

COMMENT JE TRAITE ...

La dermatite atopique par le pimecrolimus topique (Elidel®). Le paradigme émergent des inhibiteurs de la calcineurine

C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (1, 2), P. QUATRESOOZ (3), G.E. PIÉRARD (4)

RÉSUMÉ : Les inhibiteurs topiques de la calcineurine, parfois aussi appelés immunomodulateurs ou immunosédatifs topiques, représentent une nouvelle classe innovatrice d'agents anti-inflammatoires non stéroïdiens. La crème à 1% de pimecrolimus (Elidel®) en est un des représentants indiqués dans le traitement de la dermatite atopique. A la différence des dermocorticoïdes, ce médicament n'affecte pas la biosynthèse du collagène, ni la fonction de cellules dendritiques ou celle de la barrière cutanée.

MOTS CLÉS : *Pimecrolimus - Inhibiteur de la calcineurine - Dermatite atopique*

La dermatite atopique est une dermatose fréquente touchant 15 à 20 % de la population (1). On en distingue deux formes appelées respectivement extrinsèque allergique et intrinsèque non allergique. La forme extrinsèque est la plus fréquente. Elle survient suite à une sensibilisation vis-à-vis d'allergènes environnementaux appelés atopènes, et elle est accompagnée d'une élévation des taux sériques d'IgE. La forme intrinsèque est également sous l'influence de l'environnement, mais sans qu'une immunisation particulière avec accroissement des IgE ne survienne.

La pathogénie de la dermatite atopique est complexe et implique de nombreux intervenants (Fig. 1). Les individus génétiquement prédisposés à développer une dermatite atopique ont une surface cutanée, matérialisée par la couche cornée, qui est anormale tant dans sa structure que dans sa fonction. Elle est souvent rugueuse et xérotique. Elle héberge facilement des microorganismes (*staphylocoque doré*, *Malassezia*,...) qui adhèrent aux cornéocytes. Une autre caractéristique est le déficit de synthèse de peptides naturels antibiotiques de type β -défensine (2). La fonction barrière de la couche cornée atopique, limitant l'intrusion de xénobiotiques dans la peau, est particulièrement affaiblie. La couche cornée atopique se défend aussi moins bien vis-à-vis des agents irritants (3). Inéluctablement, l'amoindrissement de la défense passive de la peau vis-à-vis de l'environnement permet l'intrusion de molécules indésirables, en particulier

HOW I TREAT ...

ATOPIC DERMATITIS BY TOPICAL PIMECROLIMUS (ELIDEL®). THE EMERGENT PARADIGM OF CALCINEURIN INHIBITORS.

SUMMARY : Topical calcineurin inhibitors, also called topical immunomodulators or downregulators, represent an innovative class of non-steroidal anti-inflammatory agents. Pimecrolimus 1% cream (Elidel®) is one representative drug available for the treatment of atopic dermatitis. Unlike topical steroids, this drug does not affect collagen synthesis and does not alter the dendritic cell functions and the barrier function of the skin.

KEYWORDS : *Pimecrolimus - Calcineurin inhibitors - Atopic dermatitis.*

des atopènes. Ces derniers vont stimuler les réactions immunitaires qui s'avèrent particulières en nature et en intensité dans la peau atopique (4-6). La résultante est une réaction inflammatoire prurigineuse, parfois aiguë, mais devenant facilement chronique avec développement de lichénifications (7).

PRISE EN CHARGE DE LA DERMATITE ATOPIQUE

La prise en charge des patients souffrant de dermatite atopique fait appel à des soins cutanés non agressifs et vise à minimiser tant les facteurs d'exacerbation que toute colonisation excessive de la surface cutanée par des microorganismes (3, 8-10). Dans cette démarche, l'emploi préventif d'émollients est souvent très utile. Le baume Enydrial® extra-émollient (RoC Dermatologic) est bien indiqué dans ce contexte. Une fois le prurit et l'inflammation installés en phase aiguë, un traitement médicamenteux s'impose. Les générations de médecins qui se sont succédées au cours du demi-siècle passé ont fait confiance aux dermocorticoïdes (11). Le risque d'induire une atrophie cutanée est connu de longue date (12) et est, en général, bien maîtrisé par les cliniciens par un emploi parcimonieux et réservé aux molécules de puissance faible à modérée.

L'entrée dans ce millénaire a vu l'introduction d'une nouvelle classe médicamenteuse correspondant aux inhibiteurs topiques de la calcineurine (13-16). Ces agents sont aussi parfois appelés des immunomodulateurs ou des immunosédatifs (*Immune downregulator*). Ceux qui sont présents sur le marché sont le tacrolimus (Protopic®, Fujisawa) (17) et le pimecrolimus

(1) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire,
(3) Chef de Laboratoire adjoint, (4) Chargé de Cours,
Chef de Service, CHU du Sart Tilman, Service de Dermatopathologie, Liège
(2) Chef de Service, CHR hutois, Service de Dermatologie, Huy

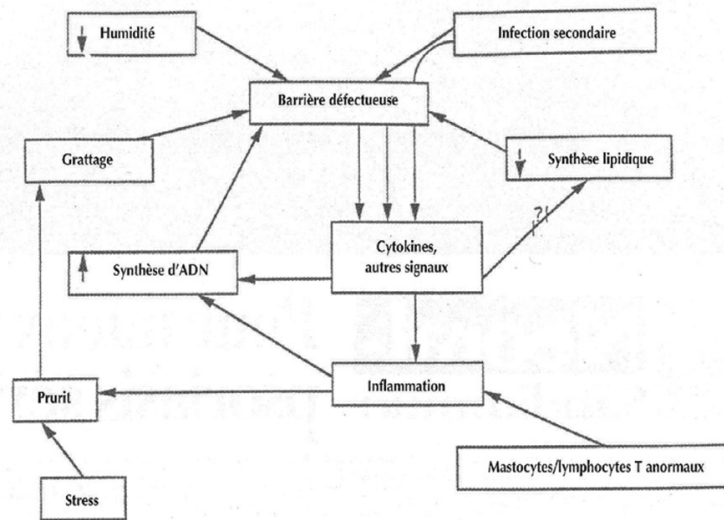


Fig. 1. Interrelations entre des facteurs pathogéniques de la dermatite atopique.

(Elidel®, Novartis), ce dernier faisant l'objet de cette revue.

Une fois la poussée aiguë de dermatite atopique contrôlée, des émoullients sont les bienvenus. Par la suite, de courtes cures d'Elidel® peuvent annihiler les récives si le médicament est appliqué dès l'apparition des premiers signes ou symptômes. A titre d'exemple, une alternance Elidel®-Enydrial® rend une qualité de vie correcte chez un patient souffrant de dermatite atopique.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES DU PIMECROLIMUS

Le pimecrolimus est une ascomycine de la classe des macrolactames (Fig. 2). Il inhibe la phosphatase calcineurine en se liant à la macrophiline-12 qui est un récepteur cytosolique (18-21). 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 (18). La molécule n'inhibe pas non plus la maturation et les fonctions des monocytes et des cellules dendritiques (22). Contrastant avec les effets locaux dans la peau, l'immunosurveillance systémique n'est pas affectée.

En applications topiques, le pimecrolimus à 1% dans une crème exerce une action anti-inflammatoire de niveau similaire à un dermo-corticoïde moyennement puissant. La résorption et le passage du médicament dans le sang sont pratiquement négligeables, et en tout cas bien

moindres que pour le tacrolimus (23-25). La comparaison entre l'efficacité du pimecrolimus et celle du tacrolimus n'est pas encore clairement établie (11, 26) et nécessite encore des études contrôlées et randomisées.

EFFET THÉRAPEUTIQUE DU PIMECROLIMUS

La dermatite atopique est, à ce jour, l'indication reconnue du pimecrolimus en crème (21, 27-38). Il est vraisemblable que d'autres dermatites répondent aussi au pimecrolimus (38), mais l'INAMI n'assure alors pas le remboursement

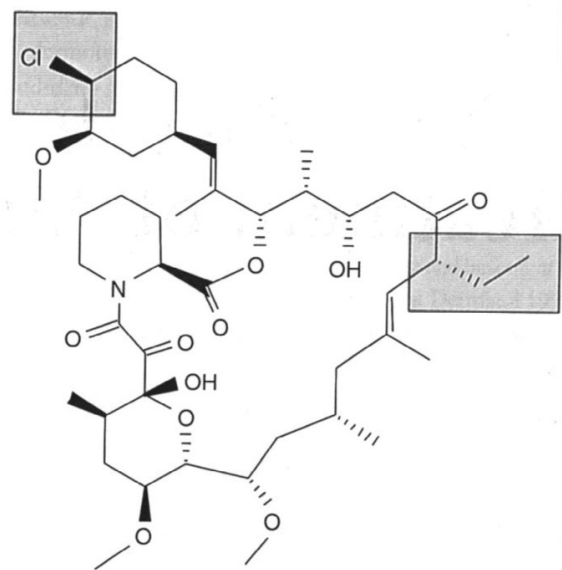


Fig. 2. Pimecrolimus.

du médicament. Le tube de 15 g vaut 26,45 euros et celui de 30 g 42,24 euros.

Toutes les études confirment le bénéfice thérapeutique apporté par Elidel® dans le traitement de la dermatite atopique. Certains cas réfractaires aux dermocorticoïdes peuvent même répondre de manière spectaculaire au pimecrolimus. En pratique, les dermocorticoïdes gardent leur indication dans la phase très aiguë de la dermatite atopique. Elidel® peut être proposé d'emblée pour les formes de sévérité modérée ou légère. Deux applications quotidiennes sont recommandées. Le score de sévérité de la dermatite atopique englobant les intensités du prurit, de l'érythème, de l'exsudation, des excoriations et des lichénifications est rapidement réduit par le pimecrolimus topique (24). Une amélioration clinique est souvent manifeste dès la première semaine de traitement. L'effet attendu le plus précoce est la réduction du prurit.

Lorsque les applications d'Elidel® sont poursuivies de manière continue ou discontinue chez les enfants pendant plusieurs mois, les récurrences de la dermatite atopique deviennent plus rares et moins sévères (27).

La tolérance cutanée de l'Elidel® est bonne, bien que des sensations transitoires de brûlure puissent survenir aux sites d'application chez 5 à 10% des patients. Il s'agit probablement d'une manifestation de la libération de neuromédiateurs cutanés (21). Les précautions d'usage pour les inhibiteurs de la calcineurine doivent être rigoureusement respectées (17, 21). Les lésions atopiques impétiginisées et les vésicules d'herpès sont des contre-indications à l'application de pimecrolimus sur ces sites afin d'éviter les risques d'extension des infections. Un effet facilitant la progression de néoplasies cutanées à long terme ne peut être ignoré, même si le risque

semble faible et reste théorique. Il est donc prudent de ne pas combiner chez des personnes à risque un traitement par pimecrolimus et des expositions solaires ou un traitement par ultraviolets.

PIMECROLIMUS ET COUCHE CORNÉE

L'état de la couche cornée atopique a été comparé dans une étude randomisée et en double insu au niveau de sites des avant-bras de 17 sujets traités pendant 3 semaines avec la crème au pimecrolimus (Elidel®) et un dermocorticoïde, le valérate de bétaméthasone (Betnelan-V®). La fonction barrière a été évaluée par la mesure de la perte insensible d'eau (Tewameter® C+K Electronic). La desquamation a été mesurée par la méthode de la squamométrie (39). L'amélioration de la texture et de la fonction de la couche cornée sur les 2 sites au cours du traitement s'est avérée significativement ($p < 0,05$) plus importante sur le site traité par le pimecrolimus (Fig. 3, 4). Ceci indique que la couche cornée et la biologie de l'épiderme sont favorablement influencées par le pimecrolimus alors que le dermocorticoïde tend à les dégrader. L'érythème évalué par l'index érythémal E (Mexameter® C+K electronic) s'était en revanche réduit de manière similaire sur les 2 sites (Fig. 5). Cette étude confirme ainsi l'équivalence anti-inflammatoire des 2 médicaments.

CONCLUSION

L'arrivée d'un nouveau traitement, *a fortiori* innovant, est un levier dans la remise en question de dogmes scientifiques et médicaux. Elidel® incite cette réflexion qui peut porter sur plusieurs aspects incluant la pathogénie de la mala-

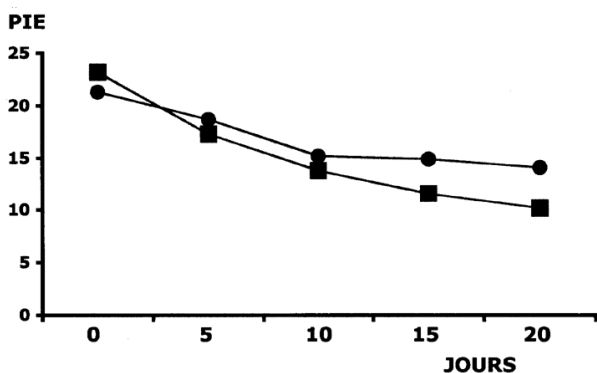


Fig. 3. Réduction progressive de la perte insensible d'eau (PIE) au cours d'un traitement topique par pimecrolimus (■) ou valérate de bétaméthasone (●). L'amélioration est significativement supérieure avec le pimecrolimus.

SQUAMOMETRIE

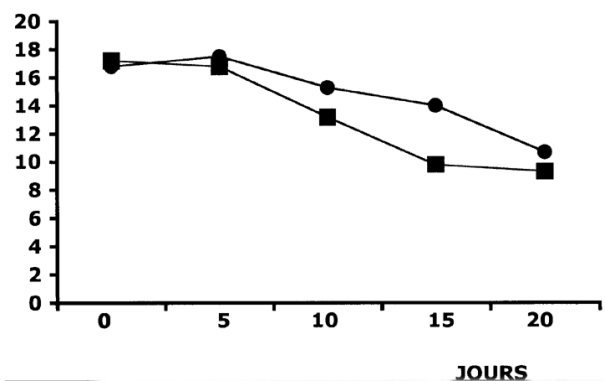


Fig. 4. Réduction progressive de la valeur de la squamométrie au cours d'un traitement topique par pimecrolimus (■) ou valérate de bétaméthasone (●). L'amélioration est significativement supérieure avec le pimecrolimus.

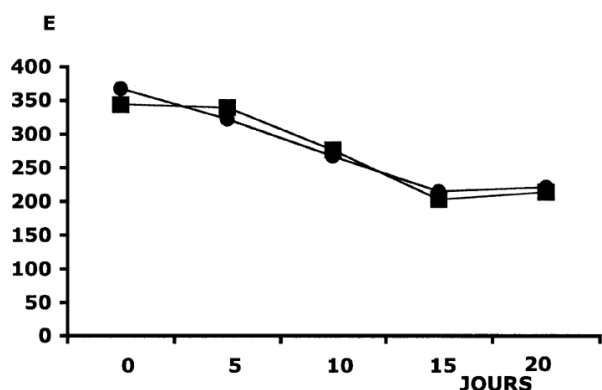


Fig. 5. Réduction similaire de l'indice érythémal au cours d'un traitement topique par pimecrolimus (■) ou valérate de bétaméthasone (●).

die, la stratégie thérapeutique, la qualité de vie et l'éducation des patients, la pharmaco-économie, la pharmacovigilance, et bien d'autres paramètres encore. Pour autant, la nature humaine et la prudence médicale offrent souvent une certaine résistance au changement. Comme toutes les évolutions thérapeutiques, le pimecrolimus n'échappe pas à cette règle. Ce médicament a mis un certain temps à s'installer et à faire l'objet d'attitudes consensuelles. Au-delà des changements d'habitudes qu'elle entraîne, l'innovation thérapeutique ouvre de nouvelles perspectives, ce qui légitime parfois son utilisation empirique dans des indications non encore validées par la médecine basée sur l'évidence.

RÉFÉRENCES

- Oranje AP, De Waard-Van Der Spek FB.— Atopic dermatitis: review 2000 to January 2001. *Curr Opin Pediatr*, 2002, **14**, 410-413.
- Flagothier C, Uhoda E, Goffin V, et al.— Biocénose cutanée, peptides antimicrobiens cutanés et antiseptiques. *Dermatol Actual*, 2004, **86**, 22-24.
- Goffin V, Piérard GE.— Corneofametry and the compromised atopic stratum corneum. *Arch Dermatol Res*, 1996, **288**, 489-491.
- Kondo H, Ichikawa Y, Imokawa G.— Percutaneous sensitization with allergens through barrier-disrupted skin elicits a Th2-dominant cytokine response. *Eur J Immunol*, 1998, **28**, 769-779.
- Taieb A.— Hypothesis : from epidermal barrier dysfunction to atopic disorders. *Contact Dermatitis*, 1999, **41**, 177-180.
- Macheleidt O, Kaiser HW, Sandhoff K.— Deficiency of epidermal protein-bound omega-hydroxyceramides in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*, 2002, **119**, 166-173.
- Galli E, Cicconi R, Rossi P, et al.— Atopic dermatitis: molecular mechanism, clinical aspects and new therapeutic approaches. *Curr Mol Med*, 2003, **3**, 127-138.
- Leung DYM, Bieber T.— Atopic dermatitis. *Lancet*, 2003, **361**, 151-160.

- Nikkels AF, Piérard GE.— Framing the future of anti-fungals in atopic dermatitis. *Dermatology*, 2003, **206**, 398-400.
- Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Une dermatite atopique sensible à un antifongique IBE. *Dermatol Actual*, 2003, **75**, 24-26.
- Letawe C, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Squamometry in rating the efficacy of topical corticosteroids in atopic dermatitis. *Eur J Clin Pharmacol*, 1996, **51**, 253-258.
- Lapière ChM, Piérard GE.— *Corticothérapie locale. Topische corticothérapie*. Publ. Brocades Belga, Bruxelles 1976, pp 1-200.
- Reitamo S, Remitz A, Kyllonen H, Saarikko J.— Topical noncorticosteroid immunomodulation in the treatment of atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*, 2002, **3**, 381-388.
- Piérard GE, Piérard-Franchimont C.— Skin immune downregulators : from bench to bedside. *Curr Top Pharmacol*, 2003, **7**, 109-116.
- Tomi SN, Luger TA.— The treatment of atopic dermatitis with topical immunomodulators. *Clin Dermatol*, 2003, **21**, 215-224.
- Iskedjian M, Piwko C, Shear H, et al.— Topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis. A meta-analysis of current evidence. *Am J Clin Dermatol*, 2004, **5**, 267-279.
- Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Paquet P— Le tacrolimus topique (Protopic®). *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 552-555.
- Grassberger M, Baumruker T, Enz A, et al.— A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the treatment of skin diseases : in vitro pharmacology. *Br J Dermatol*, 1999, **141**, 264-273.
- Wellington K, Jarvis B.— Topical pimecrolimus: a review of its clinical potential in the management of atopic dermatitis. *Drugs*, 2002, **62**, 817-840.
- Graham-Brown RA, Grassberger M.— Pimecrolimus: a review of pre-clinical and clinical data. *Int J Clin Pract*, 2003, **57**, 319-327.
- Quatresooz P, Fumal I, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Le pimecrolimus topique (Elidel®). *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 168-171.
- Kalthoff FS, Chung J, Musser P, et al.— Pimecrolimus does not affect the differentiation, maturation and function of human monocyte-derived dendritic cells, in contrast to corticosteroids. *Clin Exp Immunol*, 2003, **133**, 350-359.
- Billich A, Aschauer H, Aszodi A, et al.— Percutaneous absorption of drugs used in atopic eczema: pimecrolimus permeates less through skin than corticosteroids and tacrolimus. *Int J Pharm*, 2004, **269**, 29-35.
- Van Leent EJM, Ebelin M-E, Burtin P, et al.— Low systemic exposure after repeated topical application of pimecrolimus (Elidel®, SDZ ASM 981) in patients with atopic dermatitis. *Dermatology*, 2002, **204**, 63-68.
- Allen BR, Lakhnpaul M, Morris A, et al.— Systemic exposure, tolerability, and efficacy of pimecrolimus cream 1% in atopic dermatitis patients. *Arch Dis Child*, 2003, **88**, 969-973.
- Kempers S, Boguniewicz M, Carter E, et al.— A randomized, investigator-blinded study comparing pimecrolimus cream 1% with tacrolimus ointment 0.03% in the

- treatment of pediatric patients with moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2004, **51**, 515-525.
27. Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, et al.— Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol*, 2002, **46**, 495-504.
 28. Kapp A, Papp K, Bingham A, et al.— Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, **110**, 277-284.
 29. 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. CASM-DE-01 Study Group. *Dermatology*, 2002, **205**, 271-277.
 30. Wellington K, Jarvis B.— Spotlight on topical pimecrolimus in atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*, 2002, **3**, 435-438.
 31. Ho VC, Gupta A, Kaufmann R, et al.— Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr*, 2003, **142**, 155-162.
 32. Weinberg JM, Bowermann JG, Brown SM, et al.— Atopic dermatitis: a new treatment paradigm using pimecrolimus. *J Drugs Dermatol*, 2003, **2**, 131-140.
 33. Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC, et al.— Guidelines of care for atopic dermatitis, developed in accordance with the American Academy of Dermatology (AAD)/American Academy of Dermatology Association “Administrative Regulations for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines”. *J Am Acad Dermatol*, 2004, **50**, 391-404.
 34. Luger TA, Lahfa M, Fölster-Holst R, et al.— Long-term safety and tolerability of pimecrolimus cream 1% and topical corticosteroid in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Dermatol Treat*, 2004, **15**, 169-178.
 35. Meurer M, Fartasch M, Albrecht G, et al.— Long-term efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% in adults with moderate atopic dermatitis. *Dermatology*, 2004, **208**, 365-372.
 36. Papp K, Staab D, Harper J, et al.— Effect of pimecrolimus cream 1% on the long-term course of pediatric atopic dermatitis. *Int J Dermatol*, 2004, **43**, 978-983.
 37. Wellington K, Noble S.— Pimecrolimus. A review of its use in atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*, 2004, **5**, 479-495.
 38. Wolff K, Stuetz A.— Pimecrolimus for the treatment of inflammatory skin disease. *Expert Opin Pharmacother*, 2004, **5**, 643-655.
 39. Letawe C, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Squamometry in rating the efficacy of topical corticosteroids in atopic dermatitis. *Eur J Clin Pharmacol*, 1996, **51**, 253-258.

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