



**HAL**  
open science

# IMIREDUC : intérêt de l'Imiquimod en néo adjuvant pour diminuer la taille d'exérèse et le risque d'exérèse intra lésionnelle dans le Lentigo Malin du visage

Marie Daude

## ► To cite this version:

Marie Daude. IMIREDUC : intérêt de l'Imiquimod en néo adjuvant pour diminuer la taille d'exérèse et le risque d'exérèse intra lésionnelle dans le Lentigo Malin du visage. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04228090

**HAL Id: dumas-04228090**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04228090>**

Submitted on 4 Oct 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

#### IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

---

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

**NANTES UNIVERSITÉ**

---

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

Année : 2023

N°

**THÈSE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**DES : DERMATOLOGIE ET VENEROLOGIE**

par

Marie DAUDE

---

Présentée et soutenue publiquement le 16 juin 2023

---

**IMIREduc : Intérêt de l'Imiquimod en néo adjuvant pour diminuer la taille d'exérèse  
et le risque d'exérèse intra lésionnelle dans le Lentigo Malin du visage**

---

Président et Directeur de Thèse : Madame la Professeure Brigitte DRENO

Membres du jury :

Madame la Professeure Lise BOUSSEMARY

Monsieur le Docteur Amir KHAMMARI

Monsieur le Docteur Jean Michel NGUYEN

Monsieur le Professeur Pierre PERROT

## **Remerciements**

### **A ma Présidente et directrice de thèse,**

*Madame la Professeure Brigitte DRENO.*

Merci de m'avoir fait l'honneur de travailler sur ce sujet. Merci pour votre confiance et votre réactivité à toute heure du jour ou de la nuit. Ça a été un travail de longue haleine mais qui a été payant. J'ai beaucoup appris à vos côtés.

### **Aux Membres du jury,**

*A Madame la Professeure Lise Boussemart.*

Lise, merci de me faire l'honneur de faire partie de mon jury. Merci pour ta bienveillance, ta gentillesse et ton ouverture d'esprit. Je serai ravie de travailler à tes côtés et de continuer d'apprendre.

*A Monsieur le Docteur Jean Michel Nguyen.*

Jean Michel, merci pour votre aide précieuse pour nos statistiques, votre disponibilité et votre enthousiasme.

*A Monsieur le Docteur Amir Khammari,*

Amir, merci pour votre rigueur et votre expertise. Au plaisir de travailler de nouveau avec vous.

*A Monsieur le Professeur Pierre Perrot.*

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et merci infiniment de m'avoir accueillie dans votre service même si le projet était inédit et incertain. Il n'y aura pas de droit au remord mais j'ai adoré cette expérience et j'espère partager de futurs projets avec vous et votre équipe.

### **A mes collègues et à mes proches,**

A mes co-internes, EP et la Stiole (je te considère toujours dans notre promo). A Romain, Marie, Laurie, Noémie, Marie Emeline, Lucille, Julia, Alizée, Fanny et Casandra. Merci pour les fous rires et le soutien dans les moments difficiles.

Merci à tous les chefs de dermato de Nantes qui m'ont inspiré et encouragé à donner le meilleur de moi-même : Gaëlle, Sébastien, Hélène, Cécile, Ibtissam, Charlotte, Sarah, Anouk.

A mes belles rencontres sur Nantes, Léa, Estelle, Joëlle, Marion, Mathilde, merci pour tous ces beaux moments.

A l'équipe de chirurgie plastique, merci pour votre accueil et votre humour.

Merci à toutes les personnes inspirantes que j'ai rencontré au cours de mes stages à St Nazaire, au Mans, en chirurgie plastique, à l'ICO.

Merci à Eugénie, ma biloute, mon repère depuis presque 25 ans. On a grandi et évolué ensemble et je suis fière de te compter parmi mes amis. J'ai l'espoir que tu arrêtes de te balader aux quatre coins du monde et que tu te rapproches de chez moi.

Merci à Annie, Emilie, Louise et Marie, pour votre gentillesse et votre fidélité depuis toutes ces années. Je n'ai aucun doute sur le fait que beaucoup de beaux moments nous attendent encore.

Merci à Hans et Marco, pour ces heures passées à refaire le monde au QG de Maurepas.

Merci à Sola pour ton soutien pendant la P1 et pour les trajets dans la Clio.

A Aurélie et Claire, les bebew, le trio infernal. A tous ces moments passés ensemble, qui sonnent toujours comme une évidence. Vous m'apportez énormément et je n'imagine plus ma vie sans faire partie de la vôtre.

A Béré, Boris, Charles, Elise, Jacques, Mado et Nico. Merci pour les gyros, pour la petite culotte, pour les méga gueuletons et les gueules de bois. Merci d'être vous et de m'apporter autant de bonheur.

Merci à ma mère, pour ta force de caractère, ta générosité et ton dévouement envers nous. Je ne serai pas arrivée là où j'en suis sans toi. Tu restes ma plus belle source d'inspiration et je serai comblée de fonder une famille avec autant de réussite que toi.

Merci à mon père, pour tes blagues, parfois lourdes, et ton comique de répétition. Merci pour ta capacité à fédérer autour de toi et à créer de beaux moments. Merci pour tes conseils précieux. Je suis fière du père que tu es devenu malgré toutes les épreuves.

Merci à Jérôme, le seul vrai scientifique de nous 3. Merci de m'avoir transmis ta rigueur, ton humour incisif, ta culture (des parodies sur Youtube à l'intégrale de Lost) et tes valeurs de gauche. Je t'assure que je prendrai mon rôle de tante à cœur.

Merci à Sébastien, d'avoir ouvert la voie de la médecine avec tant de réussite. Ta vision des choses m'a toujours inspirée et fait évoluer. Merci pour ta bonne humeur permanente, pour les brûlures indiennes et pour m'avoir appris à faire des rosaces.

Merci à mes grands-parents, pour ces beaux moments passés en Corrèze et pour votre générosité.

Merci à la famille de Clément, de m'avoir accepté parmi vous et merci pour tous ces bons repas.

Merci à Prada, la plus belle de tous malgré ce que tout le monde peut penser, pour tes câlins et tes ronronnements depuis plus de 5 ans.

Merci à Clément, l'amour de ma vie, pour toutes ces étapes traversées ensemble, de Maurepas à Nantes en passant par Suresnes et Plescop Grand Champ. Merci pour ton soutien infailible pour le bac, la P1, l'ECN et enfin la thèse. On a su évoluer et se construire ensemble et pour rien au monde je n'échangerai un seul de nos moments passés tous les deux. Je n'ai jamais douté de toi ni de nous. A tous nos futurs projets.

Et qui sait, peut-être que je deviendrai la future Caroline Garcia et toi le futur Carlos Alcaraz.

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

“Au moment d’être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j’y manque.”

## SOMMAIRE

I. INTRODUCTION .....	7
II. Lentigo Malin.....	8
1) Mélanome .....	8
2) Lentigo malin : définition et épidémiologie.....	8
a) Définition .....	8
b) Epidémiologie.....	8
c) Facteurs de risque .....	9
3) Clinique et outils diagnostiques .....	9
a) Clinique .....	9
b) Aide diagnostique.....	10
4) Histologie .....	12
5) Pronostic .....	13
6) Traitement.....	14
a) chirurgie et ses 2 problématiques : extension infra clinique et localisation préjudiciable.....	14
b) radiothérapie .....	17
c) imiquimod .....	17
III. Imiquimod.....	18
1) Mode d'action.....	18
2) AMM actuelle .....	19
3) État de la littérature dans le LM .....	19
a) Traitement adjuvant .....	20
b) Traitement néoadjuvant .....	21
IV. Rationnel de l'étude .....	24
V. Article .....	25
VI. Conclusion .....	39
VII. Annexes .....	40
VIII. Bibliographie .....	47

## **Liste des abréviations**

**LM** : lentigo malin

**TLR** : Tool like receptor

**UV** : ultraviolet

**TNF** : tumor necrosis factor

**TH** : T Helper

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché



## I. INTRODUCTION

Le lentigo malin est une prolifération tumorale mélanocytaire survenant sur une peau photo exposée, et touchant le plus souvent des personnes âgées. Le traitement de référence du LM est la chirurgie avec une marge de sécurité de 5 à 10 mm. Mais ceci repose sur des données discutables et il n'existe pas de consensus en France à l'heure actuelle sur ce sujet. Une telle marge de sécurité entraîne des conséquences fonctionnelles et esthétiques et ne permet pas une exérèse complète de façon certaine. Pré-traiter les patients par un traitement local permettant de réduire significativement la surface de la lésion et son extension infra clinique sans augmenter le taux de rechute voire en le diminuant est donc un objectif thérapeutique important.

Notre hypothèse est qu'un traitement de 4 semaines par imiquimod, inducteur local d'interféron via la voie des TLR avant la chirurgie pourrait permettre d'atteindre cet objectif. Il a été en effet montré dans quelques études ouvertes des régressions de LM sous imiquimod.

Pour confirmer cette hypothèse nous nous proposons de mettre en place une étude de phase 3 randomisée, ouverte, multicentrique et nationale évaluant le traitement des LM par imiquimod + chirurgie versus traitement par placebo + chirurgie chez des patients ayant un LM du visage confirmé histologiquement.

## II. Lentigo Malin

### 1) Mélanome

Le mélanome est une tumeur maligne développée aux dépens des mélanocytes, les cellules pigmentaires de la peau. Il représente 1,7 % des cancers. (1)

### 2) Lentigo malin : définition et épidémiologie

#### a) Définition

Le lentigo malin, ou mélanome de Dubreuilh dans la littérature française, correspond à un sous type de mélanome caractérisé par une épidémiologie, une présentation clinique, une évolution et un traitement qui lui sont propres.

Il s'agit d'une prolifération mélanocytaire intra épidermique sur une peau photo exposée. Le lentigo malin représente environ 10% des mélanomes cutanés (2).

#### b) Epidémiologie

Les premières données épidémiologiques remontent aux années 80. Ainsi, une étude australienne de 1980 retrouvait une incidence de 1,3 pour 100 000 habitants par an (3). Aux Etats-Unis, l'étude des registres entre 1970 et 1980 montre une incidence comprise entre 0,6 et 0,8 cas pour 100 000 habitants (4).

Nous retrouvons une tendance à l'augmentation de cette incidence dans plusieurs études menées en Espagne, au Danemark, et aux Etats-Unis notamment (5–7).

Une étude menée aux Pays-Bas entre 1989 et 2013 retrouvait une augmentation du taux d'incidence de 0,72 à 3,84 pour 100 000 habitants par an (8).

Cette augmentation peut être expliquée par 2 facteurs : le vieillissement global de la population, et un meilleur dépistage de ce type de lésion.

L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans, dans une étude menée au Minnesota (9).

Les données sont parfois contradictoires concernant la répartition entre les hommes et femmes. Ainsi, l'étude de Swetter retrouvait un ratio hommes / femmes de 60% environ (7) tandis qu'une cohorte de Tiodorovic-Zivkovic et al retrouvait un taux de 60% de femmes (10). L'incidence est plus élevée dans les régions ensoleillées en raison du mécanisme de développement, expliqué plus loin (11).

### c) Facteurs de risque

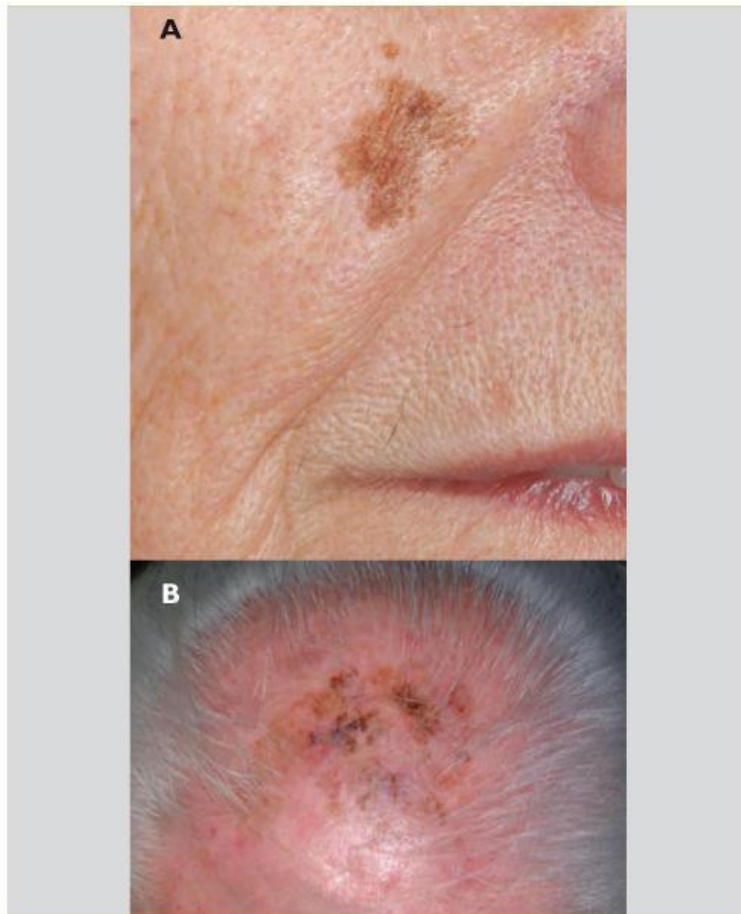
Le mélanome est un des cancers avec le plus haut taux de mutation somatique, causé par l'exposition aux UV (12). Différentes études épidémiologiques ont permis de montrer que le facteur de risque principal d'apparition d'un lentigo malin est l'exposition solaire chronique et cumulée (3,13). Ainsi, cette lésion affecte des personnes âgées, qui présentent des dommages cutanés liés à l'exposition solaire tels que des lentigines solaires, des éphélides et une élastose solaire. Les autres facteurs de risque retrouvés sont : l'âge élevé, le nombre de lentigines et de kératoses actinique et des antécédents personnels de carcinomes cutanés (11,14).

L'étude des altérations génétiques retrouve peu de mutations du gène BRAF, et une perte de l'expression de CCND1 (11q13) (15). Une étude menée par Boussemart et al en 2021 a permis de montrer que pour les mélanomes, une forte charge mutationnelle tumorale était associée à un âge plus élevé et à des localisations exposées de manière chronique au rayonnement solaire, ce qui correspond à la population touchée par le LM (16).

## 3) Clinique et outils diagnostiques

### a) Clinique

Cliniquement, le lentigo malin se présente comme une macule pigmentée avec une bordure et une coloration irrégulière. Il se situe sur des zones photo exposées, le plus souvent le visage et le cou, plus rarement sur le dos des mains (10).



**Figure 1** : Lentigo malin de la joue (A) et du scalp (B) (17)

b) Aide diagnostique

- Lumière de Wood

La lampe de Wood permet d'examiner le patient avec une lumière ultraviolette. La mélanine située dans l'épiderme absorbe d'avantage les UV, ce qui rend la lésion plus sombre. Cet outil permet d'avantage une estimation plus précise de l'extension de la lésion qu'une aide diagnostique (11).

- Dermatoscopie

La dermatoscopie est une aide diagnostique majeure pour le lentigo malin.

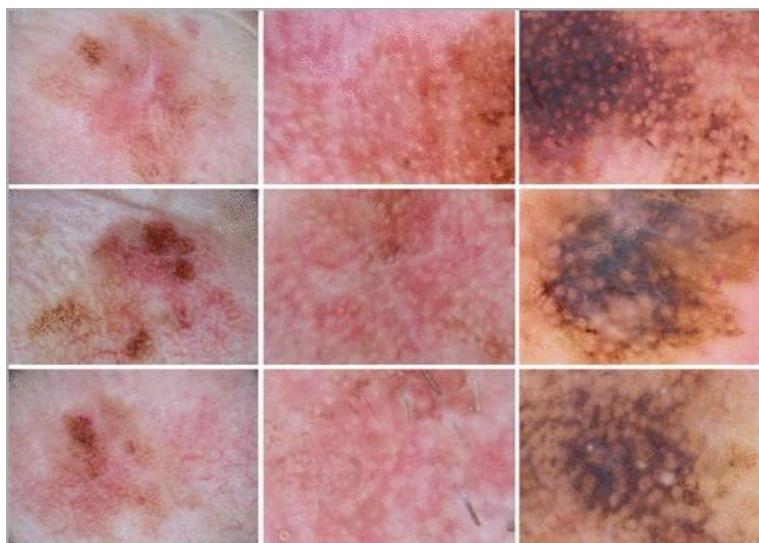
Les critères initiaux ont été défini par Stolz. Ils témoignent de différents stades de progression du lentigo malin selon l'invasion des follicules pileux et donc d'un continuum entre le lentigo malin, limité à l'épiderme, et le mélanome invasif (18) :

- la présence de cercles gris autour des follicules pileux, incomplets ou complets, correspondant à l'envahissement de la tige pileux ;
- les structures annulaires granulaires, agrégats de points et de globules gris et bruns autour des follicules pileux, témoignant d'une extension en dehors des follicules pileux ;
- les structures rhomboïdales, figures polygonales à type de parallélogrammes plus ou moins complets localisées entre les follicules pileux, lorsque les structures annulaires convergent ;
- enfin, des aires homogènes gris bleu lorsque l'hyperpigmentation concerne toutes les structures anatomiques avec une oblitération du follicule pileux.



**Figure 2** : *Modèle de progression des images dermoscopiques du mélanome de Dubreuilh selon Stolz et coll (18)*

En 2012, une étude française a permis la description de 4 nouveaux critères : la majoration de la densité du réseau vasculaire, les structures rhomboïdales rouges et les images de cible (19).



**Figure 3** : *Nouveaux critères diagnostiques d'après Pralong et al : majoration de densité du réseau vasculaire ( à gauche), structures rhomoidales rouges (au milieu) et images en cible (à droite) (19).*

- Microscopie confocale

La microscopie confocale est une technique d'imagerie non invasive qui permet une analyse fine des tissus cutanés, pouvant aller jusqu'au derme superficiel.

La prolifération mélanocytaire atypique sera visualisée comme des cellules rondes ou dendritiques, de grande taille, avec propagation pagétoïde, ou encore la présence de papilles dermiques non marginées.

Un score a été développé par Guitera en 2010 (20) : l'obtention d'un score  $\geq 2$  a une sensibilité de 93 % et une spécificité de 82 % pour le diagnostic de lentigo malin.

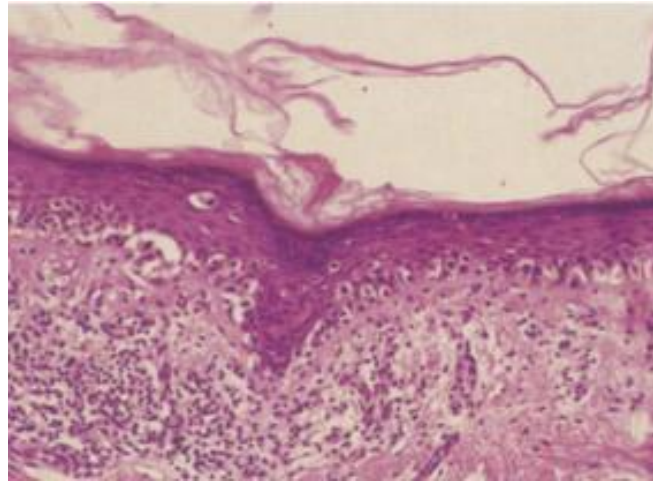
<i>2 critères majeurs (chacun valant 2 points)</i>	Papilles non bordées  Cellules pagétoïdes rondes et > 20 $\mu\text{m}$
<i>3 critères mineurs (chacun valant 1 point)</i>	Plus de 3 cellules atypiques à la jonction dans 5 images  Localisation folliculaire de cellules pagétoïdes et/ou de cellules atypiques jonctionnelles  Cellules nucléées dans les papilles dermiques
<i>1 critère négatif (-1)</i>	Réseau en nid d'abeille élargi

#### 4) Histologie

Le diagnostic de certitude est un diagnostic histologique. Les diagnostics différentiels possibles rendent le plus souvent nécessaire une biopsie avant d'envisager une exérèse complète de la lésion en raison du préjudice esthétique, notamment pour les lésions du visage.

Les critères histologiques comprennent : la présence de mélanocytes atypiques et multinucléés sous forme de thèques jonctionnelles ou d'unités solitaires, une élastose

solaire, une extension des cellules atypiques en péri annexiel, un épiderme atrophique et une infiltration dermique de lymphocytes et mélanophages.(2).



**Figure 4** : mélanocytes atypiques en unités solitaires le long d'un épiderme atrophique, élastose solaire, infiltrat dermique de lymphocytes et de mélanophages (2).

Certains marqueurs immunohistochimiques sont une aide diagnostique notamment la protéine S100, Melan A, l'HMB45 et le MITF (21).

La problématique principale de la réalisation première d'une biopsie et non une exérèse complète est la potentielle méconnaissance du caractère invasif d'une zone de la lésion. Une étude parue dans le British Journal of Dermatology en 2019 estime ce risque à 9% (22).

## 5) Pronostic

Le risque évolutif d'un lentigo malin est sa progression entraînant une invasion du derme et réalisant le mélanome invasif sur lentigo malin ou ***lentigo maligna melanoma*** dans la littérature anglaise. Son pronostic et sa prise en charge rejoint alors celui des mélanomes invasifs.

Le pourcentage de LM qui évolue vers un mélanome invasif est très variablement apprécié dans la littérature. En effet, obtenir cette information de manière objective, nécessiterait la réalisation d'une large étude prospective observationnelle chez des sujets ayant un LM non traité, ce qui n'est pas réalisable. En 1987, Weinstock note qu'un patient avec un LM à 45

ans aurait un risque de développer un mélanome invasif de 3,3 % à 75 ans et qu'un sujet ayant un LM à 65 ans aurait un risque de 1,2% à 75 ans (23).

Une étude australienne a tenté de quantifier ce risque d'évolution du LM vers le stade invasif et les auteurs concluent à un risque de 3,5% par an (24).

Les facteurs de risque clinique associés à l'existence d'une composante invasive retrouvés dans la littérature sont essentiellement la taille de la lésion (25).

Sur le plan histologique, les critères associés statistiquement à une composante invasive sont les mélanocytes formant des rangées, les fentes sous épidermiques et un degré moindre d'élastose solaire (26).

La deuxième problématique du lentigo malin est celle d'un risque élevé de **récidive**. Une étude rétrospective australienne a ainsi retrouvé un taux de récurrence de 38% , dans les 4 années suivant le premier traitement pour 50% des patients (27).

En 2014, Gorman et al. ont trouvé une corrélation entre le nombre de mélanocytes atypiques au niveau des marges d'exérèse et le taux de récurrence (28).

## 6) Traitement

### a) La chirurgie

Le traitement de référence du lentigo malin est l'exérèse chirurgicale. Celle-ci comprend l'exérèse de la lésion cliniquement visible avec des marges de sécurité latérale et profonde, afin de limiter le risque de récurrence. Concernant l'exérèse en profondeur, celle-ci fait l'objet d'un consensus et doit emporter tout l'hypoderme, jusqu'au fascia.

En revanche, il est très difficile de déterminer une marge de sécurité latérale optimale car elle se heurte à 2 problématiques : le préjudice esthétique et l'invasion infra clinique. En effet, il a été démontré que la lésion pouvait s'étendre au-delà de ce qui est visible cliniquement (29).



Ainsi, une étude américaine de 2019 note que, pour obtenir un taux de rémission complète de 97%, une marge d'exérèse de 12 mm au niveau de la tête et du cou, et de 9 mm au niveau du tronc et des extrémités était nécessaire (30).

Néanmoins, une exérèse large sur des zones comme le visage nécessitent parfois des reconstructions complexes ou des greffes de peau et sont donc source d'un préjudice esthétique certain.

La balance bénéfice risque entre d'une part l'obtention d'une exérèse complète minimisant le risque de récurrence et d'autre part le préjudice esthétique est donc à bien évaluer pour chaque cas.



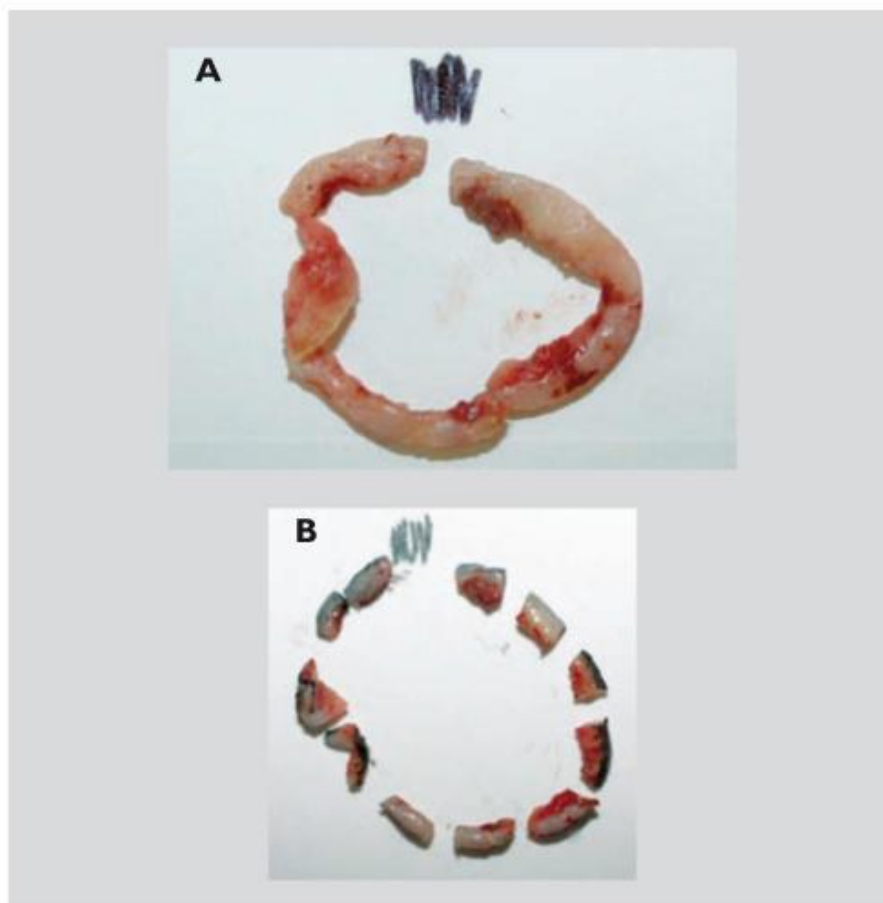
**Figure 5** : Lentigo malin du scalp avec marge latérale de sécurité de 5 mm (image de l'étude Imireduc)

Les recommandations françaises proposent : une marge de 1 centimètre. Lorsque cette marge ne peut pas être respectée pour des raisons anatomiques et fonctionnelles, une marge de 0,5 cm est acceptable sous couvert d'un contrôle histologique strict des berges, c'est-à-dire chirurgie de Mohs ou équivalent ou chirurgie avec contrôle extemporané des berges ou chirurgie en deux temps (Avis d'expert) (31).

Les recommandations américaines soulignent que le lentigo malin devrait bénéficier d'une marge d'exérèse supérieure à 5 mm (32).

Une alternative à la chirurgie classique est d'utiliser des techniques de contrôle histologique des berges avant d'envisager la fermeture ou la reconstruction : il s'agit de la chirurgie micrographique ou chirurgie de Mohs. Ceci permet donc une marge de sécurité « sur mesure ».

En pratique, la tumeur est excisée en totalité et envoyée en analyse et le chirurgien prélève une collerette de peau saine de 2-3 mm de largeur. L'intégralité de la tranche de section la plus externe de cette collerette est analysée. La pièce est sectionnée de façon tangentielle puis est fixée et mise en paraffine. Des coupes sont prélevées tous les 300 à 500 microns afin d'avoir une vision complète de la lésion. En attendant les résultats (au minimum 24h) la perte de substance peut être mise en cicatrisation dirigée ou refermée par suture directe. Si l'exérèse est incomplète, une reprise orientée par les résultats histopathologiques sera faite.



**Figure 6** : Technique de contrôle strict des berges (17).

Une étude rétrospective de 2015 retrouvait un taux de récurrence de 1,9% pour les patients traités par chirurgie de Mohs, versus 5,9% pour les patients ayant bénéficié d'une chirurgie classique (33).

Après l'exérèse du LM, le patient doit avoir un suivi régulier en dermatologie. Les recommandations françaises proposent un suivi semestriel pendant 3 ans puis annuel à vie (31).

#### b) Radiothérapie

La radiothérapie peut être une alternative en cas de lésion non opérable. Une revue de la littérature de 2020 a relaté un taux de récurrence allant de 0 à 31%, avec un bon résultat esthétique (34).

#### c) Imiquimod

Une autre option thérapeutique, mentionnée depuis une vingtaine d'années dans la littérature, est l'utilisation de l'imiquimod.

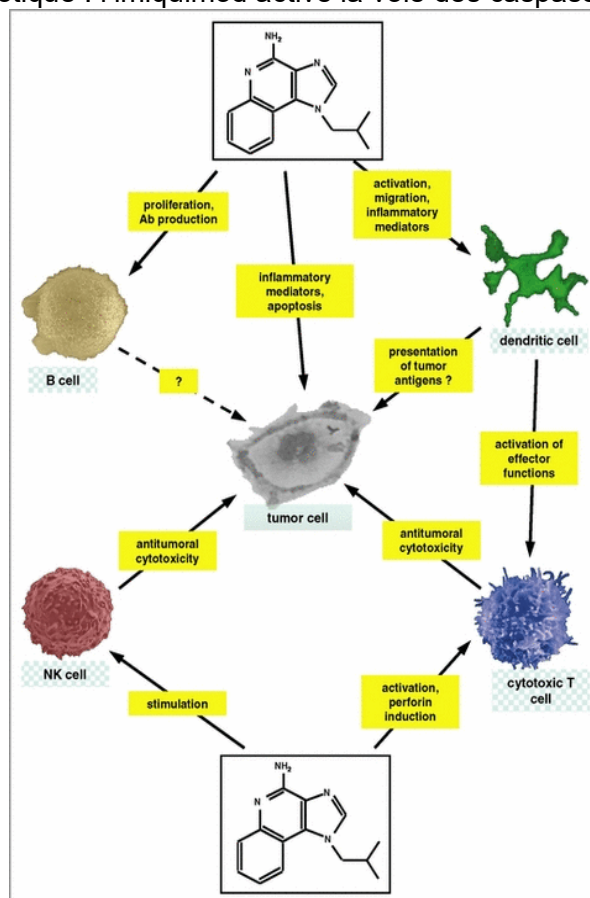
### III. Imiquimod

#### 1) Mode d'action

L'imiquimod est un topique immunomodulateur, appartenant à la famille des imidazoquinolines.

Il a une activité antivirale et anti tumorale démontrée. Deux mécanismes expliquent son activité anti tumorale :

- Un mécanisme immunomodulateur : l'imiquimod stimule les cellules dendritiques, monocytes et macrophages (via sa fixation sur les TLR 7 et 8), aboutissant à l'activation de la voie du facteur de transfert NF  $\kappa$ B. Il induit ainsi une activation de ces cellules et une augmentation de leur production d'interféron et de TNF et d'interleukine 2, 6, 8, 10 et 12. Cela engendre une stimulation de la voie TH1 aux dépens de TH2 (35).
- Un mécanisme apoptotique : l'imiquimod active la voie des caspases (36).



**Figure 7** : Mécanisme d'action de l'imiquimod

## 2) AMM actuelle

L'imiquimod est actuellement commercialisé en France par le laboratoire MEDA Pharma sous le nom d'Aldara®. Ses 3 indications validées en France (AMM) sont :

- le traitement topique des verrues génitales et périanales externes (condylomes acuminés) de l'adulte.
- le traitement topique des petits carcinomes baso-cellulaires superficiels de l'adulte.
- le traitement topique des 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.

L'aldara est présenté en sachets et chaque sachet contient 12,5 mg d'imiquimod dans 250 mg de crème (5 %).

## 3) État de la littérature dans le LM

L'imiquimod a été essayé à plusieurs reprises dans le traitement du lentigo malin, le premier cas répertorié remontant aux années 2000 : un homme avait été traité par imiquimod après refus de la chirurgie, ce qui avait permis une rémission complète, sans signe de récurrence à 9 mois de suivi (37).

Par la suite, de nombreuses publications concernant des cas de lentigo malin traités par application seul d'imiquimod ont vu le jour.

Une revue de la littérature proposée par Tio et al. en 2017 a permis de répertorier 26 cas cliniques, 11 études retrospectives, 3 études prospectives et 1 étude randomisée. Les modalités de traitement étaient variables, allant de 4 à 36 semaines d'application de traitement et de 1 à 7 jours d'application par semaine.

Une rémission clinique complète était retrouvée chez 78,3% des patients et une rémission histologique chez 77% des patients. Un mélanome invasif a été diagnostiqué chez 9 patients, dans un délai moyen de 3,9 mois.

Une étude de Powell et al. a retrouvé comme facteur clinique prédictif de bonne réponse thérapeutique la présence d'une inflammation. Les auteurs n'ont pas retrouvé de facteur prédictif sur le plan histologique (38).

Le problème d'une utilisation de l'imiquimod comme seul traitement d'un lentigo malin est l'absence d'analyse histologique complète. En effet, les études mentionnant une rémission histologique complète ont le plus souvent une analyse seulement partielle de la lésion via une biopsie cutanée au punch. Par ailleurs, certains auteurs mentionnent des modifications cliniques et histologiques après application d'imiquimod, rendant la surveillance plus compliquée. Par conséquent, ce traitement topique n'est pas considéré comme une alternative à la chirurgie mais plutôt comme une option en cas de chirurgie non réalisable (39).

#### a) Traitement adjuvant

Par ailleurs, certaines études se sont intéressées à l'utilisation de l'imiquimod en **traitement adjuvant**, c'est-à-dire après une chirurgie d'exérèse, dans le but de limiter le risque de récurrence. Ainsi, une étude rétrospective récente de 2022 a trouvé une persistance de la rémission clinique pour 93 % des patients ayant bénéficié de l'utilisation d'imiquimod après une chirurgie d'exérèse, sur une durée de suivi de 38 mois. Cette attitude semblait plus bénéfique pour les cas avec des marges latérales de sécurité faibles et pour les patients présentant des mélanocytes dysplasiques en périphérie de la lésion (40).

Néanmoins, cette attitude n'a pas été validée par une étude prospective randomisée.

## b) Traitement néoadjuvant

Une autre option peut alors être discutée pour les patients, il s'agit **du traitement néoadjuvant**. Dans les autres types de cancer, le traitement néo adjuvant est préalable à une chirurgie d'exérèse et a pour but de réduire la taille de la tumeur afin de rendre la chirurgie plus souvent réalisable et plus facilement. Dans notre cas, nous pouvons penser que l'application d'imiquimod sur un LM avec un débord au-delà de la lésion visible, avant l'exérèse chirurgicale, permettrait de réduire la taille de la lésion, en jouant en particulier au niveau du contingent mélanocytaire atypique infra clinique et permettrait ainsi de réduire les marges d'exérèse tout en maintenant la même sécurité que la chirurgie. Ce traitement pré-chirurgical pourrait de plus influencer sur les récurrences et réduire leur fréquence.

Dans la littérature, nous avons trouvé 8 études évaluant cette modalité de traitement :

- Ly et al. ont réalisé une étude ouverte multicentrique en appliquant de l'imiquimod 5 %, 5 jours par semaine pendant 12 semaines chez 43 patients porteurs de lentigo malin prouvés histologiquement et naïfs de traitement. A 1 mois de la fin du traitement, une exérèse était réalisée avec des marges de 5 mm par rapport à la lésion initiale, avec une analyse anatomopathologique par 2 ou 3 dermatopathologistes. 53 % des patients ne présentaient plus de lentigo malin à l'analyse de la pièce d'exérèse (41).
- Une étude de Sampson et al. proposait une exérèse première de la lésion, sans marge, suivie de l'application d'imiquimod 5 jours par semaine pendant 8 semaines avant une nouvelle exérèse avec des marges de 2 mm par rapport à la lésion résiduelle, qui était réalisée entre 8 et 20 semaines après la fin du traitement. Dans cette étude, toutes les exérèses étaient extra lésionnelles. Par ailleurs, ils se sont intéressés à la diminution de la surface excisée et ils ont retrouvé une baisse de 74% de surface retirée par rapport à une prise en charge standard avec une marge de 7 mm d'emblée (42).

- Donigan et al. retrouvent, sur un large échantillon (334 patients) en étude rétrospective, 18 % de patients avec des lésions résiduelles après l'application d'imiquimod pendant 2 à 3 mois et l'exérèse à 2 mm de marges de la lésion initiale à 2 mois de la fin du traitement. Du tazarotène pouvait être ajouté en cas de réponse inflammatoire insuffisante. 19% des exérèses étaient intra lésionnelles. On note 3,9 % de rechute à 4 ans de suivi en moyenne, dont 2 mélanomes invasifs (43).
- Flores et al. rapportent un taux de lésion résiduelle de 17 %, selon le même protocole et une chirurgie à 2 mm à 2-4 mois de la fin du traitement. Toutes les exérèses étaient complètes. Ils ont notamment étudié la densité de mélanocytes et ont retrouvé une diminution dans les zones traitées par rapport à des zones contrôle (44).
- L'étude de phase II de Marsden sur 33 patients prend une marge de 5 mm par rapport à la lésion initiale après l'application d'imiquimod sur 12 semaines et retrouve 67 % de patients avec une lésion résiduelle, et aucun patient avec des marges envahies (45).
- Une étude rétrospective sur 40 patients retrouve une persistance du LM chez 25 % des patients après l'application d'imiquimod pendant 3 mois, avec ajout de tazarotène en cas d'inflammation insuffisante, et l'exérèse à 2 mm par rapport à la lésion initiale, à 2 mois de la fin du traitement. Les marges étaient envahies chez 22% des patients. 1 patient a développé un mélanome invasif et aucune récurrence n'a été observée pendant 18 mois de suivi (46).
- Une plus petite étude sur 6 patients retrouve une persistance de la lésion chez 33 % des patients, après application d'imiquimod et une chirurgie à 8 semaines à 5 mm de la lésion initiale (47).
- Hyde et al. ont réalisé la seule étude randomisée et ont comparé un traitement par imiquimod ou imiquimod et tazarotène pendant 3 mois avant une exérèse de la lésion à 2 mm de la lésion initiale, à 2 mois de la fin du traitement. Les marges étaient



envahis dans 32% des cas dans le groupe imiquimod et 18% dans le groupe imiquimod et tazorotène (48).

A ce jour, il n'existe pas d'étude de phase III, randomisée, ayant évalué l'apport de l'imiquimod en néoadjuvant.

## IV. Rationnel de l'étude

Actuellement en France, le traitement optimal du LM repose sur l'excision chirurgicale avec une marge d'exérèse de 10 mm. Cependant cette approche présente deux inconvénients majeurs : un taux d'exérèse incomplète relativement important et des conséquences esthétiques ou fonctionnelles liées à la localisation majoritairement faciale des LM.

L'état actuel des connaissances nous permet de penser qu'un traitement néoadjuvant par imiquimod permettrait :

- 1) de traiter l'invasion infra clinique représentée par les mélanocytes atypiques et donc de proposer une marge d'exérèse de 5 mm au lieu de 10 mm sans augmenter le risque d'exérèse intra lésionnelle ;
- 2) une réduction de la taille de la lésion voire une rémission clinique avant chirurgie et donc un bénéfice esthétique net par la réduction de la surface d'exérèse de la lésion ;
- 3) diminuer le risque de récurrence du lentigo malin.

Les risques attendus avec ce traitement sont essentiellement des réactions cutanées localisées à la zone d'application : érythème, prurit, érosions, saignements, brûlures, excoriation, desquamation, œdèmes, papules.

La balance bénéfice risque apparaît alors largement en faveur du traitement par imiquimod et a donc conduit à la mise en place d'une étude de phase III, randomisée, multicentrique, évaluant l'intérêt d'un traitement néoadjuvant par imiquimod dans le lentigo malin. Cette étude a été financée par le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) du ministère de la Santé et de la prévention.

## V. Article

Cet article a fait l'objet d'une publication dans le *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, en avril 2023.

### **EFFICACY OF IMIQUIMOD IN THE MANAGEMENT OF LENTIGO MALIGNA**

**Key words** : lentigo maligna ; imiquimod

**Authors** : Marie Daude<sup>1</sup>, Monica Dinulescu<sup>2</sup>, Jean-Michel Nguyen<sup>3</sup>, Hervé Maillard<sup>4</sup>, Florence Le Duff<sup>5</sup>, Laurent Machet<sup>6</sup>, Marie Beylot-Barry<sup>7</sup>, Delphine Legoupil<sup>8</sup>, Ewa Wierzbicka-Hainaut<sup>9</sup>, Christophe Bedane<sup>10</sup>, Marie Thérèse Leccia<sup>11</sup>, Sébastien Debarbieux<sup>12</sup>, Nicolas Meyer<sup>13</sup>, Sandrine Monestier<sup>14</sup>, Guido Bens<sup>15</sup>, Marc G. Denis<sup>1</sup>, Celine Bossard<sup>16</sup>, Beatrice Vergier<sup>17</sup>, Amir Khammari<sup>18</sup> , Brigitte Dréno<sup>1</sup>

#### **Affiliations**

<sup>1</sup> Nantes Université, INSERM, CNRS, CHU Nantes, Immunology and New Concepts in ImmunoTherapy, INCIT, UMR 1302/EMR6001, Nantes, France

<sup>2</sup> Department of Dermatology, CHU Rennes, Rennes, France

<sup>3</sup> Biostatistics and Epidemiology, Hôpital Saint Jacques - CHU Nantes, Nantes, France

<sup>4</sup> Department of Dermatology, CH Le Mans, Le Mans, France

<sup>5</sup> Department of Dermatology, CHU Nice, Centre de recherche Clinique, Nice, France

<sup>6</sup> Department of Dermatology, CHU Tours, Tours, France

<sup>7</sup> Department of Dermatology, CHU Bordeaux, Bordeaux, France

<sup>8</sup> Department of Dermatology, CHU Brest, Brest, France

<sup>9</sup> Department of Dermatology, CHU Poitiers, Poitiers, France

<sup>10</sup> Department of Dermatology, CHU Limoges, Limoges, France

<sup>11</sup> Department of Dermatology, CHU Grenoble, Grenoble, France

<sup>12</sup> Department of Dermatology, Hospices Civiles de Lyon, Hôpital Lyon Sud, 69495 Pierre Bénite.

<sup>13</sup> Department of Dermatology, CHU Toulouse, Toulouse, France

<sup>14</sup> Department of Dermatology, CHU Marseille, Marseille, France

<sup>15</sup> Department of Dermatology, CHU Orléans, Orléans, France

<sup>16</sup> Department of CHU Nantes, CRCINA, Nantes, France

<sup>17</sup> Department of pathology, CHU Bordeaux, Pessac, France

<sup>18</sup> Department of Dermatology, Nantes Université, Univ Angers, CHU Nantes, CIC 1413, INSERM, CNRS, Immunology and New Concepts in ImmunoTherapy, INCIT, UMR 1302, F-44000 Nantes, France

### **Corresponding author**

Prof. Brigitte Dreno, Nantes Université, INSERM, CNRS, CHU Nantes, Immunology and New Concepts in ImmunoTherapy, INCIT, UMR 1302/EMR6001. F-44000 Nantes, France; email: [brigitte.dreno@atlanmed.fr](mailto:brigitte.dreno@atlanmed.fr), phone: +33 2 40 08 33 33

### **Running head**

Imiquimod in lentigo maligna

### **Previous communication**

ASCO Annual Meeting (poster), May 29-31, 2020.

## **Clinical Trial Information**

ClinicalTrials.gov Identifier : NCT01720407

## **Funding**

This study is based on a hospital-based clinical research program and was granted by the French health ministry (PHRC 2011).

## **Conflict of interest**

None

## **Acknowledgment**

The authors acknowledge the participating patients, their families, as well as the hospital staff members who participated in this study.

We acknowledge the MEDA pharmaceutical company for having provided the study medication free of charge.

All the authors reviewed and approved manuscript submissions.

## **Data availability statement**

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request

## **Ethics statement**

The patients in this manuscript have given written informed consent to the publication of their case details.

## ABSTRACT

**Background:** Lentigo maligna (LM) is a melanocytic proliferation occurring on photo-exposed skin that may progress to LM melanoma. Surgery is recommended as first-line treatment. Excision margins of 5 to 10 mm remain, without international consensus. Several studies have shown that imiquimod, an immunomodulator, induces LM regression. This study investigated the effect of imiquimod versus placebo in neoadjuvant settings.

**Patients and methods:** We performed a prospective, randomized, multicentre, phase III clinical study. Patients were randomly assigned in 1:1 ratio to receive imiquimod or placebo for 4 weeks, followed by LM excision 4 weeks after the last application of imiquimod or placebo. The primary endpoint was extra-lesional excision, with a 5 mm margin from the residual pigmentation after imiquimod or vehicle. Secondary endpoints included the gain on the surface removed between the two groups; number of revision surgeries to obtain extra-lesional excisions; relapse-free time; and number of complete remissions after treatment.

**Results:** A total of 283 patients participated in this study; 247 patients, 121 patients in the placebo group and 126 in the imiquimod group, accounted for the modified ITT population. The first extralesional extirpation was performed in 116 (92%) imiquimod patients and in 102 (84%) placebo patients; the difference was not significant ( $p = 0.0743$ ). Regarding the surface of LM, imiquimod reduced the LM surface (4.6 cm<sup>2</sup> to 3.1 cm<sup>2</sup>) significantly ( $p < 0.001$ ) more compared to the placebo (3.9 cm<sup>2</sup> to 4.1 cm<sup>2</sup>).

**Conclusion:** Imiquimod reduces the lentigo maligna surface after one month of treatment, without a higher risk of intralesional excision and with a positive aesthetic outcome.

## INTRODUCTION

Lentigo maligna (LM) is a subtype of melanoma. It is characterized by a proliferation of atypical melanocytes along the dermal-epidermal junction. Its extension is limited to the epidermis. If the lesion becomes invasive, the term "lentigo maligna melanoma" (LMM) is used.

Its annual incidence is constantly increasing.(49) It is estimated at 1.3 per 100,000 inhabitants in Australia, 0.8 and 0.6 per 100,000 for males and females, respectively, in United States of America.(3,4) The incidence increases with age, with a peak in the seventh and eighth decades of life.(50)

LM most commonly affects the sun-exposed skin of the head and neck, with a predilection for the cheek. It affects the arms, legs, and trunk more rarely.(2)

The main risk of LM is its growth, however slow in contrast to invasive melanoma, until it invades the dermis and leads to LM melanoma (LMM), with a prognosis comparable to that of melanoma. The risk of LM progressing to LMM is unknown, because large prospective studies with patients with non-treated LM are necessary. The estimated risk of progression from LM to LMM has been given as 3.5% per year.(24)

Surgery is recommended as first-line treatment. Two major problems exist for surgery : first, the histological lesion may extend beyond the clinical margins and atypical melanocytes beyond the clinical margins are often found.(29) Therefore, the relapse rate after the removal of LM is mainly due to the failure to treat subclinical peripheral invasion. Secondly, surgical removal may have significant aesthetic or functional consequences, as LM are predominately located on the face.

While a consensus on the therapeutic management of LM exists, based on surgical removal with strict control of the margins, the optimal margin definition remains highly debated and excision margins of 5 to 10 mm remain, without international consensus.

European guidelines specify that the management of LMM may range from a 5 mm margin up to 10 mm, (51) that is very close to the American guidelines which point out that margins larger than 5 mm may be necessary for melanoma in situ LM type, because of its subclinical extension. (32) Moreover, micrographic surgery is often recommended to ensure a complete resection although the field cell problem cannot be solved with this technique. However, these procedures are not available in all centres.

Topical imiquimod 5% is an immunomodulator. Its major biological effects are mediated through agonistic activity towards toll-like receptors (TLR) 7 and 8, activating nuclear factor-kappa B (NF-kappaB). This results in the induction of pro-inflammatory cytokines, chemokines and other mediators, leading to the activation of antigen-presenting cells and other components of innate immunity.(52)

The Food and Drug Administration and European Medicine Agency have approved imiquimod for the treatment of anogenital warts, actinic keratosis and superficial basal cell carcinoma. (53) Recently, topical imiquimod 5% has been proposed in LM, although the data on efficacy remain uncertain. The first case was described in 2000. A systematic review in 2015 found histological and clinical clearance rates of 76% and 78%, respectively.(54)

The main advantages of imiquimod as an alternative to surgery are both aesthetic and functional, because it avoids extensive and disfiguring surgery in frequently elderly subjects. Another advantage is the treatment of subclinical and peri-adnexal extension of the lesion by applying imiquimod to the peri-lesional skin.

All the above data suggest that imiquimod applied to a LM lesion before surgical removal may reduce the lesion size, especially in targeting the subclinical, atypical melanocytic contingent, and may thus allow the reduction of the excision margins. As a result, resection margins may be reduced, while showing a similar safety profile to that of surgery. Pre-surgical treatment with imiquimod may also impact recurrence and its frequency.



To date, no randomized study has been performed to confirm this hypothesis.

We report results from a prospective, randomized, multicentre, phase III clinical study that investigated the interest of imiquimod in the neoadjuvant treatment of lentigo maligna.

## **METHODS**

- Study oversight

This was a randomized, prospective, open, multicentre clinical study.

Health authority and ethics committee approvals were obtained, and all subjects provided written informed consent. (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01720407) (Eudract: n° 2012-000403-32)

The study was supported by a Grant of the French health ministry (PHRC 2011). Ethics committee approval was obtained (2012-R4 (BRD11/6-S; 2012-000403-32).

The study was conducted in respect of the principles of the Declaration of Helsinki.

- Patients

Eligible patients were at least 18 years of age, had a histologically confirmed LM on the head and had not received previous treatment for their LM. The lesion surface was to be between 1.5 and 20 cm<sup>2</sup>. Patients had to have an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status score of 0 (fully active and able to carry on all performance without restriction) or 1 (restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature) and normal blood parameters.

Patients were excluded if they had a LM on eyelids, a LM for which no outlines could be drawn macroscopically or for which a skin coverage was impossible. Moreover, patients were not

suitable if they received immunomodulator or immunosuppressive treatments, including local or systemic corticosteroids during the last 4 weeks, had a neoplasia of less than 5 years, or suffered from an auto-immune disease, HIV infection or severe active infection.

- Randomization and treatment

For 7 years, 23 sites recruited patients. Two biopsies were performed prior to randomization: one to confirm the diagnosis and the second for the ancillary study (confocal microscopy). The lesion was identified with a tattoo in its centre. Patients were randomly assigned in a 1 :1 ratio to receive imiquimod or the placebo for 4 weeks, followed by LM excision 4 weeks after the last application of imiquimod or placebo. Randomization was stratified according to whether the lesion was single or multi-focal.

Products were applied 5 days/week on the lesion and on the perilesional area (1 cm). A therapeutic break of 7 days maximum was allowed if skin reactions due to imiquimod were too severe (evaluation with a visual scale from 0 to 4), afterwards, the patient continued treatment until 20 applications were reached. If the break was longer than 7 days, then treatment was stopped, and the patient underwent surgery 8 weeks after the first application. The total period of treatment could not exceed 6 weeks, even if the planned 20 applications were not performed.

A 5 mm margin surgery from the residual pigmentation was performed. If intralesional excision was obtained, a new surgery with a 5 mm margin was performed until extra-lesional excision was obtained. Surgeons were unaware of the applied treatment. A 4-week pause was implemented to allow a complete resolution of inflammation due to imiquimod.

Patients were followed up every 6 months for 3 years.

The therapeutic schedule is given in Figure 1.

- Study endpoint

The primary endpoint was extra-lesional excision on prime-time surgery with a 5 mm margin from the residual pigmentation after imiquimod or vehicle. Success was defined as the absence of tumour cells at the margins of the surgical excision, and failure by the presence of tumour cells.

Secondary endpoints included the gain of surface removed, the number of revision surgeries to obtain extra-lesional excisions, the relapse-free time, the number of relapses (histologically confirmed) and the number of complete histologically confirmed remissions after 1 month of treatment.

- Statistical analysis

A total of 268 patients were to be recruited in order to demonstrate a difference in success of at least 15% between the two groups in a bilateral situation with an alpha risk of 5% and a beta risk of 20%. A mantel-Haenzel  $\chi^2$  stratified test was used for the primary endpoint. This test was completed by a GLM considering all other predictive factors. Secondary endpoints were assessed using student, logrank and Fisher exact tests. The alpha risk was set to 5% and the statistical R software (4.0) was used for all the statistical analyses.

## RESULTS

- Patients

A total of 283 patients participated in this study. Data from 247 patients, 121 in the placebo and 126 in the imiquimod group, were analysed for the modified ITT analysis (Figure 2). The modified ITT population corresponds to randomized patients who received at least one dose of placebo or imiquimod and for whom an observation was performed after application.

The patient characteristics were well balanced between the two study groups (Table 1).

- Primary end point

Overall, 116 extra-lesional excisions in the imiquimod group (92%) and 102 in the placebo group (84%) were performed. No significant difference was demonstrated between either group when considering the stratification criterion, i.e., mono- or multifocal character, according to the Chi2 test (Table 2).

An additional analysis was performed considering the factors related to the treatment response, including initial lesion area, age, gender, and multifocal character.

A statistical difference between the 2 randomization groups demonstrated that imiquimod significantly ( $p=0.0493$ ) reduced the risk of failure by 2.26 (1/0.4408679) compared to the placebo.

- Secondary endpoint

After one month of treatment, a decrease in the lesion size of 1.6 cm<sup>2</sup> was observed with imiquimod, while an increase of the lesion size of 0.2 cm<sup>2</sup> was shown in the placebo group; the difference was statistically ( $p<0.001$ ) significant. This difference was also observed when considering factors related to the treatment response. Imiquimod reduced the lesion area by

7.43 (1/0.1346121) compared to the placebo. (Table 3, Figure 3 and Supplementary data : Figure S1 and S2).

The complete remission rate was 26% with imiquimod (33/126) compared to less than 1% with the placebo (1/121). The difference was significant ( $p < 0.001$ ; Table 3). The average number of revision surgeries required to achieve extra-lesional excision was 0.06 with imiquimod and 0.18 with the placebo. The difference was statistically significant ( $p = 0.01937$ ; Table 3). In imiquimod group: 4 patients required 1 or 2 repeat surgeries before being extralesional ; 3 patients were still intralesional after 1 or 2 revisions : 2 did not relapse and 1 had an invasive melanoma ; 3 patients did not have revision : 2 relapsed and 1 was lost to follow up. In placebo group : 14 patients required 1 or 2 repeat surgeries before being extralesional ; 2 patients were still intralesional after 1 revision ; 3 patients did not have revision and were lost to follow up.

The average follow-up was 25.5 months in the placebo group and 28.8 months in the imiquimod group. Overall, 5 recurrences, 3 in the imiquimod group and 2 in the placebo group, were observed. Based on the available data, the difference was statistically insignificant. (Table 3 and Figure 4)

- Safety

The frequency of side effects, mainly low grade (I and II), was somewhat higher with imiquimod. The difference concerned mainly expected skin reactions at the application site, related to imiquimod. Cutaneous neoplasms (basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma) were more frequently observed in the placebo arm. This was expected, considering the field of action of imiquimod. Moreover, the incidence of systemic infections (ear, nose and throat infections, lung infections, urinary tract infections, sepsis) was slightly higher with imiquimod than with the placebo, but mainly not related to the treatment.

None of the deaths were considered as being related to the studied treatment.

Detailed safety results are given in Supplementary data (Table S1).

- Treatment compliance

Compliance with treatment was good, with 95% in the imiquimod and 98% in the control group.

## DISCUSSION

The present study compared the efficacy of imiquimod compared to its placebo in the neoadjuvant treatment of LM.

Imiquimod significantly ( $p < 0.001$ ) decreased the surface of LM compared to its placebo. However, it did not reduce the percentage of intralesional excisions.

Results for extralesional excisions almost reached significance ( $p = 0.07$ ) and were significant when adjusted ( $p = 0.0049$ ). This small statistical difference may be explained by the choice of the primary endpoint comparing the extra-lesional surgical excision with 5 mm of margin after neoadjuvant treatment, and which did not take the lesion which was present prior to treatment with imiquimod into account. For a better equity between the 2 groups, margins from the initial lesion might have been chosen (Supplementary data : Figure 1). The higher-than-expected success rate in the placebo arm may explain the absence of a significant difference between the 2 groups. Friedman *et al.* performed a review of current excision margin recommendations for melanoma in situ in 2021.(55) The authors reported that the rate for a complete excision with a 5 mm margin was variable, ranging from 42 to 70%, according to the studies. The present study observed a rate of 84%.

In the imiquimod group, 92% of patients had a complete removal of their lesion, which approaches rates obtained in studies with a 10 mm margin, without prior treatment, and which was even closer to results of a recent study conducted by de Wet *et al.*, in which a 91% success rate was found with 12 mm margins(56). This confirms the idea that imiquimod efficiently treats the subclinical extension with an application on the perilesional area.

Furthermore, this study demonstrated that imiquimod significantly ( $p < 0.001$ ) reduces the lesion size compared to the placebo, confirming published data showing regression or even a complete disappearance of LM.(42).

By reducing the surface area of the extirpation, the mutilating effect of surgery frequently observed on the face was reduced. In addition, the direct removal of lesions was enabled which otherwise would have required a complex reconstruction of the nose or lip, for example. Moreover, the complete remission rate was significantly ( $p < 0.001$ ) higher with imiquimod than with the placebo.

Treatment with imiquimod was safe. Local side effects were mainly expected. The incidence of systemic infections was somewhat higher with imiquimod, and minimal resorption of the product may be implicated. However, no confirmation can be given at this stage.

Thus, the benefit-risk balance between a complete extirpation and the optimization of the aesthetic outcome may be considered in favour of the neoadjuvant treatment combined with a surgical extirpation with 5mm margins.

The choice of the stratification criterion, especially the mono-focal or multifocal nature of the lesion may have caused the difference in significance between the uni- and multivariate analysis. The lesion size at inclusion may be considered the main prognostic factor for treatment success after extra-lesional excision, and may thus be correlated with subclinical extension. It would also have been interesting to control its distribution, which, however, was out of the scope of this study (57). Moreover, a confusing factor between these 2 criteria for certain investigators might have been present. Another hypothesis may explain the fact why the multivariate analysis demonstrated a treatment effect, but not the univariate analysis : the patient randomization to treatment did not allow a complete balancing of treatment response factors between the 2 groups.

A review of the literature of LM treatment with imiquimod by Tio *et al.* in 2017 presented 26 case reports, 11 retrospective studies, 3 prospective studies and one randomized controlled trial. Complete clinical clearance was observed in 369 of 471 patients (78.3%) and histological clearance was shown for 285 of 370 (77%) patients. LMM was diagnosed in nine (1.8%) patients in 3.9 months (range 0-11 months) post-treatment. (58) The relatively low clearance in our study can be explained by a treatment duration of 4 weeks, whereas data from the literature show a more complete histological clearance rate with a 3 month treatment. (54) The authors considered that the main limitation of using imiquimod alone to treat LM was the absence of histological data on the entire lesion area. As a result, treatment with imiquimod alone, without surgery, may be considered only as an alternative therapeutic approach for LM in elderly patients for whom surgery cannot be considered.(51)

Only one randomized trial that studied the efficacy of imiquimod versus imiquimod and tazarotene reported a better extra-lesional resection rate for the second group, and an extra lesional resection rate of 68% with imiquimod, with a 2 mm margin from initial lesion.(48)

Seven open-labelled studies evaluated imiquimod in the neoadjuvant treatment of LM. (41–48) All demonstrated an extra-lesional excision rate ranging from 78 to 100% with imiquimod (Supplementary data : Table S2).

In conclusion, this randomized, prospective study demonstrates that a neoadjuvant treatment with imiquimod significantly reduces the LM area after one month of treatment. Reducing the surface of LM with imiquimod is not associated with a higher risk of intralesional excision. It provides a significant aesthetic outcome, and is of major interest for the patient in limiting scarring in visible zones of the body. Results confirm that imiquimod may be beneficial in other indications such as acrolentiginous melanomas.



## VI. Conclusion

A la lumière de cette étude, l'imiquimod apporte un réel bénéfice comme traitement néoadjuvant du lentigo malin. Il permet une diminution de la surface de la lésion, améliorant ainsi le pronostic fonctionnel et esthétique lié à l'exérèse chirurgicale. De plus, le traitement de l'invasion infra-clinique par l'application du topique 1 cm autour de la lésion permet de proposer une marge d'exérèse de 5 mm, au lieu de la marge de 1 cm classiquement réalisée en France, sans augmenter le risque d'exérèse incomplète.

Il semble donc légitime de proposer ce traitement aux patients.

L'imiquimod pourrait ainsi faire l'objet d'études dans d'autres applications, notamment le mélanome acrolentigineux.

## VII. Annexes

Figure 1 : Therapeutic schedule

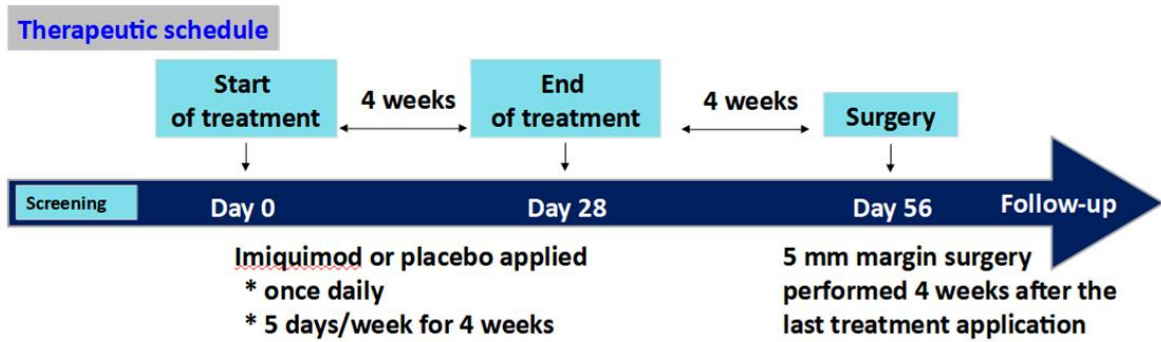


Figure 2 : CONSORT diagram

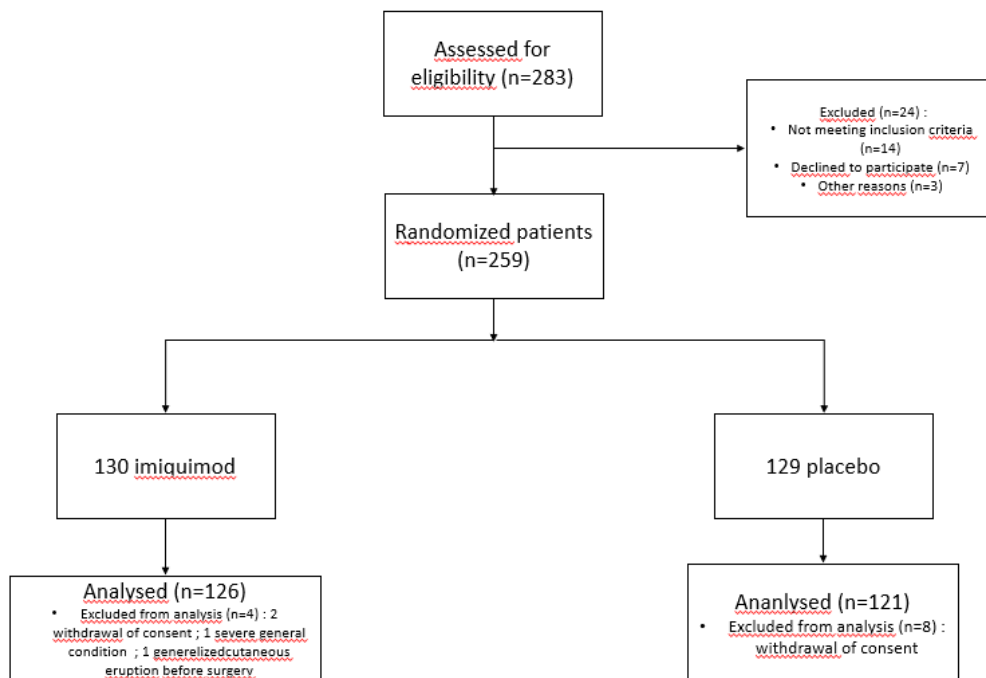


Table 1: Patient characteristics and baseline data

	Placebo Group	Imiquimod Group
N	121	126
Age (mean +/- SD) [range]	72.53 +/-11.02 [33-94]	70.58+/-9.86 [39-90]
Sex Ratio M/F	53/68	57/69
Ratio Mono/Multifocal	114/7	115/11
Laterality R/L/NA	53/54/14	64/50/12
Initial area (cm <sup>2</sup> , mean +/- SD) [range]	4.11+/-3.6 [1-19.7]	4.16+/-4.6 [0.94-35.88]

Abbreviations : SD, standard deviation ; M, male ; F, female ; R, right ; L, left ; NA, non applicable

Table 2 : Primary end point : mono and multifocal analysis

	Imiquimod	Placebo
<b>Number of first extra-lesional excision</b>	116 (92%)	102 (84%)
	Univariate analysis: p= 0.07 Multivariate analysis: p=0.049	

Table 3 : Secondary end points

	Imiquimod	Placebo
<b>Size before and after treatment (cm<sup>2</sup>, mean +/- SD)</b>	4.2 +/- 4.6 to 3.1 +/- 3.4	4.1 +/- 3.6 to 4.1 +/- 3.3
<b>Size reduction with paired samples (cm<sup>2</sup>, mean +/- SD)</b>	4.6 +/- 5.3 to 3.1 +/- 3.4 difference : 1.6 +/- 3.9	3.9 +/- 3.2 to 4.1 +/- 3.3 difference : -0.2 +/- 1.3
	p< 0.001	
<b>Number of revision to obtain extralesional excision</b>	Mean : 0.06 SD : 0.30	Mean : 0.18 SD : 0.46
	p= 0.019	
<b>Number of relapse</b>	3 (2 at M18 and 1 M36)	2 (M6 and M18)
<b>Number of complete remission after 1 month of treatment</b>	33 (26%)	1 (0.008%)
	p< 0.001	

Abbreviations : CR, complete remission ; SD, standard deviation

Figure 3 : Lesion size reduction

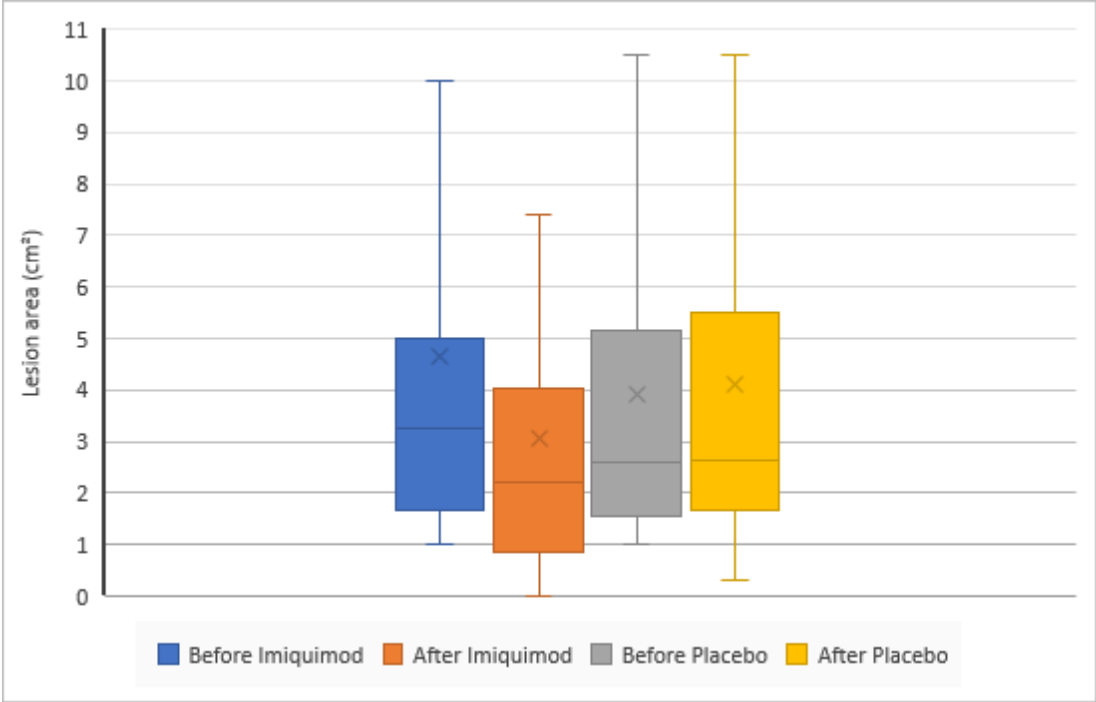


Figure S1 : secondary end point : gain of surface

Abbreviation :LM, lentigo maligna,

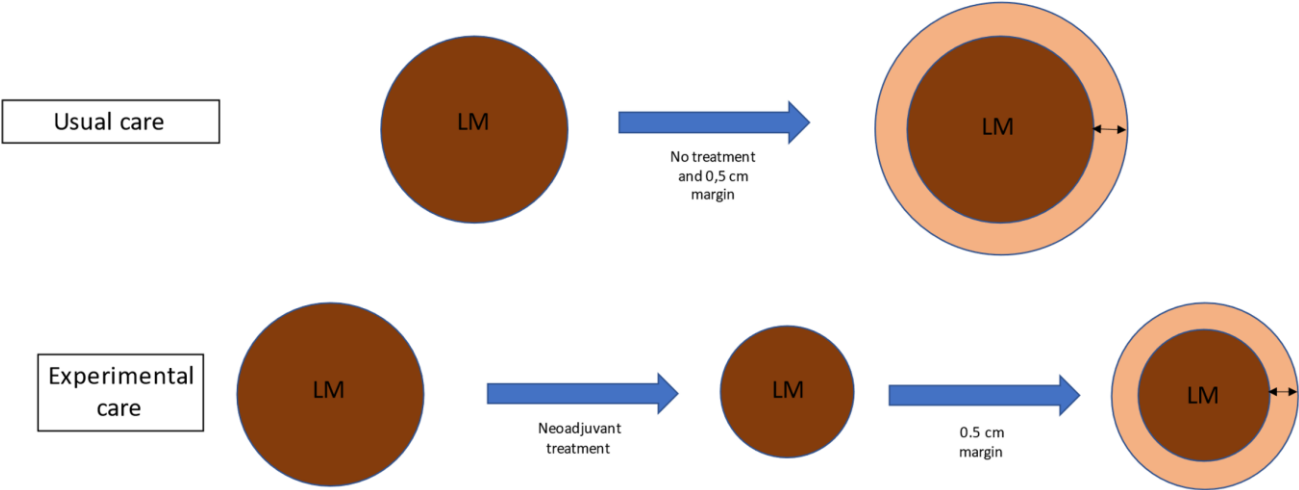


Figure S2 : Lesion size reduction with imiquimod over time



Figure 4 : Recurrence free survival curve



Time (months)	0	6	12	18	24	30	36
Placebo	121	108	105	94	82	68	57
Imiquimod	126	121	115	110	96	86	77

Table S1 : Adverse events

	Placebo (n=129)				Imiquimod (n=130)			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
<b>All adverse events</b>	103	82	25	11	159	149	97	15
<b>Most common adverse events</b>								
Local skin and subcutaneous and tissues disorder*	23	4	1	0	45	44	22	3
General disorders	13	4	1	0	48	30	26	2
<b>Other common adverse events</b>								
Vascular disorder (HTA, peripheral venous disease)	1	2	0	0	3	2	0	0
Surgical and medical procedures	7	6	2	0	1	5	4	0

Respiratory thoracic and mediastinal disorders	4	1	0	2	1	2	0	1
Reproductive system and breast disorders	0	0	0	0	0	1	1	0
Renal and urinary disorder	1	5	1	0	2	3	4	0
Psychiatric disorders	2	1	1	0	0	1	2	0
Nervous system disorders	13	4	1	1	14	3	3	0
Neoplasms	8	31	5	2	12	14	10	3
Musculoskeletal and connective tissue disorders	8	1	1	0	4	11	5	0
Metabolism and nutrition disorder	5	3	0	0	2	0	1	0
Investigations	1	2	0	0	0	1	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	3	1	2	0	1	2	1	0
Infections	7	6	1	3	12	13	8	2
Hepatobiliar disorders	0	0	2	1	0	1	0	0
Gastrointestinal disorders	3	4	0	0	6	7	1	0
Eye disorders	4	0	0	0	7	5	2	0
Endocrin disorders	0	0	0	0	0	1	0	0
Congenital, familial and genetic disorders	0	1	0	0	0	0	1	0
Cardiac disorders	0	4	7	2	0	3	4	4
Blood and lymphatic cell disorders	0	2	0	0	1	0	2	0
Death (not related to treatment)	11				4			

\* local adverse events include: swelling, irritation, inflammation, erythema, erosion, scab, pruritus

Table S2 : Study in neoadjuvant treatment

Study	Number of patients	Study design	Imiquimod duration of treatment	Time to surgery after the end of treatment	Surgical margins	Positive margins (%)
Hyde et al.(48)	90	Randomized and controlled : imiquimod vs imiquimod + tazarotene	5 days a week 3 months	2 months	2 mm from initial lesion	32% (imiquimod group) 18% (imiquimod + tazarotene group)
Sampson et al.(42)	28	Open label, no control	5 days a week 8 weeks	8-20 weeks	2 mm From residual lesion (scar)	0% Reduction of size excision 74%
Ly et al.(41)	43	Open label, no control	5 days a week 12 weeks	1 month	5 mm from initial lesion	NK Histological clearance 53%
Donigan et al.(43)	334	Retrospective study	5 days a week 2-3 months ± tazarotene	2 months	2 mm from initial lesion	19%
Flores et al.(44)	52	Open label, no control	5 days a week, 8 weeks	2-4 months	2mm	0 %
Marsden et al.(45)	27	Open label, no control	5 days a week, 12 weeks	10-12 weeks	5 mm from initial lesion	0 %
Cotter et al.(46)	40	Retrospective study	5 days a week, 12 weeks ± tazarotene	2 months	2 mm from initial lesion	22 %
Fleming et al.(47)	6	Open label, no control	Once daily, 6 weeks	2 weeks	5 mm from initial lesion	NK Clearance 67%

Abbreviation : NK : not known.



## VIII. Bibliographie

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* mai 2021;71(3):209-49.
2. Cohen LM. Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol.* déc 1995;33(6):923-36; quiz 937-40.
3. Holman CD, Mulrone CD, Armstrong BK. Epidemiology of pre-invasive and invasive malignant melanoma in Western Australia. *Int J Cancer.* 15 mars 1980;25(3):317-23.
4. Newell GR, Sider JG, Bergfelt L, Kripke ML. Incidence of Cutaneous Melanoma in the United States by Histology with Special Reference to the Face. *Cancer Res.* 1 sept 1988;48(17):5036-41.
5. Matas-Nadal C, Malveyh J, Ferreres JR, Boada A, Bodet D, Segura S, et al. Increasing incidence of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma in Catalonia. *Int J Dermatol.* mai 2019;58(5):577-81.
6. Rastoder E, Glud M. [Diagnostics and treatment of lentigo maligna melanoma in Denmark]. *Ugeskr Laeger.* 28 oct 2019;181(44):V08180544.
7. Swetter SM, Boldrick JC, Jung SY, Egbert BM, Harvell JD. Increasing incidence of lentigo maligna melanoma subtypes: northern California and national trends 1990-2000. *J Invest Dermatol.* oct 2005;125(4):685-91.
8. Greveling K, Wakkee M, Nijsten T, van den Bos RR, Hollestein LM. Epidemiology of Lentigo Maligna and Lentigo Maligna Melanoma in the Netherlands, 1989-2013. *J Invest Dermatol.* oct 2016;136(10):1955-60.
9. Mirzoyev SA, Knudson RM, Reed KB, Hou JL, Lohse CM, Frohm ML, et al. Incidence of Lentigo Maligna in Olmsted County, Minnesota, 1970-2007. *J Am Acad Dermatol.* mars 2014;70(3):443-8.
10. Todorovic-Zivkovic D, Argenziano G, Lallas A, Thomas L, Ignjatovic A, Rabinovitz H, et al. Age, gender, and topography influence the clinical and dermoscopic appearance of lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol.* mai 2015;72(5):801-8.
11. Iznardo H, Garcia-Melendo C, Yélamos O. Lentigo Maligna: Clinical Presentation and Appropriate Management. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2020;13:837-55.
12. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SAJR, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature.* 22 août 2013;500(7463):415-21.
13. DeWane ME, Kelsey A, Oliviero M, Rabinovitz H, Grant-Kels JM. Melanoma on chronically sun-damaged skin: Lentigo maligna and desmoplastic melanoma. *J Am Acad Dermatol.* sept 2019;81(3):823-33.

14. M K, V S, Ac G. Risk factors for lentigo maligna melanoma compared with superficial spreading melanoma: a case-control study in Australia. *Archives of dermatology* [Internet]. févr 2012 [cité 22 mars 2023];148(2). Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/22004881/>
15. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct Sets of Genetic Alterations in Melanoma. *N Engl J Med*. 17 nov 2005;353(20):2135-47.
16. Dousset L, Poizeau F, Robert C, Mansard S, Mortier L, Caumont C, et al. Positive Association Between Location of Melanoma, Ultraviolet Signature, Tumor Mutational Burden, and Response to Anti-PD-1 Therapy. *JCO Precis Oncol*. 2021;5:PO.21.00084.
17. Le Gal FA, Toutous-Trellu L, Kaya G, Salomon D. Lentigo maligna : un mélanome particulier. *Rev Med Suisse*. 6 avr 2011;289(13):765-71.
18. Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Vogt T, Landthaler M, Wlotzke U, Cagnetta AB, et al. Improvement of early recognition of lentigo maligna using dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol*. janv 2000;42(1 Pt 1):25-32.
19. Pralong P, Bathelier E, Dalle S, Poulalhon N, Debarbieux S, Thomas L. Dermoscopy of lentigo maligna melanoma: report of 125 cases. *Br J Dermatol*. août 2012;167(2):280-7.
20. Guitera P, Moloney FJ, Menzies SW, Stretch JR, Quinn MJ, Hong A, et al. Improving management and patient care in lentigo maligna by mapping with in vivo confocal microscopy. *JAMA Dermatol*. juin 2013;149(6):692-8.
21. Ordóñez NG. Value of melanocytic-associated immunohistochemical markers in the diagnosis of malignant melanoma: a review and update. *Hum Pathol*. févr 2014;45(2):191-205.
22. Zoutendijk J, Tio D, Koljenovic S, van den Bos RR. Nine per cent of biopsy-proven lentigo maligna lesions are reclassified as lentigo maligna melanoma after surgery. *Br J Dermatol*. août 2019;181(2):383-4.
23. Weinstock MA, Sober AJ. The risk of progression of lentigo maligna to lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol*. mars 1987;116(3):303-10.
24. Menzies SW, Liyanarachchi S, Coates E, Smith A, Cooke-Yarborough C, Lo S, et al. Estimated risk of progression of lentigo maligna to lentigo maligna melanoma. *Melanoma Res*. avr 2020;30(2):193-7.
25. Navarrete-Dechent C, Aleissa S, Connolly K, Hibler BP, Dusza SW, Rossi AM, et al. Clinical size is a poor predictor of invasion in melanoma of the lentigo maligna type. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 mai 2021;84(5):1295-301.
26. Moreno A, Manrique-Silva E, Virós A, Requena C, Sanmartín O, Traves V, et al. Histologic Features Associated With an Invasive Component in Lentigo Maligna Lesions. *JAMA Dermatol*. 1 juill 2019;155(7):782-8.
27. Collgros H, Rodriguez-Lomba E, Regio Pereira A, Lo SN, Scolyer RA, Guitera P. Lentiginous melanoma (lentigo maligna and lentigo maligna melanoma) in Australia:


- clinicopathological characteristics, management and recurrence rates after 10-year follow-up at a tertiary centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* juin 2021;35(6):1315-22.
28. Gorman M, Khan MAA, Johnson PCD, Hart A, Mathew B. A model for lentigo maligna recurrence using melanocyte count as a predictive marker based upon logistic regression analysis of a blinded retrospective review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* oct 2014;67(10):1322-32.
  29. Jakkett LA, Satgunaseelan L, Roper E, Lo SN, Thompson JF, Scolyer RA. Residual melanoma in wide local excision specimens after « complete » excision of primary cutaneous in situ and invasive melanomas. *Pathology.* févr 2022;54(1):71-8.
  30. Kunishige JH, Doan L, Brodland DG, Zitelli JA. Comparison of surgical margins for lentigo maligna versus melanoma in situ. *J Am Acad Dermatol.* juill 2019;81(1):204-12.
  31. Guillot B, Dalac S, Denis M, Dupuy A, Emile JF, De La Fouchardiere A, et al. Actualisation des recommandations de prise en charge du mélanome stade I à III. *Bulletin du Cancer.* sept 2016;103(9):743-52.
  32. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowski C, Elder DE, Gershenwald JE, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(1):208-50.
  33. Hou JL, Reed KB, Knudson RM, Mirzoyev SA, Lohse CM, Frohm ML, et al. Five-year outcomes of wide excision and Mohs micrographic surgery for primary lentigo maligna in an academic practice cohort. *Dermatol Surg.* févr 2015;41(2):211-8.
  34. A H, A C, L P, Cm P. Radiotherapy for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma - a systematic review. *Radiation oncology (London, England)* [Internet]. 14 juill 2020 [cité 22 mars 2023];15(1). Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/32664998/>
  35. Stanley MA. Imiquimod and the imidazoquinolones: mechanism of action and therapeutic potential. *Clin Exp Dermatol.* oct 2002;27(7):571-7.
  36. Imiquimod: mode of action - PubMed [Internet]. [cité 31 mars 2023]. Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/18067624/>
  37. Ahmed I, Berth-Jones J. Imiquimod: a novel treatment for lentigo maligna. *Br J Dermatol.* oct 2000;143(4):843-5.
  38. Powell AM, Robson AM, Russell-Jones R, Barlow RJ. Imiquimod and lentigo maligna: a search for prognostic features in a clinicopathological study with long-term follow-up. *Br J Dermatol.* mai 2009;160(5):994-8.
  39. Wang TS, Griffiths CC, Roman EM. Should topical imiquimod be used for positive margins in lentigo maligna? *J Am Acad Dermatol.* août 2021;85(2):521-2.
  40. Kwak R, Joyce C, Werchniak AE, Lin JY, Tsibris HC. Clinical and histologic features associated with lentigo maligna clearance after imiquimod treatment. *J Dermatolog Treat.* juin 2022;33(4):1995-9.

41. Ly L. Efficacy of Imiquimod Cream, 5%, for Lentigo Maligna After Complete Excision: A Study of 43 Patients. *Arch Dermatol.* 1 oct 2011;147(10):1191.
42. Sampson BP, Bowen GM. Strategies for Reducing Final Surgical Defect Sizes in the Treatment of Lentigo Maligna. *Dermatologic Surgery.* avr 2020;46(4):537-45.
43. Donigan JM, Hyde MA, Goldgar DE, Hadley ML, Bowling M, Bowen GM. Rate of Recurrence of Lentigo Maligna Treated With Off-Label Neoadjuvant Topical Imiquimod, 5%, Cream Prior to Conservatively Staged Excision. *JAMA Dermatol.* août 2018;154(8):885-9.
44. Flores S, Luby NJ, Bowen GM. Comparison of Melanocyte Density Counts in Topical Imiquimod-Treated Skin Surrounding Lentigo Maligna vs Control Biopsy Specimens. *JAMA Dermatol.* avr 2018;154(4):482-4.
45. Marsden JR, Fox R, Boota NM, Cook M, Wheatley K, Billingham LJ, et al. Effect of topical imiquimod as primary treatment for lentigo maligna: the LIMIT-1 study. *British Journal of Dermatology.* 2017;176(5):1148-54.
46. Cotter MA, McKENNA JK, Bowen GM. Treatment of Lentigo Maligna with Imiquimod before Staged Excision. *Dermatologic Surgery.* 2008;34(2):147-51.
47. Fleming CJ, Bryden AM, Evans A, Dawe RS, Ibbotson SH. A pilot study of treatment of lentigo maligna with 5% imiquimod cream. *British Journal of Dermatology.* 2004;151(2):485-8.
48. Hyde MA, Hadley ML, Tristani-Firouzi P, Goldgar D, Bowen GM. A Randomized Trial of the Off-label Use of Imiquimod, 5%, Cream With vs Without Tazarotene, 0.1%, Gel for the Treatment of Lentigo Maligna, Followed by Conservative Staged Excisions. *Arch Dermatol [Internet].* 1 mai 2012 [cité 22 nov 2020];148(5). Disponible sur: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archdermatol.2012.270>
49. Elder DE. Skin cancer. Melanoma and other specific nonmelanoma skin cancers. *Cancer.* 1 janv 1995;75(1 Suppl):245-56.
50. Smalberger GJ, Siegel DM, Khachemoune A. Lentigo maligna. *Dermatologic Therapy.* 2008;21(6):439-46.
51. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Bastholt L, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment – Update 2019. *European Journal of Cancer.* 1 févr 2020;126:159-77.
52. Schön MP, Schön M. Immune modulation and apoptosis induction: two sides of the antitumoral activity of imiquimod. *Apoptosis.* mai 2004;9(3):291-8.
53. Hanna E, Abadi R, Abbas O. Imiquimod in dermatology: an overview. *Int J Dermatol.* août 2016;55(8):831-44.
54. An M, Ps K, Bm N. A quantitative systematic review of the efficacy of imiquimod monotherapy for lentigo maligna and an analysis of factors that affect tumor clearance. *Journal of the American Academy of Dermatology [Internet].* août 2015 [cité 2 août

2022];73(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/26088690/>

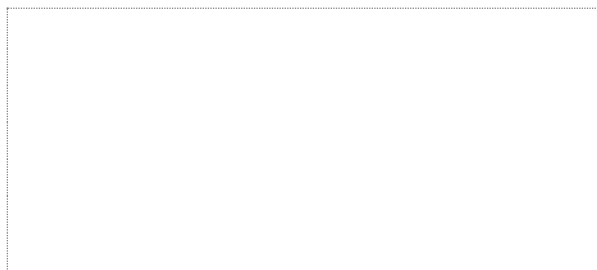
55. Friedman EB, Scolyer RA, Williams GJ, Thompson JF. Melanoma In Situ: A Critical Review and Re-Evaluation of Current Excision Margin Recommendations. *Adv Ther.* 2021;38(7):3506-30.
56. de Wet J, du Plessis PJ, Schneider JW. Lentigo Maligna of the head and neck: A retrospective study assessing surgical excision margins in a South African population. *JAAD Int.* juin 2022;7:169-76.
57. Shin TM, Etzkorn JR, Sobanko JF, Margolis DJ, Gelfand JM, Chu EY, et al. Clinical factors associated with subclinical spread of in situ melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1 avr 2017;76(4):707-13.
58. Tio D, Woude J van der, Prinsen C a. C, Jansma EP, Hoekzema R, Montfrans C van. A systematic review on the role of imiquimod in lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: need for standardization of treatment schedule and outcome measures. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2017;31(4):616-24.

**Vu, le Président du Jury,**



Pr Brigitte DRENO

**Vu, le Directeur de Thèse,**



Pr Brigitte DRENO

**Vu, le Doyen de la Faculté,**



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : DAUDE

PRENOM : MARIE

**Titre de Thèse :** IMIREduc : Intérêt de l'Imiquimod en néo adjuvant pour diminuer la taille d'exérèse et le risque d'exérèse intra lésionnelle dans le Lentigo Malin du visage

---

## RESUME

**Introduction :** Le lentigo malin est un sous type de mélanome nécessitant une prise en charge chirurgicale, avec des marges de 5 à 10 mm, sans consensus international. Quelques études ont suggéré que l'imiquimod, un immunomodulateur, pouvait induire une régression de la lésion.

**Méthode :** Nous avons mené une étude de phase III prospective, multicentrique, randomisée, évaluant l'efficacité de l'imiquimod versus placebo, appliqué pendant 4 semaines, avant une chirurgie d'exérèse avec des marges de 5 mm.

**Résultats :** L'étude a permis l'analyse de 247 patients, 121 dans le groupe placebo et 126 dans le groupe imiquimod. L'exérèse de la lésion était complète dans 92% des cas du groupe imiquimod et 84% du groupe placebo, sans différence significative. La diminution de taille de la lésion après l'application du traitement était très significative, passant de 4,6 cm<sup>2</sup> à 3,1 cm<sup>2</sup> dans le groupe imiquimod et de 3,9 cm<sup>2</sup> à 4,1 cm<sup>2</sup> dans le groupe placebo.

**Conclusion :** L'imiquimod permet une réduction de la surface du LM, sans augmentation du risque d'exérèse extra lésionnelle.

---

## MOTS-CLES

LENTIGO MALIN ; IMIQUIMOD