

# Le suivi des traitements immunosuppresseurs : l'essentiel pour le médecin généraliste

*Monitoring immunosuppressive therapy : essentials for the general practitioner*

**Vandergheynst F.**

Service de Médecine interne, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

## RESUME

Les maladies auto-immunes systémiques ou d'organe présentent -considérées individuellement- une prévalence basse à très basse, mais leur multiplicité fait que le généraliste y est confronté de façon non exceptionnelle. A ces indications des immunosuppresseurs s'ajoute la prévention du rejet d'organes solides transplantés. La connaissance de la prise en charge des effets secondaires principaux de ces traitements représente donc une compétence qui sera nécessaire au médecin généraliste pour un suivi en binôme avec le spécialiste. Dans cette revue, nous aborderons dans un premier temps le large éventail des effets secondaires des corticostéroïdes sans entrer dans les détails de leurs indications et schémas posologiques. Ensuite, nous passerons en revue les traitements immunosuppresseurs conventionnels, c'est-à-dire le méthotrexate, l'azathioprine, le mycophénolate mofetil et les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus). Les notions de base sur leur mécanisme d'action et leur pharmacologie seront exposées sous l'angle de leurs implications pratiques, en particulier du risque d'interactions. Le sujet en pleine expansion des immunosuppresseurs de type biothérapie (anticorps monoclonaux) ne sera pas abordé.

Rev Med Brux 2019 ; 40 : 258-64

## ABSTRACT

The systemic or organ autoimmune diseases present -considered individually- a low to very low prevalence, but their multiplicity makes the general practitioner face it in a non-exceptional way. To these indications of immunosuppressants is added the prevention of rejection of transplanted solid organs. Knowledge of the management of the main side effects of these treatments is therefore a skill that will be necessary for the general practitioner to monitor in pairs with the specialist. In this review, we will first address the wide range of side effects of corticosteroids without going into details of their indications and dosing regimens. Next, we will review conventional immunosuppressive therapies, that is, methotrexate, azathioprine, mycophenolate mofetil, and calcineurin inhibitors (cyclosporin and tacrolimus). The basic concepts of their mechanism of action and their pharmacology will be presented in terms of their practical implications, in particular the risk of interactions. The rapidly expanding subject of biotherapy-type immunosuppressive drugs (monoclonal antibodies) will not be addressed.

Rev Med Brux 2019 ; 40 : 258-64

Key words : immunosuppressor, methotrexate, corticosteroids, calcineurin inhibitor

## INTRODUCTION

Les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs sont largement utilisés dans les maladies auto-immunes systémiques ou d'organe, les arthropathies inflammatoires chroniques ainsi qu'en prévention du rejet d'une greffe d'organe solide. Les corticostéroïdes ont par ailleurs un panel d'indications encore bien plus large car ils peuvent être utilisés de façon limitée dans le temps (par exemple, dans le traitement de certaines

exacerbations aiguës de BPCO ou dans des sinusites compliquées). Dans ce type d'utilisation, la plupart des multiples effets secondaires repris ci-dessous n'aura pas l'occasion de survenir. Outre les corticostéroïdes, seront envisagés dans cet article les immunosuppresseurs conventionnels c'est-à-dire autres que les biothérapies. Le vaste sujet des indications et de la surveillance des patients sous biothérapies immunosuppressives ne sera pas abordé dans ce texte car leur prescription -toujours assujettie à une demande

de remboursement conditionnel introduite par un médecin spécialiste- les place dans l'arsenal thérapeutique des maladies auto-immunes et la compréhension de la toxicité propre à chaque traitement ciblé dépasse largement le cadre de la médecine générale. Le sujet des complications et de la surveillance des patients sous immunosuppresseurs a récemment fait l'objet d'un article de revue<sup>1</sup>.

## LES CORTICOSTEROIDES (CS)

Nous n'envisagerons ici que la surveillance des traitements prolongés par voie orale, par opposition au traitement par voie intraveineuse, en particulier les bolus de méthylprednisolone, utilisés pour une action rapide dans les formes sévères de maladies systémiques auto-immunes (MISIM) ou encore dans les poussées de sclérose en plaque. Ces bolus intraveineux -à des doses variant entre 500 à 1.000 mg par jour- impliquent comme mode d'action des effets dit extragénomiques et donc plus rapides, par opposition aux effets génomiques. Ces effets impliquent qu'après la traversée de la membrane cellulaire, le CS se fixe sur un récepteur cytoplasmique ; le complexe ainsi formé se fixe au niveau de l'ADN sur des " *glucocorticoids responsive elements* " pour interférer avec la transcription de protéines régulatrices de l'inflammation et ainsi augmenter la synthèse de protéines anti-inflammatoires comme l'interleukine (IL)-10 (transactivation) et diminuer la synthèse de protéines pro-inflammatoires comme l'IL-1, l'IL-6, le TNF $\alpha$  ... (transrépression). Une notion essentielle est que les recommandations dans la littérature sont toujours exprimées en dose de prednisone (PDN) qui n'existe pas en Belgique sous forme commerciale. L'immense majorité des prescriptions concerne donc la méthylprednisolone (Medrol® – méthylPDN), l'activité anti-inflammatoire d'1 mg de PDN étant équivalente à celle de 0,8 mg de méthylPDN.

### Les principaux effets secondaires, leur surveillance et leur prévention

Les CS représentent la pierre angulaire du traitement de nombreuses maladies en particulier des maladies inflammatoires systémiques auto-immunes (MISIM) depuis leur introduction il y a 65 ans. L'utilisation prolongée des CS est associée à une morbidité non négligeable, dont les éléments ont été récemment énumérés de façon exhaustive dans le *glucocorticoid toxicity index* (GTI), reprenant 31 effets secondaires au sein de 9 domaines<sup>2</sup>. Cet index a été récemment développé par 19 experts internationaux dans l'optique d'évaluer de manière quantitative, uniformisée et reproductible la toxicité des CS dans le cadre d'études cliniques visant à évaluer l'effet cortico-épargnant de certains traitements immunosuppresseurs innovants. Le concept d'épargne cortisonique fait référence à la propriété de certains immunosuppresseurs (notamment des inhibiteurs de la synthèse de bases constituant l'ADN – cf. ci-dessous) de permettre une diminution des doses de CS nécessaires à obtenir une rémission d'une MISIM. Ce

score n'a pas pour vocation d'être appliqué à la pratique clinique quotidienne mais peut servir de liste d'items exhaustive.

La plupart sinon la totalité de ces items dépend de la dose cumulée de CS, qui elle-même résulte de la dose quotidienne et de la durée d'exposition. Parmi ces 9 domaines, 5 font directement l'objet d'une évaluation chiffrée : l'indice de masse corporelle, la pression artérielle, le métabolisme (ou tolérance) glucidique, la densité osseuse (évaluée par DEXA – absorptiométrie à rayons X en double énergie) et les lipides. Quatre autres ne s'expriment pas en valeurs chiffrées dans la pratique clinique (mais bien dans le GTI) : les effets secondaires neurologiques, les infections, la myopathie cortisonique et les effets secondaires cutanés. Ces 2 dernières toxicités sont plus marquées et moins réversibles chez les patients âgés. La mesure commune à la prévention et la résolution de ces effets secondaires est de veiller à limiter autant que possible la dose cumulée. En particulier, l'ostéoporose cortisonique (ou cortico-induite) peut être prévenue par une intervention pharmacologique et dès lors sera développée plus largement ci-dessous. La prévention de certaines complications infectieuses par des traitements prophylactiques et des vaccins fait l'objet d'un autre article dans cette édition de la revue.

### L'hypertension artérielle

Une hypertension artérielle (HTA) survient chez environ 20 % des patients précédemment normotendus. Son incidence est dose-dépendante. Les mécanismes consistent non seulement en une activation du récepteur aux minéralocorticoïdes, entraînant une rétention hydro-sodée et une hypokaliémie, mais également en une augmentation de la résistance vasculaire périphérique par des mécanismes indirects. Le traitement de cette hypertension -et sa prévention chez des patients soumis à des doses élevées- impliquera donc toujours un régime pauvre en sel, l'adhérence au régime désodé strict habituellement recommandé nous paraissant problématique. Le traitement médicamenteux le plus cohérent avec la physiopathologie serait la spironolactone qui est toutefois un antihypertenseur relativement peu efficace en monothérapie et qui n'agira pas sur l'augmentation de la résistance vasculaire. L'antagonisme de l'angiotensine II (par IEC [inhibiteur de l'enzyme de conversion] ou sartan) est le choix le plus logique d'un antihypertenseur de première ligne car elle contrecarre l'hypokaliémie.

### Le diabète cortico-induit

Il peut s'agir d'un diabète *de novo* ou de l'aggravation d'un diabète ou " pré-diabète " sous-jacent. Ceci résulte de l'insulino-résistance induite par les CS aux niveaux hépatique et musculaire qui, comme dans le diabète de type 2, nécessitera une compensation par une augmentation de l'insulino-sécrétion pour éviter la survenue de l'hyperglycémie. Cette capacité compensatrice dépendra notamment de l'âge

et bien entendu d'éventuels déficits sous-jacents de la sécrétion d'insuline et de la sensibilité à l'insuline. Parfois, l'épuisement des îlots de Langerhans résultera en une persistance du diabète à l'arrêt de la corticothérapie. Un régime pauvre en hydrates de carbone est la pierre angulaire de la prévention et du traitement, le traitement médicamenteux étant semblable à celui du diabète de type 2. Un choix thérapeutique particulier consiste parfois en une administration matinale d'insuline basale au cours d'un schéma basal-bolus (basal-prandial) dès lors que le pic de glycémie survient généralement dans l'après-midi. En effet, certains patients avec diabète cortico-induit ont une glycémie à jeûn normale ou peu élevée, en discordance avec les glycémies post-prandiales, essentiellement parce que la concentration résiduelle du CS ingéré environ 24 heures auparavant est faible.

### L'hyperlipidémie

La relation la mieux établie concerne l'hypertriglycéridémie, qui peut participer à l'augmentation du risque cardio-vasculaire. Même si l'association à une hypercholestérolémie est classiquement admise, une étude rétrospective américaine portant sur plus de 15.000 patients<sup>3</sup> l'a remise en question avec en particulier et étonnamment, un profil lipidique favorable chez les sujets de plus de 60 ans, notamment un HDL-cholestérol plus élevé. Malgré ces résultats contradictoires, une surveillance régulière du lipidogramme est justifiée compte tenu du profil cardiovasculaire globalement défavorable associé à la prise de CS.

### L'ostéoporose cortisonique

L'effet de la corticothérapie sur le métabolisme osseux consiste essentiellement en une inhibition de l'activité ostéoblastique et une augmentation de l'activité ostéoclastique. Au-delà de cette balance négative sur le turnover osseux, on observe un effet négatif sur le pool calcique avec inhibition de l'absorption digestive et augmentation de la calciurie. Un impact significatif sur le métabolisme osseux semble surtout de mise pour des doses supérieures ou égales à 7,5 mg de prednisone/jour (équivalent à méthylPND 6 mg/jour) pendant une durée effective ou présumée d'au moins 3 mois. Cette dose cumulée de 500 mg de méthylPND ou plus sur 3 mois doit faire discuter un traitement par biphosphonates en association avec la supplémentation en calcium (au moins 1 g/j) et en vitamine D (800 U/j). Il existe différentes préparations commerciales associant ces doses de suppléments vitamino-calciques.

Les indications de traitement agissant sur le métabolisme osseux ont fait l'objet de plusieurs recommandations ces dernières années<sup>4</sup>. Les plus récentes, datant de 2017, sont les " *American College of Rheumatology Guidelines* " (ACR)<sup>5</sup> et celles du United Kingdom (UK) " *National Osteoporosis Guideline Group* "(NOGG)<sup>6</sup>. En termes de points communs, on retiendra une évaluation utilisant le score FRAX (la

version britannique utilisant un score FRAX ajusté pour le UK et la dose de prednisone) et un traitement basé en première intention sur les biphosphonates par voie orale. Ceux qui ont démontré une diminution du risque fracturaire sont l'alendronate à 70 mg/semaine, le risedronate à 35 mg/semaine et l'ibandronate à 150 mg/semaine. Outre les situations évidentes d'ostéoporose avérée (T-score < -2,5) fracturaire ou non, les recommandations américaines (ACR) suggèrent de traiter également les patients avec un risque fracturaire à 10 ans selon FRAX supérieur à 10 %. Selon les recommandations britanniques (NOOG), les critères de traitement sont les suivants : âge supérieur à 70 ans, antécédent de fracture de fragilité, dose journalière d'équivalent-prednisone > 7,5 mg ou risque de fracture supérieure à un certain seuil, variable selon le pays. En termes de traitement de deuxième ligne, les 2 groupes recommandent les biphosphonates intraveineux (comme l'acide zolédronique, 5 mg/an) ou le teriparatide (PTH [parathormone] recombinante). Cette dernière molécule a l'avantage d'un rationnel physiopathologique (en augmentant la formation osseuse qui est inhibée par les CS) et également de résultats convaincants d'études randomisées démontrant une supériorité par rapport à l'alendronate<sup>7</sup>. En Belgique, le remboursement du teriparatide ne peut être accordé que sur base de la demande d'un médecin spécialiste après un traitement par 1 an de biphosphonate s'étant avéré insuffisant à restaurer un T-score > -2,5 et une fracture vertébrale avec diminution de la hauteur d'un corps vertébral d'au moins 25 % et/ou 4 mm. L'intolérance digestive (nausées, vomissements) est fréquemment un facteur limitant de la poursuite du traitement.

### La myopathie cortisonique

Elle résulte essentiellement d'une augmentation du catabolisme musculaire et dans une moindre mesure d'une diminution de synthèse de protéines musculaires. Elle est généralement indolore en dehors d'exceptionnelles myopathies aiguës en début de traitement avec des fortes doses ou de crampes, moins rares. Sa présentation habituelle consiste en une atrophie et une faiblesse musculaire indolores, proximales, en particulier des quadriceps. Cette dernière peut s'objectiver par une incapacité à se relever sans prendre appui avec les mains (signe du tabouret). Pour la prévenir ou la faire régresser une fois installée, il faut préconiser un exercice musculaire idéalement supervisé (kinésithérapie de renforcement proximal) et surtout s'efforcer de diminuer la dose, notamment en ayant recours à un épargnant cortisonique. Une difficulté particulière réside, au cours des myopathies inflammatoires, en un diagnostic différentiel entre un contrôle insuffisant de cette myopathie et une toxicité musculaire des CS. Il peut être établi sur base du dosage des créatines phosphokinases (CPK, normales en cas de toxicité des CS) et de l'IRM musculaire. Le risque est plus marqué pour les corticoïdes fluorés comme la dexaméthasone, utilisée par exemple dans le traitement du myélome. Pour être complet en termes de complications de l'appareil locomoteur, il faut

mentionner le risque de ruptures tendineuses, en particulier achilléennes, notamment en cas de traitement prolongé et d'association aux quinolones.

### Les ulcères et autres effets secondaires digestifs

L'induction d'ulcères gastroduodénaux est un effet secondaire largement surestimé, ne justifiant pas la prescription systématique, pourtant très répandue, d'un traitement par inhibiteur de la pompe à protons (IPP). Une méta-analyse datant de 1994 et portant sur 6.602 patients n'a pas retrouvé d'association significative entre la corticothérapie et la survenue d'ulcères ou leur risque de complication hémorragique<sup>8</sup>. En revanche, l'association de corticoïdes et d'AINS justifie un traitement préventif par IPP, tout en sachant qu'il faut avant tout veiller à éviter cette association. Le cas particulier des patients avec antécédent d'ulcère hémorragique (traités endoscopiquement) a fait l'objet d'une étude récente qui a conclu que le risque d'un nouvel ulcère hémorragique était significatif, mais uniquement pour des patients traités par des doses de prednisone supérieures à 20 mg/jour (odds ratio de 10,6). Ces patients particuliers requièrent donc une prophylaxie<sup>9</sup>. Les autres complications digestives consistent en pancréatites et diverticulites avec majoration du risque de perforation, dont la présentation peut être trompeuse par diminution de la réaction inflammatoire.

### LES PRINCIPAUX IMMUNOSUPPESSEURS

Nous n'aborderons ici que les immunosuppresseurs " traditionnels " à savoir les anti-métabolites et les inhibiteurs de la calcineurine. Ces immunosuppresseurs ciblent essentiellement les lymphocytes, exclusivement les lymphocytes T en ce qui concerne les inhibiteurs de la calcineurine. Les lymphocytes -acteurs-clé de l'immunité adaptative- ont un rôle essentiel dans la physiopathologie des maladies auto-immunes systémiques ou d'organe. Cette section sera structurée comme suit pour chaque molécule : principales indications (reconnues dans la notice d'une part et autres indications admises d'autre part), pharmacologie (orientée sur des aspects impactant la pratique clinique) et principaux effets secondaires.

#### Les anti-métabolites / Inhibiteurs de synthèse des bases

##### Le méthotrexate (MTX)

Il s'agira du paragraphe le plus détaillé dans la mesure où il représente notamment la pierre angulaire du traitement d'une maladie auto-immune " prototypique " et fréquente (environ 80.000 patients en Belgique), la polyarthrite rhumatoïde. L'avènement des biothérapies (une dizaine de médicaments, essentiellement des anticorps monoclonaux mais également depuis peu des inhibiteurs des Janus kinases) n'a que peu diminué le recours au MTX, qui est d'ailleurs couramment associé à d'autres DMARDs (*disease-modifying anti-rheumatic drugs*), soit des biothérapies,

soit des " *synthetic (or non-biologic) DMARDs* " (hydroxychloroquine, salazopyrine, leflunomide).

Le psoriasis représente une autre indication pour laquelle l'avènement d'anticorps monoclonaux a, contrairement à la PR, contribué à diminuer la place du MTX. D'autres indications plus marginales et moins " *evidence-based* " - hors notice et enregistrement - sont de façon non exhaustive : les formes périphériques de spondylarthrite ankylosante (SPA), la sarcoïdose, les vascularites à ANCA, les myopathies inflammatoires, la maladie de Still de l'adulte et l'artérite à cellules géantes (Horton). Dans ces indications, le MTX est quasi-systématiquement associé aux CS (à l'exception de la SPA). Cet éventail d'indications fait dire à certains que le MTX est " le couteau suisse " du rhumatologue.

##### Mode d'action et pharmacologie

L'inhibition de l'enzyme dihydrofolate réductase pour laquelle le MTX entre en compétition avec l'acide folique, résulte en une inhibition de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques. Cette action sur la division des lymphocytes explique que son effet est retardé (au moins 4 semaines) et que jusqu'à 6 mois sont nécessaires pour obtenir un *steady-state*. Cette action différée justifie dans la PR d'associer un CS en début de traitement. Ce mode d'action explique la recommandation d'associer la prise hebdomadaire de MTX à une supplémentation hebdomadaire par 4 à 8 mg d'acide folique, qui sera prise 48 heures (au minimum 24 heures) après celle de MTX. Ceci explique également la contre-indication absolue d'associer MTX et cotrimoxazole à doses thérapeutiques (Bactrim® ou Eusaprim® forte 800 mg/160 mg, 2 comprimés à 800/160 mg/jour), alors qu'à doses prophylactiques de la pneumocystose (1 comprimé à 800/160 mg 1 jour sur 2) cette contre-indication n'est que relative - non consensuelle. Un surdosage sera dès lors traité par des suppléments d'acide folique ou folinique, ce dernier étant souvent prescrit à titre prophylactique dans les indications oncologiques ou obstétricales (cf. ci-dessous) du MTX (doses parentérales beaucoup plus élevées). Le MTX se lie à l'albumine, ce qui peut résulter en un surdosage de fraction libre en cas d'hypoalbuminémie, tel que rencontré dans les états inflammatoires, ce qui est toutefois assez peu relevant en dehors de situations particulières (exemple maladie de Still de l'adulte). L'élimination étant rénale, un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 ml/minute impose une diminution des doses et un DFG inférieur à 30 ml/minute un arrêt ou une non-instauraton du traitement.

L'absorption par voie orale est vraisemblablement limitée à 15 mg/semaine, ce qui motive de plus en plus à envisager la voie sous-cutanée pour les doses hebdomadaires supérieures à 15 mg, permettant d'augmenter les doses jusque 25 mg/semaine avec une efficacité et une tolérance améliorées. La notice de cette forme sous-cutanée (Metoject®) fait aussi état d'autres indications : arthrites inflammatoires juvéniles et formes mineures à modérées de Maladie de Crohn



(en pratique, cette dernière indication est très peu utilisée). Enfin, il faut souligner une contre-indication absolue dans la grossesse vu l'effet tératogène. En revanche, le MTX est parfois utilisé dans la prise en charge des tumeurs trophoblastiques gestationnelles (môles hydatiformes). Outre l'arrêt évident chez la femme au moins 3 mois avant une grossesse, le délai d'arrêt chez l'homme en préconceptionnel est débattu et ne devrait sans doute pas excéder un mois.

### Effets secondaires

Les plus fréquents sont d'ordre digestifs, essentiellement des nausées suivant la prise et moins souvent une stomatite ou des diarrhées. Ces effets régressent à la diminution de la posologie.

La toxicité hématologique est très rare aux doses utilisées en immunosuppression, moyennant la prise d'acide folique et une adaptation de la dose chez les patients âgés. Comme mentionné ci-dessus, on peut exploiter l'effet " antidote " de l'acide folique ou folinique pour la traiter le cas échéant. Néanmoins, il est recommandé de suivre l'hémogramme toutes les 2 semaines en début de traitement puis tous les 2 à 3 mois. La toxicité hépatique également rare justifie d'éviter le traitement chez le patient atteint d'hépatopathie chronique, en particulier fibrosante et notamment éthylique. La consommation éthylique est fortement déconseillée en cas de prise de MTX. Une surveillance des enzymes hépatiques sera réalisée en même temps que les hémogrammes mentionnés ci-dessus, même si des données récentes suggèrent qu'un suivi plus individualisé serait envisageable sous forme d'un suivi plus espacé chez des patients avec bilan hépatique normal lors de l'initiation du traitement<sup>10</sup>. La recommandation " historique " de réaliser une biopsie hépatique systématique suite à une certaine dose cumulée n'est plus de mise. L'intérêt et les modalités de dépistage non invasif de la fibrose hépatique ne font pas l'objet d'un consensus. La mise en évidence d'une altération des tests hépatiques attribuable au MTX doit entraîner une diminution de la dose, une augmentation de la dose d'acide folique voire un arrêt définitif du MTX selon la persistance et la sévérité des altérations biologiques, sachant qu'il y a toujours une alternative thérapeutique dans les indications d'immunosuppression. Différentes combinaisons peuvent augmenter le risque d'hépatotoxicité dans le traitement de la PR : leflunomide, tocilizumab voire moins fréquemment anti-TNF. La toxicité pulmonaire est rare mais souvent sévère sous forme d'une pneumopathie d'hypersensibilité d'allure interstitielle, hypoxémiant et parfois fébrile. Elle impose l'arrêt du MTX et souvent le recours aux CS. Elle ne doit pas être confondue avec une infection opportuniste de présentation semblable, en particulier l'infection à *Pneumocystis jirovecii*. Le diagnostic différentiel justifie la réalisation d'un lavage broncho-alvéolaire. Vu les thérapies immunosuppressives alternatives dans chaque indication, le MTX ne doit pas être réintroduit. Le diagnostic différentiel est généralement aisé avec une atteinte pulmonaire intrinsèque à la PR, consistant le

plus souvent en une fibrose ou un épanchement pleural. Dans le cas particulier de la sarcoïdose, l'habituelle atteinte médiastino-pulmonaire ne représente pas une contre-indication si elle n'est pas trop sévère.

### Les inhibiteurs des bases puriques

Regroupant essentiellement l'azathioprine (AZA) et le mycophenolate mofetil (MMF), ces immunosuppresseurs sont indiqués à la fois dans certaines maladies auto-immunes et en prévention du rejet de greffe d'organe solide.

### L'azathioprine (AZA)

#### Mode d'action et pharmacologie

L'AZA est une pro-drogue, métabolisée en 6-mercaptopurine (commercialisée sous le nom de Purinethol®) qui est un analogue de l'hypoxanthine. Ceci rend compte de l'interaction redoutable avec les inhibiteurs de la xanthine oxydase (febuxostat, allopurinol), entraînant un risque majeur de leucopénie et justifiant soit une diminution de la dose d'AZA avec contrôles d'hémogramme rapprochés, soit de préférence un remplacement de l'AZA. La mercaptopurine est incorporée dans les acides nucléiques génomiques, ce qui lui confère un potentiel carcinogène. Les rares réactions idiosyncrasiques à l'AZA (leucopénie, rash, hépatite...) justifient le remplacement de l'AZA par le Purinethol® ou un changement de classe. La thiopurine methyl-transférase (TPMT) est une enzyme intervenant dans la dégradation de l'AZA en métabolites inactifs. Environ 10 % de la population caucasienne est hétérozygote et environ 1 % est homozygote pour un polymorphisme du gène de cette enzyme qui majore le risque de leucopénie en cas de prise d'AZA. Le séquençage du gène, réalisé de façon plus ou moins systématique selon les praticiens, relève du médecin spécialiste. Le généraliste a par contre toute sa place dans le suivi de l'hémogramme qui est réalisé une semaine après l'instauration du traitement puis toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois de traitement, puis une fois par mois ou par 2 mois. La survenue d'une aplasie isolée de la lignée rouge est exceptionnelle.

#### Indications

Sa prescription en transplantation tend à diminuer au profit du MMF. Les indications en maladies auto-immunes sont nombreuses et comportent notamment : le lupus (en traitement de maintenance de la néphropathie lupique), les vascularites à ANCA (en maintenance de la rémission), la maladie de Crohn où elle peut ou non être associée aux anti-TNF, la myasthénie...

#### Effets secondaires

L'effet secondaire le plus fréquent (10 %) est représenté, à l'instar du MMF, par des nausées,

rarement à l'origine d'un arrêt. Néanmoins, de rares patients présentent une intolérance digestive majeure avec vomissements quotidiens devant faire arrêter le traitement. Outre les complications hématologiques discutées ci-dessus, le suivi biologique comportera aussi un dosage des enzymes hépatiques pour dépister la toxicité hépatique qui est rare. Réversible dans la majorité des cas, elle peut beaucoup plus rarement prendre la forme d'une hyperplasie nodulaire régénérative ou d'une maladie véno-occlusive conduisant à une hypertension portale chronique. La survenue de pancréatites est exceptionnelle. En relation avec l'intégration au génome mentionnée ci-dessus, le risque oncogénique est faible mais réel, surtout après 10 ans de traitement. Outre la survenue de lymphomes, il existe un risque de cancers cutanés " non-mélanomes " (basocellulaires, spinocellulaires) qui doit faire limiter l'exposition solaire au minimum chez des patients exposés à une longue durée de traitement / dose cumulée importante.

### Le mycophénolate mofetil (MMF)

#### Mode d'action et pharmacologie

Le MMF est une pro-drogue, transformée en acide mycophénolique (MPA) qui inhibe l'inosine monophosphate déhydrogénase, enzyme-clé de la synthèse des purines, résultant en une inhibition de la prolifération lymphocytaire. La forme galénique moins souvent utilisée le mycophénolate sodique à enrobage entérique (Myfortic®) présente une vitesse d'absorption et donc un pic de concentration moindre, expliquant une tolérance digestive souvent meilleure. L'absorption est également diminuée en cas de prise d'IPP ou d'ingestion lors des repas. Le monitoring des taux sanguins (" *therapeutic drug monitoring* ") est complexe et n'est " *evidence-based* " qu'en transplantation, pas en immunosuppression. Il faut noter que la notice ne stipule qu'une seule indication : prophylaxie du rejet aigu de greffe chez les patients recevant une allogreffe d'organe solide. En immunosuppression, beaucoup d'indications de l'AZA sont partagées par le MMF, qui a dans certaines d'entre-elles démontré une supériorité comme dans le traitement de maintenance de la néphropathie lupique. Dans cette indication de néphropathie lupique, le MMF a tendance à supplanter le cyclophosphamide vu son efficacité équivalente et son absence d'impact sur la fertilité.

#### Effets secondaires

Les principaux consistent en une intolérance digestive, sous forme de nausées et surtout de diarrhées, plus fréquentes qu'avec l'AZA et imposant l'arrêt du traitement chez jusqu'à 20 % des patients transplantés rénaux. La leucopénie est moins fréquente qu'avec l'AZA. On peut observer une anémie parfois isolée.

En termes d'infections opportunistes, il existe un risque particulier d'infection à cytomégalovirus, notamment en cas d'association aux inhibiteurs de

calcineurine. Le risque oncogénique associé à l'AZA est moindre avec le MMF auquel certaines propriétés antiprolifératives sont attribuées. Contrairement à l'AZA, le MMF est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

### Les inhibiteurs de la calcineurine

Vu les similitudes entre la ciclosporine (CYC) et le tacrolimus (TAC – FK506), ces 2 molécules seront abordées de concert.

#### Mode d'action / pharmacologie

Ces 2 molécules se lient à un récepteur cytoplasmique, le complexe ainsi formé va entraîner une inhibition de la synthèse d'IL-2, nécessaire à l'activation des lymphocytes T. Les dosages plasmatiques de ces molécules est recommandé compte tenu des variabilités interindividuelles de leur pharmacocinétique, de leur index thérapeutique étroit et des interactions. La ciclosporine étant un substrat du cytochrome P3A4, sa concentration est augmentée, entre autres par la prise d'azolés (antifongiques), de plusieurs antirétroviraux, de clarithromycine et de l'amiodarone. L'amiodarone et certains antirétroviraux augmentent aussi les taux de ciclosporine de par une interaction avec la glycoprotéine p, au même titre que le vérapamil et le diltiazem. Ceci justifie un recours systématique aux dosages sériques / monitoring thérapeutique, les valeurs-cibles étant surtout établies en transplantation. Ces difficultés d'utilisation font qu'elles ne constituent virtuellement jamais un premier choix en immunosuppression. Par contre, le tacrolimus est devenu un traitement de choix en prévention du rejet de greffe d'organe solide, supplantant dans la plupart des cas la ciclosporine. Le tacrolimus est dans ces indications généralement associé au mycophénolate. La forme à libération prolongée (Advagraft®) est de plus en plus la forme galénique préférée. Le profil d'effets secondaires est forcément similaire entre les 2 molécules avec des différences en termes d'intensité (tableau). L'hypertrichose, en particulier en association avec les CS et l'hypertrophie gingivale sont spécifiques à la ciclosporine. L'effet secondaire le plus problématique est l'insuffisance rénale qui peut survenir de manière précoce ou le plus souvent après une durée prolongée d'utilisation : après 36 mois de traitement par la ciclosporine, en dehors des indications néphrologiques, plus de 15 % des malades vont développer une insuffisance rénale sévère. Le mécanisme principal est l'induction d'une vasoconstriction rénale.

### CONCLUSION

Le suivi du patient sous traitement par CS et immunosuppresseurs conventionnels et la prévention et la gestion de leurs effets secondaires représente un domaine très vaste, en particulier l'éventail d'effets secondaires des CS. La participation du médecin généraliste est primordiale et complémentaire à celle

**Tableau :** Comparaison de l'intensité des effets secondaires de la ciclosporine et du tacrolimus.

	Ciclosporine	Tacrolimus
Toxicité rénale	+++	+++
Hypertension	+++	++
Diabète	++	+++
Toxicité neurologique	+	+++
Intolérance gastro-intestinale	+	++
Hyperlipidémie	+++	+
Infections	++	++
Cancers	++	++
Hypertrophie gingivale	+++	-
Hypertrichose	++	-

du spécialiste. La plupart des maladies concernées par ces traitements sont peu à très peu fréquentes individuellement, mais leur multiplicité fait de la connaissance des notions essentielles sur le traitement immunosuppresseur une compétence nécessaire au médecin généraliste.

Conflits d'intérêt : Le Dr F. Vanderghenst est conférencier pour la firme Pfizer.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Ponticelli C, Glassock RJ. Prevention of complications from use of conventional immunosuppressants: a critical review. *J Nephrol*. 2019. doi: 10.1007/s40620-019-00602-5.
2. Miloslavsky EM, Naden RP, Bijlsma JW, Brogan PA, Brown ES, Brunetta P *et al*. Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multicriteria decision analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):543-6.

3. Choi HK, Seeger JD. Lipid profiles among US elderly with untreated rheumatoid arthritis—the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Rheumatol*. 2005;32(12):2311-6.
4. Adami G, Saag K. Glucocorticoid-induced osteoporosis : 2019 concise clinical review. *Osteoporosis International* 2019. doi: 10.1097/BOR.0000000000000608.
5. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE *et al*. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(8):1095-110.
6. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N *et al*. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2017;12(1):43.
7. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marín F, Donley DW, Taylor KA *et al*. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2028-39.
8. Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events. *J Chronic Dis*. 1994;236:619-32.
9. Kondo Y, Hatta W, Koike T, Takahashi Y, Saito M, Kanno T *et al*. Dig Dis Sci. The Use of Higher Dose Steroids Increases the Risk of Rebleeding After Endoscopic Hemostasis for Peptic Ulcer Bleeding. *Dig Dis Sci*. 2018;63(11):3033-40.
10. Karlsson Sundbaum J, Eriksson N, Hallberg P, Lehto N, Wadelius M, Baecklund E. Methotrexate treatment in rheumatoid arthritis and elevated liver enzymes: A long-term follow-up of predictors, surveillance, and outcome in clinical practice. *Int J Rheum Dis*. 2019. doi: 10.1111/1756-185X.13576.

### Correspondance :

F. VANDERGHEYNST  
 Hôpital Erasme  
 Service de Médecine interne  
 Route de Lennik, 808  
 1070 Bruxelles  
 E-mail : frederic.vanderghenst @erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 31 mai 2019 ; accepté dans sa version définitive le 27 juin 2019.