



numéro 61  
septembre 2004

## Notes sur les technologies de la santé en émergence

### La crème d'imiquimod 5 % dans le traitement de la kératose actinique

#### Sommaire

- ✓ La crème d'imiquimod 5 % est disponible depuis 1997 dans le traitement des verrues génitales. Santé Canada a ajouté la kératose actinique (KA) au nombre des indications approuvées.
- ✓ Aucun essai clinique ne compare la crème d'imiquimod 5 % au traitement courant de la KA; des essais cliniques contrôlés par placebo démontrent un taux accru d'élimination des lésions, allant de 30 % à 55 %, huit semaines suivant le traitement par l'imiquimod.
- ✓ Les effets indésirables comprennent notamment des réactions cutanées locales, qui peuvent être graves et nécessiter l'arrêt du traitement dans 2 % à 4 % des cas.
- ✓ L'imiquimod fait preuve d'un grand potentiel dans des usages hors indications.

#### La technologie

Une imidazoquinoline, l'imiquimod modifie la réponse immunitaire à médiation cellulaire et l'immunité naturelle en stimulant les cellules du système immunitaire, dont les cellules NK et les cellules présentatrices de l'antigène, et en favorisant la production de cytokines comme l'interféron alpha, le facteur de nécrose tumorale alpha et les interleukines 1, 6, 8, 10 et 12<sup>1,2</sup>. Ces réponses viennent contrer les infections virales et les tumeurs<sup>3</sup>. Dans certains essais cliniques, l'effet antitumoral de l'imiquimod a été mis à l'épreuve dans des lésions cancéreuses notamment la KA, l'épithélioma spinocellulaire et le carcinome basocellulaire<sup>4</sup>.

#### Stade de la réglementation

Disponible depuis 1997, la crème d'imiquimod 5 % (Aldara<sup>MC</sup>, 3M Pharmaceuticals) est indiquée dans le traitement des verrues génitales et périanales externes (condylomes) chez l'adulte<sup>5</sup>. Le 24 juin 2004, Santé Canada a publié un avis de conformité autorisant l'emploi de la crème d'imiquimod 5 % dans le traitement de la KA de l'adulte<sup>6</sup>. Aux États-Unis, cette indication a été approuvée en mars 2004<sup>7</sup>.

Actuellement, Santé Canada étudie la demande d'autorisation de l'indication du traitement du carcinome basocellulaire superficiel (entretien personnel du 12 juillet 2004 avec M. David Marsh, 3M Pharmaceuticals, London (Ontario)).

#### Groupe cible

Appelée également kératose solaire ou épithélioma spinocellulaire (ES) localisé, la KA est une affection cutanée caractérisée par des tâches rougeâtres et rugueuses apparaissant le plus souvent sur la peau des régions exposées au soleil comme le cou, la tête, les avant-bras et le dos des mains. Le diagnostic repose sur le relevé des signes cliniques et l'examen physique. Une biopsie peut être nécessaire pour confirmer le diagnostic ou écarter la possibilité d'un cancer<sup>8</sup>.

Les facteurs de risque de survenue de la KA sont la prédisposition individuelle (c.-à-d., la sensibilité de la peau), le rayonnement ultraviolet global auquel la personne a été exposée et l'âge. L'American Academy of Dermatology estime que 60 % des personnes à risque présenteront au moins une lésion de KA après l'âge de 40 ans<sup>8</sup>. De 20 % à 70 % des lésions les moins épaisses régressent spontanément en un ou deux ans, tandis que 15 % des lésions réapparaissent<sup>9</sup>.

Par le diagnostic clinique, il est difficile de distinguer les lésions de KA épaisses de l'ES, de sorte qu'une biopsie peut être nécessaire pour confirmer le diagnostic<sup>10</sup>. Selon une étude longitudinale, le risque qu'une lésion de KA se transforme en ES en un an est moins de 1:1000<sup>11</sup>. En présence de multiples lésions de KA, le risque à vie va de 6 % à 10 %<sup>12</sup>.

Les facteurs de risque de l'ES sont les mêmes que ceux de la KA, le plus important étant la présence de lésions de KA ou des antécédents de cancer cutané autre qu'un mélanome<sup>12</sup>. L'ES ne survient pas toujours à la suite de lésions de KA, comme l'illustre le fait que, dans 40 % des cas,

l'affection apparaisse sur une peau normale jusque-là. C'est pourquoi l'on ne sait pas s'il est rentable de toujours traiter les lésions de KA afin de prévenir l'apparition d'ES<sup>13</sup>.

## Pratique courante

Le traitement de la KA fait appel à des interventions chirurgicales et à d'autres mesures ou à une combinaison des deux. Le choix de la thérapie varie selon l'état du patient, les caractéristiques des lésions (quantité, taille, emplacement anatomique et schéma de croissance) et les traitements subis auparavant<sup>8</sup>.

Essai	Zones traitées	Traitement	Résultats (% patients)
Chen K et collab., 2003 <sup>19</sup>	5 à 15 lésions de KA sur le cuir chevelu, le front ou les joues	Crème imiquimod 5 % (n=29) ou crème excipient (n=10) appliquée sur une zone 3x/sem X 3 sem suivi de 4 sem de repos; cycle répété une fois si disparition <75 % des lésions	Disparition ≥75 % § imiquimod=72,4 % placebo=30,0 % p=0,027
†Edwards L et collab., 2000 <sup>20</sup>	Au moins 3 lésions de KA de ≥0,5 cm de diamètre	Crème excipient (n=14) ou crème imiquimod 5 % appliquée sur 3 lésions non traitées 2x/jour (n=2) ou 1x/jour (n=17) ou 3x/sem (n=4) ou 1x/sem (n=4) jusqu'à disparition des lésions ou pendant 16 sem	Disparition complète des 3 lésions traitées § imiquimod=37,0 % placebo=7,1 % p=pas indiqué
†Korman N et collab., 2004 <sup>21</sup> Étude 1 et †Jorizzo J et collab., 2004 <sup>22</sup> Étude C	4 à 9 lésions de KA dans une zone contiguë de 25 cm <sup>2</sup> sur le visage ou le cuir chevelu chauve mais pas dans les deux zones	Crème imiquimod 5 % (n=117) ou crème excipient (n=124) appliquée 3x/sem X 16 sem; période de repos au gré du chercheur	Disparition complète 8 sem suivant traitement § imiquimod=47,9 % placebo=8,1 % p<0,001
†Korman N et collab., 2004 <sup>21</sup> Étude 2 et †Jorizzo J et collab., 2004 <sup>22</sup> Étude D	4 à 9 lésions de KA dans une zone contiguë de 25 cm <sup>2</sup> sur le visage ou le cuir chevelu chauve mais pas dans les deux zones	Crème imiquimod 5 % (n=125) ou crème excipient (n=126) appliquée 3x/sem X 16 sem; période de repos au gré du chercheur	Disparition complète 8 sem suivant traitement § imiquimod=40,8 % placebo=6,3 % p<0,001
†Korman N et collab., 2004 Étude 3 <sup>21</sup> †Jorizzo J et collab., 2004 <sup>22</sup> Étude E	4 à 9 lésions de KA dans une zone contiguë de 25 cm <sup>2</sup> au visage ou au cuir chevelu chauve mais pas dans les deux zones	Crème imiquimod 5 % (n=147) ou crème excipient (n=139) appliquée 3x/sem X 16 sem	Disparition complète 8 sem suivant traitement* imiquimod=57,1 % placebo=2,2 % p<0,001
Lebowl M et collab., 2004 <sup>23</sup> †Jorizzo J et collab., 2004 <sup>22,24</sup> Étude A et étude B	4 à 9 lésions de KA dans une zone contiguë de 25 cm <sup>2</sup> au visage ou au cuir chevelu chauve mais pas dans les deux zones	Crème imiquimod 5 % (n=215) ou crème excipient (n=221) appliquée 2x/sem X 16 sem	Disparition complète 8 sem suivant traitement § imiquimod=45,1 % placebo=3,2 % p<0,001
Stockfelth E et collab., 2002 <sup>25</sup>	3 à 10 lésions de KA de ≤20 cm <sup>2</sup> sur la tête, l'avant-bras ou la main et confirmées par biopsie	Crème imiquimod 5 % (n=25) ou crème excipient (n=11) le soir 3x/sem jusqu'à disparition des lésions ou X 12 sem; applications hebdomadaires diminuées si réactions indésirables graves	Disparition complète 2 sem suivant traitement* imiquimod=84,0 % (IC de 95 % : 64 % à 95 %) placebo=0 % p<0,001

†disponible sous forme de communication affichée seulement; \*confirmées par biopsie; §confirmée par signes cliniques. Disparition complète signifie absence de lésions visibles dans la zone traitée.

La cryochirurgie et le curettage interviennent dans le traitement des lésions peu nombreuses et peu étendues. Ni l'une ni l'autre de ces modalités thérapeutiques n'ont été évaluées dans le cadre d'essais cliniques randomisés et contrôlés comparativement au placebo ou à d'autres traitements<sup>9,14</sup>.

Lorsque de nombreuses lésions couvrent de vastes zones, le fluorouracile est utilisé. Le produit est disponible au Canada sous forme de crème à 5 % (Efudex<sup>MC</sup>, Valeant Pharmaceuticals)<sup>5</sup>.

Le fluorouracile a été mis à l'épreuve, seul ou associé à d'autres modalités thérapeutiques, dans le cadre d'études comparatives, non randomisées et sans insu<sup>15</sup>. À noter que les effets cutanés indésirables fréquents peuvent limiter son emploi<sup>16</sup>.

Au nombre des autres options thérapeutiques figurent notamment l'abrasion chimique, la dermabrasion, la thérapie au laser, l'ablation et la thérapie photodynamique<sup>8,17</sup>.

## Données probantes

Huit essais cliniques randomisés, à double insu, contrôlés par placebo, ont été entrepris à ce sujet. Ils sont tous d'une durée de moins de 16 semaines. Une étude comporte un suivi après le traitement pour évaluer cliniquement la disparition à long terme. Au 24<sup>e</sup> mois, 18 % des patients présentaient de nouvelles lésions de KA<sup>18</sup>. D'autres données probantes sont nécessaires pour déterminer l'effet du médicament dans la réduction de la récurrence tardive.

## Effets indésirables

Les principaux effets indésirables signalés dans les essais cliniques sont des réactions cutanées locales comme l'érythème, l'érosion, l'excoriation, la desquamation, la sensation de brûlure, l'hyperpigmentation, l'hypopigmentation, le prurit ou l'œdème<sup>19-21,25</sup>. Ces réactions peuvent être graves, et donner lieu à une période de repos chez près de 40 % des patients ou à l'arrêt du traitement dans 2 % à 4 % des cas<sup>21,26</sup>. Bien que l'absorption systémique de l'imiquimod soit

minime<sup>5,27</sup>, des effets indésirables systémiques dont la céphalée, des symptômes d'allure grippale et la myalgie ont été rapportés<sup>28</sup>. Un patient a souffert de pemphigus vulgaire induit par le médicament<sup>29</sup>.

## Administration et coût

Le patient applique lui-même la crème d'imiquimod 5 %. Le médicament se présente en tubes à usage unique, chacun contenant 250 mg de crème. Une zone de 20 cm<sup>2</sup> nécessitera un tube<sup>5</sup>. Une boîte de 12 tubes coûte 137 \$<sup>30</sup>.

La fréquence d'application et la durée de traitement nécessaires pour obtenir l'efficacité optimale ne sont pas encore connues. En supposant une application bihebdomadaire pendant 16 semaines, une cure nécessitera trois boîtes au coût de 411 \$.

## Activités dans le domaine

Des chercheurs ont étudié l'effet de l'imiquimod en crème dans plus de 25 affections cutanées, notamment le carcinome basocellulaire, l'ES, le *molluscum contagiosum* et les verrues autres que génitales. Les études de type ECR sont peu nombreuses<sup>31</sup>. D'autres traitements de la KA sont à l'étude, dont les rétinoïdes et l'interféron intralésionnelle<sup>17</sup>.

## Taux d'utilisation

Selon une enquête effectuée par 3M Pharmaceuticals aux États-Unis en 2000, la KA est le motif à l'origine de 6,1 % des ordonnances d'imiquimod. Les autres ordonnances concernent le traitement de verrues génitales (13,1 %) et des usages hors indications<sup>32</sup>. Les décideurs devraient savoir que le produit peut être utilisé dans des indications non approuvées.

## Questions d'implantation

Il est difficile de déterminer les lésions de KA qui se transformeront en ES, puisque l'ES ne succède pas toujours à la KA. D'autre part, les lésions de KA épaisses doivent être traitées pour prévenir l'ES et atténuer les symptômes<sup>8</sup>.

Des essais cliniques randomisés démontrent que l'imiquimod est efficace en matière de disparition des lésions dans 30 % à 55 % des cas, comparativement au placebo. À l'instar du comparateur, le fluorouracile en crème, son principal avantage est le fait qu'il peut être administré par le patient lui-même.

La crème d'imiquimod 5 % n'a pas été comparée aux thérapies courantes de la KA. Il faudra donc poursuivre la recherche pour déterminer sa place dans le traitement de cette affection, la fréquence d'application et la durée de traitement optimales et son efficacité pratique à long terme.

## Références

1. Marini M. *Int J Dermatol* 2002;41 Suppl 1:1-2.
2. Berman B. *Int J Dermatol* 2002;41 Suppl 1:7-11.
3. Rigel D, et al. *Acta Derm Venereol Suppl* 2003;(214):5-7.
4. Stanley MA. *Clin Exp Dermatol* 2002;27(7):571-7.
5. *CPS: compendium of pharmaceuticals and specialties*. 38th ed. Ottawa: Canadian Pharmacists Association; 2003.
6. *Notices of compliance: prescription products for human use: January 1 - July 2, 2004* [monograph online]. Ottawa: Therapeutics Product Directorate, Health Canada; 2004. Available: <http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/noc/2004/pre2004et.txt>
7. Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration. *NDA 20-723/S-015 [FDA approval letter]*. Rockville (MD): The Center; 2004 Mar 2.
8. Drake LA, et al. *J Am Acad Dermatol* 1995;32(1):95-8.
9. Managing solar keratoses. *Drug Ther Bull* 2002;40(5):33-5.
10. Moy RL. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(1 Pt 2):S8-S10.
11. Marks R, et al. *Lancet* 1988;1(8589):795-7.
12. Salasche SJ. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(1 Pt 2):S4-S7.
13. Marks R. *Arch Dermatol* 1991;127(7):1031-3.
14. New treatments for actinic keratoses. *Med Lett Drugs Ther* 2002;44(1133):57-8.
15. Tutrone WD, et al. *Cutis* 2003;71(5):365-70.
16. Silapunt S, et al. *Semin Cutan Med Surg* 2003;22(3):162-70.
17. Jeffes EWB, et al. *Am J Cancer* 2003;2(3):151-68.
18. Stockfleth E, et al. Presentation at 62nd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; 2004 Feb 6; Washington. Abstract no P469. Available: <http://www.aad.org/abstracts.pdf>.
19. Chen K, et al. *Australas J Dermatol* 2003;44(4):250-5.
20. Edwards L, et al. Presentation at 58th Annual Meeting of American Academy of Dermatology; 2000 Mar 10; San Francisco.
21. Korman N, et al. Presentation at 62nd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; 2004 Feb 6; Washington. Abstract no P475. Available: <http://www.aad.org/abstracts.pdf>.
22. Jorizzo J, et al. Presentation at 62nd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; 2004 Feb 6; Washington. Abstract no P488. Available: <http://www.aad.org/abstracts.pdf>.
23. Lebwohl M, et al. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(5):714-21.
24. *3M submits supplemental new drug application to FDA for Aldara™ (Imiquimod) cream, 5% for the treatment of actinic keratosis [news release]*. St. Paul (MN): 3M; 2003 May 5. Available: <http://www.3m.com/us/healthcare/pharma/sNDA.jhtml>.
25. Stockfleth E, et al. *Arch Dermatol* 2002;138(11):1498-502.
26. Richwald GA. *Drugs Today (Barc)* 1999;35(7):497-511.
27. Owens ML, et al. *Prim Care Update Ob/Gyns* 1998;5(4):151.
28. Holdiness MR. *Contact Dermatitis* 2001;44(5):265-9.
29. Campagne G, et al. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;109(2):224-7.
30. 3M Pharmaceuticals. In: *PPS Pharma Publication*. Moncton (NB): Total Pricing System; 2003. p.21-6.
31. *Imiquimod cream: place in therapy* [monograph online]. Ottawa: The Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2003. Pre-assessment no 22. Available: [http://www.ccohta.ca/publications/pdf/No22\\_imiquimod\\_preassess.pdf](http://www.ccohta.ca/publications/pdf/No22_imiquimod_preassess.pdf).
32. Dahl MV. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(4 Suppl):S205-S208.

Ce résumé a été préparé par  
**Christine Perras, B.Sc. Phm. M.P.H., OCCETS**

L'OCCETS assume l'entière responsabilité de ce bulletin et nous apprécions les commentaires des examinateurs suivants :

**Ronald Vender, M.D., F.R.C.P.C.**  
Professeur clinicien adjoint de médecine  
McMaster University  
Hamilton (Ontario)

**Stewart Adams, M.D., F.R.C.P.C.**  
Chef de la Division de dermatologie  
Université de Calgary  
Calgary (Alberta)

**Jeff Scott, M.B.Ch.B., M.H.Sc., M.H.S.A., F.R.C.P.C.**  
Médecin chef  
Ministère de la Santé de la Nouvelle-Écosse  
Halifax (Nouvelle-Écosse)

ISSN 1488-6332 (en ligne)  
ISSN 1486-2972 (imprimé)  
POSTE-PUBLICATIONS  
CONVENTION NU. 40026386  
PORT DE RETOUR GARANTIE À  
OFFICE CANADIEN DE COORDINATION DE L'ÉVALUATION  
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ  
600-865, AVENUE CARLING  
OTTAWA (ONTARIO) K1S 5S8