

INNOVER PAR L'EBM

Le pimecrolimus (Elidel®) hors des sentiers battus

T. HERMANN-LÊ (1), J.F. HERMANN (2), L. THIRION (3), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (4), G.E. PIÉRARD (5)

RÉSUMÉ : Le pimecrolimus est un immuno-freinateur de la classe des inhibiteurs de la calcineurine. L'efficacité de ce médicament est reconnue pour le traitement topique de la dermatite atopique légère et modérée. Il montre également une activité dans tout un ensemble de dermatoses inflammatoires. Nous rapportons une synthèse de la littérature internationale à ce sujet.

MOTS-CLÉS : Immuno-freinateur - Inhibiteur de la calcineurine - Pimecrolimus

Pimecrolimus (Elidel®) out of the beaten track
SUMMARY : Pimecrolimus is an immune downregulator that belongs to the class of calcineurin inhibitors. Its efficacy is recognized for the topical treatment of the mild to moderate types of atopic dermatitis. In addition, the drug shows activity in a series of other dermatitides. We report a review of the international literature about this topic.

KEYWORDS : Immune downregulator - Calcineurin inhibitor - Pimecrolimus

INTRODUCTION

Les inhibiteurs topiques de la calcineurine représentent une classe médicamenteuse d'introduction relativement récente en dermatologie. Ces agents sont aussi parfois appelés des immunomodulateurs, des immunosédatifs ou des immuno-freinateurs (immune downregulator) (1). Le tacrolimus (Protopic®, Astellas) et le pimecrolimus (Elidel®, Novartis) se partagent actuellement le marché.

Le pimecrolimus est une ascomycine de la classe des macrolactames. Il inhibe la phosphatase calcineurine en se liant à la macrophiline-12 qui est un récepteur cytosolique. La transcription de cytokines inflammatoires Th1 en est inhibée, ce qui freine l'activation des lymphocytes T et des mastocytes. En revanche, le pimecrolimus n'affecte aucunement la croissance des fibroblastes, des kératinocytes et des cellules endothéliales. La molécule n'inhibe pas non plus la maturation et les fonctions des monocytes et des cellules dendritiques.

En applications topiques, le pimecrolimus à 1% dans une crème exerce une action anti-inflammatoire de niveau similaire à un dermo-corticoïde moyennement puissant. Contrastant avec les effets locaux dans la peau, l'immunosurveillance systémique n'est pas affectée.

Elidel® crème à 1% est enregistré en Belgique pour le traitement de patients âgés de 2 ans et plus, présentant une dermatite atopique légère à modérée (2, 3). Plus précisément, il s'agit du traitement à court terme des signes et des symptômes, ainsi que du traitement intermittent à long terme en vue de prévenir la progression vers la récurrence de poussées.

D'autres dermatoses semblent aussi répondre au pimecrolimus (4, 5), mais l'INAMI n'assure pas dans ces conditions le remboursement du médicament. Cet article est une revue de la littérature internationale concernant ces dermatoses pouvant répondre à un traitement par Elidel®. Il faut remarquer que la plupart de ces publications de nature observationnelle, ne satisfont pas pleinement aux critères de la médecine factuelle («Evidence-Based Medicine »).

Une liste sélective de dermatoses rapportées être sensible au pimecrolimus est présentée dans le Tableau I. Nous n'y avons recensé, que des affections ayant fait l'objet de publications, à l'exclusion des informations qui ne sont accessibles que par un résumé succinct d'une présentation lors d'un congrès. Nous rapportons avec plus de détails les dermatoses pour lesquelles des études cliniques ont été menées.

DERMITE CHRONIQUE DES MAINS

La dermatite chronique des mains est une combinaison complexe de dermatite de contact

TABLEAU I : DERMATOSES POUVANT RÉPONDRE AU TRAITEMENT TOPIQUE PAR LE PIMECROLIMUS (ELIDEL®)

Maladie	Référence
Balanite érosive (syndrome de Reiter)	6
Dermite chronique des mains	4, 7, 8
Dermite séborrhéique	4, 9-12
Eczéma de contact	13, 14
Granulome annulaire et élastolytique	15, 16
Infiltrat lymphocytaire de Jessner	17
Lichen	18-22
Lichen aureus	23
Lichen scléreux	24-26
Lupus érythémateux cutané	27, 28
Maladie chronique du greffon contre l'hôte	29, 30
Mucinoïse papuleuse	31
Nodule scabieux	32
Photodermatite chronique	33
Psoriasis	34-37
Rosacée	38-40
Syndrome de Netherton	41
Vitiligo	42, 43

(1) Consultant Expert Clinique, (2) Collaborateur Clinique, (3) Assistant Clinique, (4) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, (5) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, Liège

allergique et de dermatite d'irritation. Elle fait partie des maladies professionnelles les plus fréquentes. L'étiologie est variée et permet d'identifier des sous-groupes particuliers. Cette dermatose répond bien à deux applications quotidiennes de la crème à 1% de pimecrolimus. L'application vespérale bénéficie de l'occlusion sous une paire de gants (7, 8). Le résultat clinique est notable après trois semaines de traitement.

DERMITE SÉBORRHÉIQUE

La dermatite séborrhéique est fréquemment associée à une colonisation excessive de la surface cutanée par des levures du genre *Malassezia*. Des antifongiques topiques ou oraux ou encore les dermocorticoïdes sont utilisés pour contrôler cette dermatose. Le pimecrolimus s'est aussi avéré efficace, même dans certains cas réfractaires aux autres modalités thérapeutiques (9-12). Un traitement biquotidien pendant une à deux semaines semble être suffisant (10). L'efficacité globale du pimecrolimus 1% dans cette indication apparaît similaire à celle du valérate de bétaméthasone 0,1% (11).

LICHEN

Le lichen peut se marquer par des manifestations cutanées, orales ou génitales. En ces trois sites, le pimecrolimus peut apporter une résolution des lésions (18-22). Le pimecrolimus doit être appliqué deux fois par jour pendant 4 à 6 semaines. Ce traitement pourrait représenter une alternative aux dermocorticoïdes, aux dérivés de la vitamine A et à la ciclosporine dans cette affection.

LICHEN SCLÉREUX VULVAIRE

Le lichen scléreux à localisation vulvaire est une affection chronique qui peut répondre à un traitement par dermocorticoïdes puissants. Ceux-ci sont cependant susceptibles d'induire une atrophie majeure des tissus. Le pimecrolimus 1% a été proposé comme une alternative thérapeutique intéressante (24-26) Deux applications quotidiennes pendant 3 à 4 mois semblent nécessaires pour obtenir un résultat satisfaisant.

LUPUS ÉRYTHÉMATEUX CUTANÉ

Le lupus érythémateux cutané, dans sa forme chronique dite «discoïde», peut bénéficier d'un traitement par pimecrolimus (27, 28). Deux applications quotidiennes sont nécessaires, dont

celle du soir, sous occlusion garantie par un pansement hydrocolloïde. Ici aussi, le pimecrolimus serait une alternative aux dermocorticoïdes.

PSORIASIS

Le psoriasis en plaques stables peut répondre au pimecrolimus onguent appliqué sous occlusif ou non (34, 35). Dans sa formulation en crème, le médicament s'avère efficace pour des types particuliers de psoriasis tels que les formes génitales et inversées (36, 37).

ROSACÉE

La rosacée est une affection qui a tendance à récidiver par poussées pendant des mois ou des années. Le pimecrolimus apporte une amélioration sensible aux formes érythémato-télangiectasiques, papulo-pustuleuses et granulomateuses (38-40).

VITILIGO

Le vitiligo est une affection difficile à traiter. Des résultats positifs ont été rapportés avec le pimecrolimus (42, 43). La réponse thérapeutique semble conditionnée par la localisation des lésions sur le corps. Les meilleurs résultats ont été rapportés sur le vitiligo du tronc et des extrémités (43).

CONCLUSION

Le pimecrolimus topique a fait ses preuves dans le traitement de la dermatite atopique (1-3). Il a vraisemblablement un avenir dans d'autres facettes de la dermatologie. Des indices d'efficacité ont été rapportés dans la prise en charge de quelques dermatites immunitaires à composante inflammatoire ou non. Nous sommes dans l'attente d'études contrôlées, en double insu, et d'études pivots, répondant aux critères de la médecine factuelle.

BIBLIOGRAPHIE

1. Piérard GE, Piérard-Franchimont C.— Skin immune downregulators : from bench to bedside. *Curr Top Pharmacol*, 2003, **7**, 109-116.
2. Quatresooz P, Fumal I, Piérard-Franchimont C, et al.— Le pimecrolimus topique (Elidel®). *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 168-171.
3. Piérard-Franchimont C, Quatresooz P, Piérard GE.— Comment je traite... la dermatite atopique par le pimecrolimus topique (Elidel®) . Le paradigme émergent des inhibiteurs de la calcineurine. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 136-140.

4. Diskin R, Del Rosso JQ, Schreiber S.— Observational use of pimecrolimus 1% cream : clinical results and applications based on a large private practice experience. *J Am Osteopath Coll Dermatol*, 2004, **1**, 39-41.
5. Wolff K, Stuetz A.— Pimecrolimus for the treatment of inflammatory skin diseases. *Expert Opin Pharmacother*, 2004, **5**, 643-655.
6. Larangeira de Almeida H, Lopes de Oliveira Filho U.— Topical pimecrolimus is an effective treatment for balanitis circinata erosiva. *Int J Dermatol*, 2005, **44**, 888-889.
7. Taçi D, Steinmeyer K, Ebelin ME, et al.— Occlusive treatment of chronic hand dermatitis with pimecrolimus cream 1% results in low systemic exposure, is well tolerated, safe, and effective. An open study. *Dermatology*, 2003, **207**, 37-42.
8. Belsito DV, Fowler JF, Marks JG et al.— Pimecrolimus cream 1% : A potential new treatment for chronic hand dermatitis. *Cutis*, 2004, **73**, 31-38.
9. Crutchfield CE.— Pimecrolimus : a new treatment for seborrheic dermatitis. *Cutis*, 2002, **70**, 207-208.
10. Rallis E, Nasiopoulou A, Kouskoulis C, et al.— Pimecrolimus cream 1% can be an effective treatment for seborrheic dermatitis of the face and trunk. *Drugs Exp Clin Res*, 2004, **30**, 191-195.
11. Rigopoulos D, Ioannides D, Kalogeromitros D, et al.— Pimecrolimus vs. betamethasone 17-valerate 0.1% cream in the treatment of seborrheic dermatitis. A randomized open-label clinical trial. *Brit J Dermatol*, 2004, **151**, 1071-1075.
12. Cunha PR.— Pimecrolimus cream 1% is effective in seborrheic dermatitis refractory to treatment with topical corticosteroids. *Acta Derm Venereol*, sous presse.
13. Queille-Roussel C, Graeber M, Thurston M, et al.— SDZ ASM 981 is the first non-steroid that suppresses established nickel contact dermatitis elicited by allergen challenge. *Contact Dermatitis*, 2000, **42**, 349-350.
14. Black RJ.— Vulval eczema associated with propolis sensitization from topical therapies treated successfully with pimecrolimus cream. *Clin Exp Dermatol*, 2005, **30**, 91-92.
15. Lee HW, Lee MW, Choi JH, et al.— Annular elastolytic giant cell granuloma in an infant : improvement after treatment with oral tranilast and topical pimecrolimus. *J Am Acad Dermatol*, 2005, **53**, 244-246.
16. Rigopoulos D, Prantsidis A, Christofidou E, et al.— Pimecrolimus 1% cream in the treatment of disseminated granuloma annulare. *Brit J Dermatol*, 2005, **152**, 1364-1365.
17. Tzung TY, Wu JC.— Topical calcineurin inhibitors in treating Jessner's lymphocytic infiltration of the skin : report of a case. *Brit J Dermatol*, 2005, **152**, 383-384.
18. Dissemmond J, Schröter S, Franckson T, et al.— Pimecrolimus in an adhesive ointment as a new treatment option for oral lichen planus. *Brit J Dermatol*, 2004, **150**, 782-783.
19. Esquivel-Pedraza L, Fernandez-Cuevas L, Ortiz-Pedroza G, et al.— Treatment of oral lichen planus with topical pimecrolimus 1% cream. *Brit J Dermatol*, 2004, **150**, 771-773.
20. Lim SJM, Love WE.— Steroid-free pimecrolimus (Elidel) for monotherapy of lichen planus. *J Drugs Dermatol*, 2004, **3**, 563-564.
21. Lonsdale-Eccles AA, Velangi S.— Topical pimecrolimus in the treatment of genital lichen planus : a prospective case series. *Brit J Dermatol*, 2005, **153**, 390-394.
22. Swift JC, Rees TD, Plemons JM, et al.— The effectiveness of 1% pimecrolimus cream in the treatment of oral erosive lichen planus. *J Periodontol*, 2005, **76**, 627-635.
23. Böhm M, Bonsmann G, Luger TA.— Resolution of lichen aureus in a 10-year-old child after topical pimecrolimus. *Brit J Dermatol*, 2004, **150**, 519-520.
24. Boms S, Gambichler T, Freitag M, et al.— Pimecrolimus 1% cream for anogenital lichen sclerosus in childhood. *BMC Dermatology*, 2004, **4**, 14-19.
25. Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K.— Pimecrolimus for the treatment of vulvar lichen sclerosus in a premenarchal girl. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2004, **17**, 35-37.
26. Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K.— Pimecrolimus for the treatment of vulvar lichen sclerosus : a report of 4 cases. *J Reprod Med*, 2004, **49**, 778-780.
27. Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F, et al.— Pimecrolimus 1% cream for cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*, 2004, **51**, 407-410.
28. Tlacuilo-Parra A, Guevara-Gutiérrez E, Gutiérrez-Murillo F, et al.— Pimecrolimus 1% cream for the treatment of discoid lupus erythematosus. *Rheumatology*, 2005, **44**, 1564-1568.
29. Ziemer M, Gruhn B, Thiele JJ, et al.— Treatment of extensive chronic cutaneous graft-versus-host disease in an infant with topical pimecrolimus. *J Am Acad Dermatol*, 2004, **150**, 519-520.
30. Schmook T, Kraft J, Benninghoff B, et al.— Treatment of cutaneous chronic graft-versus-host disease with topical pimecrolimus. *Bone Marrow Transpl*, 2005, **36**, 87-88.
31. Sulit DJ, Harford R, O'Neil JT.— Discrete papular form of lichen myxedematosus : a case report and review of the literature. *Cutis*, 2005, **75**, 105-112.
32. Larangeira de Almeida H.— Treatment of steroid-resistant nodular scabies with topical pimecrolimus. *J Am Acad Dermatol*, 2005, **53**, 357-358.
33. Larangeira de Almeida H.— Successful treatment of chronic actinic dermatitis with topical pimecrolimus. *Int J Dermatol*, 2005, **44**, 343-344.
34. Mrowietz U, Graeber M, Brautigam M, et al.— The novel ascomycin derivative SDZ ASM 981 is effective for psoriasis when used topically under occlusion. *Brit J Dermatol*, 1998, **139**, 992-996.
35. Mrowietz U, Wustlich S, Hoexter G, et al.— An experimental ointment formulation of pimecrolimus is effective in psoriasis without occlusion. *Acta Derm Venereol*, 2003, **83**, 351-353.
36. Amichai B.— Psoriasis of the glans penis in a child successfully treated with Elidel® (pimecrolimus) cream. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2004, **18**, 742-743.
37. Gribetz C, Ling M, Lebwohl M, et al.— Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis : A double-blind, randomized study. *J Am Acad Dermatol*, 2004, **51**, 731-738.
38. Chu CY.— The use of 1% pimecrolimus cream for the treatment of steroid-induced rosacea. *Brit J Dermatol*, 2005, **152**, 396-399.

39. Crawford KM, Russ B, Bostrom P.— Pimecrolimus for treatment of acne rosacea. *Skimed Dermatol*, 2005, **4**, 147-150.
40. Cunha PR, Rossi AB.— Pimecrolimus cream 1% is effective in a case of granulomatous rosacea. *Acta Derm Venereol*, sous presse.
41. Oji V, BelJan G, Beier K, et al.— Topical pimecrolimus: a novel therapeutic option for Netherton syndrome. *Brit J Dermatol*, 2005, **153**, 1067-1068.
42. Mayoral FA, Gonzalez C, Shah NS.— Repigmentation of vitiligo with pimecrolimus cream : a case report. *Dermatology*, 2003, **207**, 322-323.
43. Coskun B, Saral Y, Turgut D.— Topical 0.05% clobetasol propionate versus 1% pimecrolimus ointment in vitiligo. *Eur J Dermatol*, 2005, **15**, 88-91.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgique
E-mail : gerald.pierard@ulg.ac.be