

# Kératose actinique : efficacité du fluorouracil topique à long terme ?

## Référence

Pomerantz H, Hogan D, Eilers D, et al; Veterans Affairs Keratinocyte Carcinoma Chemoprevention (VAKCC) Trial Group. Long-term efficacy of topical fluorouracil cream, 5%, for treating actinic keratosis: a randomized clinical trial. JAMA Dermatol 2015;151:952-60.

## Analyse de

Pierre Chevalier, médecin généraliste

## Question clinique

Chez des patients d'une moyenne d'âge de 71 ans ayant présenté au moins 2 carcinomes kératinocytaires, quelle est l'efficacité de l'application d'une crème à 5% de fluorouracil durant 4 semaines, versus placebo, au niveau du visage et des oreilles, en termes d'évolution du nombre de lésions de kératose actinique et de traitements complémentaires nécessaires, sur un suivi moyen de 2,6 ans ?

## Contexte

Les cancers de la peau non mélanocytaires les plus fréquents sont les carcinomes (ou épithéliomas) kératinocytaires (80% de basocellulaires et 20% de spinocellulaires environ).

La kératose actinique constitue une des lésions qui peuvent se transformer en carcinome (risque de 0% à 0,53% (en cas d'antécédent d'épithélioma) par année de lésion) (1). Le fluorouracil est un des traitements topiques possibles de la kératose actinique et son efficacité en termes de guérison et de réduction du nombre de lésions a été montrée (2). Cette efficacité n'était montrée que sur maximum 6 mois de suivi post traitement (3). Une efficacité à plus long terme restait à évaluer.

## Résumé

### Population étudiée

- 954 patients ayant présenté au moins 2 carcinomes kératinocytaires dans les 5 années précédentes dont au moins un au niveau du visage ou des oreilles, ne présentant de cancer cutané à aucun endroit du corps lors de la randomisation ; présence d'une lésion de kératose actinique initiale non obligatoire
- caractéristiques des patients inclus : moyenne d'âge de 71 ans, 98 à 99% d'hommes, 85% de précédents traitements de kératose actinique, 16 à 20% de traitements précédents par 5-fluorouracil topique (5-FU) ; moyenne initiale de 10 à 11 lésions de kératose actinique de la face ou des oreilles ; absence de différence significative des caractéristiques entre les 2 bras d'étude
- critères d'exclusion : e.a. traitement précédent ou en cours de champ de kératose actinique dans les 3 années précédentes ; traitement précédent ou actuel par fluorouracil systémique ou capécitabine orale dans les 3 années précédentes ; allergie à crème solaire, triamcinolone, fluorouracil ; greffe d'organe solide ; trouble génétique avec risque accru de cancer cutané ; exposition à l'arsenic, traitement psoralène + UVA ; lymphome cutané à cellules T ; précédente irradiation de la face ou des oreilles ou en cours ; risque de mortalité fort élevé ; traitement avec méthotrexate.

### Protocole d'étude

- l'étude VAKCC (Veterans Affairs Keratinocyte Carcinoma Chemoprevention trial) est une étude randomisée, en double aveugle (évaluation en insu du traitement reçu), versus placebo,

multicentrique, étatsunienne ; l'étude discutée ici porte sur des critères de jugement secondaires de l'étude VAKCC

- intervention : application sur le visage et les oreilles de crème à 5% de fluorouracil (n = 468) ou d'une crème-véhicule comme contrôle (n = 464), 2 fois par jour, durant 4 semaines (56 doses) ; pour tous les patients : informations concernant les cancers cutanés, les protections solaires et utilisation (avec fourniture) d'un écran solaire
- durée de suivi : visites tous les 6 mois après l'enrôlement, suivi moyen de 2,6 ans
- mode d'analyse : utilisation de la **méthode Kaplan-Meier** pour l'évaluation du critère de jugement primaire.

### Mesure des résultats

- critère primaire (de la RCT) : délai de diagnostic du premier carcinome kératinocytaire de la face ou des oreilles avec intervention chirurgicale (protocole NCT00847912 sur ClinicalTrials.gov (4))
- critère(s) secondaire(s), non décrit(s) dans le protocole enregistré, formulé(s) de manière très imprécise dans cette publication : « efficacité à long terme d'une cure de fluorouracil en traitement de la kératose actinique », « paramètres comparés dans le modèle : nombre total de lésions de kératose actinique, nombre de lésions hypertrophiques, pourcentage de participants sans kératose actinique, nombre de traitements d'une lésion lors des visites de contrôle ou entre celles-ci »
- sécurité : effets indésirables (érythème, prurit, sensation de brûlure, d'hypersensibilité, œdème, etc.).

### Résultats

- 932 patients sur les 954 randomisés inclus dans l'analyse ; 84% des patients sous 5-FU et 83% des patients sous placebo avec 2 ans de suivi ; respectivement 40% et 38,5% avec 3 ans de suivi
- critère de jugement primaire : non mentionné
- évolution du nombre de lésions de kératose actinique : total moindre à 6 mois (de 11,1 lésions initialement à 3 sous 5-FU, soit une réduction de 73%, versus de 10,7 à 8,1 sous placebo, soit une réduction de 23% ; différence au terme de 6 mois d'étude : 8,1 versus 3,0 ;  $p < 0,001$  mais non au terme de la durée totale de l'étude (42 mois), la différence n'étant significative que dans un modèle statistique très complexe (effet aléatoire, corrélation pour des mesures répétées)
- nombre de lésions hypertrophiques : plus-value pour le fluorouracil à la limite de la significativité ( $p = 0,05$ ) à 6 mois, non significative à 42 mois
- statistiquement moins de traitement de lésions dans le bras fluorouracil pour les périodes jusqu'à 24 mois mais non ensuite.

### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que l'application (une cure) d'une crème à 5% de fluorouracil est efficace pour réduire le nombre de lésions de kératose actinique et la nécessité d'un traitement local durant plus de 2 ans.

### Financement de l'étude

Office of Research and development Cooperative Studies Program, US Department of Veterans Affairs qui a participé à l'élaboration et à la réalisation, évaluation et publication de la recherche.

### Conflits d'intérêts des auteurs

Sur les 15 auteurs listés, 3 déclarent des conflits d'intérêts, dont 2 avec plusieurs firmes pharmaceutiques.

## Discussion

### Considérations sur la méthodologie

Cette publication d'une RCT semble, à la première approche, intéressante : traitement avec une concentration inhabituelle de fluorouracil et évaluation à plus long terme qu'habituellement pour l'indication kératose actinique, protocole d'étude prépublié intéressant, avec critère primaire fort. L'analyse de l'article permet de découvrir progressivement ses très importants défauts. Les critères du diagnostic de kératose actinique constituent une première limite importante : le diagnostic est clinique, sans confirmation histologique. Une précédente étude (5) avait montré les problèmes de corrélation de diagnostic entre dermatologues (qui participaient aussi à l'étude analysée ici) dans ce domaine. La limite suivante concerne le critère de jugement « nombre de traitements de recours » : ce traitement est au libre choix du chercheur, dans sa décision de recourir à un traitement complémentaire, avec une absence de GPC bien précis à ce sujet. Le triple aveugle, pour l'évaluateur, est incertain : les réactions cutanées sévères au fluorouracil ont pu révéler à cet évaluateur la nature du traitement réellement administré et briser ainsi le caractère aveugle de l'évaluation. Si la première évaluation a lieu 6 mois après la randomisation, après la disparition de la réaction locale, un interrogatoire du patient était toujours possible. La limite majeure, et rédhitoire, de cette publication est qu'elle concerne des critères secondaires non précisés dans le protocole initial avec une absence de publication concernant les résultats pour le critère primaire.

### Interprétation des résultats

Cette publication montre que, chez des personnes ayant présenté au moins 2 cancers cutanés non mélanocytaires, l'application préventive d'une crème à base de 5% de fluorouracil permet de réduire le nombre de lésions de kératose actinique mieux qu'un placebo, d'augmenter le nombre de patients ne développant pas de lésion de kératose actinique, des mesures préventives générales étant par ailleurs recommandées dans les 2 groupes (écran solaire). Cette efficacité semble s'amenuiser avec le temps : différences significatives à 6 mois mais non significatives à partir de 30 semaines de suivi. Si le recours à d'autres traitements est réduit sous fluorouracil, le nombre de traitements par personne n'est plus statistiquement significativement différent après 24 mois, le nombre cumulatif de traitements par personne restant cependant inférieur sous fluorouracil.

Aucune différence significative n'est montrée entre les 2 groupes pour le nombre de lésions hypertrophiques mais le nombre de cas est faible (manque de puissance probable pour ce critère). Si ces résultats peuvent sembler favorables, il faut rappeler que cette publication concerne des critères de type intermédiaire par rapport à l'objectif final d'un traitement de la kératose actinique, la prévention de la dégénérescence des lésions en carcinome kératinocytaire. Cette publication ne fait aucune mention des effets indésirables observés.

### Mise en perspective des résultats

Les précédentes études avec le fluorouracil dans le traitement de la kératose actinique versus placebo ont utilisé une crème à 0,5%. Une méta-analyse de la Cochrane Collaboration de 2012 (2) évaluant toutes les interventions pour le traitement de la kératose actinique, avait inclus 83 RCTs avec 10036 participants dont 3 RCTs avec 522 participants utilisant une crème à 0,5% de fluorouracil, et avait montré l'absence de données en termes de réduction de l'incidence de carcinome kératinocytaire pour tous les traitements. Elle avait également montré une disparition des lésions avec le fluorouracil versus placebo avec RR à 8,86 (avec IC à 95% de 3,67 à 21,44). Elle avait aussi montré une efficacité équivalente pour le nombre de participants avec guérison du fluorouracil 5% versus imiquimod 5% (RR à 1,85 avec IC à 95% de 0,41 à 8,33). Les auteurs de cette méta-analyse concluaient à une efficacité similaire des traitements topiques par champ du corps (diclofénac, fluorouracil, imiquimod, ingénoles mébutate) mais avec des effets indésirables et des résultats cosmétiques différents pour ces traitements topiques, un traitement par imiquimod ou thérapie photodynamique permettant d'obtenir de meilleurs résultats cosmétiques que la cryothérapie et le fluorouracil.

## Conclusion de Minerva

Cette publication d'une RCT incluant des patients avec antécédents d'au moins 2 carcinomes kératinocytaires, montre l'efficacité de l'application d'une crème à 5% de fluorouracil durant 4 semaines sur le visage et les oreilles, versus placebo, en termes d'évolution du nombre de lésions de kératose actinique et de traitements complémentaires nécessaires, sur un suivi moyen de 2,6 ans, sans données pour le critère primaire de la recherche : la prévention d'un cancer de la peau non mélanocytaire.

## Pour la pratique

Un consensus européen de dermatologues recommandait en 2015 (6) une protection solaire et en premier choix la cryothérapie en cas de lésions limitées de kératose actinique (au moins une et au maximum 5 par région ou champ du corps), et dans les autres cas : du fluorouracil crème à 0,5%, de l'imiquimod crème à 3,75%, de l'ingénol mébutate gel de 0,015% à 0,05%, une thérapie photodynamique avec acide 5 aminolévulinique ou méthylaminolévulinate (niveau de recommandation fort). Une méta-analyse de la Cochrane Collaboration de 2012 (2) concluait à une efficacité plus grande, avec de meilleurs résultats cosmétiques, pour la thérapie photodynamique versus cryothérapie en cas de lésion unique, et à une efficacité similaire des traitements topiques par champ (dont le fluorouracil à 0,5%). La présente publication, de qualité globalement médiocre, n'apporte pas d'élément probant neuf concernant le fluorouracil.

### Nom de marque

- crème de fluorouracil: Efudix®

### Références

1. Werner RN, Sammain A, Erdmann R, et al. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2013;169:502-18.
2. Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 12.
3. Jorizzo J, Weiss J, Furst K, et al. Effect of a 1-week treatment with 0,5% topical fluorouracil on occurrence of actinic keratosis after cryosurgery: a randomized, vehicle-controlled clinical trial. *Arch Dermatol* 2004;140:813-6.
4. Clinicaltrials.gov. CSP#562 - The VA Keratinocyte Carcinoma Chemoprevention Trial (VAKCCT). Identifier: NCT00847912. ClinicalTrials.gov last verified: October 2015 (consulté le 14 novembre 2015).
5. Chen SC, Hill ND, Veledar E, et al. Reliability of quantification measures of actinic keratosis. *Br J Dermatol* 2013;169:1219-22.
6. Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM, et al. Evidence- and consensus-based (S3) guidelines for the treatment of actinic keratosis. International League of Dermatological Societies (ILDS) in cooperation with the European Dermatology Forum (EDF) 2015. <http://www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines/category/5-guidelines-miscellaneous?download=23:guideline-management-of-actinic-keratoses-update-2015> (Short version).