

Dermatite atopique chez les nourrissons et les jeunes enfants : pimécrolimus topique ?

Contexte

Pour réduire les poussées et l'inflammation cutanée chronique chez les enfants atteints de dermatite atopique, des corticostéroïdes topiques sont proposés en traitement de première intention^{1,2}. L'utilisation de corticostéroïdes topiques soulève des inquiétudes pour 80% des patients et des prestataires de soins et un patient sur trois ne respecte pas le traitement en raison des effets indésirables³. Un traitement alternatif serait donc intéressant. Les inhibiteurs topiques de la calcineurine, comme le pimécrolimus, entrent ici en considération.

Résumé

Analyse

Marie-Anne Morren,
(pediatrisch)
dermatoloog,
Universitair
Ziekenhuis Leuven

Référence

Sigurgeirsson B,
Boznanski A, Todd
G, et al. Safety
and efficacy of
pimecrolimus in
atopic dermatitis: a
5-year randomized
trial. *Pediatrics*
2015;135:597-606.

Population étudiée

- 2439 nourrissons âgés de 3 à 12 mois (7,1 mois en moyenne avec ET de 2,7 mois) atteints de dermatite atopique, dont le diagnostic a été posé à partir des **critères de Seymour** (recommandés pour les jeunes enfants), étendue sur plus de 5% de la surface corporelle et avec un score de 2 à 3 sur 5 (légère à modérée) sur l'échelle d'évaluation globale de l'investigateur (Score **IGA**, pour Investigator's Global Assessment)
- critères d'exclusion : utilisation de corticostéroïdes systémiques, d'immunosuppresseurs, de cytotatiques ou de photothérapie au cours des 4 dernières semaines ; utilisation de tacrolimus ou de pimécrolimus au cours des 2 dernières semaines ; utilisation de corticostéroïdes topiques au cours des 3 derniers jours ; patients à l'immunité diminuée ; antécédents de pathologie maligne ; présence d'infection cutanée virale ou surinfection clinique de l'eczéma atopique.

Protocole d'étude

- **étude** randomisée **en ouvert**, multicentrique, avec deux groupes parallèles :
 - ~ groupe 1 (n = 1205) : crème avec du pimécrolimus 1%
 - ~ groupe 2 (n = 1213) : crème ou pommade avec un corticostéroïde peu puissant (comme l'hydrocortisone acétate 1%) ou avec un corticostéroïde moyennement puissant (comme l'hydrocortisone butyrate 0,1%)
- le médicament à l'étude a été poursuivi jusqu'à la disparition complète de l'eczéma ou aussi longtemps que la notice permettait de l'utiliser ; en cas de nouvelle poussée de l'eczéma, le médicament à l'étude a été prescrit ; en cas d'effet insuffisant, le pimécrolimus pouvait être remplacé par des corticostéroïdes topiques ; en plus du médicament à l'étude, tous les enfants ont reçu un traitement de base hydratant
- enregistrement des effets indésirables et suivi de l'immunité (par la mesure des concentrations en anticorps dirigés contre les vaccins donnés et de la réponse immunitaire humorale et cellulaire et de la fonction des lymphocytes T)
- durée du suivi : 5 ans
- analyse en intention de traiter.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : différence entre le pimécrolimus topique et les corticostéroïdes topiques quant à la survenue des effets indésirables cliniquement pertinents et fréquents ($\geq 5\%$)

Question clinique

Quelles sont, sur une durée de cinq ans, la sécurité et l'efficacité du pimécrolimus topique, versus corticostéroïdes topiques, dans le traitement de la dermatite atopique légère à modérée chez les nourrissons et les jeunes enfants ?

- critère de jugement secondaire : différence d'efficacité entre le pimécrolimus topique et les corticostéroïdes topiques par la détermination du score IGA et de la surface corporelle affectée et mesure de la taille et du poids lors des consultations régulières à l'hôpital.

Résultats

- aucune différence significative entre le groupe pimécrolimus et le groupe corticostéroïdes quant à l'incidence des effets indésirables les plus fréquents, des effets indésirables cliniquement pertinents (tels que les infections bactériennes et les infections virales), des effets indésirables graves (20,5% versus 17,3%) et des infections graves (13% versus 12,4%)
- arrêt de traitement en raison d'effets indésirables : 0,6% des patients du groupe pimécrolimus versus 1% de ceux du groupe corticostéroïdes
- aucune différence significative entre les 2 groupes quant à la réponse en anticorps après une 3^{ème} dose de vaccin contre l'*Haemophilus influenzae*, quant à l'augmentation des immunoglobulines et à la diminution des lymphocytes T et B périphériques, quant au pourcentage des tests cutanés positifs pour le *Candida* et quant à la fonction des lymphocytes T
- taille et croissance : aucune différence significative entre les 2 groupes
- aucune différence significative entre les 2 groupes quant au score IGA < 2 global et facial (> 50% dans les 2 groupes) et quant à la surface corporelle affectée (passant de 16% à < 5%) après 3 semaines et quant au score IGA < 2 global et facial (> 85% dans les 2 groupes) après 5 ans
- exposition médiane aux corticostéroïdes topiques : 7 jours dans le groupe pimécrolimus versus 178 jours dans le groupe corticostéroïdes.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'un traitement à long terme de la dermatite atopique légère à modérée par pimécrolimus ou par corticostéroïdes topiques est sans danger et n'influence pas le système immunitaire. Le pimécrolimus est associé à une diminution de l'exposition aux corticostéroïdes. Les données suggèrent que le pimécrolimus et les corticostéroïdes topiques sont efficaces. L'utilisation du pimécrolimus peut être proposée comme traitement de première intention chez les nourrissons et les jeunes enfants atteints de dermatite atopique légère à modérée.

Financement de l'étude : Novartis Pharmaceuticals; Meda Pharma.
Conflits d'intérêt des auteurs : plusieurs auteurs avaient des liens avec Novartis, Meda Pharma, Astellas ou Valeant.

Considérations sur la méthodologie

Cette étude proche de la pratique quotidienne sur le traitement de la dermatite atopique chez les jeunes enfants⁴, présente un certain nombre de limites importantes sur le plan méthodologique. Nous avons peu de renseignements sur la randomisation, si ce n'est que la **stratification** a été réalisée en fonction du centre et de la tranche d'âge (de 3 à 6 mois et de 6 à 12 mois). Les caractéristiques démographiques et la gravité de l'eczéma au début de l'étude sont toutefois bien comparables dans les deux groupes. La taille de l'échantillon a été calculée pour pouvoir montrer, avec une puissance $\geq 80\%$, une incidence des effets indésirables équivalente entre les deux groupes. Cette étude ne permet pas de se prononcer sur la supériorité d'un des deux produits en termes d'efficacité ou de sécurité⁵. L'intervention a été effectuée en ouvert, et on ignore dans quelle mesure l'évaluation de l'effet a été effectuée en aveugle. L'enregistrement des effets indésirables n'a donc peut-être pas été fait aussi minutieusement dans les deux groupes. On ignore de même s'il y a eu **permutation** entre les deux groupes. L'évaluation de l'efficacité a toutefois été effectuée avec des instruments de mesure objectifs. Tous les patients à qui le médicament a été appliqué au moins une fois ont été inclus dans l'analyse tant pour la sécurité que pour l'efficacité. L'analyse statistique des tests fonctionnels des lymphocytes T n'a cependant pas été affichée.

Mise en perspective des résultats

Dans cette étude clinique randomisée menée auprès de presque 2500 enfants atteints de dermatite atopique, aucune différence entre le pimécrolimus et les corticostéroïdes topiques quant aux effets indésirables ni quant à l'influence sur le système immunitaire n'a été observée. Ces résultats cadrent donc avec ceux d'une étude analogue menée auprès d'enfants âgés de plus de 2 ans atteints d'eczéma atopique modéré à sévère où aucune différence quant à la réponse immunitaire au vaccin pneumococcique entre un groupe recevant du tacrolimus

mus, molécule de la même famille pharmacologique, et un groupe recevant des corticostéroïdes topiques n'avait été observée⁶. La confirmation de l'absence d'influence sur le système immunitaire diminue indirectement la crainte que ce médicament puisse être cancérigène. De plus, après 5 ans, seulement 2 patients ont été diagnostiqués avec une pathologie maligne dans le groupe corticostéroïdes et 1 patient avec une tumeur bénigne dans le groupe pimécrolimus. Des études à long terme auprès de patients atteints d'eczéma traités avec des inhibiteurs topiques de la calcineurine avaient déjà été rassurantes⁷⁻⁹.

Cette étude, qui n'avait toutefois pas été conçue pour cela, n'a pas non plus montré de différence d'efficacité entre le pimécrolimus et les corticostéroïdes topiques. Nous ne pouvons donc pas estimer l'efficacité du pimécrolimus avec précision car, dans le groupe témoin, le corticostéroïde utilisé (faiblement ou modérément actif) n'a pas été enregistré. Les enfants du groupe pimécrolimus ont cependant été traités avec un produit actif (pimécrolimus ou corticostéroïdes topiques) pendant un nombre de jours en moyenne plus élevé (224,5j) que les enfants du groupe corticostéroïdes (178j), ce qui pourrait indiquer que le pimécrolimus était moins efficace. Nous mentionnerons également qu'une méta-analyse a récemment montré que le tacrolimus est plus efficace que le pimécrolimus¹⁰. On ignore toutefois si cela vaut également pour les jeunes enfants. L'étude analysée nous permet toutefois de constater que le pimécrolimus est associé à une diminution de l'exposition aux corticostéroïdes.

Enfin, nous devons aussi mentionner que nous ne pouvons rien conclure sur l'efficacité et la sécurité du pimécrolimus chez les enfants atteints d'eczéma sévère, qui ont plus besoin de corticostéroïdes topiques. Par ailleurs, dans cette vaste étude, on a manqué l'occasion d'avoir un groupe témoin sans traitement actif (par exemple simplement une crème hydratante) et d'étudier la présence d'asthme.

Conclusion de Minerva

Cette étude clinique randomisée menée en ouvert montre que le pimécrolimus topique est aussi sûr et probablement aussi efficace que les corticostéroïdes topiques peu à moyennement puissants chez les nourrissons et les jeunes enfants atteints de dermatite atopique légère à modérée.

Pour la pratique

En cas d'eczéma atopique modérément grave (rougeur modérée, léger oedème et excoriations) ou plus sévère, les recommandations du NHC¹ préconisent, en plus d'une crème ou d'une pommade hydratante, un corticostéroïde topique peu puissant. L'effet du traitement doit être évalué après deux semaines. En cas d'amélioration, le traitement est arrêté progressivement. En cas d'aggravation, un corticostéroïde topique moyennement puissant est instauré. Le guide de pratique clinique de Duodecim préconise, à partir de l'âge de 2 ans, du pimécrolimus ou du tacrolimus pour la dermatite atopique résistante au traitement². La présente étude montre que les corticostéroïdes topiques peu à moyennement puissants et le pimécrolimus topique sont également sûrs et probablement aussi efficaces chez les jeunes enfants atteints de dermatite atopique légère à modérée. Fin 2015, en Belgique, le pimécrolimus topique et le tacrolimus topique ne sont pas enregistrés pour une utilisation chez les enfants de moins de 2 ans.

Références

1. Dirven-Meijer PC, De Kock CA, Nonneman MM, et al. NHG-Standaard Eczem. Huisarts Wet 2014;57:240-52.
2. Dermatite atopique chez l'enfant : tableau clinique et diagnostic. Duodecim Medical Publications. Dernière mise à jour : 3.12.2009.
3. Aubert-Wastiaux H, Moret L, Le Rhun A, et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. Br J Dermatol 2011;165:808-14.
4. Michiels B. Quelle est la grande particularité des essais cliniques pragmatiques ? MinervaF 2014;13(10):129.
5. Chevalier P. Etudes de non infériorité : intérêt, limites et pièges. MinervaF 2009;8(7):104.
6. Hofman T, Cranswick N, Kuna P, et al; International Tacrolimus Ointment Study Group. Tacrolimus ointment does not affect the immediate response to vaccination, the generation of immune memory, or humoral and cell-mediated immunity in children. Arch Dis Child 2006;91:905-10.
7. Legendre L, Barnette T, Mazereeuw-Hautier J, et al. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: a systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol 2015;72:992-1002.
8. Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W. Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults. Dermatology 2007;214:289-95.
9. Margolis DJ, Abuabara K, Hoffstad O, et al. Association between malignancy and topical use of pimecrolimus. JAMA Dermatol 2015;151:594-9.
10. Martins JC, Martins C, Aoki V, et al. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. Cochrane Database Syst Rev 2015, Issue 7.