

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Le tacrolimus topique (Protopic®)

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

RÉSUMÉ : Le tacrolimus est un puissant inhibiteur de mécanismes immunitaires. Il appartient à la classe des macrolactames. Il agit en inhibant la libération des cytokines Th1 et Th2. En application topique, il s'avère efficace dans le traitement de la dermatite atopique où il concurrence les dermocorticoïdes. Ce produit présente des risques d'irritation transitoire. L'immunosuppression locale peut favoriser la dissémination d'une infection, en particulier l'herpès. Le risque d'induire la photocarcinogénèse à long terme et celui lié à une résorption chronique restent théoriques et non évalués à ce jour.

INTRODUCTION

Le tacrolimus fut isolé pour la première fois en 1984 à partir de cultures du champignon *Streptomyces tsukubaensis* collecté sur la montagne Tsukuba proche de Tokyo. Son nom est un acronyme dérivé de Tsukuba. Macrolide et immunosuppresseur, c'est une molécule de la classe des macrolactames (1, 2). Il s'agit d'un agent déprimant l'immunité par la voie de l'inhibition de la calcineurine après s'être fixé sur l'immunophiline FKBP-12. Il en résulte une inhibition de NFAT (nuclear factor of activated T cells) qui contrôle l'induction de cytokines pro-inflammatoires (3) nécessaires à l'activité des lymphocytes T auxiliaires des types Th1 et Th2 (4). Au niveau de la peau, les interleukines (IL)-2, IL-4 et IL-5 sont inhibées (5), de même que les récepteurs des kératinocytes à l'IL-8 (6). Les cellules de Langerhans voient leur nombre considérablement réduit de même que leur fonction présentatrice d'antigène (7-9). Les mastocytes sont également affectés et la libération d'histamine est réduite (10). L'activité immunosuppressive du tacrolimus est qualitativement similaire tout en étant 10 à 100 fois plus puissante que celle de la ciclosporine A.

Le tacrolimus est utilisé depuis plusieurs années par voie orale ou intraveineuse dans la prévention du rejet des greffes d'organes. Son administration systémique peut être responsable de certains effets indésirables incluant le diabète, une néphrotoxicité, divers troubles digestifs, des tremblements, des céphalées, des paresthésies, une hypertension artérielle, une hyperkaliémie, une myocardiopathie hypertrophique notamment chez l'enfant et une cytopénie. Du fait de son effet immunosuppresseur, il

TOPICAL TACROLIMUS

SUMMARY : Tacrolimus is a potent inhibitor of immune mechanisms. It belongs to the macrolactam group. It inhibits the release of both Th1 and Th2 cytokines. It proves to be efficacious after topical application in the treatment of atopic dermatitis. In this indication, tacrolimus challenges topical corticosteroids. Irritation risks are present. The local immunosuppression can boost disseminated infections including herpes. The risk to promote photocarcinogenesis on the long term, and that bound to chronic resorption remain theoretical concerns that have not been assessed so far.

KEYWORDS : Atopic dermatitis - Macrolactam - Immunomodulator

augmente la sensibilité aux infections et il est associé chez les transplantés à un risque de syndrome lymphoprolifératif.

En dermatologie, son activité pharmacologique a conduit au cours de la dernière décennie à son évaluation par voie systémique dans certaines dermatoses inflammatoires incluant le psoriasis sévère, la maladie de Behçet et le *pyoderma gangrenosum* (11). Il s'agit alors d'un traitement d'exception.

TACROLIMUS TOPIQUE ET DERMATITE ATOPIQUE

Compte tenu des effets secondaires potentiellement graves du tacrolimus par voie systémique, la voie topique est proposée dans l'indication de la dermatite atopique modérée à sévère (fig. 1, 2, 3) par le laboratoire Fujisawa. L'enfant de moins de 2 ans n'est pas concerné par le traitement.

La dermatite atopique est une dermatose inflammatoire chronique caractérisée en partie par un déséquilibre des réponses Th1 et Th2 (12, 13). Compte tenu de ses cibles biologiques et de sa biodisponibilité, le tacrolimus topique a été testé aux concentrations de 0,03 % et 0,1% dans cette affection (14-26). L'enthousiasme de certains cliniciens est tempéré par le principe de précaution recommandé par d'autres (10, 20, 27, 28).

Au total, près d'une trentaine d'études ont porté sur plus de 13.000 patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère. Une amélioration clinique importante est habituellement rapportée chez environ 50 % des patients traités. A la concentration de 0,1 %, l'efficacité est semblable à celle du butyrate d'hydrocortisone (Locoid®, Yamanouchi) et supérieure à celle de l'acétate d'hydrocortisone (Pannocort®, Pannoc

(1) Chargé de Cours, Chef de Service, (2) Chargé de Cours Adjoint, Chef de Laboratoire, (3) Chercheur qualifié, Université de Liège, Service de Dermatopathologie.



Fig. 1. Dermatitis atypique modérée chez un enfant.

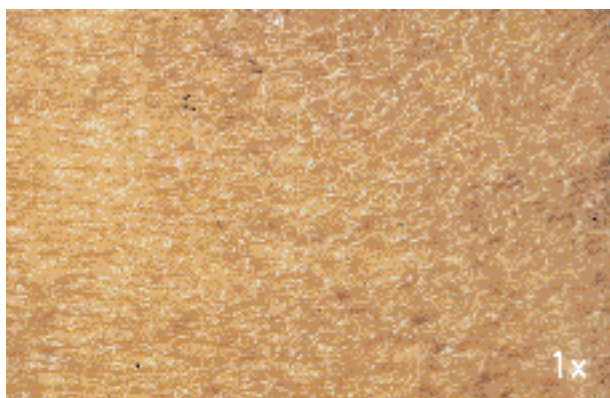


Fig. 2. Dermatitis atypique sévère réfractaire aux dermocorticoïdes.



Fig. 3. Dermatitis atypique sévère et photosensible chez un adulte - a : visage; b : cou.

Chémie). Une amélioration clinique peut être perçue après quelques jours de traitement par le tacrolimus. Elle se poursuit pendant les 3 mois suivants. Peu de bénéfice thérapeutique complémentaire est acquis lorsque le traitement est poursuivi lors des poussées récurrentes. Les résultats sont similaires chez l'adulte et chez l'enfant.

Les critères de choix du clinicien entre les deux dosages demandent à être précisés (15, 27). Pour l'instant, le choix thérapeutique n'est pas guidé par la gravité de la dermatite atopique. En cas d'échec du tacrolimus à 0,03 %, il n'est pas certain que la concentration à 0,1 % soit plus efficace, plus rapidement active, ou permette de réduire les durées de traitement. Enfin, il y a peu d'arguments pour baser le choix selon l'âge; c'est pourtant la disposition retenue, probablement en fonction de la différence de risque d'absorption percutanée entre les deux concentrations.

TOLÉRANCE ET INNOCUITÉ DU TACROLIMUS TOPIQUE

La discrétion des effets secondaires, à court comme à moyen terme, est parfois mise en exergue (29). Le tacrolimus ne semble pas être concerné par le phénomène d'échappement thérapeutique de type tachyphylaxie ni par un effet rebond à l'arrêt du traitement. Contrairement aux risques liés à l'usage chronique des dermocorticoïdes les plus puissants qui ne sont pas indiqués dans la dermatite atopique, le tacrolimus topique n'interfère pas avec la synthèse de collagène (30) et ne conduit donc pas à une atrophie cutanée. Il faut remarquer que le butyrate d'hydrocortisone (Locoid®, Yamanouchi) et d'autres dermocorticoïdes de la même classe d'activité sont très efficaces dans la dermatite atopique (31) tout en n'entraînant pas d'altération du derme.

Cependant, près de un patient sur deux se plaint de prurit et de sensation de brûlure transitoire au site d'application du tacrolimus. Une irritation induite par le produit a été clairement démontrée (15, 26). Cette irritation paraît partiellement liée à l'excipient (26), mais est également imputée au tacrolimus puisque la concentration à 0,1 % est plus irritante que celle à 0,03 %. Ainsi donc, compte tenu du caractère très réactif de la peau atopique, la concentration à 0,1 % n'est pas forcément recommandable, car elle est plus irritante et son efficacité ne semble pas nettement supérieure.

Il existe indubitablement un risque de résorption percutanée du tacrolimus (32, 33). Il dépend de l'altération de la fonction barrière de la

couche cornée et de la présence de micro-érosions relativement fréquentes au cours de la dermatite atopique. Bien que des pics de taux sérique proches de ceux obtenus après absorption orale (5 à 10 ng/ml) aient été rapportés après application topique, ils sont très souvent nettement inférieurs. Compte tenu du fait que la dermatite atopique est une dermatose chronique, en particulier chez l'adulte, on peut s'attendre à un passage systémique répétitif, voire prolongé chez les malades traités.

Toute surinfection cutanée d'une dermatite atopique est une contre-indication du tacrolimus topique. Le problème posé par l'herpès simplex est délicat à appréhender. Cette infection virale est facilement récidivante (34). Entre 3 et 5 % des patients susceptibles d'être traités par tacrolimus en souffrent, et l'infection risque de s'étendre sous l'aspect d'un *eczema herpeticum* (29, 35, 36).

Le tableau clinique de cette infection cutanée extensive est très impressionnant (fig. 4). Le traitement topique immunosuppresseur doit être suspendu et la prise orale d'un antiviral doit être initiée rapidement.

Les autres actions à long terme, liées à l'effet immunosuppresseur systémique et cutané, ne sont pas documentées. Le risque, même s'il est théorique, ne peut être écarté. On connaît la possibilité d'induction de lymphomes après transplantation d'organe, tout particulièrement chez l'enfant et par voie topique chez l'animal. Outre cet effet immunosuppresseur, le tacrolimus topique diminue le délai d'apparition de tumeurs cutanées chez la souris irradiée par les ultraviolets. Cet effet facilitant photocarcinogène potentiel est d'autant plus important à considérer que les malades atteints de dermatite atopique chronique sont généralement améliorés par les ultraviolets l'été, et par la photothérapie UVA et/ou UVB l'hiver.

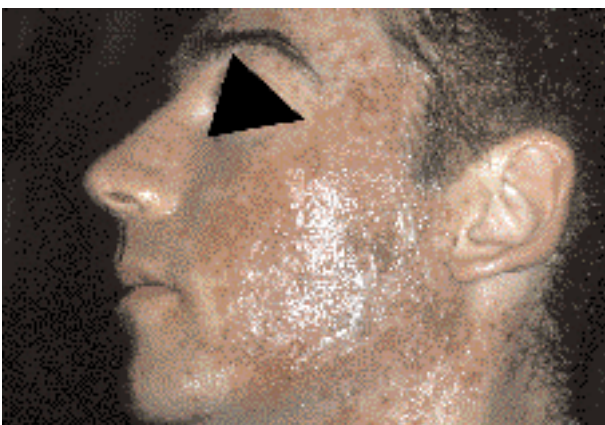


Fig. 4. *Eczema herpeticum* correspondant à un herpès très étendu sur le visage d'un patient traité pour une dermatite atopique.

CONCLUSION

Le traitement topique de la dermatite atopique en poussée repose actuellement sur les dermocorticoïdes qui s'avèrent très efficaces (31). Leurs effets secondaires potentiels sont parfois la cause d'une réticence de certains malades et médecins à leur utilisation. En pratique, ces effets secondaires sont généralement modérés et les craintes non fondées. Il serait donc pernicieux d'en faire un argument en faveur du tacrolimus. La place exacte de ce dernier dans l'arsenal thérapeutique de la dermatite atopique reste à définir par le clinicien et les malades eux-mêmes. Les risques potentiels à long terme sont encore inconnus. Le coût du médicament est tel que la pharmacéconomie souffrirait beaucoup d'un abus de prescription dans les cas de dermatite atopique améliorés par des dermocorticoïdes. Cependant, si le tacrolimus permet d'éviter l'hospitalisation et prévient les incapacités de travail, sa prescription trouve une justification économique. Il est aussi des situations où l'amélioration de la qualité de vie procurée par une nouvelle thérapeutique, telle que celle démontrée pour le tacrolimus dans la dermatite atopique (37) justifie son coût et la prise de certains risques thérapeutiques.

RÉFÉRENCES

1. Ruzicka T, Assmann T, Homey B.— Tacrolimus : the drug for the turn of the millennium ? *Arch Dermatol*, 1999, **135**, 574-580.
2. Borhövde E, Burgdorf WH, Wollenberg A.— Macrolactam immunomodulators for topical treatment of inflammatory skin diseases. *J Am Acad Dermatol*, 2001, **45**, 736-743.
3. Homey B, Assmann T, Vohr HW, et al.— Topical FK506 suppresses cytokine and costimulatory molecule expression in epidermal and local draining lymph node cells during primary skin immune responses. *J Immunol*, 1998, **160**, 5331-5340.
4. Wesselborg S, Fruman DA, Sagoo JK, et al.— Identification of a physical interaction between calcineurin and nuclear factor of activated T cells (NFATp). *J Biol Chem*, 1996, **271**, 1274-1277.
5. Schneider G, Heinfli A, Klein HS, et al.— The inducible transcription factor NF-AT plays an important role in the activation of the murine interleukin-4 promoter. *Immunobiology*, 1995, **193**, 268-272.
6. Michel G, Ried C, Beetz A.— FK-506 blocks expression of interleukin-8 receptor in normal human keratinocytes. *J Invest Dermatol*, 1993, **100**, 449.
7. Wollenberg A, Kraft S, Hanau D, et al.— Immunomorphological and ultrastructural characterization of Langerhans cells and a novel, inflammatory dendritic epidermal cell (IDEC) population in lesional skin of atopic eczema. *J Invest Dermatol*, 1996, **106**, 446-453.
8. Panhans-Gross A, Novak N, Kraft S, et al.— Human epidermal Langerhans cells are targets for the immunosuppressive macrolide tacrolimus (FK506). *J Allergy Clin Immunol*, 2001, **107**, 345-352.

9. Wollenberg A, Sharma S, von Bubnoff D, et al.— Topical tacrolimus (FK506) leads to profound phenotypic and functional alterations of epidermal antigen-presenting dendritic cells in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, **107**, 519-525.
10. De Paulis A, Stellato C, Cirillo R, et al.— Anti-inflammatory effect of FK-506 on human skin mast cells. *J Invest Dermatol*, 1992, **99**, 723-728.
11. The European FK506 Multicentre Psoriasis Study Group.— Systemic tacrolimus (FK506) is effective for the treatment of psoriasis in a double blind, placebo-controlled study. *Arch Dermatol*, 1996, **132**, 419-423.
12. Willemaers V, Stas I, Piérard-Franchimont C, et al.— La dermatite atopique. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 67-70.
13. Piérard GE, Piérard-Franchimont C.— Des herbes pour la dermatite atopique : phytothérapie de l'apprenti sorcier ou mascarade trompeuse et coupable ? *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 539-540.
14. Aoyama H, Tabata N, Tanaka M, et al.— Successful treatment of resistant facial lesions of atopic dermatitis with 0.1% FK-506 ointment. *Br J Dermatol*, 1995, **133**, 494-496.
15. Ruzicka T, Bieber T, Schöpf E, et al.— A short term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *N Engl J Med*, 1997, **337**, 816-821.
16. Marone G.— Tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *N Engl J Med*, 1998, **393**, 1788.
17. Fleischer AB Jr.— Treatment of atopic dermatitis: role of tacrolimus ointment as a topical noncorticosteroidal therapy. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, **104**, S126-S130.
18. Assmann T, Homey B, Ruzicka T.— Topical tacrolimus for the treatment of inflammatory skin diseases. *Exp Opin Pharmacother*, 2001, **2**, 1167-1175.
19. Cheer SM, Plosker GL.— Tacrolimus ointment. A review of its therapeutic potential as a topical therapy in atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*, 2001, **2**, 389-406.
20. Gianni LM, Sulli MM.— Topical tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis. *Ann Pharmacother*, 2001, **35**, 943-946.
21. Kawakami T, Soma Y, Morita E, et al.— Safe and effective treatment of refractory facial lesions in atopic dermatitis using topical tacrolimus following corticosteroid discontinuation. *Dermatology*, 2001, **203**, 32-37.
22. Nghiem P.— “Topical immunomodulators?” introducing old friends and a new ally, tacrolimus. *J Am Acad Dermatol*, 2001, **44**, 111-113.
23. 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), S47-S57.
24. Skaehill PA.— Tacrolimus in dermatologic disorders. *Ann Pharmacother*, 2001, **35**, 582-588.
25. Soter N, Fleischer A, Webster G, et al.— Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients. II. Safety. *J Am Acad Dermatol*, 2001, **44** (suppl 1), S39-S46.
26. Sugiura H, Uehara M, Hoshino N, et al.— An open study of a lotion formulation to improve tolerance of tacrolimus in facial atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 2001, **145**, 795-798.
27. Lacour JP.— Tacrolimus topique en dermatologie : que peut-on en attendre ? *Ann Dermatol Venerol*, 2001, **128**, 1291-1294.
28. Lübke J.— Topical tacrolimus for atopic dermatitis: euphoria and vigilance. *Dermatology*, 2001, **203**, 1-2.
29. Kang S, Lucky AW, 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**, S58-S64.
30. 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**, 396-398.
31. 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.
32. Lauerma AI, Surber C, Maibach HI.— Absorption topical tacrolimus (FK-506) in vitro through human skin comparison with Cyclosporin A. *Skin Pharmacol*, 1997, **10** (5-6), 230-234.
33. Kawashima M, Nakagawa H, Ohtsuki M, et al.— Tacrolimus concentrations in blood during topical treatment of atopic dermatitis. *Lancet*, 1996, **348**, 1240-1241.
34. Petit L, Braham C, Nikkels C, et al.— Comment je traite ... un herpès labial récurrent. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 67-71.
35. 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.
36. Lubbe J, Pournaras CC, Saurat JH.— *Eczma herpeticum* during treatment of atopic dermatitis with 0.1 tacrolimus ointment. *Dermatology*, 2000, **201**, 249-251.
37. Drake L, Prendergast M, Maher R, et al.— The impact of tacrolimus ointment of health-related quality of life of adult and pediatric patient with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2001, **44**, S65-72.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.