

Chimiothérapies locales, Immunomodulateurs topiques en Onco-Dermatologie

Julie Charles

Service de Dermatologie, Photobiologie, Allergologie

CHU Grenoble Alpes

Plan

- Introduction
- Imiquimod topique
- 5 fluoro-uracile topique
- Chlorméthine en gel
- Pour approfondir

Introduction

Chimiothérapies et immunomodulateurs topiques:

- Outils précieux en onco-dermatologie
- Alternatives à des traitements chirurgicaux ou systémiques parfois lourds

Attention:

- Respecter les indications
- Connaître les modalités d'applications et les effets secondaires fréquents afin d'informer les patients et de favoriser leur observance.
- Faire ou refaire un contrôle histologique en cas de doute sur une évolution invasive de la lésion traitée.

3 molécules ciblées dans ce cours :

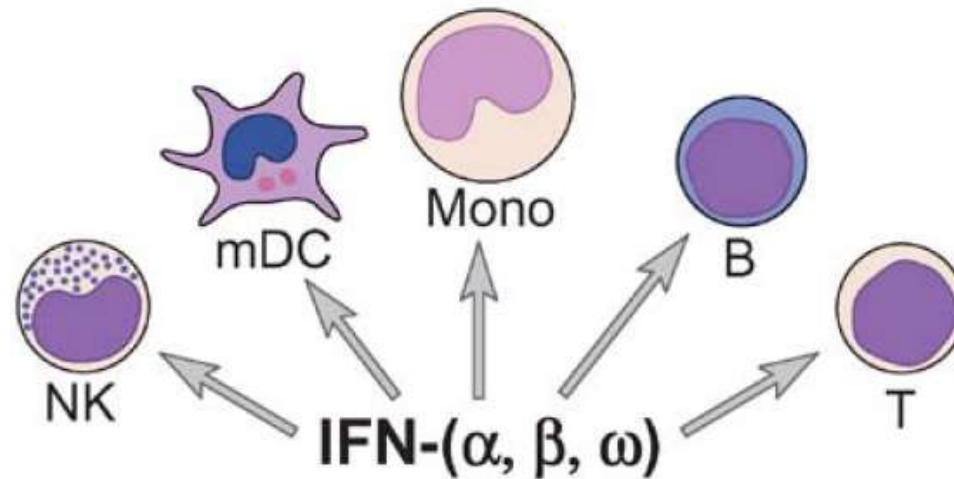
Usage courant en onco-dermatologie

=> **Imiquimod, 5 fluoro-uracile et chlorméthine topiques**

Imiquimod topique

- Mode d'action - classe pharmacologique
 - L'imiquimod est un immuno-modulateur.
 - C'est une molécule de la famille des imidazoquinolines
 - Ligand synthétique du Toll Like récepteur 7 (TLR7) principalement exprimé par les cellules dendritiques plasmacytoïdes (PDC)
 - En présence d'imiquimod, les PDC sont activées et vont produire de grandes quantités d'IFN de type 1
 - L'activité anti tumorale et anti virale de l'imiquimod semble ainsi être médiée par la production d'IFN et d'autres cytokines pro-inflammatoires *in situ*.

Les cellules dendritiques plasmacytoides



Imiquimod ligand TLR7



Expression TLR-7, TLR9



pDC/IPC

Infections

Cancers

Auto-immunité

Imiquimod topique

Indications- AMM en oncodermatologie

- **Petits carcinomes baso-cellulaires superficiels (CBCs)** de l'adulte
- **Kératoses actiniques** cliniquement typiques, non hypertrophiques, non hyperkératosiques du visage ou du cuir chevelu, chez l'adulte immunocompétent lorsque la taille ou le nombre des lésions limite l'efficacité et/ou la tolérance de la cryothérapie et si les autres traitements topiques sont contre-indiqués ou moins appropriés.

NB: l'imiquimod a également une AMM dans le traitement des verrues génitales et périanales externes (condylomes acuminés) de l'adulte

Imiquimod topique

- Présentation- galénique :
 - Crème à 5% d'imiquimod
 - Nom commercial ALDARA
 - Boîte contenant 12 sachets de 250mg

- Contre indication :

Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients

Imiquimod topique

- Modalités d'utilisation :

Carcinome baso-cellulaire superficiel de l'adulte :

-Application **5 fois par semaine**, (par exemple, du lundi au vendredi), avant l'heure normale du coucher, et laisser au contact de la peau pendant une huitaine d'heures

Durée du traitement **6 semaines**

Kératoses actiniques de l'adulte

-Application **3 fois par semaine** (par exemple : lundi, mercredi et vendredi) pendant **4 semaines** avant l'heure du coucher pendant une huitaine d'heures.

-Evaluation clinique à 4 semaines.

-Le traitement peut être répété pendant 4 semaines si persistance de lésions.

Imiquimod topique

- Effets indésirables :

l'effet indésirable le plus fréquemment observé est une inflammation locale en regard de la zone d'application

Il faut donc prévenir le patient de cet effet secondaire, en cas d'inflammation importante et mal tolérée on pourra interrompre le traitement et proposer une fréquence d'application réduite.

Il est également préconisé de prescrire un topique émollient ou cicatrisant de manière systématique à utiliser en dehors des heures d'application de l'imiquimod afin de favoriser la tolérance du traitement.

5-Fluorouracil Topique

- Mode d'action - classe pharmacologique

Antimétabolite par voie cutanée:

Préparation cytostatique topique qui exerce un effet thérapeutique bénéfique sur les lésions de la peau néoplasique et pré-néoplasique alors qu'il a moins d'effet sur les cellules saines.

Le 5-FU est un anti-pyrimidine, il est métabolisé en 5-fluorodéoxyuridine 5'-monophosphate (FdUMP) qui bloque la méthylation de l'uracile en thymine, provoquant ainsi une inhibition de la synthèse **d'ADN**.

D'autre part, il est phosphorylé en triphosphate (FUTP) et incorporé à la place de l'uracile dans les **ARNs**, entraînant des erreurs dans la synthèse protéique.

5-Fluorouracil Topique

- Indications- AMM en onco-dermatologie
- **Kératoses pré-épithéliomateuses.**
- **Maladie de Bowen - érythroplasie de Queyrat** lorsque la chirurgie est impossible, ce traitement peut être utilisé mais le contrôle de la guérison doit être effectué.
- NB: le 5-FU topique a également une AMM dans le traitement des condylomes génitaux

5-Fluorouracil Topique

- Présentation :
 - crème à 5% de 5-FU (soit 5g de 5-FU pour 100g de crème)
 - Tubes de 20 g et tubes de 40 g
 - Nom commercial EFUDIX

5-Fluorouracil Topique

- Modalités d'utilisation
- Une à deux applications par jour en couche mince et en petite quantité, exclusivement sur les lésions.
- L'application sur la peau saine doit être évitée.
- Le traitement doit être poursuivi pendant plusieurs semaines (3 à 4 en moyenne), sous surveillance médicale.

NB l'application peut se faire avec un coton-tige, en cas de contact avec la peau saine (des mains notamment) lors de l'application, réaliser un lavage soigneux.

5-Fluorouracil Topique

- Une réaction inflammatoire locale est le plus souvent observée après application, elle est liée au mode d'action pharmacologique du produit.
- Cette réponse thérapeutique peut se présenter sous 4 stades :
 1. Inflammatoire simple ou absente.
 2. Inflammatoire plus sévère : érythème, brûlure, œdème, vésicule.
 3. Destruction de la lésion avec érosion, ulcération, nécrose.
 4. Réépithélisation puis guérison avec hyperpigmentation éventuelle.

5-Fluorouracil Topique

- Effets indésirables : principalement inflammation locale correspondant à une exacerbation de la réponse thérapeutique et inflammatoire attendue.
- Il faut donc prévenir le patient de cet effet secondaire, en cas d'inflammation importante et mal tolérée on pourra interrompre le traitement et proposer une fréquence d'application réduite.
- En pratique on pourra par exemple proposer 1 application par jour 3 jours par semaine.
- Il est également préconisé de prescrire un topique émollient ou cicatrisant de manière systématique à utiliser en dehors des applications de 5-FU afin de favoriser la tolérance du traitement.

Recommandations en oncodermatologie de la SFD

Place de l'Imiquimod et du 5-FU topiques

Traitements des kératoses actiniques

Les traitements topiques se positionnent principalement en **2^{ème} intention**, la cryothérapie par azote liquide restant dans la plupart des cas le traitement de choix.



Tableau 1. Récapitulatif des options thérapeutiques en fonction des caractéristiques du malade et des lésions. (Les choix exprimés sont des propositions par le groupe de travail, basées sur le type de situation et sur l'évaluation de l'efficacité, de la facilité d'utilisation, des effets secondaires et du coût des traitements.)

	1 ^{re} intention	2 ^e intention	Commentaires
Caractéristiques des KA			
KA isolée ou en petit nombre	Cryothérapie	5-FU, imiquimod diclofénac ou PDT	Classement par coût : diclofénac, PDT non remboursés
KA multiples ou confluentes	5-FU imiquimod ou PDT		Cryothérapie souvent mal tolérée
KA hypertrophiques	Biopsie recommandée	Cryothérapie, si suivi possible ; biopsie si échec	
Échec traitement bien conduit	Biopsie recommandée		
Localisations			
Vertex, oreilles, nez, joues, front	Cryothérapie, 5-FU	Imiquimod PDT	
Zones périorbitaires	Diclofénac ou cryothérapie	Autres topiques	Œdème inflammatoire avec une majorité de traitements
KA confluentes du vertex	5-FU	Imiquimod ou PDT	
Caractéristiques du patient			
Patient peu autonome	Cryothérapie	5-FU imiquimod ou PDT, si soins infirmiers disponibles	Suivi et soins à réaliser par une équipe paramédicale
Éloignement	Cryothérapie	5-FU diclofénac imiquimod	Surveillance souhaitable

Recommandations SFD

Place de l'Imiquimod et du 5-FU topiques

- **Traitement de la maladie de Bowen et des carcinomes épidermoïdes *in situ* :**
- Si la chirurgie et la cryothérapie semblent difficiles (lésions étendues ou multiples, zones cicatrisant mal) , il est possible d'utiliser le 5FU topique ou l'imiquimod sous réserve d'une vérification diagnostique préalable par biopsie et d'une surveillance rapprochée après traitement.

NB : Ces traitements topiques ne sont pas indiqués dans le traitement des carcinomes épidermoïdes infiltrants

Recommandations SFD

Place de l'Imiquimod et du 5-FU topiques

- **Traitement du carcinome baso-cellulaire (CBC) superficiel**
- Les recommandations françaises de PEC du CBC de 2004 ne mentionnent pas l'utilisation des traitements topiques par Imiquimod et 5-FU.
- Les recommandations européennes de 2019 positionnent l'imiquimod et le 5-FU dans le traitement des CBC superficiels uniques ou multiples à faible risque de récurrence (recommandation de grade A)
- En revanche les traitements topiques sont à éviter dans le traitement des CBC à risque de récurrence (bonnes pratiques cliniques)



Chlorméthine en gel

- Classe pharmacothérapeutique :

Agent anti-néoplasique, analogues de la moutarde azotée

- Mécanisme d'action

La chlorméthine est un agent alkylant bifonctionnel qui inhibe les cellules à prolifération rapide

- Modalités de prescription

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en cancérologie, hématologie, oncologie médicale.

Chlorméthine en gel

Présentation :

- Gel incolore
- Tubes de 60 grammes
- Nom commercial Ledaga

Indication –AMM

La chlorméthine en gel est indiquée dans le traitement par voie topique des lymphomes T cutanés de type mycosis fongoïde chez les patients adultes

Chlorméthine en gel

- Modalités d'utilisation et de prescription

Ordonnance type, avec recommandations au patient et aux aidants, créée avec le concours du Dr Tardieu CHU Grenoble Alpes

- LEDAGA 160 microgrammes/g gel

Un tube de 60 grammes par mois

Une fine couche une fois par jour le matin sur les zones cutanées atteintes.

1 fois tous les 3 jours pendant une semaine

puis 1 fois tous les 2 jours pendant une semaine

puis 1 fois par jour pendant 6 mois

+/- DERMOVAL crème le soir

Une fois par jour sur les plaques

xx tubes de 10 g par mois pendant 6 mois

Précautions d'emploi :

A conserver au réfrigérateur (entre +2 et +8°C)

A appliquer dans les 30 minutes qui suivent la sortie du réfrigérateur.

Sur une peau complètement sèche, au moins 4 heures avant, ou 30 minutes après une douche ou un bain.

Lavage des mains à l'eau et au savon immédiatement après la manipulation ou l'application de LEDAGA

Après application, laisser sécher les zones traitées pendant 5 à 10 minutes avant de les recouvrir avec des vêtements.

Les crèmes hydratantes ou autres crèmes peuvent être appliquées sur les zones traitées 2 heures avant ou 2 heures après l'application de LEDAGA.

En cas d'exposition de LEDAGA sur des zones cutanées non atteintes, laver la zone exposée au savon et à l'eau. Oter et laver les vêtements contaminés.

Le tube doit être remis au réfrigérateur immédiatement après chaque utilisation.

Avec des mains propres, le tube doit être replacé dans son emballage d'origine et la boîte doit être placée dans le sachet en plastique transparent refermable fourni pour sa conservation dans le réfrigérateur.

Précautions d'emploi :

Le contact avec les muqueuses, en particulier celles des yeux, doit être évité.

En cas d'exposition des muqueuses :

Rinçage immédiatement pendant au moins 15 minutes avec de grandes quantités d'eau ou de sérum physiologique

Consulter un médecin immédiatement (consultation auprès d'un ophtalmologue en cas d'exposition oculaire).

Le traitement devra être interrompu en cas d'apparition de rougeur cutanée marquée, gonflement, plaies ou de vésicules

Après amélioration, le traitement par LEDAGA pourra être repris 1 fois tous les 3 jours pendant 7 jours, puis tous les 2 jours pendant 7 jours, puis tous les jours si la tolérance le permet.

Les pansements occlusifs (étanches à l'air ou à l'eau) ne doivent pas être utilisés sur les zones cutanées où LEDAGA a été appliqué.

L'exposition au feu ou à des flammes ainsi que le fait de fumer doivent être évités jusqu'à ce que LEDAGA ait séché.

Précautions d'emploi pour l'aidant :

L'aidant doit porter des gants jetables en nitrile pendant l'application sur la peau des patients, retirer les gants avec précaution (en les retournant pendant leur retrait pour éviter le contact avec LEDAGA) et se laver les mains soigneusement à l'eau et au savon après les avoir retirés.

En cas d'exposition accidentelle cutanée à LEDAGA, l'aidant doit immédiatement et soigneusement laver les zones exposées à l'eau et au savon pendant au moins 15 minutes.

Date de péremption : 60 jours après la date de décongélation

Traitement fourni par la pharmacie hospitalière avec

sac isotherme,

pains de glaces,

gants en nitrile en cas d'application par l'aidant,

boîte ou sac DASRI pour y placer les gants usagés et le tube dans son sachet plastique comportant le tube périmé dans sa boîte en carton.

Le tout sera à rapporter par le patient à la pharmacie de l'hôpital lors de la prochaine délivrance

L'extrémité du tube est recouverte d'un opercule de protection en papier d'aluminium. Le bouchon doit être utilisé pour percer cet opercule. En cas d'absence ou d'altération de l'opercule de sécurité (percé ou descellé) le tube ne doit pas être utilisé et le pharmacien doit être contacté.

Recommandations SFD

Place de la Chlorméthine topique

- **Traitement du lymphome T cutané de Stade Ia à IIa (T1-2/N0-1/M0/B0): mycosis fongoïde au stade des macules ou plaques infiltrées sans atteinte ganglionnaire clinique ni histologique :**
 - ⇒ En première ligne, les traitements à visée «dermatologique» sont systématiquement privilégiés, sauf cas particulier.
 - ⇒ Les corticoïdes locaux très forts (niveau IV) peuvent être utilisés seuls si lésions limitées (T1).
 - ⇒ La **chlorméthine** (ou en cas d'indisponibilité ou d'allergie de contact, la carmustine), sont appliquées en badigeons.

Iconographie clinique



Patient présentant des kératoses actiniques multiples pouvant justifier un traitement topique



Patient présentant des kératoses actiniques multiples pouvant justifier un traitement topique



Patient présentant une réaction inflammatoire exacerbée après application de 5-FU topique (noter la présence de lésions pustuleuses)

Réaction inflammatoire
exacerbée après application
de 5-FU topique





Patiente présentant un lymphome T cutané de type mycosis fongoïde traitée par Chlorméthine à T0 puis à 2.5 mois de l'instauration du traitement : réponse favorable au traitement on note un aspect moins infiltré des plaques de MF et une pigmentation post inflammatoire.

Pour approfondir :

Effets pharmacologiques et place potentielle de l'imiquimod

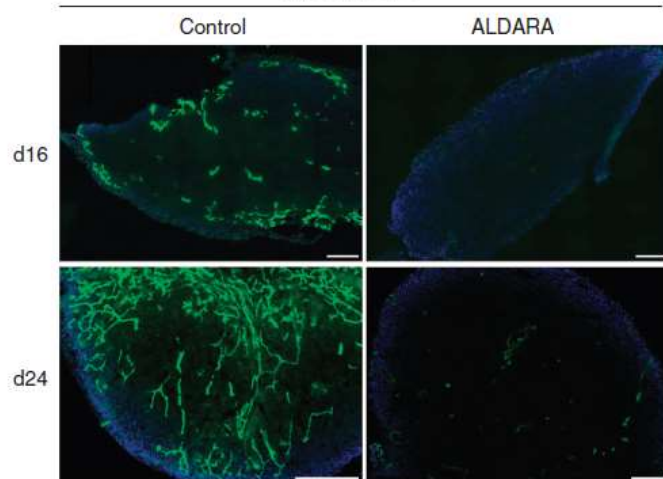
- Outre ses propriétés anti-tumorales médiées par l'activation des cellules dendritiques plasmacytoïdes *via* le TLR7 avec production d'IFN de type 1 l'imiquimod pourrait avoir des propriétés anti-angiogéniques
- Dans des travaux expérimentaux, les propriétés anti-tumorales de l'imiquimod sont étudiées en contexte de mélanome.
 - L'essai clinique IMIREduc (NCT01720407, porté par le Pr B CRENO CHU de Nantes) étudie l'effet de l'imiquimod topique en situation néo-adjuvante avant chirurgie dans le traitement du lentigo malin (mélanome de Dubreuilh *in situ*)
 - Des cas cliniques ont pu illustrer l'effet anti-tumoral de l'imiquimod chez des patients présentant des mélanomes primitifs ou des métastases cutanées en transit de mélanome

Imiquimod Inhibits Melanoma Development by Promoting pDC Cytotoxic Functions and Impeding Tumor Vascularization

Caroline Aspod^{1,2,3}, Laetitia Tramcourt^{1,2,3}, Claire Leloup^{1,2,3}, Jean-Paul Molens^{1,2,3}, Marie-Therese Leccia^{2,3,4}, Julie Charles^{2,3,4,5} and Joel Plumas^{1,2,3,5}



Réponse clinique à l'imiquimod chez une patiente présentant des métastases en transit, noter l'aspect inflammatoire des zones traitées à M1



Diminution de l'angiogénèse au sein des lésions mélanome traitées par imiquimod par comparaison au groupe contrôle dans un modèle murin (marquage des vaisseaux par la lectine en vert fluorescent en microscopie à fluorescence sur coupes tumorales)

En conclusion :

- Des molécules topiques utiles en onco-dermatologie
- Se référer aux AMM et aux recommandations de la SFD dans leur usage
- Information et éducation thérapeutique du patient primordiales pour une bonne observance
-
- Réitérer des prélèvements histologiques en cas d'évolution non favorable sous traitement par imiquimod ou 5-FU afin de ne pas méconnaître une lésion nécessitant une prise en charge chirurgicale.

Références bibliographiques

- French Society of Dermatology. Carcinome épidermoïde cutané (carcinome spinocellulaire): Recommandations de pratique clinique pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Argumentaire - Mai 2009 [Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions. Arguments - May 2009]. Ann Dermatol Venereol. 2009 Sep;136 Suppl 5:S189-242.
- Coulomb A; Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation (ANAES). Recommandations pour les carcinomes basocellulaires [Recommendations for basal cell carcinoma]. Ann Dermatol Venereol. 2004 Jun-Jul;131(6-7 Pt 2):661-756.
- Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, Kaufmann R, Bastholt L, Seguin NB, Bataille V, Marmol VD, Dummer R, Harwood CA, Hauschild A, Höller C, Haedersdal M, Malvey J, Middleton MR, Morton CA, Nagore E, Stratigos AJ, Szeimies RM, Tagliaferri L, Trakatelli M, Zalaudek I, Eggermont A, Grob JJ; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. Eur J Cancer. 2019 Sep;118:10-34.
- Beylot-Barry M, Dereure O, Vergier B, Barete S, Laroche L, Machet L, Delfau-Larue MH, D'Incan M, Grange F, Ortonne N, Merlio JP, Bagot M; pour le Groupe français d'étude des lymphomes cutanés (GFELC). Prise en charge des lymphomes T cutanés : recommandations du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés [Management of cutaneous T-cell lymphomas: Recommendations of the French Cutaneous Lymphoma Group]. Ann Dermatol Venereol. 2010 Oct;137(10):611-21.
- Aspod C, Tramcourt L, Leloup C, Molens JP, Leccia MT, Charles J, Plumas J. Imiquimod inhibits melanoma development by promoting pDC cytotoxic functions and impeding tumor vascularization. J Invest Dermatol. 2014 Oct;134(10):2551-2561.