

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Le pimecrolimus topique (Elidel®)

P. QUATRESOOZ (1), I. FUMAL (2), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (3, 4), G.E. PIÉRARD (5)

RÉSUMÉ : Le pimecrolimus inhibe certaines étapes spécifiques des réactions immunitaires à médiation lymphocytaire de type Th1 et Th2. Il fait partie des ascomycines de la classe des macrolactames. Le médicament topique cible l'inflammation cutanée, et plus particulièrement les lymphocytes et les mastocytes, sans altérer l'immunosurveillance systémique. Il trouve une indication dans le traitement de la dermatite atopique où il représente une alternative ou un complément aux dermocorticoïdes. Le traitement d'autres dermatoses pourrait également bénéficier du pimecrolimus.

INTRODUCTION

Depuis plusieurs décennies, la plupart des dermatoses inflammatoires sont traitées par des dermocorticoïdes. Récemment, de nouveaux agents pharmacologiques ont été développés pour cibler plus particulièrement les lymphocytes et leur capacité à synthétiser et libérer des cytokines pro-inflammatoires (1, 2). Ces molécules sont parfois appelées des immunomodulateurs. Ce terme prête cependant à confusion car il s'applique également à l'imiquimod qui a un effet globalement inverse en stimulant l'immunité cutanée (3-6). Il serait probablement plus opportun de classer les immunosuppresseurs topiques plus ou moins puissants, comme des "skin immune downregulators" (SIDR) (2). Ceux qui sont actuellement sur le marché exercent un effet anti-inflammatoire équivalent à celui de dermocorticoïdes. Parmi eux, le pimecrolimus est une ascomycine appartenant à la classe des macrolactames (1, 2, 7). Sa formulation topique à 1 % dans une crème (Elidel®, Novartis) cible l'inflammation cutanée à médiation lymphocytaire sans altérer l'immunosurveillance systémique.

MÉCANISMES D'ACTION DU PIMECROLIMUS

Le pimecrolimus est un dérivé synthétique de l'ascomycine issue de *Streptomyces hygroscopicus* var. *ascomycetus* (1, 2, 7, 8). Le caractère lipophile de la molécule lui confère une affinité pour l'épiderme et un profil anti-inflammatoire très sélectif pour la peau (9).

TOPICAL PIMECROLIMUS (ELIDEL®)

SUMMARY : Pimecrolimus inhibits some specific steps of the Th1 and Th2 immune reactions. It belongs to the class of ascomycin macrolactams. The topical drug formulation targets cutaneous inflammation, more particularly lymphocytes and mast cells without impairing systemic immunosurveillance. Topical applications are indicated for treating atopic dermatitis. In this indication, it represents an alternative or an adjuvant drug to topical corticosteroids. The treatment of other dermatoses could also benefit from pimecrolimus.

KEYWORDS : *Ascomycin - Atopic dermatitis - Macrolactam - Immunomodulation - Skin immune downregulator*

Le pimecrolimus a pour cible principale les lymphocytes T. Il se lie dans ces cellules à un récepteur cytosolique, la macrophiline 12, ce qui inhibe la calcineurine, qui est une phosphatase indispensable à la translocation du facteur nucléaire d'activation des cellules T (NF-AT). Ce mécanisme inhibe la synthèse et la libération de diverses cytokines (IL-2, IL-3, IL-4, IL-8, IL-10, INF- γ , TNF- α) et la prolifération des lymphocytes T (1, 2, 8). Le pimecrolimus réduit également la libération de médiateurs inflammatoires (histamine, tryptase, TNF- α) en provenance de mastocytes (10-12).

PATHOBIOLOGIE DE LA DERMATITE ATOPIQUE

L'activité anti-inflammatoire du pimecrolimus a été démontrée dans des modèles animaux de l'eczéma de contact (13). En pathologie humaine, l'intérêt s'est particulièrement focalisé sur la dermatite atopique. Cette maladie inflammatoire chronique voit sa prévalence augmenter au fil du temps dans la population (14, 15). Le processus immunologique qui conduit à la formation des lésions cutanées comporte une phase de sensibilisation et des phases récurrentes d'expression de l'eczéma. Les trois acteurs indispensables à la maladie sont l'antigène, la cellule de Langerhans présentatrice de l'antigène et les lymphocytes T spécifiques. La dermatite atopique est fréquemment l'expression d'une réaction d'hypersensibilité retardée de contact à des atopènes qui sont souvent des allergènes de l'environnement (16). Certaines différences existent entre la dermatite atopique et l'eczéma de contact. Notamment, les allergènes et haptènes dans les réactions d'eczéma de contact sont des molécules de petite taille qui pénètrent facilement dans les couches épidermiques avant d'être prises en charge par les cellules de Langerhans

(1) Résident spécialiste, (3) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, (5) Chargé de Cours, Chef de Service, CHU Sart Tilman, Service de Dermatopathologie.

(2) Assistant Clinique, (4) Chef de Service, CHR hutois, Service de Dermatologie, Huy.

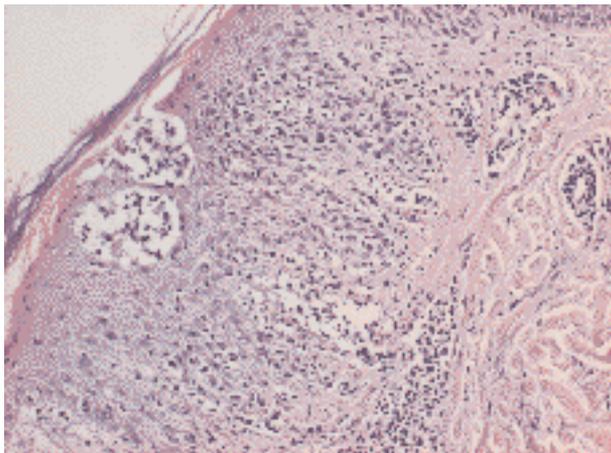


Fig. 1. Dermatite spongiotique HE 100x.

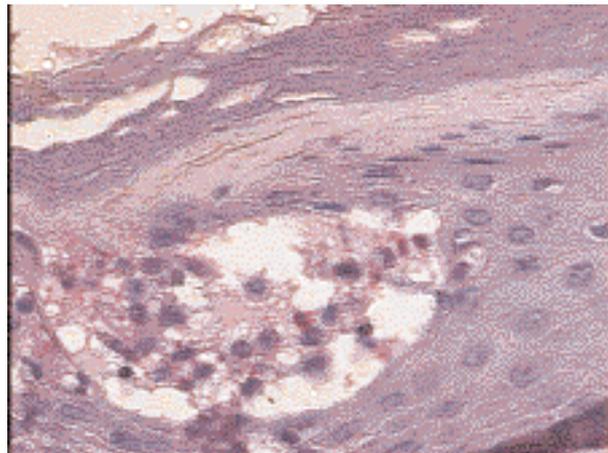


Fig. 3. Dermatite spongiotique CD 45 RO 400x.

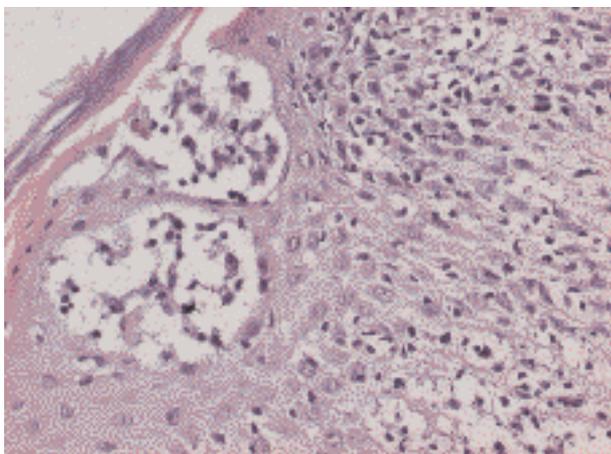


Fig. 2. Dermatite spongiotique HE 200x.

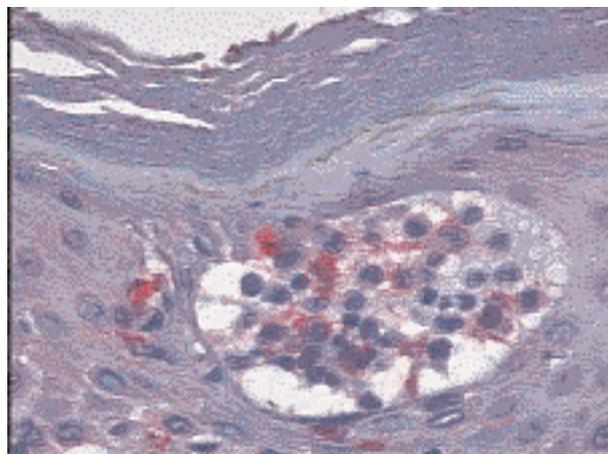


Fig. 4. Dermatite spongiotique S 100 400x.

(16). Les atopènes (pneumallergènes, pollens, poils d'animaux, acariens des poussières de maison) responsables de la dermatite atopique sont très souvent des protéines de très grande taille, ce qui freine leur pénétration cutanée (17). Ces macromolécules sont cependant porteuses d'activités enzymatiques qui leur ouvrent un passage au travers de la couche cornée et permettent ainsi leur prise en charge par les cellules de Langerhans (18, 19). L'aspect histologique des lésions est celui d'une dermatite spongiotique impliquant des lymphocytes, des éosinophiles et des cellules dendritiques (cellules de Langerhans et dendrocytes dermiques) (fig. 1-4).

La dermatite atopique évolue par poussées entrecoupées de rémissions. Le contrôle de la phase inflammatoire serait dû à l'activation de lymphocytes T régulateurs de type 1 (Th1). L'IFN libéré par ces cellules pourrait à son tour inhiber l'activation des lymphocytes effecteurs de type 2 (Th2). Il existe de nombreuses contradictions relatives au profil lymphocytaire Th1 et Th2 pendant les différentes phases de la derma-

tite atopique. Il est donc difficile d'affirmer que cette maladie reflète un déséquilibre entre les lymphocytes Th1 au profit des lymphocytes Th2. Dans ce contexte, la dermatite atopique est une indication des SIDR (2) et en particulier du pimecrolimus.

ACTIVITÉ CLINIQUE DU PIMECROLIMUS

La formulation du pimecrolimus à 1 % dans une crème (Elidel®) a été choisie en fonction de son efficacité, sa tolérance et sa sécurité pour le traitement de la dermatite atopique (20-28). 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 Elidel® (20). L'effet le plus précoce est souvent la réduction du prurit. Des applications le matin et le soir sont plus efficaces qu'un seul traitement quotidien. Une amélioration clinique peut être attendue dès la première semaine de traitement. Tant les enfants à partir de l'âge de 2 ans que les adoles-

cents et les adultes peuvent bénéficier de ce traitement. Les lésions du visage et du cou répondent particulièrement bien au pimecrolimus topique. La quantité de dermocorticoïdes peut donc être considérablement réduite, évitant ainsi leurs effets secondaires potentiels.

Lorsque les applications d'Elidel® sont poursuivies de manière continue ou discontinuée chez les enfants pendant plusieurs mois, les récurrences de la dermatite atopique sont plus rares et moins sévères (24).

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. Comme la résorption cutanée du pimecrolimus est faible, sa concentration sérique l'est également. Aucun effet secondaire systémique ayant une implication clinique n'a été rapporté au cours des études menées avec ce médicament.

Malgré la bonne tolérance d'Elidel®, les précautions d'usage pour les SIDR doivent cependant être rigoureusement respectées. Les lésions atopiques impétiginisées et les vésicules d'herpès sont une contre-indication 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 est 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 une photothérapie par ultraviolets.

CONCLUSION

Le traitement topique de la dermatite atopique en poussée bénéficie actuellement de l'utilisation prudente de certains dermocorticoïdes (29). Leurs effets secondaires potentiels sont généralement modérés et sans conséquence clinique majeure. La place exacte des SIDR dans l'arsenal thérapeutique de la dermatite atopique reste à définir par le clinicien et par les malades eux-mêmes. Les risques potentiels à long terme sont encore inconnus, mais devraient être mineurs si les précautions élémentaires sont respectées. La pharmaco-économie souffrirait d'un abus de prescription des SIDR dans les cas de dermatite atopique améliorés par des dermocorticoïdes. Cependant, si le pimecrolimus permet d'éviter l'hospitalisation et prévient les incapacités de travail, sa prescription trouve une pleine justification. Il est aussi des situations où l'amélioration de la qualité de vie procurée par une

nouvelle thérapeutique, telle que celle démontrée pour le pimecrolimus dans la dermatite atopique justifie son coût. Les indications thérapeutiques du pimecrolimus topique dépasseront probablement le cadre de la dermatite atopique. L'expérience clinique des prochaines années nous éclairera à ce sujet.

RÉFÉRENCES

1. Borhövde E, Burgdorf WH, Wollenberg A.— Macrolactam immunomodulators for topical treatment of inflammatory skin diseases. *J Am Acad Dermatol*, 2001, **45**, 736-743.
2. Piérard GE, Piérard-Franchimont C.— Skin immune downregulators : from bench to bedside. *Curr Top Pharmacol*, sous presse.
3. Arrese JE, Paquet P, Claessens N, et al.— Dermal dendritic cells in anogenital warty lesions unresponsive to an immune-response modifier. *J Cutan Pathol*, 2001, **28**, 131-134.
4. Hermanns-Lê T, Nikkels AF, Uhoda I, et al.— Le médicament du mois. L'imiquimod (Aldara®) : un immunomodulateur pour la peau. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 116-118.
5. Hermanns-Lê T, Paquet P, Nikkels AF, et al.— Prolonged imiquimod treatment and graft-versus-host reaction : histological mimicry in the pattern of monocyte-macrophage-dendrocyte lineage skin infiltration. *Dermatology*, 2003, **206**, 361-365.
6. Uhoda I, Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Nudging epidermal field cancerogenesis by imiquimod. *Dermatology*, 2003, **206**, 357-360.
7. Mrowietz U.— Macrolide immunosuppressants. *Eur J Dermatol*, 1999, **9**, 346-351.
8. Paul C, Graeber M, Stuetz A.— Ascomycins : promising agents for the treatment of inflammatory skin diseases. *Exp Opin Investig Drugs*, 2000, **9**, 69-77.
9. Stuetz A, Grassberger M, Meingassner JG.— Pimecrolimus (Elidel®, SDZ ASM 981) preclinical pharmacological profile and skin selectivity. *Semin Cutan Med Surg*, 2001, **20**, 233-241.
10. 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.
11. Zuberbier T, Chong SU, Grunow K, et al.— The ascomycin macrolactam pimecrolimus (Elidel®, SDZ ASM 981) is a potent inhibitor of mediator release from human dermal mast cells and peripheral blood basophils. *J All Clin Immunol*, 2001, **108**, 275-280.
12. Kalthoff FS, Chung J, Stuetz A.— Pimecrolimus inhibits up-regulation of OX40 and synthesis of inflammatory cytokines upon secondary T cell activation by allogeneic dendritic cells. *Clin Exp Immunol*, 2002, **130**, 85-92.
13. 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**, 568-576.
14. Willemaers V, Stas I, Piérard-Franchimont C, et al.— La dermatite atopique. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 67-70.

15. Fennessey M, Coupland S, Popay J et Naysmith K.— The epidemiology and experience of atopic eczema during childhood : a discussion paper on the implications of current knowledge for health care, health policy and research. *J Epidemiol Commun Health*, 2000, **54**, 581-589.
16. Krasteva M, Kehren J, Ducluzeau MT, et al.— Contact dermatitis. Pathophysiology of contact sensitivity. *Eur J Dermatol*, 1999, **9**, 65-76.
17. Musu T, Grégoire C, David B, Dandeu JP.— The relationship between the biochemical properties of allergens and their immunogenicity. *Crit Rev All Immunol*, 1997, **15**, 485-498.
18. Caux C.— Pathways of development of human dendritic cells. *Eur J Dermatol*, 1998, **8**, 375-384.
19. Bieber T.— Role of Langerhans cells in the pathophysiology of atopic dermatitis. *Pathol Biol*, 1999, **43**, 871-875.
20. Van Leent EJM, Gräber M, Thurston M, et al.— Effectiveness of the ascomycin macrolatam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic eczema. *Dermatology*, 1998, **134**, 805-809.
21. Harper J, Green A, Scott G, et al.— First experience of topical SDZ ASM 981 in children with atopic eczema. *Br J Dermatol*, 2001, **143**, 1-8.
22. Luger T, Van Leent EJM, Gräber M, et al.— SDZ ASM 981 : an emerging safe and effective treatment for atopic eczema. *Br J Dermatol*, 2001, **144**, 788-794.
23. Eichenfield L, Lucky A, Boguniewicz M, et al.— Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol*, 2002, **46**, 495-504.
24. 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 All Clin Immunol*, 2002, **110**, 277-284.
25. Meurer M, Fölster-Holst R, Wozel G, et al.— Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic eczema in adults : a six month study. *Dermatology*, 2002, **205**, 271-277.
26. Van Leent EJM, Ebelin ME, 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.
27. Wahn U, Bos JD et Goodfield M.— Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic eczema in children. *Pediatrics*, 2002, **110**, 22-29.
28. Wellington K, et Jarvis B.— Topical pimecrolimus. A review of its clinical potential in the management of atopic dermatitis. *Drugs*, 2002, **62**, 817-840.
29. Letawe C, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Squamometry in rating the efficacy of topical corticosteroids in atopic dermatitis. *Eur J Clin Pharmacol*, 1996, **62**, 253-258.

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