

Article original

Étude rétrospective de l'efficacité du Protopic® (tacrolimus) dans le traitement de la langue géographique algique

Stéphanie Haddad^{1,*}, Franck Boralévi², Sylvain Catros¹, Jean-Christophe Fricain¹

¹ UFR Odontologie, CHU Bordeaux, service d'odontologie, Bordeaux, France

² Hôpital St-André, CHU Bordeaux, service de dermatologie, Bordeaux, France

(Reçu le 2 février 2014, accepté le 1 avril 2015)

Mots clés :
langue géographique /
tacrolimus

Résumé – Introduction : La langue géographique (LG) est le plus souvent asymptomatique. Quand elle est douloureuse, le traitement est mal codifié. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité du tacrolimus topique appliqué sur les LG algiques. **Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude de cohorte descriptive, rétrospective, menée dans le service d'odontologie du CHU de Bordeaux de janvier 2012 à novembre 2013. Les patients sont traités par tacrolimus 0,1 % en application locale 2 fois par jour pendant 1 mois. Le critère de jugement principal est une évaluation de la douleur avec une échelle numérique verbale (ENV) de 0 à 10 à J0 et à 1 mois. **Résultats :** Trente et un patients ont consulté pour une langue géographique (LG). Sur ces 31 patients, 17 avaient des brûlures de la langue. Sur ces 17, 12 avaient une douleur imputable à la LG. Sur ces 12, 10 ont été traités par tacrolimus. Lors de la consultation initiale, l'ENV était de 5,9 +/- 1,87. L'évaluation à un mois a montré une amélioration significative de l'ENV, 1,6 +/- 1,5 ($p < 0,001$). Aucun événement indésirable grave n'est rapporté, seule une douleur œsophagienne est mentionnée chez trois patients. **Conclusion :** L'utilisation du tacrolimus topique semble efficace et bien tolérée dans l'indication d'une LG algique. Cependant, un essai randomisé versus placebo serait nécessaire afin de pouvoir conclure avec certitude.

Key words:
geographic tongue /
Tacrolimus

Abstract – Introduction: Geographic tongue is usually an asymptomatic disorder. There is no symptomatic treatment evaluated with clinical trials. Our objective was to evaluate the efficiency of tacrolimus in painful Geographic Tongue (GT). **Methods:** A retrospective descriptive cohort study was performed in the Department of Odontology PQR at the CHU in Bordeaux from January 2012 to November 2013. Patients with painful GT were treated with 0.1% tacrolimus (Protopic) topically twice a day for one month. The primary endpoint was the evaluation of pain with a numerical pain scale (NPS) from 0 to 10 the first day and one month later. The secondary endpoints were the improvement of the quality of life and of eating. **Results:** Thirty-one patients with GT consulted during the period studied. Seventeen had a burned tongue sensation, five patients presented primitive glossodynia and twelve had painful GT. Ten patients were treated with tacrolimus topically. The average value of the NPS was 5,9 (+/- 1.87) at the first consultation. The GT lesions were present in all cases. Eating difficulties or a burned tongue sensation were described by patients. The evaluation one month after the prescription of Protopic showed a significant improvement of the NPS, with an average of 1,6 (+/-1.5) (t-test, $p < 0.001$). An improvement of the quality of life was noted for all patients. No serious adverse events were reported except esophagus pain for three patients. **Conclusions:** The utilization of topical tacrolimus seems to be efficient and well-tolerated in painful GT. However, randomized trials versus placebo are necessary to conclude with certitude.

Introduction

La langue géographique (LG) ou glossite exfoliatrice marginée est une affection rare, décrite pour la première fois en 1831 par Rayer (pytiriasis de la langue) [1]. La prévalence

de cette pathologie varie de 0,6 % à 6,8 % [1]. C'est une pathologie inflammatoire psoriasiforme généralement asymptomatique d'étiologie inconnue [2-3]. Elle se définit cliniquement par des lésions annulaires migratoires des faces dorsales et dorsolatérales de la langue.

* Correspondance : haddad.steph@orange.fr

Un traitement n'est justifié qu'en cas de douleur [1]. La douleur de la LG est à distinguer de la douleur liée à une glossodynie primaire : les douleurs d'une glossodynie primaire sont absentes la nuit et au cours des repas dans la forme la plus fréquente, ce qui n'est pas le cas pour la LG [1].

L'efficacité des corticoïdes locaux, des rétinoïdes locaux ou généraux, de la ciclosporine per os a été rapportée à partir de cas cliniques [1]. Plus récemment, deux cas de LG symptomatique traité par tacrolimus local ont été décrits [2-4], dont l'un chez un enfant de 6 ans [4].

L'objectif de cette étude rétrospective était d'évaluer l'efficacité du tacrolimus dans le traitement des langues géographiques algiques sur une série de dix patients.

Matériels et méthodes

Une étude de cohorte descriptive rétrospective a été menée dans le service d'odontologie du CHU de Bordeaux de janvier 2012 à novembre 2013.

L'analyse des dossiers médicaux de l'ensemble des patients de la consultation spécialisée de pathologies buccales nous a permis de recenser 31 patients présentant une LG et de relever les données nécessaires à l'étude : l'histoire de la maladie, l'évaluation de la douleur, la description des lésions et les photographies.

Les patients ayant une langue géographique douloureuse ont été traités par tacrolimus 0,1 % en pommade (Protopic®), en application locale deux fois par jour pendant un mois.

L'évaluation de la douleur a été effectuée subjectivement à l'aide d'une échelle numérique verbale (ENV) cotée de 0 à 10, à la première consultation et à un mois. Le critère de jugement principal était l'évolution de la douleur ressentie.

L'amélioration de la qualité de vie lors de l'alimentation et la disparition des lésions ont également été relevées de manière subjective. Il n'y a pas eu d'échelle spécifique pour les évaluer. Ces deux paramètres constituaient les critères de jugement secondaires.

Les résultats suivaient une loi normale et l'analyse statistique des résultats a été effectuée avec un test de Student.

Résultats

Sur la période étudiée et d'après l'histoire de la maladie, dix-sept patients avaient des brûlures de la langue, cinq patients présentaient une glossodynie primitive associée à une LG et douze avaient une douleur imputable à la LG. Sur ces douze patients, dix patients ont été traités par tacrolimus topique. Les deux autres patients n'ont pas souhaité de traitement.

Cette population de patients se composait de six femmes âgées de 8 à 78 ans et de quatre hommes âgés de 26 à 66 ans (Tab. I).

Tableau I. Tableau présentant les 10 patients avec leurs motifs de consultations et antécédents médicaux chirurgicaux.

Table I. Table of the 10 patients with reasons of consultations and medical-surgical histories.

N° cas	Âge (ans) et sexe (H/F)	Antécédents médicaux-chirurgicaux
1	78 F	Ostéoporose, hypercholestérolémie
2	26 H	
3	66 H	Valvulopathie mitrale Hypertension artérielle Ostéoporose Sarcoïdose
4	35 H	Allergies alimentaires
5	8 F	
6	37 H	
7	54 F	Reflux gastro-œsophagien
8	47 F	Thyroïdite de Hashimoto
9	73 F	Syndrome de Parkinson Allergie à l'iode
10	40 F	Asthme allergique

Une gêne alimentaire ou brûlure lors de l'alimentation étaient décrites par les patients lors de la consultation initiale.

L'inspection des langues montrait des lésions typiques de LG, associé à une langue scrotale dans trois cas (Fig. 1).

Le patient présentant comme antécédent une sarcoïdose ne présentait pas de localisations linguales de type nodule ou autre lésion.

L'évaluation de la douleur est présentée dans le tableau II. Lors de la consultation initiale, l'EN était de (moyenne +/- écart-type) 5,9 +/- 1,87. La valeur relevée la plus importante était une douleur évaluée à 8/10 et la plus faible à 3/10.

L'évaluation après la prescription de tacrolimus topique à un mois montrait une nette amélioration au niveau de l'ENV qui est passé à une moyenne de 1,6 +/- 1,5 (Fig. 2). La valeur relevée la plus importante était une douleur évaluée à 4/10 et la plus faible à 0/10. Dans 4 cas sur 10, une disparition complète de la douleur a été observée.

La différence des deux moyennes réalisée par un test de Student a montré une différence significative avec un $p < 0,001$.

Une diminution des lésions et une amélioration de la qualité de vie étaient notées chez l'ensemble des patients. En revanche, les lésions persistaient et la majorité des patients a continué à appliquer le tacrolimus.

Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté dans cette série, seule une douleur œsophagienne a été mentionnée chez trois patients.



Fig. 1. Photographies des langues des 10 patients lors de la consultation initiale.
Fig. 1. Tongue photography of the 10 patients during the first consultation.

Tableau II. Résultats de l'échelle numérique verbale (ENV) à la consultation initiale et à un mois avec moyenne et écart-type.

Table II. Verbal Numeric Scale (VNS) results and the first consultation and one month later with average and SD.

Cas	EN 1 ^{re} consultation	EN à 1 mois
1	8	4
2	7	3
3	3	0
4	8	2
5	7	2
6	3	0
7	5	2
8	5	3
9	5	0
10	7	0
Moyenne	5,8	1,6
Écart-type	1,87379591	1,50554531

Toutes les pathologies ou traitements pouvant interférer avec les douleurs linguales ont été contrôlés. Le patient qui présentait comme antécédent un asthme n'a pas présenté de crise et n'a donc pas eu recours à son traitement durant le mois de prise du tacrolimus.

Discussion

Le tacrolimus est un immunosuppresseur qui appartient à la famille des macrolides [5-7]. L'indication principale du tacrolimus est la prévention du rejet des allogreffes de rein, foie et cœur [6, 7]. En dehors de cette indication figurant dans son autorisation de mise sur le marché, le tacrolimus topique a démontré son efficacité dans le traitement de nombreuses maladies inflammatoires dermatologiques cutanées et muqueuses comme l'eczéma ou la dermatite atopique [6, 8].

Les autres traitements utilisés et proposés dans la littérature dans l'indication des langues géographiques algiques sont les corticoïdes locaux [9, 1], les rétinoïdes locaux [10, 1], les rétinoïdes par voie orale [11, 1] et la ciclosporine per os [12, 1]. Ces deux derniers traitements, bien qu'efficaces, sont disproportionnés en raison des effets indésirables potentiels.

Cette série montre un effet suspensif du tacrolimus sur la douleur de la langue géographique et semble efficace alors que les corticoïdes locaux n'apportent pas de bénéfices [1].

Les événements indésirables les plus fréquents liés au traitement du tacrolimus en application cutanée sont des réactions au site d'application (sensations de brûlure, prurit, érythème) des infections cutanées (varicelle, zona, herpès

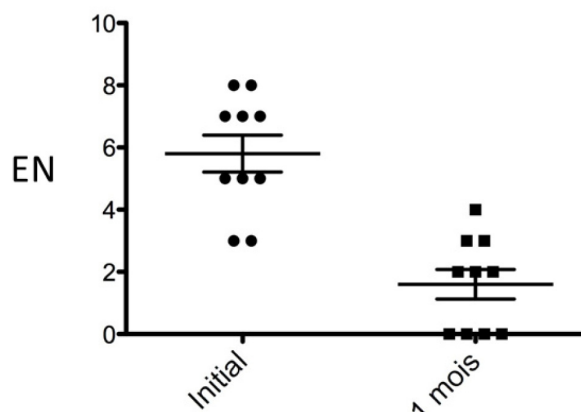


Fig. 2. Diagramme présentant l'évolution de l'ENV de la consultation initiale puis un mois après.

Fig. 2. Verbal Numeric Scale evolution chart between the first consultation and one month later.

virus simplex) et des syndromes grippaux [13]. Au niveau endobuccal, des douleurs sur le site d'application ont été rapportées dans le traitement du lichen plan buccal [14, 15]. Dans notre série, il n'y a pas eu de cas de brûlures ou douleurs buccales au niveau du site d'application. Seule a été rapportée une douleur œsophagienne chez trois patients. Le patient ayant comme antécédent un reflux gastro-œsophagien qui avait été traité et résolu ne fait pas partie de ces trois patients.

Afin de limiter la douleur œsophagienne, le risque d'ingestion et de faciliter la mise en place, la forme galénique du Protopic® devra être modifiée. L'utilisation de bains de bouche de tacrolimus avec des comprimés de Prograf® a été proposée dans le traitement du lichen plan et montrent une efficacité rapide et importante malgré la faible concentration utilisée par rapport à la celle de la pommade (0,005 mg/mL versus 0,3 à 1 mg/g) [16-18]. Les effets secondaires sont mineurs (picotements, irritations) et s'atténuent ou disparaissent habituellement en quelques jours [17]. Le tacrolimus est un médicament d'exception dont la prescription est normalement réservée aux pédiatres et aux dermatologues, ce qui limite son utilisation dans le traitement des pathologies orales [1].

Conclusion

Cette étude présente certains biais, notamment des biais de sélection. Il est difficile de conclure avec certitude malgré une différence de moyenne de l'ENV significative car il n'y a pas de groupe contrôle. Cette série de patients est faible et ne permet pas d'élargir les résultats à une population plus importante. Les facteurs confondants liés aux antécédents

médicaux des patients ont été pris en compte dans le diagnostic de langue géographique algique. Les reflux gastro-œsophagiens sont responsables de douleurs de l'oropharynx, le patient asthmatique n'avait pas de candidose cortico-induite et le patient présentant un syndrome parkinsonien n'était pas au stade de maladie déclarée, ce qui éliminait une glossodynie associée à sa maladie.

Cette étude non comparative constitue la plus grande série de cas publiée. Un essai clinique randomisé versus placebo serait nécessaire afin de pouvoir conclure avec certitude sur l'efficacité du tacrolimus dans le traitement des langues géographiques algiques.

Conflits d'intérêt : aucun

Références

1. Fricain J-C. Une lésion mystérieuse : La langue géographique 2012. *Info Dent* 2012;94:22-5.
2. Ishibashi M, Tojo G, Watanabe M, Tamabuchi T, Masu T, Aiba S. Geographic tongue treated with topical tacrolimus. *J Dermatol Case Rep* 2010;4(4):57-9.
3. Assimakopoulos D, Patrikakos G, Fotika C, Elisaf M. Benign migratory glossitis or geographic tongue: an enigmatic oral lesion. *Am J Med* 2002;113(9):751-5.
4. Purani JM, Purani HJ. Treatment of geographic tongue with topical tacrolimus. *BMJ Case Rep* 2014; doi:10.1136/bcr-2013-201268.
5. Hugues M-L, Debray D, Dorent D, Hiesse C, Samuel D. Tacrolimus (FK506). Le point sur. Dossier de CNHIM (centre national hospitalier d'information sur le médicament) Dossier 1996, XVII, 4. Service pharmacie groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière Paris.
6. Gupta AK, Adamiak A, Chow M. Tacrolimus: a review of its use for the management of dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16(2):100-14.
7. Resende JP, Chaves MD, Aarestrup FM, Aarestrup BV, Olate S, Netto HD. Oral lichen planus treated with tacrolimus 0.1%. *Int J Clin Exp Med* 2013;6(10):917-21.
8. Luger T, Paul C. Potential new indications of topical calcineurin inhibitors. *Dermatology* 2007;215:45-54.
9. Lazaro P. Current findings in geographic tongue. *Inf Dent* 1983;65(20):1759-67.
10. Helfam RJ. The treatment of geographic tongue with topical Retin-A solution. *Cutis* 1979;24(2):179-80.
11. Casper U, Seiffert K, Dippel E, Zouboulis CC. Exfoliatio areata linguae et mucosa oris: a mucous membrane manifestation of psoriasis pustulosa? *Hautarzt* 1998;49(11):850-4.
12. Abe M, Sogabe Y, Syuto T, Ishibuchi H, Yokoyama Y, Ishikawa O. Successful treatment with Cyclosporin administration for persistent benign migratory glossitis. *J Dermatol* 2007;34:340-3.
13. HAS 2008 Commission de la transparence. Avis 28 mai 2008. Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 25 avril 2003 (JO du 15 mai 2003) Protopic 0,03 %, pommade Tube de 30 g (CIP : 359 221-9) Protopic 0,1 %, pommade Tube de 30 g (CIP : 359 223-1). www.astellas.fr/media/cms_page_media/.../2008_05_28_protopic.pdf
14. Samyia M, Lin AN. Efficacy of topical calcineurin inhibitors in lichen planus. *J Cutan Med Surg* 2012;16(4):221-9.
15. Eckardt A, Volker B, Starke O, Kaever V, Kapp A. Topical Tacrolimus in erosive oral lichen planus: An effective treatment approach. *Oral Bioscience and Medicine* 2005;4:235-40.
16. Rouxel AM, Le Toux G, Misery L. Tacrolimus en bains de bouche dans le traitement de seconde intention du lichen plan buccal érosif. *Ann Dermatol Venereol* 2010;137(10):648-9.
17. Baubion E, Doutre MS, Beylot-Barry M. Lichen plan buccal et tacrolimus en bains de bouche. *Ann Dermatol Venereol* 2009; 136(3):276-8.
18. Olivier V, Lacour JP, Mousnier A, Garraffo R, Monteil RA, Ortonne JP. Treatment of chronic erosive oral lichen planus with low concentrations of topical tacrolimus: an open prospective study. *Arch Dermatol* 2002;138:1335-8.