

Dermatite atopique

quand les corticostéroïdes topiques ne suffisent pas*

par Jean Longtin
et Lily Spasic

UN NOMBRE IMPRESSIONNANT de corticostéroïdes topiques pour le traitement des dermatoses inflammatoires sont apparus au cours des dernières décennies¹. Par contre, lorsque les effets indésirables ou l'absence de réponse restreignent l'emploi de cette classe de médicaments, nous faisons face à un choix très limité d'autres options thérapeutiques. Le 25 juin 2001, Fujisawa obtint l'identification numérique (DIN) du premier agent immunomodulateur topique, l'onguent de tacrolimus, sous le nom commercial de Protopic^{MD}². Indiqué officiellement pour le traitement de la dermatite atopique, il va sans dire que ce nouveau produit a dans sa ligne de mire toutes les affections dermatologiques inflammatoires.

Pharmacologie

Le tacrolimus est un immunomodulateur non stéroïdien qui diminue la production d'interleukine 2 (IL-2), une cytokine qui potentialise la prolifération lymphocytaire. Trois études pharmacocinétiques effectuées sur des adultes montrent que le tacrolimus s'absorbe faiblement³⁻⁵. En comparant avec les doses d'administration intraveineuse, la compagnie Fujisawa estime que la biodisponibilité de l'onguent de tacrolimus est de moins de 0,5 %⁶.

Indications et essais cliniques

Protopic^{MD} a été approuvé officiellement au Canada en juin 2001 pour le traitement des dermatites atopiques de modérées à graves chez les enfants âgés de 2 à 15 ans et chez les adultes ne répondant pas aux traitements de première intention. Le *tableau 1* présente un résumé des principales études sur le sujet. Nakagawa et ses collègues ont mené une

étude ouverte sur 50 adultes pour déterminer l'efficacité du tacrolimus topique dans le traitement de la dermatite atopique réfractaire affectant le visage⁷. Trois teneurs ont été évaluées, soit 0,03 %, 0,1 % et 0,3 %, sur la base d'une application biquotidienne. Les chercheurs ont noté des améliorations accrues avec diminution du prurit ainsi que des infiltrations de lymphocytes T et d'éosinophiles. Les concentrations de tacrolimus dans le sang étaient minimales.

Dans une étude ouverte de Sugiura (n = 51, durée moyenne de un an), le tacrolimus topique a été appliqué deux fois par jour au visage de patients réfractaires aux stéroïdes⁸. L'amélioration était notable chez 94 % d'entre eux après deux semaines, chez 82 % après trois mois, et chez 62 % des sujets après un an. Les patients ayant des lésions isolées au visage répondaient mieux et plus longtemps au traitement. Les auteurs croient que la réduction significative de l'action du médicament peut être due à une tachyphylaxie ou à une hypersensibilité de contact. Il est à noter que six cas d'herpès simplex et neuf cas de folliculite ont été signalés pendant l'étude.

Reitamo et ses collègues ont mené une étude ouverte multicentrique visant à déterminer l'innocuité et l'efficacité de l'onguent de tacrolimus à 0,1 % utilisé pendant 6 ou 12 mois chez 316 adultes affectés d'une dermatite atopique de modérée à grave⁹. Des 316 sujets, 78 % ont terminé l'étude. De 4 à 6 % des abandons étaient dus à l'inefficacité du médicament ou à des effets secondaires. L'efficacité du traitement a été évaluée à l'aide d'une échelle de signes et symptômes et de l'indice modifié de l'étendue et de la gravité de l'eczéma (mEASI, pour modified Eczema Area and Severity Index), qui permet de mesurer la surface

M. Jean Longtin, pharmacien, travaille au département de pharmacie du Centre hospitalier universitaire de Québec.
M^{me} Lily Spasic, pharmacienne, exerce à Toronto.

* Adapté de : Longtin J, Spasic L. L'onguent de tacrolimus (Protopic^{MD}). *Québec Pharmacie* juillet-août 2002 ; 49 (7) : 598-603. Adresse URL : <http://www.quebecpharmacie.org>.

Résumé des principales études cliniques sur l'onguent de tacrolimus dans le traitement de la dermatite atopique

Auteur (réf.)	n	Type d'étude	Durée	Posologie	Conclusion
Nakagawa ⁷	50	Ouverte	3 semaines	0,03 %, 0,1 %, 0,3 % b.i.d. sur le visage	Amélioration observée au cours des trois semaines
Sugiura ⁸	51	Ouverte	1 an	0,03 % b.i.d. sur le visage	Amélioration chez 94 % des patients après deux semaines, chez 82 % après trois mois, et chez 62 % après un an
Reitamo ⁹	316	Ouverte	6 mois, 1 an	0,1 % b.i.d. sur les lésions	Amélioration marquée de 81 à 86 %
Ruzicka ¹⁰	213	Avec randomisation, contrôlée, à double insu	3 semaines	0,03 %, 0,1 %, 0,3 % b.i.d. sur les lésions	Améliorations significatives (p < 0,001)
Paller ¹¹	351	Avec randomisation, contrôlée, à double insu	12 semaines	0,03 %, 0,1 % b.i.d. sur les lésions	Améliorations de plus de 90 % chez 35,9 % et 40,7 % des patients respectivement
Boguniewicz ¹²	180 enfants	Avec randomisation, contrôlée, à double insu	5 semaines	0,03 %, 0,1 %, 0,3 % b.i.d. sur les lésions	Améliorations respectives de 69 %, 67 % et 70 %

corporelle affectée par la maladie, la gravité de l'érythème, l'œdème, les excoriations, la lichénification et le prurit. Après une semaine de traitement, les valeurs du mEASI ont diminué de 23,7 à 13,5. Ces valeurs ont continué à diminuer jusqu'au troisième mois, pour atteindre un plateau à 6,1 après six mois. Contrairement aux résultats de Sugiura, les améliorations cliniques ont été soutenues pendant la durée de l'étude. L'atrophie dermique n'a pas été observée lors de l'utilisation prolongée de l'onguent.

Enfin, Ruzicka et collègues ont mené la première étude multicentrique, contrôlée, avec randomisation à double insu sur 213 patients¹⁰. L'étude visait à comparer l'efficacité et l'innocuité du tacrolimus topique à des teneurs de 0,1 %, de 0,3 % et de 0,03 %, appliqué toutes les 12 heures pour le traitement d'une dermatite atopique de modérée à grave. Les chercheurs ont constaté une diminution marquée (p < 0,001) du score du mEASI chez les patients recevant le médicament actif comparativement au groupe témoin. Ils ont également noté une résolution ou une atténuation marquée de la maladie chez un plus grand nombre de patients du groupe prenant du tacrolimus que dans le groupe témoin (p < 0,001). La différence d'efficacité entre chaque teneur n'était pas statistiquement significative, mais l'onguent à 0,1 % semblait supérieur à l'onguent à 0,03 %. Il y avait peu de différences entre l'onguent à 0,1 % et à 0,3 %.

Les concentrations sanguines de tacrolimus se situaient à moins de 1 ng/mL.

Deux études avec randomisation ont été effectuées sur des enfants. Paller et ses collègues ont mené une étude avec randomisation, contrôlée et à double insu pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du tacrolimus topique chez des enfants de 2 à 15 ans¹¹. L'étude a duré 12 semaines et comprenait trois groupes : l'un prenant l'onguent de tacrolimus à 0,03 % (n = 117), l'autre recevant l'onguent de tacrolimus à 0,1 % (n = 118), et le troisième un placebo (n = 116). Le questionnaire Physician's Global Evaluation (PGE) a été retenu comme outil principal d'évaluation de l'efficacité. Un nombre plus élevé de patients dans les groupes recevant un traitement actif avec l'onguent de tacrolimus à 0,03 % et à 0,1 % ont eu une amélioration clinique de plus de 90 % selon les critères du PGE par rapport au groupe témoin (36 % et 41 % *versus* 7 % respectivement ; p < 0,001). Une amélioration clinique de plus de 50 % a été notée chez 73 % des patients prenant la formule à 0,03 %, et chez 78 % des sujets du groupe utilisant la formule à 0,1 % comparativement à 27 % pour le groupe témoin. Il n'y avait pas de différence clinique statistiquement significative entre les deux groupes recevant le traitement actif. Aucune concentration sanguine de tacrolimus n'a été détectée chez 90 % des patients recevant l'onguent de tacrolimus à 0,03 % ou à

T A B L E A U II

Effets indésirables significatifs²

Nombre de patients	Études de phase III à double insu avec randomisation Incidence (%)				
	Adultes			Enfants	
	Placebo n = 212	OT* à 0,03 % n = 210	OT* à 0,1 % n = 209	Placebo n = 116	OT* à 0,03 % n = 118
Sensation de brûlure sur la peau	26	46	58	29	43
Prurit	37	46	46	27	41
Symptômes grippaux	19	23	31	25	28
Céphalées	11	20	19	8	5
Folliculite	1	6	4	0	2
Sinusites	1	4	2	8	3
Rash	1	5	2	4	2
Intolérance à l'alcool	0	3	7	0	0
Acné	2	4	7	1	0
Rash vésiculobulleux	3	3	2	0	4
Dyspepsie	1	1	4	0	0
Hyperesthésie	1	3	7	0	0
Varicelle et zona	0	1	0	0	5
Myalgies	0	3	2	0	0
Kyste	0	1	3	0	0

Seuls les effets indésirables ayant été observés significativement plus souvent sont rapportés dans ce tableau.

*OT : onguent de tacrolimus.

0,1 % pour des applications moyennes se situant entre 4,6 et 4,1 g par jour.

Boguniewicz a mené une étude avec randomisation, contrôlée et à double insu sur 180 enfants âgés de 7 à 16 ans souffrant d'une dermatite atopique de modérée à grave¹². Les sujets devaient être suivis pendant un total de cinq semaines. Ils étaient randomisés entre quatre groupes de traitement devant appliquer l'onguent deux fois par jour : onguent de tacrolimus à 0,03 % (n = 43), onguent de tacrolimus à 0,1 % (n = 49), onguent de tacrolimus à 0,3 % (n = 44) ou placebo (n = 44). Les outils d'évaluation utilisés étaient le PGE et le mEASI. Une amélioration de plus de 75 % a été mise en évidence chez les groupes recevant le

traitement actif par rapport au groupe témoin (p < 0,07).

Une amélioration a aussi été notée sur le plan des résultats du mEASI pour les groupes recevant un traitement actif (p < 0,001). Les effets indésirables les plus souvent signalés étaient le prurit et une sensation de brûlure à l'application. Les concentrations sanguines de tacrolimus étaient inférieures à 1 ng/mL chez 97 % des patients.

De plus, même si le tacrolimus topique n'est officiellement approuvé que pour traiter la dermatite atopique chez l'adulte et l'enfant, il a été utilisé pour d'autres maladies inflammatoires. En effet, il existe des rapports de cas d'emploi de l'onguent de tacrolimus pour traiter le lichen plan, le prurit urémique, le psoriasis, les manifestations dermiques de

T A B L E A U III

Conseils aux patients²

Précautions

- N'utilisez pas le Protopic^{MD} si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.
- N'utilisez pas le Protopic^{MD} si vous recevez d'autres thérapies par la lumière (traitement aux rayons ultraviolets), car le Protopic^{MD} peut sensibiliser la peau. Évitez toute exposition au soleil et utilisez un écran solaire approprié.
- Évitez la prise d'alcool. Cela peut causer des rougeurs cutanées ou vous donner des bouffées de chaleur.

Application du Protopic^{MD}

- Avec les mains propres, appliquez le Protopic^{MD} en couche mince sur les régions de la peau affectées. La peau doit être sèche.
- L'onguent doit être appliqué deux fois par jour, à un intervalle approximatif équivalant à 12 heures.
- La région traitée ne doit pas être recouverte d'un pansement ni d'un agent occlusif.
- Évitez de mouiller les régions traitées après avoir appliqué le médicament.

Début d'action

- Une amélioration pourrait apparaître en moins d'une semaine de traitement.

Effets indésirables

Effets secondaires les plus souvent signalés :

- sensation de brûlure aux régions traitées
- démangeaisons et rougeur.

Ces effets tendent à s'estomper avec une application soutenue.

Effets secondaires moins fréquents

- Acné
- Follicules pileux gonflés ou infectés
- Maux de tête
- Sensibilité de la peau
- Symptômes grippaux
- Nausées et diarrhée
- Zona
- Douleurs musculaires
- Kyste

la maladie de Crohn et le *pyoderma gangrenosum*¹³⁻¹⁹. De plus, des études en cours examinent l'utilisation du Protopic^{MD} pour des indications où le tacrolimus par voie intraveineuse est déjà employé, comme les manifestations cutanées de la maladie de Behçet et de la réaction du gref-fon contre l'hôte. Il faudra suivre les résultats pour toutes ces utilisations hors-indication.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus souvent signalés dans l'étude

de Reitamo sont la sensation de brûlure au point d'application (47 %), le prurit (25 %) et l'érythème (12 %)⁹. La durée de ces symptômes semble courte, et on peut noter une amélioration dans les trois à sept premiers jours. Les autres effets indésirables pouvant être associés à l'utilisation du tacrolimus topique sont des symptômes grippaux, une folliculite, des céphalées, une réaction allergique, des éruptions maculopapuleuses, des nausées, de la diarrhée, de la paresthésie et de l'herpès². L'innocuité à long terme n'a été étudiée que pour une période de un an chez 255 enfants et 316 adultes². Comparativement aux corticostéroïdes topiques, le tacrolimus ne semble pas provoquer d'atrophie de la peau^{1,8}. Chez des modèles animaux, le tacrolimus topique à 0,1 %, à 0,3 % et à 1,0 % n'a pas provoqué d'atrophie des tissus sous-cutanés adipeux ni d'amincissement de l'épiderme et du derme, et il n'a pas supprimé la prolifération des cellules épidermiques¹. Le tableau II présente les principaux effets secondaires associés au Protopic^{MD}.

Mises en garde et contre-indications

Le tacrolimus topique est contre-indiqué pour les patients ayant eu une hypersensibilité antérieure au tacrolimus. Lorsque le patient emploie le tacrolimus topique, il devrait restreindre son exposition au soleil, puisque dans

des études sur des animaux, le tacrolimus topique a accéléré la formation d'une tumeur cutanée². Il n'est pas recommandé de donner du Protopic^{MD} à des patients souffrant d'une infection cutanée active ni à des patients ayant une atteinte de la fonction barrière de la peau (par exemple, la maladie de Netherton), puisqu'il y a un risque accru d'absorption systémique². Aucune étude n'a été menée sur les femmes enceintes ou allaitant. Il est donc recommandé de ne pas donner le médicament à ces groupes. Le profil d'effets indésirables semble être le même chez les personnes

âgées. Par ailleurs, il est important de noter que le traitement à l'onguent de tacrolimus peut entraîner un risque accru d'infections par les virus varicelle-zona et herpès simplex².

Interactions médicamenteuses

Aucune étude n'a évalué les possibilités d'interactions médicamenteuses avec le tacrolimus topique. Compte tenu de la faible absorption du médicament, il est peu probable qu'une interaction se produise, mais elle est toutefois possible.

Posologie

Pour les adultes, les préparations à 0,1 % et à 0,03 % sont recommandées. Cependant, pour les enfants de 2 à 15 ans, seule la préparation à 0,03 % est indiquée². Le tacrolimus topique devra être appliqué deux fois par jour en mince couche sur les parties du corps affectées. Il n'est pas recommandé d'utiliser le tacrolimus topique avec un pansement occlusif à cause du risque d'absorption accrue. Le *tableau III* présente les conseils à fournir aux patients.

Présentation et coût du produit

La pommade topique de tacrolimus est offerte en tubes de 30 et de 60 g, en concentrations de 0,1 et de 0,03 %. Les tubes de 60 g sont inscrits sur la liste des médicaments d'exception de la Régie de l'assurance-maladie du Québec (RAMQ) pour le traitement de la dermatite atopique de modérée à grave chez les enfants lorsqu'un traitement avec un corticostéroïde topique a échoué. Selon la liste de la RAMQ, le Protopic^{MD} coûte environ 129 \$ le tube de 60 g à 0,03 %, et 138 \$ le tube de 60 g à 0,1 %. Le produit se conserve à la température ambiante.

SELON LES ÉTUDES contrôlées avec randomisation, le tacrolimus topique semble efficace pour traiter et contrôler la dermatite atopique. Sa valeur thérapeutique réside dans le fait qu'il atténue la réponse immunitaire au niveau topique sans absorption systémique marquée. Il faudra cependant se pencher sur la durée de traitement nécessaire et son innocuité à long terme, autant chez les enfants que chez les adultes. Les risques d'infections virales et le potentiel carcinogène relevés chez certains modèles animaux doit inciter à la prudence. Pour ces raisons, le tacrolimus devrait, pour l'instant, être réservé aux patients réfractaires aux traitements stéroïdiens. Toutefois, compte tenu de la grande diversité des phénomènes inflammatoires cutanés, ce pro-

duit a un potentiel thérapeutique très important et offre une nouvelle avenue vivement attendue. ☞

Bibliographie

1. Bekersky I, Fitzsimmons W, Tanase A, et al. Nonclinical and early clinical development of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001 ; 44 : S17-27.
2. *Monographie du Protopic*. Fujisawa Canada, 2001.
3. Données non publiées, Fujisawa inc.
4. Alaiti S, Kang S, Fiedler VC, Ellis CN, Spurlin DV, Fader D, et al. Tacrolimus (FK506) ointment for atopic dermatitis: a phase I study in adults and children. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; 38 (1) : 69-76.
5. Kawashima M, Nakagawa H, Ohtsuki M, Tamaki K, Ishibashi Y. Tacrolimus concentrations in blood during topical treatment of atopic dermatitis. *Lancet* 1996 ; 348 (9036) : 1240-1.
6. Leung DY, Soter NA. Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001 ; 44 (1) : S1-S12.
7. Nakagawa H, Etoh T, Ishibashi Y, et al. Tacrolimus ointment for atopic dermatitis [lettre]. *Lancet* 1994 ; 344 : 883.
8. Sugiura H, Uehara M, Hoshino N, et al. Long-term efficacy of tacrolimus ointment for recalcitrant facial erythema resistant to topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2000 ; 136 : 1062-3.
9. Reitamo S, Wollenberg A, Schopf E, et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2000 ; 136 : 999-1006.
10. Ruzicka T, Bieber T, Schopf E, et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 816-21.
11. Paller A, Eichenfield LF, Leung DYM, et al. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol* 2001 ; 44 : S47-57.
12. Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimor S, et al. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 1998 ; 102 : 637-44.
13. Tofte SJ, Hanifin JM. Current management and therapy of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001 ; 44 : S3-6.
14. Shaw JC. *Atopic Dermatitis. UpToDate 2001*. www.uptodate.com.
15. Lener EV, Brieva J, Schachter M, et al. Successful treatment of erosive lichen planus with topical tacrolimus. *Arch Dermatol* 2001 ; 137 : 419-22.
16. Pauli-Magnus C, Klumpp S, Alschler DM, et al. Short-term efficacy of tacrolimus ointment in severe uremic pruritus. *Perit Dial Int* 2000 ; 20 (6) : 802-3.
17. Remitz A, Reitamo S, Erkkö P, et al. Tacrolimus ointment improves psoriasis in a microplaque assay. *Br J Dermatol* 1999 ; 141 : 103-7.
18. Casson DH, Ettumi M, Tomlin, et al. Topical tacrolimus may be effective in the treatment of oral and perianal Crohn's disease. *Gut* 2000 ; 47 : 436-40.
19. Richter-Hintz D, Schuppe HC, Homey B, et al. Topical tacrolimus (FK 506) is effective in the treatment of pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 42 (2) : 304-5.
20. Mayer K, Reinhard T, Reis A, Bohringer D, Sundmacher R. FK 506 ointment 1 % – a new therapeutic option for atopic blepharitis – clinical trial with 14 patients. *Klin Monatsbl Augenheilkd* novembre 2001 ; 218 (11) : 733-6.