



Ce Journal est réalisé en partenariat avec les laboratoires Almirall et Astellas

RISQUE DE CARCINOME DES EXPOSITIONS EN SOLARIUM

L'OMS a classé en 2009 le rayonnement UV, qu'il soit émis par le soleil ou délivré par des dispositifs artificiels de bronzage, comme un carcinogène de classe 1 (risque avéré) pour l'homme (1). Les solariums représentent dès lors un problème de santé publique, d'autant que la fréquentation des cabines à bronzer est en progression constante depuis 30 ans, notamment en Europe du Nord où plus de 60 % des femmes (94 % en Islande) et 50 % des hommes sont des adeptes des solariums avant 35 ans, avec une consommation croissante des adolescents.

1) Quelques études expérimentales montrent que les altérations moléculaires reconnues comme UVA-induites peuvent être mises en évidence chez l'homme après 10 séances d'exposition en solarium (détection dans les kératinocytes de dimères cyclobutane de pyrimidine sur l'ADN et de l'expression de la protéine P 53 (2)).

2) De nombreuses enquêtes épidémiologiques cas-témoins ont étudié l'association de l'exposition aux solariums et la risque de cancer cutané. L'analyse critique de toutes ces publications (1981-2006) est réalisée dans une méta analyse exhaustive (3).

Pour le mélanome, l'association est positive avec l'utilisation du bronzage artificiel avec un risque relatif (RR) de 1,5, sans évidence nette d'une relation dose-dépendante. En revanche, ce risque de mélanome est augmenté de 75 % (RR 1,75) quand les premières irradiations ont débuté avant l'âge de 30 ans. Une exposition supérieure à 10 séances annuelles augmente le risque (RR 1,8). La plupart des études soulignent une plus grande vulnérabilité des individus jeunes à l'impact carcinogène des solariums. Ainsi en Australie, 76 % des mélanomes apparus entre 18 et 29 ans sont

imputables aux UV artificiels, le risque augmentant avec le nombre de séances et avec un âge précoce des premières séances (RR 6,5) (4).

Pour les carcinomes, la pratique des solariums augmente nettement le risque de carcinomes épidermoïdes (RR 2,25) avec une majoration de 10 à 20 % chez les sujets s'étant exposés tôt dans leur vie, mais ne semble pas majorer le risque de carcinome baso-cellulaire (RR 1,03) (3).

Au total, ce risque carcinogène des solariums, reconnu par l'OMS, impose aux autorités sanitaires de tout pays d'établir ou de renforcer des mesures sanitaires (en France : norme JEC 60 - 335 - 2 - 27 édition 1997), comme l'interdiction aux mineurs des appareils de bronzage UV (ce qui est déjà le cas en France).

Des messages de prévention primaire doivent être dirigés vers le consommateur d'UV, ciblant notamment les femmes et/ou les sujets à peau claire, pour décourager les jeunes adultes d'utiliser les solariums de bronzage dont le risque carcinogène s'ajoute à celui des UV du soleil (effet de photo-addition, particulièrement important chez les bronzeurs invétérés).

L'utilisation très régulière des solariums doit être considérée comme une conduite addictive, particulièrement chez les accros du bronzage : 1 % des consommateurs recevant plus de 100 séances par an.

Dr Michel JEANMOUGIN,
Paris

- 1) IARC Working group. A review of humans carcinogens-Part D : radiation. *Lancet Oncologie* 2009;10:751-2.
- 2) Whimmore SE et al. Tanning solar exposure and molecular alterations. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:775-80.
- 3) IARC Working Group. *Int J Cancer* 2006;120:1116-22.
- 4) Cust AE et al. *Int J Cancer* 2010, Jul 28 (Epub ahead of print)

DERMATITE ATOPIQUE MODÉRÉE À SÉVÈRE

INDICATION
NON
REMBOURSABLE
AU 01/09/10

Traitement d'entretien de la dermatite atopique modérée à sévère pour la prévention des poussées et la prolongation des intervalles sans poussées chez les patients avec des exacerbations très fréquentes de la maladie (au moins 4 fois par an) qui ont eu une réponse initiale à un traitement par tacrolimus pommade 2 fois par jour pendant 6 semaines maximum (disparition ou quasi disparition des lésions ou lésions légères), pour Protopic® 0,03 % chez l'enfant et Protopic® 0,1 % chez l'adulte*.

 **Protopic®**
(tacrolimus 0.03%, 0.1% pommade)

PRO 10013

* Indication non remboursable à la date du 1^{er} septembre 2010.
Pour l'indication complète, reportez-vous aux mentions légales.

 **astella**
Leading Light for

DENOMINATION DU MEDICAMENT : Protopic 0,03% pommade. Protopic 0,1% pommade. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE* : 1 g de Protopic 0,03% pommade contient 0,3 mg de tacrolimus exprimé en tacrolimus monohydrate (0,03%); 1 g de Protopic 0,1% pommade contient 1,0 mg de tacrolimus exprimé en tacrolimus monohydrate (0,1%). **FORME PHARMACEUTIQUES*** : Pommade. **DONNES CLINIQUES : Indications thérapeutiques** : Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, tels que les corticostéroïdes (Protopic 0,03% et Protopic 0,1%). Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'enfant (2 ans et plus) qui n'a pas répondu de façon adéquate aux traitements conventionnels, tels que les corticostéroïdes (Protopic 0,03%). Traitement d'entretien de la dermatite atopique modérée à sévère pour la prévention des poussées et la prolongation des intervalles sans poussées chez les patients avec des exacerbations très fréquentes de la maladie (au moins 4 fois par an) qui ont eu une réponse initiale à un traitement par tacrolimus pommade 2 fois par jour pendant 6 semaines maximum (disparition ou quasi disparition des lésions ou lésions légères) (Protopic 0,03% chez l'enfant et Protopic 0,1% chez l'adulte). **Posologie et mode d'administration*** : Installation par des médecins possédant une expérience dans le diagnostic et le traitement de la dermatite atopique. Protopic peut être utilisé en cures courtes ou en traitement au long cours intermittent. Le traitement ne doit pas être continu. Appliquer Protopic pommade en couche mince sur toutes les surfaces à traiter ou habituellement affectées. Protopic peut être appliqué sur toutes parties du corps, y compris le visage, le cou et les plis, à l'exception des muqueuses. Ne pas appliquer sous pansement occlusif. Protopic ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 2 ans. L'expérience clinique chez le sujet âgé n'a pas montré la nécessité d'un ajustement posologique. **Traitement** : Le traitement par Protopic doit débuter dès l'apparition des premiers signes et symptômes. Par la suite, un traitement d'entretien peut être envisagé, si approprié. **Chez l'enfant (2 ans et plus)** : Protopic 0,03%, deux fois par jour pendant au maximum trois semaines. La fréquence des applications doit ensuite être réduite. **Chez l'adulte (16 ans et plus)** : Protopic 0,1%, deux fois par jour et doit être poursuivi jusqu'à guérison des lésions. Si les symptômes réapparaissent, le traitement avec Protopic 0,1% deux fois par jour doit être redémarré. Une tentative peut être faite de réduire la fréquence des applications ou de passer à Protopic 0,03%. Si aucune amélioration n'est observée après deux semaines de traitement, un autre traitement devra être envisagé. **Traitement d'entretien** : Un traitement d'entretien est approprié pour les patients qui répondent à un traitement par tacrolimus pommade 2 fois par jour pendant 6 semaines maximum. Protopic pommade doit être appliqué une fois par jour, deux fois par semaine sur les zones habituellement affectées par la dermatite atopique, pour prévenir l'apparition des poussées. Un délai de 2-3 jours sans traitement par Protopic doit être respecté entre les applications. Les patients adultes doivent utiliser Protopic 0,1%, et les enfants doivent utiliser Protopic 0,03%. Si des signes de poussées réapparaissent, un traitement bi-quotidien doit être redémarré. Au-delà de 12 mois, le patient doit être revu par le médecin afin de décider de la poursuite du traitement d'entretien. Chez l'enfant, cet examen doit comprendre l'interruption du traitement afin d'évaluer la nécessité de continuer le traitement et de suivre l'évolution de la maladie. **Contre-indications** : Hypersensibilité aux macrolides en général, au tacrolimus ou à l'un des excipients. **Mises en garde et précautions d'emploi*** : Protopic ne doit pas être utilisé chez les patients ayant un déficit immunitaire congénital ou acquis, ni chez les patients qui suivent un traitement entraînant une immunosuppression. L'effet du traitement par Protopic sur le système immunitaire en développement de l'enfant, en particulier du jeune enfant, n'a pas encore été établi. Pendant toute la durée du traitement par Protopic, il convient de réduire l'exposition de la peau au soleil, en solanum, ainsi qu'aux UVB ou UVA en association avec des psoralènes (PUVA-thérapie). Des méthodes de protection solaire appropriées doivent être recommandées par le médecin traitant. Protopic ne doit pas être appliqué sur des lésions considérées comme étant potentiellement malignes ou précancéreuses. Un délai de 2 heures doit être respecté en cas d'application de préparations émoullissantes sur la même zone que Protopic. Il n'existe pas de données sur l'utilisation simultanée par voie générale de stéroïdes ou de produits immunosuppresseurs. Tout signe clinique d'infection au niveau des zones à traiter nécessite un traitement préalable avant utilisation de Protopic. Le traitement par Protopic peut être associé à un risque accru d'infections à herpès virus. A long terme (c'est-à-dire après des années), le risque éventuel d'infections ou de cancers cutanés liés à une immunosuppression locale est inconnu. Protopic contient la substance active le tacrolimus, un inhibiteur de la calcineurine. Chez les patients transplantés, une exposition systémique prolongée à une forte immunosuppression, consécutive à l'administration systémique d'inhibiteurs de la calcineurine, est associée à un risque accru de développer des lymphomes et des lésions cutanées malignes. Chez des patients traités par le tacrolimus pommade, des cas d'affections malignes, comprenant des lymphomes cutanés et autres types de lymphomes et des cancers cutanés ont été rapportés. Chez les patients ayant une dermatite atopique traitée par Protopic, il n'a pas été mis en évidence de taux sanguins significatifs de tacrolimus. De rares cas (0,8 %) de lymphadénopathies ont été observés. La majorité des cas était liée à des infections et ont disparu avec un traitement antibiotique approprié. Les patients traités par Protopic qui développeraient une lymphadénopathie doivent être surveillés jusqu'à disparition complète de la lymphadénopathie. Une lymphadénopathie présente à l'instauration du traitement doit être examinée et surveillée. En l'absence d'étiologie précise, ou en cas de mononucléose infectieuse aiguë, l'arrêt de Protopic devra être envisagé. Eviter tout contact avec les yeux et les muqueuses. En cas de contact accidentel, essayer et rincer la zone à l'eau soigneusement. L'utilisation de pansements occlusifs n'est pas recommandée. Le tacrolimus est largement métabolisé par le foie et bien que les concentrations sanguines soient faibles après application topique, la pommade devra être utilisée avec précaution chez les patients insuffisants hépatiques. L'utilisation de Protopic chez des patients atteints d'anomalies congénitales de la barrière cutanée, comme le syndrome de Netherton, n'est pas recommandée en raison du risque d'augmentation permanente d'absorption systémique du tacrolimus. La tolérance de Protopic n'a pas été établie chez des patients présentant une érythrodermie généralisée. Il convient d'être prudent chez des patients appliquant Protopic sur une surface cutanée étendue et sur une longue durée, en particulier chez les enfants. L'apparition de toute nouvelle modification, différente de la dermatite atopique initiale au niveau de la zone traitée doit être revue par le médecin. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions*** : Le tacrolimus n'étant pas métabolisé par la peau, il n'y a pas de risque d'interaction percutanée qui pourrait affecter le métabolisme du tacrolimus. Toutefois, d'éventuelles interactions médicamenteuses ne peuvent être écartées, et l'administration systémique concomitante d'inhibiteurs connus du CYP3A4 (par exemple, érythromycine, itraconazole, kétoconazole et diltiazem) chez des patients présentant une maladie généralisée et/ou érythrodermique devra être prudente. En raison du risque potentiel d'échec de la vaccination, celle-ci devra être réalisée avant le début du traitement, ou en respectant un délai de 14 jours après la dernière application de Protopic. Dans le cas de vaccins vivants atténués, ce délai sera étendu à 28 jours, ou l'utilisation d'autres types de vaccins devra être envisagée. **Grossesse et allaitement*** : Protopic pommade ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. Les informations disponibles chez l'homme montrent qu'après administration systémique, le tacrolimus est excrété dans le lait maternel, l'allaitement est donc déconseillé pendant le traitement. **Effets indésirables*** : ont été observés sensations de brûlure et prurit, irritation cutanée à type d'érythème, sensation de chaleur, douleur, paresthésie et éruption au site d'application, intolérances à l'alcool, un risque accru de folliculite, d'acné et d'infection à herpès virus. Depuis la commercialisation : rosacée. Dans une étude en traitement d'entretien, les effets indésirables suivants ont été plus fréquemment rapportés : impétigo et infections au site d'application. Après la mise sur le marché : des cas de tumeurs malignes, incluant des lymphomes cutanés ou d'autres types de lymphomes, et des cancers cutanés, ont été rapportés chez des patients utilisant du tacrolimus pommade. **Surdosage*** : peu probable. En cas d'ingestion, une surveillance des signes vitaux et de l'état clinique serait appropriée. Lavage gastrique ou vomissements provoqués non recommandés. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES : Propriétés pharmacodynamiques*** : L'amélioration des lésions cutanées au cours du traitement par le tacrolimus pommade était associée à une réduction de l'expression des récepteurs Fc des cellules de Langerhans, et à une réduction de leur activité d'hyperstimulation des lymphocytes T. Le tacrolimus pommade ne modifie pas la synthèse du collagène chez l'homme. **Propriétés pharmacocinétiques*** : Les données cliniques ont montré qu'après application cutanée de tacrolimus, l'exposition systémique est faible et, lorsqu'elle est mesurable, transitoire. **Données de sécurité précliniques*** : Carcinogénicité : On ne sait pas si cet effet du tacrolimus est dû à une immunosuppression systémique ou à un effet local. Le risque pour l'homme ne peut pas être complètement exclu car le potentiel d'immunosuppression locale avec l'utilisation au long cours du tacrolimus pommade est inconnu. **DONNEES PHARMACEUTIQUES : Liste des excipients** : Vaseline blanche, paraffine liquide, carbonate de propylène, cire d'abeille blanche, paraffine solide. **Durée de conservation** : 3 ans. **Précautions particulières de conservation** : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. **Nature et contenu de l'emballage extérieur*** : tube de 30 g. **Précautions particulières d'élimination*** : pas d'exigences particulières. **Conditions de prescription et de délivrance : Liste I. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription réservée aux dermatologues et aux pédiatres. Protopic 0,03% Pommade** : AMM EU/1/02/201/001 (février 2002), révision (Avril 2009); CIP 359 221-9. Prix : 34,76€. Remboursé Séc.Soc. à 35%. Indication dans le traitement d'entretien non remboursée à la date du 01/09/2010 (demande d'admission à l'étude). Agréé Coll. **Protopic 0,1% Pommade** : AMM EU/1/02/201/003 (février 2002), révision (Avril 2009); CIP 359 223-1. Prix : 37,20 €. Remboursé Séc.Soc. à 35%. Indication dans le traitement d'entretien non remboursée à la date du 01/09/2010 (demande d'admission à l'étude). Agréé Coll. **La prescription de Protopic devra être effectuée sur une ordonnance d'exception et être conforme à la fiche d'information thérapeutique (article R 163-2, 2ème alinéa du CSS)**. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu>. Titulaire de l'AMM : Astellas Pharma Europe B.V., Elisabethhof 19, 2353 EW Leiderdorp, Pays-Bas. Représentant local : Astellas Pharma S.A.S – 114 rue Victor Hugo – F-92300 Levallois Perret – tél : 01.55.91.75.00. Fax : 01 55 91 75 69 MLA 14 (Septembre 2010)

[Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL. En application de la loi « Informatique et Libertés », vous disposez d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de notre laboratoire.]

* Pour une information complète, contacter le laboratoire Astellas Pharma S.A.S qui vous remettra sur simple demande le RCP.