

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Tazarotène 0,05 %-0,1 % (Zorac®)

A. HENNO (1), M.-T. HUA (1), M. DE LA BRASSINNE (2)

RÉSUMÉ : Depuis le 28 avril dernier, un nouveau rétinoïde topique a été lancé sur le marché belge par la société Pierre Fabre: le tazarotène (Zorac®). Il est présenté sous forme de gel et deux concentrations sont disponibles: 0,05% ou 0,1%. Il a la particularité d'être le premier rétinoïde topique sélectif pour certains récepteurs et est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques. Aux USA, il est aussi agréé dans le traitement de l'acné. Son effet sur d'autres pathologies cutanées comme les ichtyoses et le vieillissement cutané induit par les UV est actuellement à l'étude.

TAZAROTENE 0.05 %-1.1 % (ZORAC®)
SUMMARY : Since April 28th, a new topical retinoid is available in Belgium: tazarotene (Zorac®) gel (Pierre Fabre). It exists at two concentrations: 0.05% or 0.1 %. It is the first receptor-selective topical retinoid. It is indicated in the treatment of plaque-type psoriasis. In the USA, tazarotene is also licensed for use in the treatment of acne and several studies show its efficacy for the treatment of other skin diseases like photodamage and ichthyoses.

Keywords : Tazarotene - Retinoid - Psoriasis

INTRODUCTION

Le psoriasis est une maladie cutanée inflammatoire et proliférative dont il existe plusieurs types : psoriasis vulgaire ou en plaques, en gouttes, palmo-plantaire et pustuleux (1). Le psoriasis en plaques, le plus fréquent, est caractérisé par des lésions érythémato-squameuses souvent présentes au niveau des genoux, des coudes, du cuir chevelu et des sites préalablement traumatisés (2). Une origine génétique au psoriasis a été démontrée, mais des facteurs environnementaux sont impliqués dans l'initiation de la maladie, comme le démontre l'imparfaite concordance entre jumeaux (3). Ces facteurs déclenchants sont par exemple un foyer infectieux, un traumatisme, certains médicaments et le stress (2).

La pathogénie du psoriasis comprend une hyperprolifération kératinocytaire (un plus grand nombre de kératinocytes sont engagés dans le cycle de division cellulaire (4), un trouble de la différenciation de ces cellules et une réaction inflammatoire. Ces trois phénomènes sont susceptibles d'être modulés par les rétinoïdes.

Les traitements utilisés dans le psoriasis peuvent blanchir les lésions mais ne guérissent pas les patients de façon définitive (5). Ceux qui présentent un psoriasis en plaques stable et affectant moins de 20 % de la surface corporelle peuvent bénéficier en première intention de traitements topiques. Cependant, beaucoup de ceux-ci voient leur utilisation limitée par une faible efficacité à long terme, et/ou des effets secondaires ou une mauvaise tolérance cosmétique (6). En particulier, l'usage des rétinoïdes topiques dans le psoriasis a jusqu'à présent été limité par une efficacité variable et une irritation importante (7). C'est pourquoi l'avènement de nouvelles

thérapies topiques efficaces, bien tolérées et acceptables pour les patients est souhaitable (8).

LE TAZAROTÈNE

Le tazarotène fait partie des rétinoïdes dérivés de la vitamine A. Ces molécules ont déjà prouvé leur efficacité dans le traitement du psoriasis, principalement par voie générale où l'acitrétine (qui a remplacé l'étrétinate) est indiquée si la maladie est modérée à sévère (9). Les rétinoïdes sont en fait impliqués dans la régulation de beaucoup de fonctions physiologiques dont les défenses immunitaires, l'hématopoïèse et la vision. Ils modulent également la prolifération et la différenciation cellulaire, d'où leur rôle dans la croissance, le développement et la suppression de la carcinogénèse (10-12). Ces effets biologiques sont accomplis grâce à l'activation de récepteurs nucléaires et la régulation de la transcription génique (10). Il existe deux familles structurales et distinctes de récepteurs aux rétinoïdes : les RAR ("retinoid acid receptor"), activés par l'acide *all-trans* rétinoïque, et les RXR ("retinoid X receptor"), pour lesquels l'acide 9-*cis* rétinoïque est le ligand proposé (9). Chacune de ces familles contient 3 sous-types de récepteurs : α , β , et γ . Les RAR et RXR existent in vivo sous forme d'hétérodimères (RXR/RAR) ou d'homodimères (RXR/RXR) (10, 13).

GENÈSE DU TAZAROTÈNE, RÉTINOÏDE SÉLECTIF DES RÉCEPTEURS RAR

La structure moléculaire de base des rétinoïdes comprend un groupe cyclique, une chaîne polyénique et un groupe polaire final. Trois générations ont été développées: la première comprend les rétinoïdes non-aromatiques (parmi lesquels la trétinoïne et l'isotrétinoïne). La seconde regroupe les rétinoïdes mono-aromatiques (notamment l'étrétinate et l'acitrétine). La troisième génération est celle des rétinoïdes poly-aromatiques (13). Dans cette génération

(1) Etudiants de 4^e Doctorat en Médecine

(2) Chargé de Cours, Chef de Service, Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Service de Dermatologie.

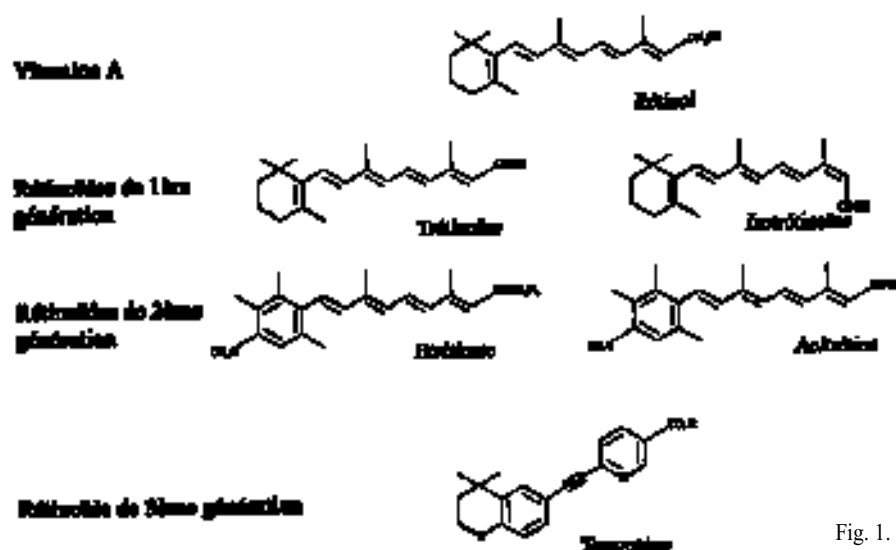


Fig. 1. Classement des rétinoïdes.

figurent les arétinoïdes qui, après une courte utilisation clinique par voie systémique dans le traitement du lichen plan, ont été abandonnés à cause de leurs effets indésirables (10). Les composés de première et de deuxième génération contiennent une alternance de liens doubles et simples (fig. 1), ce qui leur confère, comme aux rétinoïdes physiologiques, une grande flexibilité conformationnelle, et une possibilité d'interaction avec de multiples récepteurs. Cette capacité d'interconversion, l'absence de sélectivité pour un type de récepteur particulier et la grande variété de ceux-ci expliqueraient l'impact des rétinoïdes sur un large éventail de fonctions biologiques. On peut dès lors comprendre leur efficacité dans de nombreuses pathologies mais aussi l'existence d'une large gamme d'effets secondaires (14).

Le tazarotène est le fruit d'une transformation chimique à partir de la molécule d'acide rétinoïque et est un rétinoïde de troisième génération. L'incorporation des doubles liens de la chaîne polyénique dans une structure comprenant deux cycles et un triple lien a pour effet de produire une molécule rigide, gage d'une certaine sélectivité car celle-ci ne peut être convertie en autres formes dont le spectre d'activité sur les récepteurs serait différent. Le tazarotène est en effet spécifique de la famille des récepteurs RAR (par ordre décroissant d'affinité: $\beta > \gamma > \alpha$) (15). Notons que le type de récepteur prédominant dans l'épiderme humain est le RAR γ , les effets anti-psoriasiques des rétinoïdes pourraient donc s'exercer par son intermédiaire (10). Des modifications itératives (conversion en un dérivé éthyl-ester et incorporation d'un atome d'azote) ont été imposées à la molécule dans le but d'améliorer l'index thérapeutique topique et d'accélérer sa conversion en acide tazaroténique. Celui-ci constitue la forme active du médicament et est davantage hydrosol-

uble. L'incorporation successive d'un atome de soufre vise à accélérer le métabolisme oxydatif de la molécule en dérivés sulfones et sulfoxydes, inactifs en tant que rétinoïdes, et aboutit enfin à la formation du tazarotène, premier rétinoïde acétylénique (fig. 1). Ce pro-médicament présente une absorption percutanée limitée (moins de 1 % d'une dose de $\{^{14}\text{C}\}$ tazarotène est absorbée lors d'une application de 10 h sur une peau psoriasique (16)) et une transformation rapide en métabolites hydrophiles, ce qui concourt à prévenir l'accumulation du médicament dans les tissus adipeux corporels (17). Cette mesure de prévention semble opportune au vu du caractère potentiellement tératogène de ce traitement. En effet, si la tératogénicité des rétinoïdes topiques contrairement aux systémiques n'a jamais été prouvée, le risque théorique demeure présent. Le tazarotène est donc contre-indiqué en cas de grossesse et d'allaitement ou de désir de grossesse (8).

ZORAC®, GEL À 0,05% OU 0,1 %

Le tazarotène s'applique une fois par jour (le soir de préférence) dans les cas de psoriasis en plaques du tronc et des membres, chronique et stable (8), entreprenant moins de 10 % de la surface cutanée. Le choix de la concentration devra être basé sur la sensibilité de la peau du patient et l'épaisseur des plaques. Les conditionnements existants sont des tubes de 15 et 60 g pour chaque concentration. Le remboursement est obtenu en catégorie B.

Dans la plupart des études réalisées, la durée du traitement était de 12 semaines, mais l'efficacité était déjà apparente après 4 semaines puis tendait vers un plateau. Fait important, l'amélioration obtenue persistait 12 semaines après l'arrêt du traitement (8, 18).

L'effet indésirable le plus fréquent consiste en une irritation cutanée avec érythème, prurit, sensation de brûlure (6, 7) d'intensité modérée et qui diminue avec le temps (18). Elle peut être contrôlée en diminuant la concentration et/ou la fréquence d'application du produit. Il est préférable d'éviter l'application sur la peau saine, le visage, le cuir chevelu et les plis.

La combinaison avec un corticostéroïde topique semble potentialiser l'effet et améliorer la tolérance du tazarotène (19). Cet ajout est recommandé si l'efficacité de la monothérapie est insuffisante ou si l'irritation qu'elle entraîne est problématique (8). Une hiérarchie existe en ce qui concerne l'efficacité: la crème de dipropionate de bétaméthasone 0.05% est suivie par les onguents au fuorate de mométasone 0.1% et au diacétate de diflorasone 0.05% (20). Notons que le tazarotène semble capable de contrecarrer l'atrophie cutanée induite par ces derniers (21). L'adjonction du tazarotène chez les patients traités par PUVAthérapie ou UVB permettrait de réduire les doses administrées et donc le risque de cancers photo-induits (22-24).

Ce nouveau produit est enregistré en Belgique pour le traitement du psoriasis tandis qu'aux USA il peut en outre être utilisé dans l'acné. D'autres indications sont actuellement à l'étude. le vieillissement cutané et ses conséquences (25) ainsi que les ichtyoses (26). On peut imaginer que le tazarotène sera, de plus, testé dans d'autres troubles de la kératinisation au vu de son appartenance au groupe des rétinoïdes.

RÉFÉRENCES

- Krueger GG, Duvic M.— Epidemiology of psoriasis: clinical issues. *J Invest Dermatol*, 1994, **102**, 14S-18S
- Duvic M, Nagpal S, Chandraratna R et al.— Molecular mechanisms oftazarotene action in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 1997, **37**, S18-S24.
- Elder JT, Guo S-W et al.— The genetics of psoriasis. *Arch Dermatol*, 1994, **130**, 216-224.
- Christophers E, Mrowietz U.— Epidermis: Disorders of persistent inflammation, cell kinetics and differentiation, in *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI and Fitzpatrick TB (Eds). 5th Edition. Mc Graw-Hill, New York, 1999, 495-521.
- Greaves MW, Weinstein GD.— Treatment of psoriasis. *N Engl J Med*, 1995, **332**, 581-589.
- Foster RH, Brogden RN, Benfield P.— Tazarotene. *Drugs*, 1998, **55**, 705-711.
- Weinstein GD.— Safety, efficacy and duration of therapeutic effect of tazarotene used in the treatment of plaque psoriasis. *Br J Dermatol*, 1996, **135** Supp 149, 32-6.
- Gollnick HPM, Finzi AF, Marks R et al.— Optimizing the use of tazarotene in clinical practice: Consensus statement from the European Advisory Panel for tazarotene. *Dermatology*, 1999, **199**, 40-46.
- Kenneth G.Linden, Gerald D. Weinstein.— Psoriasis: Current perspectives with an emphasis on treatment. *Am J Med*, 1999, **107**, 595-605.
- Chandraratna RAS.— Rational design of receptor-selective retinoids. *J Am Acad Dermatol*, 1998, **39**, S124-128.
- Boehm MF, et al.— Retinoids: biological function and use in the treatment of dermatological diseases. *Exp Opin Invest Drugs*, 1995, **4**, 593-612.
- Love JM, Gudas LJ.— Vitamin A, differentiation and cancer. *Curr Opin Cell Biol*, 1994, **6**, 825-31.
- Orfanos EO, Zouboulis CC, et al.— Current and future potential role of retinoids in dermatology. *Drugs*, 1997, **53**, 358-388.
- Chandraratna RAS.— Tazarotene: the fust receptor-selective topical retinoid for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 1997, **37** (2 Pt 3), S12-S17.
- Nagpal S, Athanikar J, Chandraratna RAS.— Separation of transactivation and API antagonism functions of retinoic acid receptor α . *J Biol Chem*, 1995, **270**, 923-927.
- Tang-Liu DD-S, Matsumoto RM, Usansky JI.— Clinical pharmacokinetics and drug metabolism of tazarotene. *Clin Pharmacokinet*, 1999, **37**, 273-287.
- Menter A.— Pharmacokinetics and safety of tazarotene. *J Am Acad Dermatol*, 2000, **43**, S31-S35.
- Weinstein GD, Krueger GG, Lowe NJ et al.— Tazarotene gel, a new retinoid, for topical therapy in psoriasis. vehicle-controlled study of safety and duration of therapeutic effect. *J Am Acad Derm*, 1997, **37**, 85-92.
- LebwoW BG, Breneman DL, Goffe S.— Tazarotene 0.1% gel plus corticosteroid cream in the treatment of plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 1998, **39**, 590-596.
- Green L, Sadoff W and the Tazarotene Plus High Potency or Mid-High Potency Steroid Study Group.— Tazarotene 0.1% gel, with and without a high potency or mid-high potency corticosteroid, in the treatment of stable plaque psoriasis. Poster presented at the American Academy of Dermatology Meeting, July 28-August 1, 1999, New York City, New York.
- Kaidbey K, Kopper SC, Sefton J, et al.— A pilot study to determine the effects of tazarotene gel 0.1% on steroid-induced epidermal atrophy. *Int J Dermatol*, 2001, **40**, 468-471.
- Guenther L.— Tazarotene combination treatment in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2000, **43**, S36-S42.
- Koo JYM, Lowe NJ, Lew-Kaya DA, et al.— Tazarotene plus UVB phototherapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2000, **43**, 821-828.
- Tzaneva S, Seeber A, Hönigsmann, et al.— A comparison of psoralen plus ultraviolet A (PUVA) monotherapy, tacalcitol plus PUVA and tazarotene plus PUVA in patients with chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*, 2002, **147**, 748-753.
- Kang S, Leyden JJ, Lowe N, et al.— Tazarotene cream for the treatment of facial photodamage. *Arch Dermatol*, 2001, **137**, 1597-1604.
- Hoffman B, Stege H, Ruzicka T, et al.— Effect of topical tazarotene in the treatment of congenital ichtyoses. *Br J Dermatol*, 1999, **141**, 642-646.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. M. de la Brassinne, Service de Dermatologie, CHU B35, Sart Tilman, 4000 Liège. Michel@eadv.be