

PHARMA CLINICS

LE MÉDICAMENT DU MOIS

L'imiquimod (Aldara®) : un immunomodulateur pour la peau

T. HERMANNIS-LÊ (1), A.F. NIKKELS (2), I. UHODA (3), L. PETIT (3), G.E. PIÉRARD (4)

RÉSUMÉ : L'imiquimod est le premier des médicaments d'une classe thérapeutique nouvelle ouverte aux immunomodulateurs cutanés. Cette molécule induit la synthèse et la libération de cytokines d'origine macrophagique et stimule certaines réponses immunitaires locales. Ces propriétés sont mises à profit pour le traitement des condylomes viraux cutanés. D'autres perspectives thérapeutiques sont actuellement évaluées.

L'imiquimod est une molécule aux propriétés immuno-stimulantes qui a été introduite sur le marché à une concentration de 5 % dans une crème (Aldara®, 3M) pour le traitement des condylomes viraux externes (1-3). Dans une vue prospective, d'autres indications du médicament pourraient être envisagées dans le cadre de la prise en charge de lésions de *molluscum contagiosum*, de l'infection à herpès virus, pour corriger le processus cicatriciel chéloïdien et dans certains carcinomes basocellulaires superficiels (4-7). Dans ce dernier exemple, la régression clinique ne doit pas être espérée fréquemment lorsque la lésion est invasive ou exophytique (5, 7). De plus, la guérison clinique apparente n'est pas toujours confirmée par une guérison histologique. Des récurrences tumorales sont donc prévisibles lorsque le traitement est interrompu trop tôt.

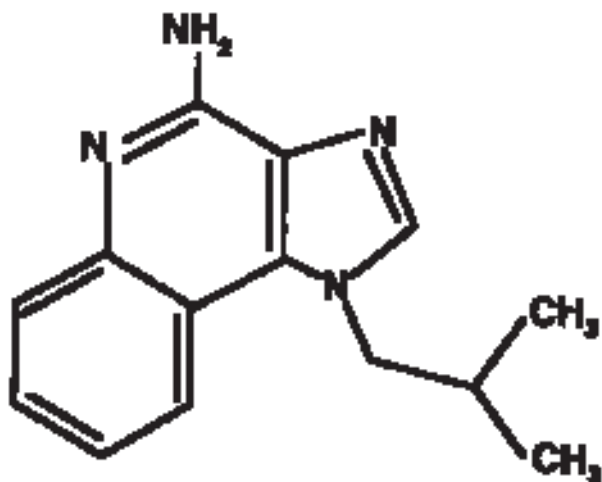


Fig. 1. Imiquimod 1-(2-methylpropyl)-1H-imidazo-[4,5-c]quinolin-4-amine.

(1) Consultant expert clinique (2) Chargé de Recherche, (3) Assistant de Recherche, (4) Chargé de Cours, Chef de Service, Université de Liège, Service de Dermatopathologie.

IMIQUIMOD (ALDARA®) : AN IMMUNE RESPONSE MODIFIER FOR THE SKIN

SUMMARY : Imiquimod is the first drug of a new therapeutic class encompassing cutaneous immune response modifiers. This molecule induces the synthesis and release of macrophage-related cytokines. It boosts some local immune responses. These properties are used to treat cutaneous viral condylomas. Other prospective therapeutic goals are presently scrutinized.

KEYWORDS : Basal cell carcinoma - Condyloma - Herpesvirus - Human papillomavirus - Immune response modifier

L'imiquimod est la première imidazoquinoline d'une classe thérapeutique nouvelle (fig. 1). Cette molécule appliquée sur la peau se lie vraisemblablement à un récepteur membranaire. Cette liaison induit la production du facteur de transcription NF- κ B induisant secondairement la synthèse et la libération de diverses cytokines par des cellules de la lignée monocyte-dendrocyte-macrophage. Parmi ces molécules, les principales sont les interférons γ , le TNF- α et les interleukines 1 β , 2, 6, 8 et 12 (8-12). La production de ces médiateurs survient dans les premières heures après l'application topique d'imiquimod sur la peau. La réponse biologique se limite au site d'application, et aucun effet direct n'est attendu à distance car le passage transcutané du médicament est infime.

Cependant, il est possible qu'une réaction immunitaire dirigée contre un antigène viral ou de différenciation tumorale soit induite localement et puisse agir hors du champ d'application de l'imiquimod. En effet, le site traité de manière répétitive par l'imiquimod est le siège d'une infiltration par des monocytes-macrophages (fig. 2), des dendrocytes de type 1 (fig. 3), des cellules de Langerhans et des lymphocytes de divers types (13). Leur trafic en provenance de la moëlle osseuse et des ganglions lymphatiques et leur migration subséquente vers les tissus lymphoïdes joueraient alors un rôle immunitaire plus complexe que celui de l'effet direct des cytokines macrophagiques sur la peau.

Etant donné la libération locale de cytokines pro-inflammatoires, la tolérance cutanée limite le traitement à 3 applications par semaine. Il est habituellement poursuivi jusqu'à un maximum de 16 semaines. Diverses études réalisées chez l'animal convergent pour démontrer que l'imiquimod induit une réponse immunitaire spéci-

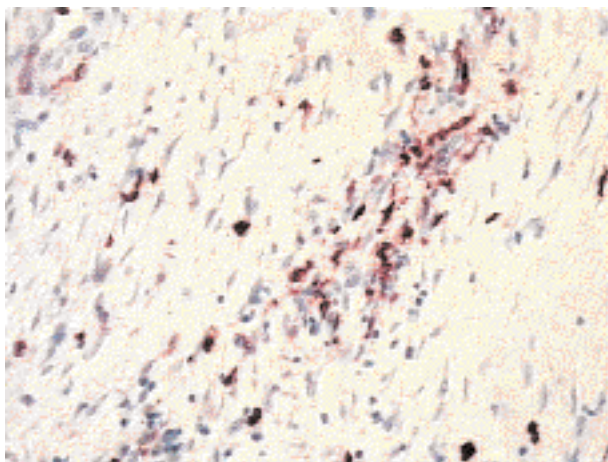


Fig. 2. Monocytes-macrophages (anticorps Mac 387)

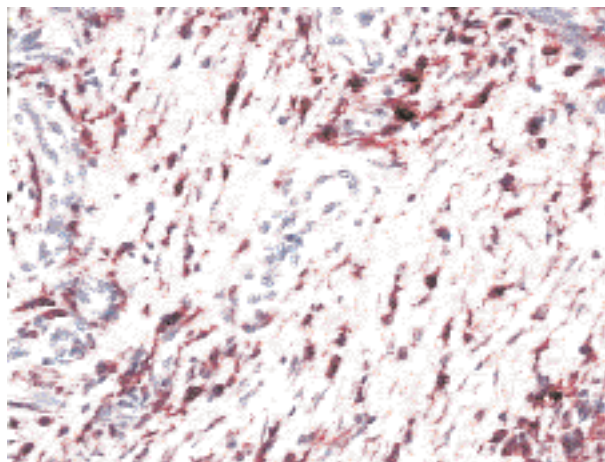


Fig. 3. Dendrocytes (anticorps anti-facteur XIII a)

fique dirigée contre les cellules infectées par des agents viraux tels que les papilloma virus humains (HPV), les virus herpès simplex, le cytomégalovirus, des arbovirus, voire même contre des cellules tumorales (14-18).

Les condylomes cutanés humains induits par les HPV peuvent répondre au traitement et disparaître lorsqu'ils sont infiltrés par des lymphocytes cytotoxiques et T auxiliaires TH1 recrutés par les cytokines. Les cellules de Langerhans sont également activées (19). Les individus répondeurs montrent en fait une réaction de rejet immunitaire identique à celle qui peut survenir lors de la guérison spontanée d'un condylome. On assiste alors à une diminution du nombre des particules d'ADN des HPV et des ARNm responsables de la synthèse des protéines de la capsid virale.

La réponse thérapeutique n'est pas parfaite. Elle dépend à la fois de l'individu et de chaque condylome pris individuellement. Le taux de guérison atteint globalement 50 % des malades. La guérison est deux fois plus fréquemment obtenue chez les femmes que chez les hommes. Chez les derniers, les résultats seraient cependant meilleurs pour les condylomes localisés sous le prépuce (20). Il est vraisemblable que la circoncision diminue la réponse thérapeutique des condylomes localisés sur le gland. La xérose partielle de cette muqueuse pourrait limiter la pénétration de l'imiquimod au sein des lésions. Les hommes pourraient également être plus souvent porteurs de HPV latents à des endroits non traités.

Une réponse partielle n'est pas exceptionnelle et se caractérise par la disparition de quelques condylomes, alors que d'autres résistent au traitement. A l'inverse d'autres traitements, la taille des condylomes, leur ancienneté, l'application de traitements antérieurs et l'intoxication tabagique ou alcoolique ne semblent

pas être des facteurs responsables d'une absence de réponse au traitement par l'imiquimod. En revanche, il est possible que la quantité de dendrocytes présents dans le derme superficiel soit un des facteurs impliqués dans la réponse thérapeutique. Ce sont, en effet, des cellules fixes du derme de la lignée monocyte-macrophage. Lorsque ces cellules sont abondantes, la réponse thérapeutique pourrait être idéale. En revanche, une déplétion locale ne permettrait pas d'enclencher les mécanismes libérateurs de cytokines (7).

Les effets secondaires locaux sont très fréquents. Ils sont caractérisés essentiellement par un érythème qui est un bon indice prédictif de l'activité clinique. Au-delà de cette réaction, on peut constater un prurit, des sensations de brûlure avec parfois des érosions et un oedème local.

Le taux de récurrence après disparition apparente des condylomes est estimé entre 10 et 20 %. Ce taux est environ deux fois plus faible que celui accompagnant la plupart des traitements physiques incluant la cryothérapie, le laser et l'électrocoagulation, ainsi que les traitements topiques cytotoxiques par podophylline, podophyllotoxine ou acide trichloracétique. Cette différence est très vraisemblablement due à l'induction d'une réponse immune spécifique induite par l'imiquimod envers les HPV. L'infection latente serait ainsi combattue au site traité par l'immunomodulateur, et peut-être même à distance.

En conclusion, l'avantage du traitement de condylomes viraux cutanés par imiquimod résulte du fait qu'il peut s'avérer efficace, même lorsque d'autres traitements ont échoué. Cependant, le taux de guérison reste faible même si une réduction du volume des condylomes survient chez la majorité des patients. Le taux rela-

tivement bas de récurrence lorsque la guérison est obtenue est important à considérer, particulièrement pour motiver les malades fatigués d'avoir vu leurs espoirs si souvent déçus par d'autres traitements. Un autre avantage réside dans la possibilité d'application du traitement par le patient lui-même à domicile. Il faut cependant remarquer que le taux limité de guérison nécessite souvent la combinaison avec un traitement physique destructif réalisé au cabinet du praticien. Les inconvénients de l'imiquimod sont caractérisés par la survenue fréquente de signes locaux d'irritation qui sont heureusement rapidement réversibles. La longueur du traitement est parfois aussi un handicap car il met à l'épreuve l'observance du patient.

Aujourd'hui, la prévalence de l'infection par les HPV est relativement élevée tout comme le sont les manifestations cliniques qui en dépendent. L'imiquimod est l'un des traitements les plus efficaces (21). Des vaccins contre les HPV laissent prévoir que l'avenir nous apportera de nouveaux moyens pour traiter les condylomes et les verrues et pour prévenir les cancers anogénitaux.

RÉFÉRENCES

1. Beutner KR, Spruance SL, Hougham AJ.— Treatment of genital warts with an immune-response modifier (imiquimod). *J Am Acad Dermatol*, 1998, **38**, 230-239.
2. Edwards L, Ferenczy A, Eron L, et al.— Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. *Arch Dermatol*, 1998, **134**, 25-30.
3. Tyring SK, Arany I, Stanley MA, et al.— A randomized, controlled, molecular study of condylomata acuminata clearance during treatment with imiquimod. *J Infect Dis*, 1998, **178**, 551-555.
4. Bernstein DI, Harrison CJ.— Effects of the immunomodulating agent R837 on acute and latent herpes simplex virus 2 infections. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, **33**, 1511-1515.
5. Beutner KR, Geisse JK, Helman D, et al.— Therapeutic response of basal cell carcinoma to the immune response modifier imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol*, 1999, **41**, 1002-1007.
6. 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**, 1167-1169.
7. Arrese JE, Paquet P, Claessens N, et al.— Dermal dendritic cells in anogenital warty lesions unresponsive to an immune-response modifier. *J Cutan Pathol*, 2001, **28**, 131-134.
8. Testerman TL, Gerster JF, Imbertson LM, et al.— Cytokine induction by the immunomodulators imiquimod and S-27609. *J Leukoc Biol*, 1995, **58**, 365-372.
9. Imbertson LM, Beaurline JM, Couture AM, et al.— Cytokine induction in hairless mouse and rat skin after topical application of the immune response modifiers imiquimod and S-28463. *J Invest Dermatol*, 1998, **110**, 734-739.
10. Slade HB.— Cytokine induction and modifying the immune response to human papilloma virus with imiquimod. *Eur J Dermatol*, 1998, **8**, 13-16.
11. Miller RL, Gerster JF, Owens ML, et al.— Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int J Immunopharmacol*, 1999, **21**, 1-14.
12. Stanley MA.— Mechanism of action of imiquimod. *Papillomavirus Rep*, 1999, **10**, 23-29.
13. Hermannns-Lê T, Piérard GE.— Dermal monocytes and dendrocytes after prolonged imiquimod applications. *Am J Dermatopathol*, sous presse.
14. Chen M, Griffith BP, Lucia HL, et al.— Efficacy of S-26308 against guinea pig cytomegalovirus. *Antimicrob Agents Chemother*, 1988, **32**, 678-683.
15. Kende M, Lupton HW, Canonico PG.— Treatment of experimental viral infections with immunomodulators. *Adv Biosci*, 1988, **68**, 51.
16. Bernstein DI, Harrison CJ.— Effects of the immunomodulating agent R-837 on the acute and latent herpes simplex virus type 2 infections. *Antimicrob Agents Chemother*, 1989, **33**, 1511-1515.
17. Harrison CJ, Stanberry LR, Bernstein DI.— Effects of cytokines and R-837, a cytokine inducer, on UV-irradiation augmented recurrent genital herpes in guinea pigs. *Antiviral Res*, 1991, **15**, 315-322.
18. Sidky YA, Borden EC, Weeks CE et al.— Inhibition of murine tumor growth by an interferon inducing imidazoquinolone. *Cancer Res*, 1992, **52**, 3528-3533.
19. Burns RP JR, Ferbel B, Tomai M, et al.— The imidazoquinolines, imiquimod and R-848, induce functional, but not phenotypic, maturation of human epidermal Langerhans' cells. *Clin Immunol*, 2000, **94**, 13-23.
20. Gollnick H, Barasso R, Jappe U, et al.— Safety and efficacy of imiquimod 5 % cream in the treatment of penile genital warts in uncircumcised men when applied three times weekly or once per day. *Int J STD & AIDS*, 2001, **12**, 22-28.
21. Severson J, Evans TY, Lee P et al.— Human papillomavirus infections : epidemiology, pathogenesis, and therapy. *J Cutan Med Surg*, 2001, **5**, 43-60.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège.