemment offert sur le marché, se distingue par une courte durée du traitement, une récupération rapide et des résultats comparables.
- ⊗ Les dommages causés par le soleil sont cumulatifs. La protection est donc le mot d'ordre !

des kératoses actiniques. Le 5-fluoro-uracile à 5 %, quant à lui, est remboursé. 🦋

Le D^r Michel Fleury et M^{me} Claudette Bibeau n'ont signalé aucun intérêt conflictuel.

Bibliographie

1. Poulin Y, Hendricks R. La kératose actinique, une maladie de peau à ne pas négliger. Encart de Leo Pharma. *L'Actualité médicale* 2012.
2. Claveau J. *Cancers cutanés* Conférence clinique présentée le 19 novembre 2008 à Saint-Georges de Beauce.
3. Maire C, Mortier L. Kératoses actiniques. *Thérapeutique dermatologique, un manuel de référence en dermatologie*. Paris : Fondation René Touraine ; 2012. Site Internet : www.therapeutique-dermatologique.org (Date de consultation : mars 2013).
4. Jorizzo J. Treatment of actinic keratosis. *UpToDate* à jour le 20 février 2013. Site Internet : www.uptodate.com (Date de consultation : mars 2013).
5. Tremblay JF. Rajeunissement cutané 101 : comment s'y retrouver ? *Le Médecin du Québec* 2011 ; 46 (10) : 28-9.
6. Gupta AK, Paquet M, Villanueva E et coll. Interventions for actinic keratoses (Review). *The Cochrane collaboration*. Vol. 12 ; 2012. Site Internet : www.thecochranelibrary (Date de consultation : avril 2013).
7. RX Vigilance. 5-fluoro-uracile, imiquimod et mébutate d'ingénol. Repentigny : Vigilance Santé. Site Internet : www.vigilance.ca/fr/rx_vigilance/index.html (Date de consultation : mai 2013).
8. Ceilly R, Jorizzo J. Current issues in the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol* 2013 ; 68 (1 suppl. 1) : S31.

Avant de prescrire un médicament, consultez les renseignements thérapeutiques publiés par les fabricants pour connaître la posologie, les mises en garde, les contre-indications et les critères de sélection des patients.