



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La place de la crème d'imiquimod dans l'arsenal thérapeutique*

n° 22
sept. 2003

Avant que l'OCCETS ne décide d'évaluer une technologie de la santé, une évaluation préliminaire des écrits est effectuée. Les évaluations préliminaires reposent sur une recherche documentaire d'envergure limitée. Il ne s'agit pas d'examens systématiques poussés de la documentation. Elles sont présentées comme guide éclair d'information actuelle et importante sur les évaluations en la matière. Les lecteurs sont avertis que les évaluations préliminaires n'ont pas fait l'objet d'un examen critique par des pairs de l'extérieur.

Introduction

Au Canada, la crème d'imiquimod à 5 % est indiquée dans le traitement des verrues génitales et périanales externes et du condylome chez l'adulte¹. Par ailleurs, des essais cliniques et des exposés de cas publiés font état de nombreux emplois hors indication. Compte tenu du coût élevé du médicament (le prix de la boîte de 12 sachets de 250 mg est de 137 \$)² et de l'existence d'autres traitements pour la plupart des affections en regard desquelles il a été mis à l'épreuve, la demande croissante pourrait sembler injustifiée. Voilà un sujet de préoccupation, particulièrement pour les régimes d'assurance-médicaments provinciaux qui ont inscrit, sans restrictions, Aldara^{MC} dans leur liste de médicaments couverts.

Aux États-Unis, 3M, fabricant d'Aldara^{MC}, a présenté une autre demande d'autorisation de mise sur le marché du médicament dans le traitement de la kératose actinique (KA) et du carcinome basocellulaire superficiel (CBCs)^{3,4}. Au Canada, le fabricant a demandé en juillet 2003 à Santé Canada d'inclure la KA dans les indications approuvées du médicament. D'ailleurs, 3M devrait présenter également une demande d'autorisation d'emploi du médicament dans le CBCs⁵.

Questions de recherche

- Répertorier dans la documentation publiée tous les usages hors indication potentiels.
- Examiner les données probantes sur l'efficacité et les effets indésirables de l'imiquimod 5 % en crème utilisé en dermatologie.
- Déterminer la faisabilité d'entreprendre une évaluation de technologie de la santé (ETS) quant à l'emploi de la crème d'imiquimod 5 % dans les indications qui ont fait l'objet d'étude dans les essais cliniques contrôlés et randomisés (ECR).

Processus d'évaluation

La documentation publiée a été recensée par une recherche documentaire dans MEDLINE[®] par l'entremise de PubMed (de 1966 au 11 août 2003). Cette recherche n'a pas été limitée à une langue en particulier. Nous avons également consulté le cédérom The Cochrane Library (numéro 3, 2003).

La littérature grise provient de la consultation du site Web d'organismes de réglementation, d'organisations d'ETS et d'organisations connexes, et de registres d'essais cliniques. Google^{MC} et d'autres moteurs de recherche ont été mis à contribution pour repérer des renseignements dans Internet.



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La place de la crème d'imiquimod dans l'arsenal thérapeutique*

Le sommaire des résultats s'inspire en partie de l'évaluation de Denis Bélanger, effectuée pour le compte du Service d'information pharmacothérapeutique de l'Outaouais.

Sommaire des résultats

Les chercheurs ont étudié l'utilisation de la crème d'imiquimod dans diverses affections cutanées, dont la KA, le CBC, l'épithélioma spinocellulaire (ES), le molluscum contagiosum et les verrues autres que génitales (voir l'annexe 1). Disparates structurellement, les études vont de l'exposé de cas à l'essai clinique randomisé en double insu contrôlé par l'application de l'excipient. De plus, le rythme d'utilisation varie d'une application deux fois par jour à une application une fois par semaine. Malgré que le médicament semble prometteur dans certaines affections comme les tumeurs cutanées en l'absence de mélanome, seules quelques maladies ont été étudiées dans les ECR. L'intervention de comparaison ne comprend pas le traitement courant, elle se limite à l'emploi du placebo. L'issue à long terme, notamment l'éventualité d'une récurrence passé 24 semaines, est indéterminée à l'heure actuelle.

Kératose actinique : À ce sujet, on compte deux études inédites, randomisées, en double insu et contrôlées par l'utilisation de l'excipient (n=436), une étude publiée, randomisée, en double insu et contrôlée par l'application de l'excipient (n=36), où les participants ont été suivis pendant un an, et deux études ouvertes. Les résultats indiquent que le médicament amène à tout le moins une réduction statistiquement significative des lésions, leur disparition dans certains cas. Le fabricant a présenté une demande d'avis de conformité dans cette indication à Santé Canada.

Carcinome basocellulaire : Nous avons recensé deux études inédites, randomisées et contrôlées par l'application de l'excipient (n=724), une étude publiée, randomisée, en double insu et contrôlée par l'utilisation de l'excipient (n=128), trois études de phase II de détermination de la dose, une étude Cochrane sur le traitement du CBCs en général et de nombreux exposés et séries de cas. À ce chapitre, l'imiquimod semble plus efficace contre le CBCs que contre le CBC nodulaire, quoique nous ne disposions pas de résultats à longue échéance, les études n'ayant duré que 16 semaines au plus. 3M présentera une demande d'approbation supplémentaire concernant cette indication à Santé Canada.

Herpès : Un ECR révèle que l'imiquimod ne serait pas efficace dans la prévention de la récurrence de l'herpès génital.

Molluscum contagiosum : Aucun ECR n'a été mené à ce propos. Les résultats préliminaires d'études ouvertes sont encourageants.



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La place de la crème d'imiquimod dans l'arsenal thérapeutique*

Verrues autres que génitales : Trois études ouvertes et de nombreux exposés de cas démontrent que l'imiquimod réduit la taille des verrues, les élimine dans certains cas. La réussite thérapeutique tiendrait au site de l'infection.

Épithélioma spinocellulaire et maladie de Bowen : À ce sujet il n'existe qu'une seule étude ouverte de phase II comptant 16 patients, mais on dénombre de multiples exposés et séries de cas. Quoique les résultats préliminaires soient encourageants, il est trop tôt pour tirer une conclusion valide sur l'emploi de l'imiquimod dans le traitement de l'épithélioma spinocellulaire ou de la maladie de Bowen.

Néoplasme vulvaire in situ : Aucun ECR à ce propos n'a été repéré. Des comptes rendus préliminaires indiquent que les effets indésirables limiteraient la durée du traitement et, par là, l'efficacité.

Autres emplois hors indication : Beaucoup d'autres emplois hors indication sont mentionnés, et l'efficacité varie d'un usage à un autre.

Conclusion

Les ECR, axés sur le traitement de la KA et du CBCs, révèlent que le médicament est efficace comparativement au placebo. Par contre, aucun ECR ne compare la crème d'imiquimod au traitement habituel.

Compte tenu que ces indications sont à l'étude en prévision d'un avis de conformité, l'on propose que l'OCCETS produise un numéro des « Notes sur les technologies de la santé en émergence » sur l'emploi de la crème d'imiquimod à 5 % dans le traitement de ces deux affections. Le bulletin devrait aborder les sujets de l'innocuité, de la qualité des études, de l'évolution à long terme de l'état de santé des patients, de la possibilité de récurrence des lésions et de la place du médicament dans l'arsenal thérapeutique.

Références

1. *CPS: compendium of pharmaceuticals and specialties*. 38th ed. Ottawa: Canadian Pharmacists Association; 2003.
2. 3M Pharmaceuticals price list: July 2003. In: *PPS pharma publication*. Moncton (NB): Total Pricing Systems; 2003. p.21-6.
3. *3M submits supplemental new drug application to FDA for Aldara™ (Imiquimod) cream, 5% for the treatment of actinic keratosis* [press release]. St. Paul (MN): 3M; 2003 May 5. Available: <http://www.3m.com/us/healthcare/pharma/sNDA.jhtml> (accessed 2003 Jul 9).
4. *3M submits supplemental new drug application to FDA for Aldara™ (Imiquimod) cream, 5% for the treatment of superficial basal cell carcinoma* [press release]. St. Paul (MN): 3M; 2003 Jun 11. Available: <http://www.3m.com/us/healthcare/pharma/sNDA2.jhtml> (accessed 2003 Jul 9).



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La place de la crème d'imiquimod dans l'arsenal thérapeutique*

5. 3M Canada company submits new drug application to Health Canada for ^{PR}Aldara™ cream for the treatment of actinic keratosis first immune response modifier to seek indication to treat common precursor to skin cancer [press release]. London (ON): 3M; 2003 Jul. Available: http://www.3m.com/intl/ca/english/about_us/press_releases/pnews03_010.html (accessed 2003 Sep 10).
6. Stockfleth E, Meyer T, Benninghoff B, Salasche S, Papadopoulos L, Ulrich C, et al. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to assess 5% imiquimod cream for the treatment of multiple actinic keratoses. *Arch Dermatol* 2002;138(11):1498-502.
7. Salasche SJ, Levine N, Morrison L. Cycle therapy of actinic keratoses of the face and scalp with 5% topical imiquimod cream: an open-label trial. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(4):571-7.
8. Persaud AN, Shamelova E, Sherer D, Lou W, Singer G, Cervera C, et al. Clinical effect of imiquimod 5% cream in the treatment of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(4):553-6.
9. Bath FJ, Bong J, Perkins W, Williams HC. Interventions for basal cell carcinoma of the skin [Cochrane review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD003412.
10. Moyer P. AAD: Imiquimod (Aldara) safe and efficacious for basal cell carcinoma [serial online]. *Doctor's Guide* 2003. Available: <http://www.docguide.com/news/content.nsf/news/8525697700573E1885256CF5005C19BD?OpenDocument&id=84CED23A1DF969E985256C170048BD62&c=Dermatology%20Other&count=10> (accessed 2003 Jul 21).
11. Geisse JK, Rich P, Pandya A, Gross K, Andres K, Ginkel A, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(3):390-8.
12. Sterry W, Ruzicka T, Herrera E, Takwale A, Bichel J, Andres K, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial and nodular basal cell carcinoma: randomized studies comparing low-frequency dosing with and without occlusion. *Br J Dermatol* 2002;147(6):1227-36.
13. Shumack S, Robinson J, Kossard S, Golitz L, Greenway H, Schroeter A, et al. Efficacy of topical 5% imiquimod cream for the treatment of nodular basal cell carcinoma: comparison of dosing regimens. *Arch Dermatol* 2002;138(9):1165-71.
14. Marks R, Gebauer K, Shumack S, Amies M, Bryden J, Fox TL, et al. Imiquimod 5% cream in the treatment of superficial basal cell carcinoma: results of a multicenter 6-week dose-response trial. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(5):807-13.
15. Beutner KR, Geisse JK, Helman D, Fox TL, Ginkel A, Owens ML. Therapeutic response of basal cell carcinoma to the immune response modifier imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(6):1002-7.
16. Cowen E, Mercurio MG, Gaspari AA. An open case series of patients with basal cell carcinoma treated with topical 5% imiquimod cream. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(4 Suppl):S240-S248.
17. Drehs MM, Cook-Bolden F, Tanzi EL, Weinberg JM. Successful treatment of multiple superficial basal cell carcinomas with topical imiquimod: case report and review of the literature. *Dermatol Surg* 2002;28(5):427-9.
18. Chen TM, Rosen T, Orengo I. Treatment of a large superficial basal cell carcinoma with 5% imiquimod: a case report and review of the literature. *Dermatol Surg* 2002;28(4):344-6.
19. Oster-Schmidt C, Altmeyer P, Stücker M. Successful treatment of basal cell carcinoma on the face with imiquimod 5% cream [letter]. *Acta Derm Venereol* 2002;82(6):477.



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La place de la crème d'imiquimod dans l'arsenal thérapeutique*

20. Kagy MK, Amonette R. The use of imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinomas in a basal cell nevus syndrome patient. *Dermatol Surg* 2000;26(6):577-8.
21. Micali G, De Pasquale R, Caltabiano R, Impallomeni R, Lacarrubba F. Topical imiquimod treatment of superficial and nodular basal cell carcinomas in patients affected by basal cell nevus syndrome: a preliminary report. *J Dermatolog Treat* 2002;13(3):123-7.
22. Stockfleth E, Ulrich C, Hauschild A, Lischner S, Meyer T, Christophers E. Successful treatment of basal cell carcinomas in a nevoid basal cell carcinoma syndrome with topical 5% imiquimod. *Eur J Dermatol* 2002;12(6):569-72.
23. Wu JK, Siller G, Whitehead K. Treatment of Bowen's disease and basal cell carcinoma of the nose with imiquimod 5% cream. *Australas J Dermatol* 2003;44(2):123-5.
24. Schacker TW, Conant M, Thoming C, Stanczak T, Wang Z, Smith M, et al. Imiquimod 5-percent cream does not alter the natural history of recurrent herpes genitalis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(10):3243-8.
25. Barba AR, Kapoor S, Berman B. An open label safety study of topical imiquimod 5% cream in the treatment of molluscum contagiosum in children. *Dermatol Online J* 2001;7(1):20. Available: <http://dermatology.cdlib.org/DOJvol7num1/therapy/imiquimod/berman.html> (accessed 2003 Aug 13).
26. Liota E, Smith KJ, Buckley R, Menon P, Skelton H. Imiquimod therapy for molluscum contagiosum. *J Cutan Med Surg* 2000;4(2):76-82.
27. Hengge UR, Esser S, Schultewolter T, Behrendt C, Meyer T, Stockfleth E, et al. Self-administered topical 5% imiquimod for the treatment of common warts and molluscum contagiosum. *Br J Dermatol* 2000;143(5):1026-31.
28. Syed TA, Goswami J, Ahmadpour OA, Ahmad SA. Treatment of molluscum contagiosum in males with an analog of imiquimod 1% in cream: a placebo-controlled, double-blind study. *J Dermatol* 1998;25(5):309-13.
29. Skinner RB. Treatment of molluscum contagiosum with imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(4 Suppl):S221-S224.
30. Yazdani S, Stiehm ER. Topical imiquimod for molluscum contagiosum in T cell immunodeficiency [letter]. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(6):575-6.
31. Skinner RB, Ray S, Talanin NY. Treatment of molluscum contagiosum with topical 5% imiquimod cream [letter]. *Pediatr Dermatol* 2000;17(5):420.
32. Brown CW, O'Donoghue M, Moore J, Sharp M. Recalcitrant molluscum contagiosum in an HIV-afflicted male treated successfully with topical imiquimod. *Cutis* 2000;65(6):363-6.
33. Buckley R, Smith K. Topical imiquimod therapy for chronic giant molluscum contagiosum in a patient with advanced human immunodeficiency virus 1 disease. *Arch Dermatol* 1999;135(10):1167-9.
34. Strauss RM, Doyle EL, Mohsen AH, Green ST. Successful treatment of molluscum contagiosum with topical imiquimod in a severely immunocompromised HIV-positive patient. *Int J STD AIDS* 2001;12(4):264-6.
35. Grussendorf-Conen EI, Jacobs S, Rübber A, Dethlefsen U. Topical 5% imiquimod long-term treatment of cutaneous warts resistant to standard therapy modalities. *Dermatology* 2002;205(2):139-45.
36. Grussendorf-Conen EI, Jacobs S. Efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of recalcitrant warts in children. *Pediatr Dermatol* 2002;19(3):263-6.



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La place de la crème d'imiquimod dans l'arsenal thérapeutique*

37. Housman TS, Jorizzo JL. Anecdotal reports of 3 cases illustrating a spectrum of resistant common warts treated with cryotherapy followed by topical imiquimod and salicylic acid. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(4 Suppl):S217-S220.
38. Sparling JD, Checketts SR, Chapman MS. Imiquimod for plantar and periungual warts. *Cutis* 2001;68(6):397-9.
39. Khan Durani B, Jappe U. Successful treatment of facial plane warts with imiquimod. *Br J Dermatol* 2002;147(5):1018.
40. Schwab RA, Elston DM. Topical imiquimod for recalcitrant facial flat warts. *Cutis* 2000;65(3):160-2.
41. Hagman JH, Bianchi L, Marulli GC, Soda R, Chimenti S. Successful treatment of multiple filiform facial warts with imiquimod 5% cream in a patient infected by human immunodeficiency virus. *Clin Exp Dermatol* 2003;28(3):260-1.
42. Cutler K, Kagen MH, Don PC, McAleer P, Weinberg JM. Treatment of facial verrucae with topical imiquimod cream in a patient with human immunodeficiency virus. *Acta Derm Venereol* 2000;80(2):134-5.
43. Oster-Schmidt C. Imiquimod: a new possibility for treatment-resistant verrucae planae [letter]. *Arch Dermatol* 2001;137(5):666-7.
44. Weisshaar E, Gollnick H. Potentiating effect of imiquimod in the treatment of verrucae vulgares in immunocompromised patients [letter]. *Acta Derm Venereol* 2000;80(4):306-7.
45. Mackenzie-Wood A, Kossard S, de Launey J, Wilkinson B, Owens ML. Imiquimod 5% cream in the treatment of Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(3):462-70.
46. Smith KJ, Germain M, Skelton H. Squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) in renal transplant patients treated with 5% imiquimod and 5% 5-fluorouracil therapy. *Dermatol Surg* 2001;27(6):561-4.
47. Schroeder TL, Sengelmann RD. Squamous cell carcinoma in situ of the penis successfully treated with imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(4):545-8.
48. Orengo I, Rosen T, Guill CK. Treatment of squamous cell carcinoma in situ of the penis with 5% imiquimod cream: a case report. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(4 Suppl):S225-S228.
49. Cook-Bolden F, Weinberg JM. Topical imiquimod 5% cream in the treatment of Bowen's disease of the penis [letter]. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(1):146-7.
50. Thai KE, Sinclair RD. Treatment of Bowen's disease of the penis with imiquimod [letter]. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(3):470-1.
51. Laffitte E, Saurat JH. Maladie de Bowen unguéale récidivante : traitement par imiquimod topique (Aldara®) [Recurrent Bowen's disease of the nail: treatment by topical imiquimod (Aldara)]. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130(2 Pt 1):211-3.
52. Smith KJ, Germain M, Skelton H. Bowen's disease (squamous cell carcinoma in situ) in immunosuppressed patients treated with imiquimod 5% cream and a COX inhibitor, sulindac: potential applications for this combination of immunotherapy. *Dermatol Surg* 2001;27(2):143-6.
53. Pehoushek J, Smith KJ. Imiquimod and 5% fluorouracil therapy for anal and perianal squamous cell carcinoma in situ in an HIV-1-positive man. *Arch Dermatol* 2001;137(1):14-6.



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La place de la crème d'imiquimod dans l'arsenal thérapeutique*

54. Todd RW, Etherington IJ, Luesley DM. The effects of 5% imiquimod cream on high-grade vulval intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2002;85(1):67-70.
55. van Seters M, Fons G, van Beurden M. Imiquimod in the treatment of multifocal vulvar intraepithelial neoplasia 2/3. Results of a pilot study. *J Reprod Med* 2002;47(9):701-5.
56. Jayne CJ, Kaufman RH. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia 2/3 with imiquimod. *J Reprod Med* 2002;47(5):395-8.
57. Diaz-Arrastia C, Arany I, Robazetti SC, Dinh TV, Gatalica Z, Tyring SK, et al. Clinical and molecular responses in high-grade intraepithelial neoplasia treated with topical imiquimod 5%. *Clin Cancer Res* 2001;7(10):3031-3.
58. Diakomanolis E, Haidopoulos D, Stefanidis K. Treatment of high-grade vaginal intraepithelial neoplasia with imiquimod cream [letter]. *N Engl J Med* 2002;347(5):374.
59. Travis LB, Weinberg JM, Krumholz BA. Successful treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod 5% cream in a lung transplanted patient. *Acta Derm Venereol* 2002;82(6):475-6.
60. Davis G, Wentworth J, Richard J. Self-administered topical imiquimod treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. A report of four cases. *J Reprod Med* 2000;45(8):619-23.
61. Smith KJ, Germain M, Yeager J, Skelton H. Topical 5% imiquimod for the therapy of actinic cheilitis. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(4):497-501.
62. D'Ovidio R, Claudatus J, Di Prima T. Ineffectiveness of imiquimod therapy for Alopecia Totalis/Universalis [letter]. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16(4):416-7.
63. Redondo P, Lloret P. Topical imiquimod for Bowenoid papulosis in an HIV-positive woman. *Acta Derm Venereol* 2002;82(3):212-3.
64. Petrow W, Gerdson R, Uerlich M, Richter O, Bieber T. Successful topical immunotherapy of bowenoid papulosis with imiquimod [letter]. *Br J Dermatol* 2001;145(6):1022-3.
65. Zampogna JC, Flowers FP, Roth WI, Hassenein AM. Treatment of primary limited cutaneous extramammary Paget's disease with topical imiquimod monotherapy: two case reports. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(4 Suppl):S229-S235.
66. Suchin KR, Junkins-Hopkins JM, Rook AH. Treatment of stage IA cutaneous T-cell lymphoma with topical application of the immune response modifier imiquimod. *Arch Dermatol* 2002;138(9):1137-9.
67. Gerdson R, Wenzel J, Uerlich M, Bieber T, Petrow W. Successful treatment of chronic discoid lupus erythematosus of the scalp with imiquimod [letter]. *Dermatology* 2002;205(4):416-8.
68. Berman B, Kaufman J. Pilot study of the effect of postoperative imiquimod 5% cream on the recurrence rate of excised keloids. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(4 Suppl):S209-S211.
69. Kuwahara RT, Naylor MF, Skinner RB. Treatment of granuloma annulare with topical 5% imiquimod cream. *Pediatr Dermatol* 2003;20(1):90.
70. Kaspari M, Gutzmer R, Kiehl P, Dumke P, Kapp A, Brodersen JP. Imiquimod 5% cream in the treatment of human papillomavirus-16-positive erythroplasia of Queyrat. *Dermatology* 2002;205(1):67-9.
71. Martinez MI, Sanchez-Carpintero I, North PE, Mihm MC, Jr. Infantile hemangioma: clinical resolution with 5% imiquimod cream. *Arch Dermatol* 2002;138(7):881-4.



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La place de la crème d'imiquimod dans l'arsenal thérapeutique*

72. Arevalo I, Ward B, Miller R, Meng TC, Najjar E, Alvarez E, et al. Successful treatment of drug-resistant cutaneous leishmaniasis in humans by use of imiquimod, an immunomodulator. *Clin Infect Dis* 2001;33(11):1847-51.
73. Seeberger J, Daoud S, Pammer J. Transient effect of topical treatment of cutaneous leishmaniasis with imiquimod. *Int J Dermatol* 2003;42(7):576-9.
74. Ahmed I, Berth-Jones J. Imiquimod: a novel treatment for lentigo maligna. *Br J Dermatol* 2000;143(4):843-5.
75. Rinne D, Linhart C, Schöfer H. Lip papillomatosis in immunodeficiency: therapy with imiquimod [letter]. *Br J Dermatol* 2000;142(1):196-7.
76. Baumann LS, Halem ML. Lip silicone granulomatous foreign body reaction treated with aldera (imiquimod 5%). *Dermatol Surg* 2003;29(4):429-32.
77. Dendorfer M, Oppel T, Wollenberg A, Prinz JC. Topical treatment with imiquimod may induce regression of facial keratoacanthoma. *Eur J Dermatol* 2003;13(1):80-2.
78. Steinmann A, Funk JO, Schuler G, von den Driesch P. Topical imiquimod treatment of a cutaneous melanoma metastasis [letter]. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(3):555-6.
79. Ugurel S, Wagner A, Pföhler C, Tilgen W, Reinhold U. Topical imiquimod eradicates skin metastases of malignant melanoma but fails to prevent rapid lymphogenous metastatic spread [letter]. *Br J Dermatol* 2002;147(3):621-4.
80. Wolf IH, Smolle J, Binder B, Cerroni L, Richtig E, Kerl H. Topical imiquimod in the treatment of metastatic melanoma to skin. *Arch Dermatol* 2003;139(3):273-6.
81. Vereecken P, Mathieu A, Laporte M, Petein M, Velu T, Awada A, et al. Management of cutaneous locoregional recurrences of melanoma: a new therapeutic perspective with imiquimod. *Dermatology* 2003;206(3):279-80.
82. Bong AB, Bonnekoh B, Franke I, Schön MP, Ulrich J, Gollnick H. Imiquimod, a topical immune response modifier, in the treatment of cutaneous metastases of malignant melanoma. *Dermatology* 2002;205(2):135-8.
83. Agarwal S, Berth-Jones J. Porokeratosis of Mibelli: successful treatment with 5% imiquimod cream [letter]. *Br J Dermatol* 2002;146(2):338-9.
84. Stockfleth E, Röwert J, Arndt R, Christophers E, Meyer T. Detection of human papillomavirus and response to topical 5% imiquimod in a case of stucco keratosis. *Br J Dermatol* 2000;143(4):846-50.



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La place de la crème d'imiquimod dans l'arsenal thérapeutique*

ANNEXE 1

Kératose actinique : La KA est une tumeur cutanée induite par l'exposition solaire. Cette tumeur peut se transformer éventuellement en cancer de la peau.

Un communiqué américain diffusé dans le site Web de 3M précise que la demande d'approbation de cette indication est fondée sur les résultats de deux essais cliniques randomisés, en double insu et contrôlés par placebo comptant 436 personnes souffrant de KA. Aldara^{MC} ou le placebo ont été appliqués deux fois par semaine pendant 16 semaines. À l'évaluation effectuée huit semaines suivant la fin du traitement, 50 % des patients du groupe de l'intervention active bénéficiaient d'une réduction minimale de 83 % du nombre de lésions initiales. La disparition complète des lésions a été observée chez respectivement 45 % et 3 % des participants des groupes sous Aldara^{MC} et sous placebo³.

Stockfleth et ses collègues ont mené une étude randomisée, en double insu et contrôlée par l'excipient sur l'utilisation de la crème d'imiquimod dans le traitement de la KA multiple. La crème d'imiquimod à 5 % a été appliquée trois fois par semaine pendant 12 semaines. Les résultats ont été analysés conformément au protocole (n=36). Les auteurs font état d'une guérison clinique complète en vertu de l'examen histopathologique chez 84 % (21/25) des personnes du groupe de l'intervention active. Dans le groupe soumis à l'application de l'excipient, ni la taille, ni le nombre des lésions n'ont changé durant l'étude. Un an plus tard, deux patients ont présenté une récurrence. Aucun effet systémique n'a été rapporté, mais toutes les personnes traitées par l'imiquimod ont manifesté une réaction cutanée, et 52 % d'entre elles ont dû cesser temporairement le traitement ou réduire la fréquence d'application durant l'étude⁶.

Dans l'essai clinique ouvert de Salasche et ses collaborateurs, les participants atteints de KA au visage ou au cuir chevelu ont été traités par la crème d'imiquimod à 5 % en application une fois par jour, trois fois par semaine, pendant quatre semaines, et ont interrompu le traitement pendant les quatre semaines suivantes. L'étude a été conçue de telle sorte que le traitement se poursuivait jusqu'à l'élimination de la KA dans la région traitée ou après trois cures. Dans l'ensemble, 25 patients ont été recrutés et 33 régions cutanées ont été traitées par le médicament. L'analyse suivant le principe de vouloir traiter démontre que 82 % des sites sont complètement guéris, et que cette guérison est survenue à la première ou à la deuxième cure⁷.

De leur côté, Persaud et ses collègues ont publié le compte rendu d'une étude de petite envergure contrôlée par l'utilisation de l'excipient sur la crème d'imiquimod dans le traitement de la KA. Dans le cadre de cette étude, 22 patients présentant des lésions au



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La place de la crème d'imiquimod dans l'arsenal thérapeutique*

de 76 %, de 43 % et de 50 % dans les groupes de l'application trois fois par semaine, de l'application deux fois par semaine, de l'occlusion et de l'absence d'occlusion ($p=0,004$ entre trois fois par semaine et deux fois en présence d'occlusion seulement). Chez les patients atteints d'un CBC nodulaire, le taux de réponse complète est respectivement de 65 %, de 50 %, de 50 % et de 57 % dans les groupes de l'application trois fois par semaine, de l'application deux fois par semaine, avec occlusion et sans occlusion [$p=ps$ (pas significatif) entre les groupes]¹².

Shumak et ses collaborateurs rendent compte de deux études de phase II, l'une de six semaines ($n=99$), l'autre de 12 semaines ($n=92$). Les études ont été conçues pour déterminer la dose optimale de l'imiquimod en crème dans le traitement du CBC nodulaire primaire. Les auteurs en arrivent à la conclusion que l'application une fois par jour produit le taux le plus élevé de guérison histologique¹³.

Marks et ses collègues ont publié le compte rendu d'un essai clinique de phase II d'une durée de six semaines, destiné à établir le lien entre la dose et la réponse, auquel participent 99 personnes souffrant d'un CBCs, réparties de façon aléatoire dans les divers groupes (application deux fois par jour, une fois par jour, deux fois par jour trois fois par semaine et une fois par jour trois fois par semaine). La guérison en vertu des critères histologiques est observée chez 100 % (3/3) des personnes du groupe de l'application deux fois par jour, chez 87,9 % (29/33) des personnes du groupe de l'application une fois par jour, chez 73,3 % (22/30) des personnes du groupe de l'application deux fois par jour trois fois par semaine et chez 69,7 % (23/33) des personnes du groupe de l'application une fois par jour trois fois par semaine¹⁴.

Dans l'essai pilote de Beutner et ses collaborateurs, 35 patients sont répartis au hasard dans cinq groupes d'intervention active (application deux fois par jour, une fois par jour, trois fois par semaine, deux fois par semaine et une fois par semaine) et dans le groupe de l'excipient en crème pendant une période maximale de 16 semaines. L'examen histologique révèle que 20 patients sur les 24 des groupes de l'intervention active sont tout à fait libres de tumeurs¹⁵.

Des exposés et séries de cas rendent compte de l'emploi du médicament dans le traitement du CBCs ou nodulaire¹⁶⁻²³.

Herpès : Une étude randomisée de phase II, en double insu et contrôlée par placebo, se penche sur l'utilisation de la crème d'imiquimod dans le traitement de l'herpès génital récurrent ($n=124$). Le principal paramètre d'intérêt est le délai de récurrence à la suite du traitement. Les constatations restent en deçà du seuil de signification statistique²⁴.



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La place de la crème d'imiquimod dans l'arsenal thérapeutique*

Molluscum contagiosum : Le molluscum contagiosum est une infection cutanée causée par un poxvirus. Elle se manifeste surtout chez les enfants par des papules de la couleur de la peau. Si l'infection est détectée chez l'adulte, elle est alors rangée dans la catégorie des maladies transmissibles sexuellement.

Plusieurs études ouvertes et exposés de cas publiés examinent l'utilité de l'imiquimod dans le traitement du molluscum contagiosum.

Une étude ouverte, menée par Barba et ses collègues, évalue l'innocuité de l'imiquimod dans le traitement du molluscum contagiosum de l'enfant. Elle compte 13 patients qui ont appliqué la crème une fois par jour, en soirée, et l'ont enlevé le matin pendant quatre semaines. Douze patients ont participé à l'étude jusqu'à la fin, un s'étant retiré pour cause d'effets indésirables intolérables. Parmi les 12 qui ont terminé l'essai, cinq n'ont pas éprouvé d'effets indésirables. Chez les autres, l'effet indésirable le plus fréquent a été l'érythème aux sites des lésions. Aucune toxicité systémique n'a été observée. La disparition complète des lésions traitées a été constatée chez quatre patients (33 %) ²⁵.

Ouverte également, l'étude de Liota et ses collègues évalue l'efficacité de l'imiquimod auprès de 39 personnes. La crème est appliquée trois fois par semaine au coucher et enlevée le matin par lavage durant une période maximale de 16 semaines. La guérison est constatée dans 31 cas sur 39 ²⁶.

Dans leur étude, Hengge et ses collaborateurs examinent l'innocuité et l'efficacité de la crème d'imiquimod à 5 % dans le traitement des verrues vulgaires (n=50) et du molluscum contagiosum (n=15). Les patients devaient appliquer eux-mêmes la crème une fois par jour pendant cinq jours d'affilée, durant une période maximale de 16 semaines. Des 15 personnes souffrant de molluscum contagiosum, 53 % ont bénéficié de l'élimination complète des lésions, alors que 27 % ont manifesté une réduction de plus de 50 % de la taille des lésions. Du nombre des personnes guéries, une a présenté un nouvel épisode de molluscum contagiosum dans une région traitée auparavant. En général, les effets indésirables se sont limités à des réactions inflammatoires locales, transitoires et d'intensité légère ²⁷.

Une étude publiée en double insu et contrôlée par l'usage de l'excipient porte sur l'emploi d'un analogue de l'imiquimod en crème à 1 % par 100 personnes. Les patients ont appliqué la crème ou le placebo trois fois par jour à raison de cinq fois par semaine pendant quatre semaines et ont été suivis pendant neuf mois. L'étude indique que 49 des 50 personnes traitées ont été guéries (p<0,001) et qu'une personne a connu une rechute neuf mois plus tard ²⁸.



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La place de la crème d'imiquimod dans l'arsenal thérapeutique*

Des exposés de cas sont également mentionnés en regard de cette affection, notamment trois exposés sur des patients infectés par le VIH²⁹⁻³⁴.

Verrues autres que génitales : Les verrues autres que génitales sont causées par le virus du papillome humain (VPH).

Dans l'étude de Hengge et ses collègues sur la crème d'imiquimod à 5 % dans le traitement des verrues vulgaires (n=50) et du molluscum contagiosum (n=15), 30 % des personnes affligées de verrues les ont vues disparaître, tandis que 26 % ont vu la taille de leurs verrues diminuer de plus de 50 %. Le taux de réponse le plus bas a été observé chez les porteurs de verrues plantaires. Aucune récurrence n'a été constatée, mais 6 % de ces patients ont présenté de nouvelles lésions dans des régions non traitées auparavant²⁷.

Grussendorf-Conen et ses collègues ont effectué une étude ouverte auprès de 38 personnes porteuses de verrues cutanées réfractaires (durée moyenne de l'affection = 6,7 ans). Par suite de l'emploi de la crème d'imiquimod à 5 % en application deux fois par jour pendant une période maximale de 24 semaines, 10 patients sur 37 ont vu toutes leurs verrues disparaître, alors que 18 ont bénéficié d'une réduction d'au moins 50 %³⁵.

La même équipe a étudié l'effet de la crème d'imiquimod à 5 % en application deux fois par jour chez des enfants porteurs de verrues vulgaires récalcitrantes (durée variant de deux à sept ans). Les verrues ont disparu complètement chez 16 des 18 enfants à la suite du traitement d'une durée moyenne de 5,8 mois³⁶.

On compte de nombreux exposés de cas sur l'utilisation de la crème d'imiquimod, seule ou combinée à d'autres interventions, dans le traitement de verrues plantaires, de verrues périunguales, et de verrues au visage et sur les mains chez des enfants et des adultes³⁷⁻⁴⁴.

Épithélioma spinocellulaire (ES) et maladie de Bowen : La maladie de Bowen est un épithélioma spinocellulaire localisé au site d'origine.

Mackenzie-Wood et ses collaborateurs rendent compte des résultats d'une étude ouverte de phase II évaluant l'efficacité de l'imiquimod dans le traitement de la maladie de Bowen confirmée par la biopsie. Les patients (n=16) ont appliqué la crème d'imiquimod à 5 % une fois par jour pendant 16 semaines. Les 15 participants qui ont terminé l'étude ont subi une biopsie-exérèse six semaines plus tard. L'analyse suivant le principe de vouloir traiter indique que 87,5 % des patients (14/16) sont libres de la tumeur. Les réactions cutanées, présentes chez 94 % des participants, ont provoqué le retrait prématuré de six patients⁴⁵.



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La place de la crème d'imiquimod dans l'arsenal thérapeutique*

Plusieurs exposés et séries de cas portent sur ce sujet : un compte rendu sur des transplantés rénaux ayant utilisé la crème de 5-fluorouracile (5-FU) à 5 % et la crème d'imiquimod⁴⁶, quatre rapports sur des patients souffrant d'un ES du pénis⁴⁷⁻⁵⁰, un exposé concernant une femme atteinte d'un ES du pouce⁵¹, un compte rendu sur cinq personnes traitées par une crème combinant le sulindac et l'imiquimod⁵² et un rapport à propos d'un homme infecté par le VIH traité par la crème de 5-FU à 5 % associée à la crème d'imiquimod⁵³.

Néoplasme vulvaire *in situ* : La présence d'un néoplasme vulvaire *in situ* (NVIS), associé à une infection par le VPH, est un signe précurseur de l'ES.

Dans l'étude d'observation prospective de Todd et ses collègues, 15 patientes atteintes d'un NVIS de haut grade confirmé par la biopsie ont appliqué la crème d'imiquimod à 5 % sur les lésions trois fois par semaine durant une période maximale de 16 semaines. Six mois suivant le recrutement, les patientes ont subi une biopsie au poinçon. Des 13 femmes ayant terminé l'étude, quatre ont vu leur état s'améliorer de façon notable, alors que la tumeur a disparu dans trois cas. Neuf mois plus tard cependant, les quatre répondantes présentaient une récurrence. L'efficacité limitée tiendrait au fait que des patientes ont dû réduire la fréquence de l'application à deux fois, puis à une fois par semaine, en raison d'effets indésirables localisés⁵⁴.

van Seters et ses collaborateurs constatent que l'imiquimod est efficace dans une certaine mesure dans le traitement du NVIS multiple de grade élevé comme en témoigne la réponse complète obtenue chez quatre femmes et la réponse partielle chez neuf femmes du groupe de 15 femmes traitées. Le régime thérapeutique varie d'une application une fois par semaine à trois fois par semaine, accompagnée d'une interruption allant d'une à huit semaines, en fonction de l'intensité des effets indésirables. La durée maximale est de 30 semaines⁵⁵.

Pour leur part, Jayne et ses collègues ont examiné le dossier médical de 13 femmes souffrant d'un NVIS traitées par la crème d'imiquimod. La durée moyenne du traitement est de 3,3 mois et le suivi ultérieur est d'une durée moyenne de 5,5 mois. Huit de ces femmes ont manifesté une réponse complète, alors que quatre ont bénéficié d'une régression minimale de 75 % des lésions⁵⁶.

Dans la même veine, Diaz-Arrastia et ses collaborateurs ont examiné le dossier médical de huit patientes atteintes d'un NVIS ou d'un néoplasme vaginal ou cervical *in situ* pour déterminer leur réponse clinique au traitement par la crème d'imiquimod. Celle-ci a été appliquée trois fois par semaine au coucher pendant six à seize semaines. Dans le groupe, quatre femmes ont manifesté une réponse complète et deux, une réponse partielle⁵⁷.



ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE *La place de la crème d'imiquimod dans l'arsenal thérapeutique*

Trois articles mentionnent des exposés de cas à ce propos⁵⁸⁻⁶⁰.

Autres emplois hors indication : Smith et ses collaborateurs, dans leur essai de petite envergure (n=15), estiment que l'imiquimod est efficace dans le traitement de la chéilite actinique. Ils font état, cependant, de réactions inflammatoires, plus précisément de cinq patients aux prises avec une inflammation locale ou de l'œdème⁶¹.

Des exposés et séries de cas portent sur d'autres emplois de l'imiquimod, notamment dans l'alopecie globale, la calvitie totale⁶², la papulose bowénoïde^{63,64}, les manifestations cutanées de la maladie de Paget extramammaire⁶⁵, l'érythrodermie de type Sézary⁶⁶, le lupus érythémateux discoïde⁶⁷, les chéloïdes excisés⁶⁸, le granulome annulaire⁶⁹, l'érythroplasie de Queyrat en présence de VPH-16⁷⁰, l'angiome infantile⁷¹, la leishmaniose^{72,73}, le lentigo malin⁷⁴, la papillomatose labiale⁷⁵, la granulomatose labiale au silicone allergique⁷⁶, le kérato-acanthome⁷⁷, les mélanomes⁷⁸⁻⁸², la porokératose de Mibelli⁸³ et la kératose en plaques de stuc⁸⁴.