

Les immunosuppresseurs topiques : nouvelle approche thérapeutique de la dermatite atopique

Topical immunosuppressors : new approaches in atopic disease (dermatitis)

M. Song

Service de Dermatologie, C.H.U. Saint-Pierre, U.L.B.

RESUME

L'efficacité des immunosuppresseurs topiques sur la dermatite atopique est incontestable. Ces substances bloquent l'activation des cellules T et inhibent la production des cytokines. Leur mode d'administration aux adultes et enfants de plus de deux ans est de deux applications par jour en traitement intermittent avec une photoprotection des zones traitées. Leur place dans la stratégie de prise en charge de la dermatite atopique reste à définir. Les effets secondaires sont des réactions d'intolérance locale et d'infections cutanées. On ne décrit pas de complications systémiques. Cependant, les effets d'une immunosuppression locale à long terme et en particulier de photocarcinogénèse en peau exposée soulève la nécessité d'une pharmacovigilance. Ces traitements sont contre-indiqués lors de grossesse, allaitement, états erythrodermiques et altérations constitutionnelles de la barrière cutanée.

Rev Med Brux 2003 ; 24 : 479-82

ABSTRACT

The efficiency of topical immunosuppressors in the treatment of atopic dermatitis is undebatable. These agents induce immunosuppression by inhibiting T cell activation and cytokine production. An intermittent treatment, with two applications per day, and photoprotection is recommended in adults and children aged more than two years. The precise position of the topical immunosuppressors in the treatment strategy of atopic dermatitis remains to be defined. Main side effects are irritative or allergic cutaneous reactions and cutaneous infections, no systemic side effects have been recorded. The consequence of long-term topical immunosuppression and specially the possible development of skin cancers in UV exposed skin, is not well known and necessitates careful monitoring of patients. These treatments are contraindicated during pregnancy, breast feeding, in erythrodermic states and with any alterations of the cutaneous barrier.

Rev Med Brux 2003 ; 24 : 479-82

Key words : atopic dermatitis, topical immunosuppressors, cutaneous infections

La prise en charge classique de la dermatite atopique pose encore des difficultés. L'utilisation de nouveaux traitements locaux à visée anti-inflammatoire est une alternative intéressante aux dermocorticoïdes.

MODE D'ACTION ET PHARMACOCINETIQUE DES IMMUNOSUPPESSEURS TOPIQUES

Deux nouveaux produits topiques sont mis à la disposition du médecin en Belgique : le tacrolimus (Protopic®) et le pimécrolimus (Elidel®). Il s'agit de

différents macrolides immunosuppresseurs, dont le mode d'action est une inhibition de la calcineurine ce qui entraîne une inhibition de l'activation des lymphocytes T et la suppression de la production par ceux-ci de certaines cytokines notamment IL2, IL3, IL4, IL5, INF γ , TNF α ¹.

Ces substances induisent aussi des effets sur d'autres composants de la réaction immunitaire cutanée (éosinophiles, mastocytes, kératinocytes, cellules dendritiques)²⁻⁵.

Contrairement aux dermocorticoïdes locaux, l'utilisation des immunosuppresseurs topiques n'entraîne pas d'atrophie cutanée et n'interfère pas avec la synthèse du collagène^{6,7}.

D'un point de vue pharmacocinétique, ces immunosuppresseurs topiques sont lipophiles ; on note l'absence d'effets secondaires systémiques lors de leur application topique⁸. L'absorption systémique de ces substances topiques à travers une zone de peau malade est dépendante de l'état de la barrière cutanée et de facteurs d'environnement tels l'occlusion ; la capacité de pénétration transcutanée augmente d'un facteur de 10 sur peau lésée. En présence d'un traitement efficace, l'absorption transcutanée doit diminuer ; ceci est mis en évidence dans des études cliniques montrant la diminution des taux sanguins de tacrolimus durant le traitement topique de la dermatite atopique⁸. Il faudra cependant ainsi être vigilant lors d'états érythrodermiques, vu l'étendue des lésions, ainsi que lors d'altérations constitutionnelles de la barrière cutanée (syndrome de Netherton)⁹, compte tenu, dans ces cas, d'un défaut persistant de celle-ci.

EFFICACITE CLINIQUE

L'efficacité incontestable des immunosuppresseurs topiques dans le traitement de la dermatite atopique repose sur de nombreuses études cliniques de phases II et III chez des patients pédiatriques et adultes. Les études cliniques montrent que ces substances sont significativement plus efficaces que l'excipient et, comparées aux dermocorticoïdes, leur activité est équivalente aux corticostéroïdes puissants^{10,11}. On note aussi l'absence d'effets secondaires observés avec les corticoïdes (atrophie cutanée, vergetures, télangiectasies, troubles de la pigmentation).

Dans les études à long terme avec traitement intermittent, on ne note pas d'effet rebond après arrêt du traitement.

POPULATION PEDIATRIQUE

Tacrolimus

Dans une étude randomisée en double aveugle¹² chez 351 patients (enfant de 2 à 15 ans), avec la pommade au tacrolimus 0,03 % et 0,1 % et l'excipient, une amélioration de plus de 90 % à la fin de l'étude est constatée chez 36 % des patients traités au tacrolimus 0,03 % contre 7 % des patients traités avec l'excipient. 40 % des patients recevant l'excipient interrompent le traitement par manque d'efficacité contre 3,4 % dans le groupe traité par tacrolimus 0,03 %.

Pimécrolimus

Dans une étude randomisée, d'une durée d'un an, de 251 enfants de 3 à 23 mois traités par pimécrolimus 1 % ou l'excipient, on constate une diminution de la fréquence des récurrences comparée au groupe contrôle (56,9 % vs 28,3 % sans récurrence durant

12 mois). Les symptômes de l'eczéma atopique de même que le prurit sont améliorés par le pimécrolimus¹³.

De même dans l'étude randomisée¹⁴ sur 713 atopiques (2-17 ans), la proportion de patients sans récurrence durant 6 ou 12 mois est approximativement 2 fois plus élevée dans le groupe pimécrolimus comparé au contrôle (50,8 % vs 28,3 % à 12 mois).

POPULATION ADULTE

Tacrolimus

Dans une étude randomisée et contrôlée de 12 semaines, un total de 632 patients sont traités avec la pommade tacrolimus à 0,03 %, à 0,1 % ou l'excipient pendant une période de 3 mois ou une semaine au-delà de la résolution complète de l'eczéma. Près de 50 % des patients traités avec l'excipient arrêtent l'étude prématurément par manque d'efficacité, alors que 88 % et 92 % des patients traités au tacrolimus 0,03 % et 0,1 % la terminent. Une amélioration de plus de 90 % par rapport au score initial est constatée chez 37 % des patients sous tacrolimus 0,1 % par rapport à 6,5 % dans le groupe contrôle¹⁵.

Pimécrolimus

Dans une étude randomisée de 192 patients adultes atteints d'un eczéma modéré à sévère et traités par pimécrolimus 1 % ou l'excipient, on constate une réduction des récurrences dans le groupe pimécrolimus ; ceci se traduit par un délai 5 fois plus long d'apparition des poussées inflammatoires (144 jours vs 26 jours, $p < 0,001$). Le traitement par pimécrolimus est aussi associé à une réduction des symptômes d'eczéma et de prurit¹⁶.

TOLERANCE

Les effets secondaires principaux rencontrés sont les réactions d'intolérance locale et les infections cutanées.

L'intolérance locale se manifeste par des sensations de brûlure (25 à 51 %), de prurit (3 à 46 %), et un érythème (9 à 26 %)^{8,12,17}, réactions survenant dans les premières heures après la première application et disparaissant souvent après les premiers jours de traitement.

L'incidence des infections cutanées au site d'application du topique varie de 5 à 20 % : il s'agit de folliculites, d'infections virales (herpès simplex, *mollusca contagiosa*). L'eczéma herpéticum (incidence de 0,4 à 1,8 %) est la complication la plus redoutable compte tenu des séquelles qu'elle provoque. Pour prévenir de telle complication, stopper le traitement dès l'apparition d'une infection est indispensable^{12,17-19}.

L'effet de l'application topique d'immunosuppresseurs sur la **photocarcinogenèse** est évalué chez l'animal. Chez l'homme cependant la photocarcinogenèse

cutanée est un processus de très longue latence. Les néoplasies cutanées sont une complication connue de l'immunosuppression systémique²⁰. Actuellement, nous manquons de recul pour évaluer correctement le risque encouru avec ces immunosuppresseurs topiques. Il faut donc éviter une photothérapie concomitante et appliquer une photoprotection durant le traitement avec ces topiques en particulier pour des localisations telles que le visage.

PRATIQUE CLINIQUE

Mode d'application

Le tacrolimus se présente sous forme de pomade à 2 concentrations (0,03 % et 0,1 %), le pimécrolimus sous forme de crème à 1 %.

Ces topiques sont appliqués deux fois par jour sur toutes les parties de peau présentant un eczéma atopique, visage et plis inclus à l'exception des muqueuses. Les enfants sont traités, pas avant l'âge de 2 ans, avec le tacrolimus à 0,03 % uniquement ou le pimécrolimus 1 %. Le traitement est poursuivi jusqu'à disparition des lésions : si aucune amélioration n'est observée après 2 à 6 semaines, ce traitement est stoppé.

La durée d'application du topique, après la résolution des lésions et des symptômes, reste à évaluer en fonction de l'âge du patient, de l'étendue de la surface atteinte et de la localisation des lésions.

Précautions

- Le traitement ne peut être appliqué lors d'**allergie de contact** connue à l'excipient.
- Il faut tenir compte du **risque de résorption systémique** dans les états érythrodermiques et dans les maladies avec anomalies constitutionnelles de la barrière cutanée (syndrome de Netherton).
- Les **infections cutanées** doivent être traitées avant l'instauration du traitement par immunosuppresseurs topiques et ceux-ci stoppés si une infection virale démarre durant leur application.
- Compte tenu du problème de **photocarcinogenèse**, la photoprotection des zones traitées est recommandée, de même que la photothérapie concomitante est à éviter.
- Ces topiques ne peuvent être utilisés durant la grossesse et l'allaitement.

En conclusion, ces immunosuppresseurs topiques sont une nouvelle approche thérapeutique en alternative aux dermocorticoïdes. Leurs indications pour le traitement des poussées d'eczéma et surtout leur prévention doivent être évaluées en termes d'efficacité et de tolérance en particulier dans la population pédiatrique, chez le nourrisson, la maladie débutant généralement au cours des premiers mois de vie. Leur utilisation au début des symptômes de dermatite atopique pourrait modifier la progression de celle-ci, la sécurité thérapeutique impliquant la vigilance des utilisateurs.

BIBLIOGRAPHIE

1. Meingassner J, Stütz A : Immunosuppressive macrolides of the type FK506 : a novel class of topical agents for treatment of skin disease. *J Invest Dermatol* 1992 ; 98 : 851-5
2. Sengoku T, Kishi S, Sakuma S et al : FK506 inhibition of histamine release and cytokine production by mast cells and basophils. *Int J Immunopharmacol* 2000 ; 22 : 189-201
3. Eberlain-Konig B, Ruzicka T, Michel G et al : Inhibition of *in vitro* histamine release (HR) from human basophils by the immunosuppressive drug FK506 (abstract 62). *J Invest Dermatol* 1993 ; 100 : 446
4. Meingassner JG, Grassberger M, Fahrngruber H et al : A novel anti-inflammatory drug SDZ ASM 981, for the topical and oral treatment of skin diseases : *In vivo* pharmacology. *Br J Dermatol* 1997 ; 137 : 568-76
5. Hultsch T, Muller KD, Meingassner JG et al : Ascomycin macrolactam derivative SDZ ASM 981 inhibits the release of granule-associated mediators and of newly synthesized cytokines in RBL 2H3 mast cells in a immunophilin-dependent manner. *Arch Dermatol Res* 1998 ; 290 : 501-7
6. Reitamo S, Rissanen J, Remitz A et al : Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis : results of a single center randomized trial. *J Invest Dermatol* 1998 ; 111 : 396-8
7. Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L et al : The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks : a randomized double-blind controlled study. *Br J Dermatol* 2001 ; 144 : 507-13
8. Reitamo S, Wollenberg A, Schöpf E et al : Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2000 ; 136 : 999-1006
9. Allen A, Siegfried E, Silverman R et al : Significant absorption of topical tacrolimus in 3 patients with Netherton syndrome. *Arch dermatol* 2001 ; 137 : 747-50
10. Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T : Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 109 : 547-55
11. Van Leent EJM, Graber M, Thurston M et al : Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 805-9
12. Paller A, Eichenfield L, Leung D et al : A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol* 2001 ; 44 (Suppl 1) : 547-57
13. Kapp A, Papp K, Bingham A et al : Multicenter Investigator Study Group : Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a non-steroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 110 : 277-84
14. Wahn U, Bos JD, Goodfield M et al : Multicenter Investigator Study Group : Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002 ; 110 : e2
15. Hanifin J, Ling M, Langley R et al : Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients : Part I, efficacy. *J Am Acad Dermatol* 2001 ; 44 (Suppl 1) : 528-38
16. Meurer M, Fölster-Holst R, Wozel G et al : Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults : a six-month study. *Dermatol* 2002 ; 205 : 271-7
17. Soter N, Fleischer A, Webster G et al : Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients : part II, safety. *J Am Acad Dermatol* 2001 ; 44 (Suppl 1) : 539-46

18. Kang S, Lucky A, Pariser D et al : Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. J Am Acad Dermatol 2001 ; 44 (Suppl 1) : 558-64
19. Boguniewicz M, Eichenfield L, Honig P et al : Pimecrolimus (Elidel SDZ ASM 981) cream 1 % is safe in the long-term management of atopic dermatitis (abstract). J Eur Acad Dermatol Venereol 2001 ; 15 (Suppl 2) : S110
20. McKhann C : Primary malignancy in patients undergoing immunosuppression for renal transplantation. Transplantation 1969 ; 8 : 209

Correspondance et tirés à part :

M. SONG
C.H.U. Saint-Pierre
Service de Dermatologie
Boulevard de Waterloo 129
1000 Bruxelles

Travail reçu le 2 décembre 2003 ; accepté dans sa version définitive le 4 décembre 2003.