

LE DOSSIER HPV

VIN classique et imiquimod

RÉSUMÉ : De nombreuses études de bonne qualité attestent de l'efficacité de l'imiquimod pour traiter les VIN classiques. La chirurgie, quant à elle, garde toute sa place pour les lésions localisées, en association ou non avec l'imiquimod.

Ce traitement, assez "technique" à utiliser, nécessite des explications détaillées sur les modes d'application et sur les éventuels effets secondaires locaux ou généraux.



→ C. DE BELILOVSKY
Institut Alfred Fournier, PARIS.

Hors AMM, la prescription d'imiquimod se généralise pour traiter les néoplasies intravulvaires (VIN) classiques, induites par le papillomavirus humain (HPV). L'imiquimod stimule à la fois l'immunité innée et acquise, et possède ainsi des propriétés antivirales et antitumorales.

La classification des VIN vient tout récemment d'évoluer en se rapprochant de la dénomination gynécologique et en recommandant d'utiliser le terme HSIL (*High-grade Squamous Intraepithelial Lesion*). Néanmoins, par simplicité, nous continuerons d'utiliser le terme de VIN classique dans cet article.

Les principales études

>>> C'est en 2008 que l'équipe hollandaise de van Seters et al. [1] a publié une vaste étude randomisée en double aveugle, contre placebo. 52 patientes ont appliqué l'imiquimod à 5 %, à raison de 2 fois par semaine pendant 16 semaines, ou le placebo. Respectivement 18/26 et 19/26 patientes avaient eu au moins un traitement chirurgical au préalable. L'imiquimod s'est révélé significativement supérieur au placebo, avec une réduction de plus de 25 % de la taille des lésions chez 21/26 patientes contre 0/26 sous placebo ($p < 0,001$). Une régression

totale des lésions a été constatée chez 9 patientes du groupe imiquimod à la 20^e semaine, sans récurrence après un an de suivi. Une diminution significative des symptômes cliniques (douleurs, prurit) a également été constatée à la 20^e semaine et au 12^e mois.

Sur le plan biologique, le HPV, présent dans 96 % des cas avant traitement, a disparu des lésions chez 58 % des femmes du groupe imiquimod contre 8 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$).

On parlait à l'époque de grades pour les VIN (1, 2 et 3) et une régression histologique du grade lésionnel (du grade 2 ou 3 à un grade inférieur) a été constatée chez 69 % des patientes sous imiquimod contre 4 % sous placebo ($p < 0,001$). Une progression des lésions vers un cancer invasif (plus de 1 mm de profondeur) a été observée dans 2 cas sous placebo et dans 1 observation sous imiquimod.

De plus, sous imiquimod, le nombre de cellules dendritiques CD1a+, T CD8+ et *Natural Killer* CD9+ dans l'épiderme a augmenté significativement, tandis que le nombre de cellules dendritiques CD207+, CD208+ et T régulatrices avait, lui, diminué dans le derme.

Ces modifications du nombre de cellules immunitaires situées dans le derme

Quelques explications pratiques lors de la prescription

- Les traitements locaux, à appliquer uniquement 2 ou 3 fois par semaine, ne sont pas fréquents et les jours d'application doivent être bien précisés (certaines patientes appliquent accidentellement l'imiquimod tous les jours avec des irritations locales sévères).
- Le nombre d'heures d'application est à moduler pour chaque patiente (8 heures en moyenne pour commencer), souvent la nuit, mais certaines patientes sont moins gênées par les sensations de brûlure et le prurit après les applications diurnes.
- La crème doit être appliquée au doigt et non à l'aide d'un coton-tige car la tolérance (et l'efficacité ?) est meilleure lorsqu'on la fait pénétrer complètement.
- La quantité à appliquer doit être montrée en pratique en consultation (ne pas toujours appliquer le sachet en entier).
- Un miroir est indispensable pour bien montrer à la patiente la zone à traiter.
- Nous recommandons le conseil systématique d'une crème cicatrisante ou apaisante en complément du traitement, et ce dès les premiers jours, à appliquer après rinçage du produit et les jours sans traitement.
- Bien expliquer les effets secondaires locaux et généraux les plus fréquents.

et l'épiderme n'ont été observées que chez les patientes ayant bénéficié d'une diminution supérieur à 75 % de leurs lésions. Ces résultats seraient directement en rapport avec le mode d'action du médicament.

La tolérance du traitement a été relativement satisfaisante avec, cependant, significativement plus de prurit, de douleurs vulvaires, d'érythème léger à modéré, d'érosions locales légères à modérées et d'œdème avec l'imiquimod qu'avec le placebo.

Ainsi, les auteurs de cette première étude contrôlée ont conclu à l'efficacité de l'imiquimod – la régression des lésions étant corrélée à la *clearance* de l'HPV – et ont recommandé ce traitement en première intention pour les VIN classiques.

>>> En 2014, Tristram *et al.* [2] ont rapporté les résultats de leur étude ouverte randomisée sur 180 patientes, comparant 6 semaines de cidofovir topique à l'imiquimod 3 fois par semaine pendant un maximum de 24 semaines, avec analyse histologique avant et 6 semaines après l'arrêt du traitement. Une réponse

totale a été atteinte dans 46 % des cas pour les deux groupes.

Des effets secondaires de grade 3 ou 4 ont été signalés dans respectivement 37 % et 46 % des cas : douleur et prurit vulvaire

(59,8 %), céphalées (65,6 %), fatigue (75,9 %), avec un total d'effets secondaires sérieux de 46,5 % et un arrêt du traitement dans 16,8 % des cas.

>>> Tout récemment, en 2015, une revue *Cochrane* sur le traitement médical des VIN a été actualisée [3] (tableau I). Elle comprend 5 études, dont 4 sur l'imiquimod (incluant celles de van Seters et de Tristram). La méta-analyse comparant les 3 études imiquimod 5 % vs placebo ont montré que l'imiquimod induisait davantage de réponses totales et partielles à 5-6 mois (risque relatif: 11,95). Une réponse complète a été obtenue dans 58 % des cas vs 0 % avec le placebo. Les effets secondaires, peu détaillés dans les études vs placebo, font état de douleurs dans 92,2 % des cas (tous degrés) et 21,8 % des patientes ont dû réduire les doses d'imiquimod.

>>> Une revue bibliographique sur l'imiquimod dans les VIN, VaIN et CIN réunissant 21 articles a également été

	Imiquimod vs placebo (3 études) (Pepas) n = 104	Imiquimod vs cidofovir (Pepas/Tristram) n = 180	VIN (16), VaIN (2), CIN (3) articles (de Witte)
R complète + partielle à 5-6 mois	RR = 11,95 n = 104 18/62 vs 1/42 R partielles 36/62 vs 0/42 R totales	RR = 0,92 (57 % vs 62 %)	
R totale à 5-6 mois	RR = 14,40 (58 % vs 0 %) n = 104	RR = 1,00 (45 % vs 46 %)	VIN : 5 à 88 %
R totale à 1 an	RR = 9,10 (38 % vs 0 %) n = 47 10/24 vs 2/23 R partielles 9/24 vs 0/23 R totales		
R totale (délais divers)			VIN : 5 à 88 % VaIN 1-3 : 57 à 86 % CIN 2-3 : 67 à 75 %
ES locaux (érythème, érosion, douleur, prurit)	Imiquimod > placebo RR = 7,77 pour la réduction des doses (19/47 vs 1/36)	Imiquimod > cidofovir (NS)	
R = réponse ; ES = effets secondaires.			

TABEAU I : Revues 2015 VIN Cochrane (Pepas) + VIN-VaIN-CIN (de Witte).

LE DOSSIER HPV

publiée [4] (**tableau I**). Seize études concernent les VIN. Les réponses complètes cliniques varient de 16 à 76 %, les réponses histologiques de 5 à 88 %. Les réponses partielles ≥ 50 % varient quant à elles de 19 à 58 %. Six études rapportent des taux de *clearance* de l'HPV après traitement de 33 à 85 %. Les effets secondaires varient de 66 à 100 % des cas : prurit, brûlures, douleurs vulvaires, parfois ulcérations et symptômes pseudo-grippaux.

>>> Parallèlement, l'imiquimod a été utilisé en association avec d'autres traitements physiques (chirurgie, laser) et il est rapidement apparu que son application pouvait diminuer la fréquence des récurrences. En 2012, Wallbillich *et al.* [5] ont publié une étude rétrospective sur les facteurs de risque de récurrences de VIN classiques en reprenant 303 dossiers de patientes prises en charge entre 1993 et 2011. Les patientes qui avaient reçu de l'imiquimod en plus du traitement physique ont eu beaucoup moins de récurrences que les autres (tableau II**).**

À noter que les facteurs de récurrences élevées étaient le tabac, une grande taille des lésions, des marges positives et un traitement par laser.

>>> En 2013, Frega *et al.* [6] ont rapporté les résultats de leur étude prospective (2000-2012) comparant imiquimod et chirurgie chez 80 patientes (tableau III**). Les auteurs ont distingué récurrence (réapparition des lésions après rémission totale) et rechute (récurrence + échec thérapeutique). L'imiquimod 5 % a été appliqué 2 fois par semaine pendant 16 semaines, soit pendant 1 cycle (avec un deuxième cycle si persistance), et la chirurgie pratiquée avec une marge de 5 mm.**

Les patientes ont été examinées tous les 6 mois pendant 5 ans. Dans le groupe imiquimod, 6 patientes ont stoppé l'étude en raison d'effets secondaires.

Patientes (298)	Traitement (%)	Récidive (%)
Excision	176 (59,1 %)	47 (26,4 %)
Laser	40 (13,4 %)	18 (41,9 %)
Imiquimod	22 (7,4 %)	3 (13,6 %)
Excision + laser	24 (8,1 %)	12 (50 %)
Excision + imiquimod	10 (3,4 %)	1 (10 %)
Laser + imiquimod	3 (1 %)	0 (0 %)
Autres*	5 (1,7 %)	1 (20 %)

* Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator (n = 2), interféron/accutane/cidofovir (n = 1), radiation (n = 1).

TABLEAU II : Fréquence des récurrences après associations thérapeutiques (Wallbillich).

	Imiquimod (n = 32)	Chirurgie (n = 38)	Chirurgie + imiquimod (n = 33)
Tabac	56,3 %	52,7 %	45,4 %
Lésions multifocales	78,2 %	71,1 %	69,7 %
Réponse totale	46,8 %	Marges saines 73,6 %	
Récurrence	15,6 %	44,7 %	48,4 %
Rechute (récurrence + échec)	68,7 %	44,7 %	
Délai de récurrence	25,6 $\pm$ 19 mois	29 $\pm$ 26 mois	31 $\pm$ 30 mois
Cancer invasif	2	3	
Réponse totale globale	31 %	55 %	

TABLEAU III : Imiquimod vs chirurgie (Frega et Gentile).



A : VIN leucoplasique vestibule postérieur. **B :** Disparition après 3 mois d'imiquimod 3 $\times$ semaine. Photo 6 mois après disparition.



A : VIN irritée après 1 mois d'imiquimod. **B :** Disparition après 3 mois d'imiquimod 3 × semaine. Noter les troubles pigmentaires séquellaires. Les biopsies ont confirmé leur absence de VIN. Pas de récurrence à 3 ans.

Par ailleurs, 13/32 patientes ont eu une réponse totale après 1 cycle (40,6 %) et 15/32 après 2 cycles. Le taux de récurrence après rémission totale correspond aux autres données de la littérature : 15,6 %. Dans le groupe chirurgie, le taux de récurrence a été de 44,7 %. La présence de lésions multifocales était un facteur de risque de récurrence.

Cette étude montre que l'imiquimod peut induire une réponse totale chez un peu moins de la moitié des patientes et que les taux de récurrence sont très bas.

Les auteurs semblent opposer chirurgie et imiquimod, alors que ces résultats montrent bien que ces deux traitements sont complémentaires et qu'il semble logique, au moins en cas de lésions multifocales, de proposer l'imiquimod en première intention.

>>> L'année suivante, Gentile *et al.* [7], appartenant à la même équipe, ont publié une étude, semble-t-il avec des patientes de la même cohorte mais comparant 40 traitements par chirurgie seule à 40 traitements avec chirurgie suivie

d'imiquimod, à raison de 2 applications par semaine pendant 16 semaines. Le suivi à 5 ans a montré le même taux de récurrence de 44,8 % et 48,4 %.

Notons encore la grande fréquence des lésions multifocales (71,1 % et 69,7 %) pour lesquelles l'option de la chirurgie en première intention est très discutable.

>>> Dans leur revue générale en français, Paternotte *et al.* [8] ont colligé 4 études dont celles de van Seters et Frega. La troisième a suivi 26 patientes du contingent de van Seters pendant 7 ans. Le taux de récurrence des patientes ayant eu une réponse complète était de 9 %. Dans la quatrième étude rétrospective, les patientes avaient été traitées une fois par semaine pendant 12 semaines, avec des réponses complètes dans 76 % des cas et partielles dans 22,6 % des cas. Après un suivi de 21 mois, le taux de récurrence globale a été de 27,4 %.

>>> Les publications relatives à l'utilisation de l'imiquimod pour traiter les VIN classiques des patientes HIV

positives sont très rares et portent sur quelques cas seulement. En cas d'immunité équilibrée et stable, l'imiquimod garde une certaine efficacité. L'étude la plus récente, celle de Toby *et al.* [9], collige de façon rétrospective 7 cas dont 5 traités par l'imiquimod, 1 par chirurgie et 1 par l'association des deux. Il est à noter que 5 des 7 patientes ont eu une résolution complète.

Conclusion

L'imiquimod topique apparaît comme un traitement efficace et sûr des VIN classiques, bien que des effets secondaires locaux puissent nécessiter des réductions de doses.

Des études à long terme sont nécessaires pour confirmer la persistance de la réponse au traitement et évaluer son action sur la progression vers un carcinome invasif. L'association à la chirurgie est intéressante, quand bien même les études sont contradictoires sur la fréquence des récurrences.

Plusieurs questions restent néanmoins sans réponse aujourd'hui :

- Quelle est l'influence de la taille ou de la localisation des lésions sur l'efficacité thérapeutique ?
- Quelle est la meilleure posologie pour les VIN (2 ou 3 fois par semaine selon les études) ?
- Quelle est l'efficacité réelle sur le risque de progression ?
- Quelles sont les conséquences sur la qualité de vie et la sexualité ?

Dans tous les cas, les patientes atteintes d'une VIN classique sont considérées à risque de récurrence et de cancer invasif à vie. Après rémission, elles doivent être suivies à 6 mois, 12 mois puis annuellement, et ce pour toujours.

LE DOSSIER HPV

Bibliographie

1. VAN SETERS M, VAN BEURDEN M, TEN KATE FJ *et al.* Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. *N Engl J Med*, 2008;358:1465-1473.
2. TRISTRAM A, HURT CN, MADDEN T *et al.* Activity, safety, and feasibility of cidofovir and imiquimod for treatment of vulvar intraepithelial neoplasia (RT⁺VIN): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2014;15:1361-1368.
3. PEPAS L, KAUSHIK S, NORDIN A *et al.* Medical interventions for high-grade vulval intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015;18:8:CD007924.
4. DE WITTE CJ, VAN DE SANDE AJ, VAN BEEKHUIZEN HJ *et al.* Imiquimod in cervical, vaginal and vulvar intraepithelial neoplasia: A review. *Gynecol Oncol*, 2015;139:377-384.
5. WALLBILICH JJ, RHODES HE, MILBOURNE AM *et al.* Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN2/3): comparing clinical outcomes and evaluating risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol*, 2012;127: 312-315.
6. FREGA A, SESTI F, SOPRACORDEVOLE F *et al.* Imiquimod 5% cream versus cold knife excision for treatment of VIN 2/3: a five-year follow-up. *European Rev Med Pharmacol Sci*, 2013;17:936-940.
7. GENTILE M, BIANCHI P, SESTI F *et al.* Adjuvant topical treatment with imiquimod 5% after excisional surgery for VIN 2/3. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014;18:2949-2952.
8. PATERNOTTE J, HEBERT T, OULDAMER L *et al.* Traitement des néoplasies vulvaires intra-épithéliales par imiquimod. *Gyn Obstet Fertil*, 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.04.005>
9. TOBY M, CONWAY K, SETHI G *et al.* Usual vulval intraepithelial neoplasia in HIV-positive women - a case series. *Int J STD AIDS*, 2015. pii: 0956462415611513 [Epub ahead of print].

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.