

Inhibiteurs topiques de la calcineurine (Protopic® et Elidel®)

L'avertissement «black box»: contexte et conséquences

Il y a un an, Swissmedic a publié une mise en garde [1] au sujet de l'Elidel® et du Protopic® – deux spécialités topiques utilisées dans le traitement de l'eczéma atopique – suivant de près un avis de santé publique de la FDA diffusé seulement trois jours plus tôt [2]. A l'heure actuelle, la FDA est en train d'implémenter ces recommandations. Il est donc opportun d'anticiper les répercussions que les décisions de l'agence américaine auront sur les consommateurs et prescripteurs en Suisse.

Jann Lübbe

Déclaration de conflit d'intérêt

L'auteur a reçu des fonds de recherche, et est ou a été consultant et investigateur principal dans des études cliniques sponsorisées par Novartis SA et Fujisawa SA.

La boîte noire

Bien évident sur chaque paquet de cigarettes, le «black box warning» est un moyen pragmatique et efficace de transmettre un message de santé publique au consommateur. Les fiches d'information des spécialités dermatologiques Elidel® [3] et Protopic® [4] seront donc, au moins aux USA, pourvues d'un encadré contenant une mise en garde devant une sécurité à long terme incertaine, dans un contexte d'association avec des cancers cutanés et de lymphomes, toutefois sans rapport causal établi. Bien que cette mise en garde ne modifiera pas les indications déjà en vigueur, les prescripteurs auront d'avantage besoin d'une bonne maîtrise du sujet face à des patients alarmés. Ceci implique des connaissances sur les indications et les risques des inhibiteurs de la calcineurine topiques en pratique clinique, ainsi que sur les raisons du fait de l'incertitude quant aux effets à long terme. L'histoire derrière l'intervention de la FDA montre pourtant que les relations entre promoteurs et régulateurs du marché ne se basaient pas seulement sur des arguments scientifiques, mais également sur des éléments irrationnels, qu'il faut saisir dans leur contexte pour aboutir sur un jugement équilibré.

Indications et risques en pratique clinique: un comblement de lacunes dans le traitement de la dermatite atopique

L'efficacité et la sécurité à moyen terme (c.-à-d. études avec suivi jusqu'à 4 ans [5]) des inhibiteurs topiques de la calcineurine (tacrolimus [Protopic®] et pimecrolimus [Elidel®]) dans le traitement de la dermatite atopique chez l'enfant

et l'adulte est solidement établie (pour une revue, voir [6, 7]). Ces médicaments constituent une option dans les situations où les corticostéroïdes topiques posent problème: traitement du visage, des plis, des paupières, de la zone génitale; présence d'effets secondaires, d'intolérance, ou de tachyphylaxie aux corticostéroïdes; problèmes d'observance. Pour la pratique quotidienne, ces molécules présentent deux avantages essentiels: par leur absence de tout effet atrophogène, l'autonomie du patient dans le sens d'un traitement à la demande s'élargit, ce que facilite beaucoup le suivi et le contrôle d'une affection d'évolution aussi capricieuse que de la dermatite atopique. En plus, l'absorption systémique à travers un épiderme sain est négligeable. Les risques d'effets secondaires (sensation de brûlures passagères; intolérance à l'alcool se manifestant par des réactions de flush facial; aggravation d'infections cutanées surtout virales comme herpès simplex, molluscum, papillomavirus) ne posent pas problème en pratique clinique s'ils sont pris en compte par une évaluation et information adéquate du patient au début du traitement [8–12]. Avec leurs deux profils distincts (Protopic® pour la meilleure efficacité, Elidel® pour la meilleure tolérance), les inhibiteurs topiques de la calcineurine complètent donc les lacunes du traitement par les corticostéroïdes topiques, au grand soulagement de ceux qui traitent et qui souffrent de dermatoses inflammatoires chroniques. Forts d'une sécurité reposant sur une expérience clinique cumulée de plus de 40 ans, les corticoïdes topiques restent pourtant le premier choix dans ce domaine.

Correspondance:

Dr Jann Lübbe
Clinique et policlinique
de dermatologie et vénéréologie
Hôpitaux Universitaires de Genève
CH-1211 Genève 14

jann.lubbe@hcuge.ch

Incertitudes face aux effets secondaires à long terme: l'argent et le beurre?

Les inhibiteurs de la calcineurine sont connus comme immunosuppresseurs, et l'augmentation de l'incidence des épithéliomes à papillomavirus et des cancers cutanés UV-induits dans le cadre d'immunosuppression à long terme après greffe d'organe sous cyclosporine ou tacrolimus est bien documentée [13]. Le but du développement des formes topiques de cette classe de médicaments était justement de combiner l'efficacité antiinflammatoire avec l'absence de l'immunosuppression systémique. Du point de vue du clinicien, ce but a été atteint: dans la limite du respect des indications, l'absorption systémique n'est pas un souci en pratique clinique [14, 15]. Une question subsiste: une application topique à long terme peut-elle induire une immunosuppression locale dans un contexte d'immunosurveillance systémique intacte? Cette interrogation reste hypothétique; étant donné l'absence de modèles expérimentaux représentatifs [16–20], la réponse dépendra des études prospectives à très long terme. Pour la pratique, cette incertitude impose une attitude prudente: réserver les inhibiteurs topiques de la calcineurine aux situations d'impasse avec les corticostéroïdes topiques; éviter la thérapie concomitante par UV des zones traitées; exercer une indication restrictive dans des zones de prédilection pour infections à papillomavirus proto-oncogène, i.e. en zone génitale et périnéale. Avec un recul empirique proche de 10 ans, et devant l'absence d'observations inquiétantes, il convient de relativiser la dimension de ce risque: nous traitons déjà des dermatoses bénignes avec des traitements à potentiel carcinogène certain comme la photothérapie. Une carcinogénicité de l'application locale des inhibiteurs de la calcineurine n'étant pas établie [21], la pondération du risque sera moins basée sur des évidences scientifiques que sur le bon sens clinique.

L'histoire derrière la mise en garde de la FDA: d'une phobie à l'autre

Promouvoir des immunosuppresseurs pour le traitement d'une maladie cutanée bénigne dont 80% des cas apparaissent avant l'âge de deux ans, et dont moins de 10% sont de caractère sévère, était un défi. Un premier effort était donc l'introduction du terme «immunomodulateur», moins stigmatisant qu'«immunosuppresseur». Malheureusement, il y avait deux immunomodulateurs topiques en concurrence, et les promoteurs n'ont pas résisté à comparer publiquement soit le propre profil plus puissant face au concurrent, soit l'image plus immunosuppresseur de l'autre

face au propre image plus antiinflammatoire. Défendre ces propos demandait de vendre des arguments de pharmacocinétique transcutanée, trop complexes pour un message de marketing, mais pas assez objectivés pour un consensus scientifique. Du coup, le sujet de l'immunosuppression fut constamment rappelé malgré la création réussie du terme immunomodulateur.

Une deuxième grande erreur fut la stratégie choisie contre les corticostéroïdes topiques, c'est-à-dire l'instrumentalisation du scepticisme répandu face à «la cortisone». Cette stratégie sabota d'une part un pilier thérapeutique dont les praticiens maîtrisaient parfaitement les indications, et d'autre part l'usage complémentaire des deux traitements que le bon sens impose pourtant. Avec la «corticophobie» [22], le marketing misait en fait sur un phénomène irrationnel, dont la conséquence aujourd'hui est la «calcineurino-phobie» [21].

Alors qu'entre 2000 et 2002 la FDA et les agences analogues dans les autres pays avaient finalement accepté le Protopic® et l'Elidel® comme traitement de 2^e intention dans la dermatite atopique à partir de l'âge 2 ans [23], les efforts de promotion continuaient sous un cap de collision avec une agence régulatrice en crise d'autorité après l'affaire des Coxibs. Les moyens à la taille de l'enjeu, rien de moins que le changement du paradigme du traitement de la dermatite atopique était agendé. Ces efforts visaient deux cibles principales: dogmatiser l'indication d'un traitement des symptômes de la dermatite atopique le plus tôt possible dans la vie [24], et ce avec un inhibiteur de la calcineurine topique dès la première manifestation de l'inflammation cutanée [25, 26].

Ce sont finalement deux événements qui ont précipité l'intervention de la FDA, plus précisément de sa commission pédiatrique. Une étude chez des primates avec le pimecrolimus montrait l'apparition dose-dépendante de lymphomes virus-induits [27]. Bien que ces observations aient été faites sous un régime systémique et à des doses largement au-delà de toute pertinence pour le contexte du traitement topique chez l'homme, il y avait là une évidence d'immunosuppression à l'encontre de l'image du produit et de la crédibilité du promoteur qui avait toujours souligné le profil antiinflammatoire mais surtout pas immunosuppresseur. La différence entre application topique et administration systémique, cruciale pour la pratique et en fait la *raison d'être* des inhibiteurs topiques de la calcineurine, passait en marge. En parallèle, un rapport informa la FDA que la part des prescriptions des inhibiteurs topiques de la calcineurine délivrées aux

patients en dessous de l'âge d'un an s'approchait des 10%, dans un contexte d'encouragement publicitaire continu, malgré la restriction émise par l'agence pour cette population vulnérable [28] ...

L'information à la boîte noire: la responsabilité déléguée

En substance, ni l'intervention de la FDA, ni la mise en garde de Swissmedic ne contiennent de nouveaux éléments par rapport aux règles de prescription déjà en vigueur. Il s'agit d'un *appel à l'ordre*, qui utilise un langage alarmiste s'expliquant par le contexte précité. Le *black box* est une information jetée en pâture au consommateur que le prescripteur doit l'aider à digérer. Il s'agit d'une délégation de responsabilité de l'autorité régulatrice à l'intention du patient et du médecin, ce qui rend le conseil personnalisé du prescripteur encore plus apprécié et nécessaire. En ce qui concerne la place du Protopic® et de l'Elidel® dans la prise en charge de la dermatite atopique, ce n'est que le poids de ce conseil qui a changé.

Références

- Swissmedic. Warnhinweis betreffend Elidel® (Pimecrolimus) und Protopic® (Tacrolimus). Schweiz Ärztezeitung 2005;86(14):820. www.swissmedic.ch/Archiv/Elidel_und_Protopic-F.pdf.
- www.fda.gov/cder/drug/advisory/elidel_protopic.htm.
- www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021302s0111bl.pdf.
- www.fda.gov/cder/foi/label/2006/050777s0121bl.pdf.
- Hanifin JM, Paller AS, Eichenfield L, Clark RA, Korman N, Weinstein G, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment treatment for up to 4 years in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:S186-94.
- Lübbe J, Saurat J-H. Monographie du tacrolimus topique (Protopic®). *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:290-302.
- Lübbe J. Klinische Erfahrungen mit topischen Kalzineurininhibitoren in der Praxis. *Hautarzt* 2003;54:432-39.
- Tschanz C, Lübbe J. Effets secondaires du traitement de la dermite atopique par tacrolimus topique (FK506): l'expérience genevoise. *Med Hyg* 2001;2345:1011-13.
- Milingou M, Antille C, Sorg O, Saurat JH, Lübbe J. Alcohol intolerance and facial flushing in patients treated with topical tacrolimus. *Arch Dermatol* 2004;140:1542-4.
- Lübbe J, Sanchez-Politta S, Tschanz C, Saurat JH. Adults with atopic dermatitis and herpes simplex and topical therapy with tacrolimus: what kind of prevention? *Arch Dermatol* 2003;139:670-1.
- Calza AM, Lübbe J. Tacrolimus ointment-associated alcohol intolerance in infants receiving ethanol-containing medication. *Br J Dermatol* 2005;152:569.
- Lübbe J, Milingou M. Images in clinical medicine. Tacrolimus ointment, alcohol, and facial flushing. *N Engl J Med* 2004;351:2740.
- Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003;348:1681-91.
- Rubins A, Gutmane R, Valdmann N, Stevenson P, Foster C, Undre N. Pharmacokinetics of 0,1% tacrolimus ointment after first and repeated application to adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2005;125:68-71.
- Ling M, Gottlieb A, Pariser D, Caro I, Stewart D, Scott G, Abrams K. A randomized study of the safety, absorption and efficacy of pimecrolimus cream 1% applied twice or four times daily in patients with atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2005;16:142-8.
- Tran C, Lübbe J, Sorg O, Doelker L, Carraux P, Antille C, et al. Topical calcineurin inhibitors decrease the production of UVB-induced thymine dimers from hairless mouse epidermis. *Dermatology* 2005;211:341-7.
- Doelker L, Tran C, Gkmouzas A, Grand D, Sorg O, Saurat J-H, Lübbe J. Production and clearance of cyclobutane pyrimidine dimers in the skin of UV-irradiated skin pre-treated with topical calcineurin inhibitors. *Exp Dermatol* 2006;in print.
- Yarosh DB, Pena AV, Nay SL, Canning MT, Brown DA. Calcineurin inhibitors decrease DNA repair and apoptosis in human keratinocytes following ultraviolet B irradiation. *J Invest Dermatol* 2005;125:1020-5.
- Niwa Y, Terashima T, Sumi H. Topical application of the immunosuppressant tacrolimus accelerates carcinogenesis in mouse skin. *Br J Dermatol* 2003;149:960-7.
- Jiang H, Yamamoto S, Nishikawa K, Kato R. Antitumor-promoting action of FK506, a potent immunosuppressive agent. *Carcinogenesis* 1993;14:67-71.
- Lübbe J, Sorg O. Tacrolimus ointment and skin carcinogenesis in the DMBA/TPA model in mice. *Br J Dermatol* 2004;151:1275-6.
- Charman C, Morris A, Williams H. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2000;142:931-6.
- Protopic® 0,03% à partir de 2 ans, 0,1% à partir de 16 ans.
- Eichenfield L, Hanifin J, Beck L, Lemanske R, Sampson H, Weiss S, Leung D. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics* 2003;111:608-16.
- Abramovits W, Goldstein AM, Stevenson LC. Changing paradigms in dermatology: topical immunomodulators within a permutational paradigm for the treatment of atopic and eczematous dermatitis. *Clin Dermatol* 2003;21:383-91.
- Weinberg JM, Bowerman JG, Brown SM, Gerstein D, Kane KS, Selevan J, Virdee S. Atopic dermatitis: a new treatment paradigm using pimecrolimus. *J Drugs Dermatol* 2003;2:131-40.
- [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/slides/2005-4089s2_02_02_Novartis%20Core%20Safety%20\(CS\).pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/slides/2005-4089s2_02_02_Novartis%20Core%20Safety%20(CS).pdf).
- www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4089b2_01_02_DPDD%20Consult.pdf.