



**L**ES IMMUNOSUPPESSEURS sont prescrits de plus en plus couramment depuis quelques années<sup>1</sup>. Initialement, leur usage était restreint au secteur hospitalier en raison de la complexité des cas traités, le plus souvent des patients ayant eu une transplantation d'organe.

À l'heure actuelle, l'amélioration des connaissances médicales a simplifié le traitement immunosuppresseur et l'a étendu à d'autres maladies, telles certaines maladies auto-immunes.

De ce fait, il n'est plus rare qu'un médecin de famille ait à prendre en charge un patient sous immunosuppresseurs et à assurer la prise en charge de ces traitements au quotidien.

### Immunosuppresseur ou immunomodulateur ?

C'est une différence d'intensité d'action qui distingue ces deux termes (figure 1).

#### Immunomodulateurs

Les immunomodulateurs ont une action modérée et, en théorie, ciblée. Ils bloquent aussi précisément que possible le ou les phénomènes inflammatoires impliqués dans les maladies auto-immunes. Leur principal avantage est d'agir sur l'activation anormale des défenses immunitaires en préservant leur activité normale et en ne diminuant que peu ou pas leur activité antimicrobienne ou antitumorale physiologique.

Ces médicaments sont en général bien tolérés et, si la surveillance est bien menée, leurs effets indésirables sont

*Le Dr Bruno Fautrel, rhumatologue, exerce à la Division d'épidémiologie clinique du Centre universitaire de santé McGill, Hôpital général de Montréal.*

# Docteur, mon spécialiste m'a prescrit un immunosuppresseur !

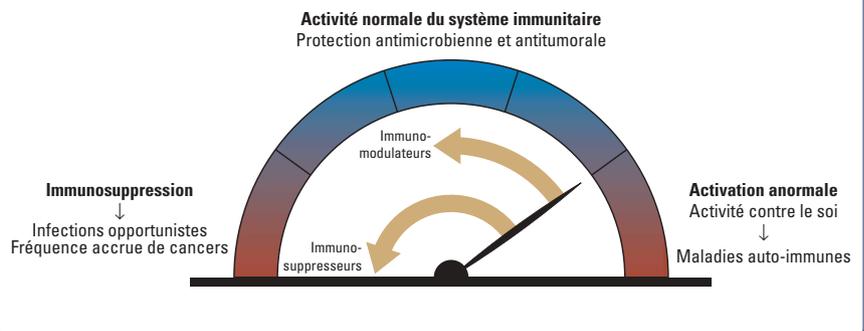
par Bruno Fautrel

**Les immunosuppresseurs sont souvent considérés comme une affaire de spécialiste. Cependant, dans la pratique médicale quotidienne, le médecin de famille se trouve souvent en première ligne lorsqu'un problème survient.**

**Savoir reconnaître les signaux d'alarme évocateurs d'une complication de l'un de ces traitements, savoir quand et dans quelles conditions adresser le patient à son spécialiste constituent alors deux missions primordiales.**

Figure 1

### Différences entre immunosuppresseurs et immunomodulateurs



peu fréquents et rarement graves. Ils sont ajoutés aux traitements symptomatiques (tels les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou la cortisone) pour provoquer la rémission des maladies

auto-immunes et les stabiliser à moyen et (ou) à long terme. Pour cette raison, le traitement immunomodulateur est maintenu pendant plusieurs mois ou années.

**Les immunomodulateurs ont une action modérée et, en théorie, ciblée. Ils agissent principalement sur l'activation anormale des défenses immunitaires en préservant leur activité normale et en ne diminuant que peu ou pas leur activité antimicrobienne ou antitumorale physiologique.**

### Repère

Les principaux médicaments immunomodulateurs sont :

- le méthotrexate
- les agents bloquant le TNF  $\alpha$  (*facteur nécrosant des tumeurs*), ou anti-TNF  $\alpha$  (infiximab, étanercept).

On peut associer à cette catégorie les traitements de fond plus classiques de la polyarthrite rhumatoïde (*disease modifying anti-rheumatic drug*) comme la sulfasalazine (Salazopyrin®), la D-pénicillamine (Cuprimine®, Depen®), les sels d'or (aurothiomalate de sodium [Myochrisine®], aurothioglucose [Solganal®], auranofine [Ridaura®]) et l'hydroxychloroquine (Plaquenil®).

### Immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs sont des médicaments puissants ayant pour mission de mettre au repos le système immunitaire dans son ensemble. Cela revient à mettre les patients en immunodépression. Avant d'être utilisés dans le traitement des maladies auto-immunes, la plupart de ces médicaments ont d'abord été mis au point pour les greffes d'organe, afin de bloquer le système immunitaire et d'éviter le rejet de l'organe greffé.

Les effets indésirables de ces traitements peuvent être importants, ce qui en restreint l'usage. La prise d'immunosuppresseurs se justifie aisément lors des greffes à cause de la gravité de l'affection motivant la greffe et des conséquences d'un rejet. Dans le cas des maladies auto-immunes, on ne les utilise que dans les formes graves, réfractaires aux autres traitements, qui menacent la vie du patient

ou le fonctionnement d'un organe (rein, poumon, système nerveux, le plus souvent).

Les principaux immunosuppresseurs pour le traitement des maladies auto-immunes sont :

- la cyclosporine A (Sandimmune®, Neoral® Sandimmune®),
- l'azathioprine (Imuran®),
- le cyclophosphamide (Cytosan®, Procytox®).

### Bloquer le système immunitaire n'est pas sans risque

Le système immunitaire a pour mission de surveiller (immunovigilance) et de détruire ce qui pourrait agresser l'organisme, principalement les microbes et les tumeurs. Lorsque son fonctionnement normal est inhibé, deux dangers sont à redouter.

#### Apparition d'une infection

- Infections normalement banales, mais pouvant devenir plus graves ou plus étendues : il peut s'agir d'infections urinaires, sinusiennes ou pulmonaires.
- Infections opportunistes, qu'on ne voit pas chez des personnes en bonne santé, qui sont uniquement contractées du fait de la baisse des défenses immunitaires : candidoses, pneumocystoses, aspergilloses, etc.<sup>2</sup>

#### Apparition d'une tumeur maligne

Ce type d'événement indésirable découle d'une défaillance des mécanismes d'immunovigilance dans la

détection et la maîtrise de cellules tumorales<sup>3,4</sup>. Les principales sont :

- les cancers cutanés (carcinomes basocellulaires ou spinocellulaires),
- les lymphomes, hodgkiniens ou non, parfois liés à une infection virale (virus d'Epstein-Barr).

Ces deux risques sont réels avec la plupart des immunosuppresseurs. Ils sont plus exceptionnels, et même parfois controversés, avec les immunomodulateurs.

Soulignons que les perturbations immunologiques observées au cours des maladies auto-immunes peuvent en soi accroître la fréquence des infections ou des tumeurs. En maîtrisant efficacement la maladie grâce à un traitement immunomodulateur, on peut alors, de façon presque paradoxale, supprimer cette augmentation du risque.

### Quelques idées simples pour lutter contre des idées fausses

Les traitements employés contre les maladies auto-immunes sont souvent source d'anxiété pour les patients et leur famille, celle-ci s'ajoutant à l'inquiétude que suscite une maladie potentiellement grave.

#### Expliquer, informer et responsabiliser sont des étapes essentielles

La justification de l'utilisation de ces traitements est l'une des meilleures garanties de leur acceptation. La participation du patient à la surveillance du traitement est primordiale.

#### Dédramatiser

Les risques potentiels des traitements doivent être exposés de conserve avec leurs bénéfices, c'est-à-dire la capacité de maîtriser la maladie et d'en

**Les immunosuppresseurs sont des médicaments puissants ayant pour mission de mettre au repos le système immunitaire dans son ensemble. Cela revient à mettre les patients en immunodépression.**

**Repère**

**Tableau I**

**Le méthotrexate**

**Fiche pratique d'utilisation**

Forme	Doses	Délai d'action	Surveillance
Méthotrexate ou intramusculaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 7,5 mg/semaine (1 seul jour par sem.)</li> <li>■ ↑ 2,5 mg/mois jusqu'à efficacité</li> <li>■ Dose max. 20 mg/sem.</li> <li>■ Voie i.m. en cas d'efficacité insuffisante ou de mauvaise observance</li> </ul>	3 à 6 semaines (moyenne 4 semaines)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Clinique</li> <li>■ Hémogramme</li> <li>■ Créatininémie</li> <li>■ Taux de transaminases</li> <li>■ Albuminémie</li> </ul>

**Complications possibles du méthotrexate à faible dose**

Toxicité	Expression	Facteurs prédisposants
Pneumopathie immunoallergique	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Toux, fièvre, dyspnée (progressive ou aiguë, apparition imprévisible, potentiellement grave)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Maladie pulmonaire sous-jacente</b></li> <li>■ Âge avancé</li> <li>■ Diabète</li> <li>■ Tabagisme</li> </ul>
Hépatopathie	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ ↑ taux de transaminases (progression lente)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Hépatite virale B ou C sous-jacente</b></li> <li>■ <b>Abus d'alcool</b></li> <li>■ Obésité, stéatose hépatique</li> <li>■ Diabète</li> <li>■ Âge &gt; 60 ans</li> <li>■ Insuffisance rénale ou cardiaque</li> </ul>
Aplasie médullaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Syndrome infectieux</li> <li>■ Saignement</li> <li>■ Aphtes, inflammation de la muqueuse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Dénutrition, hypoalbuminémie</b></li> <li>■ <b>Insuffisance rénale</b></li> <li>■ Surdose de méthotrexate</li> <li>■ Prise étalée sur la semaine</li> </ul>
Infections opportunistes	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pneumocystose pulmonaire</li> <li>■ Aspergillose</li> <li>■ Nocardiose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Dénutrition, hypoalbuminémie</b></li> <li>■ <b>Lymphopénie, leucopénie</b></li> <li>■ <b>Insuffisance rénale</b></li> <li>■ Forte dose de corticoïdes</li> <li>■ Surdose de méthotrexate</li> </ul>
Lymphome (parfois régressif à l'arrêt du traitement)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Adénopathie</li> <li>■ Altération de l'état général</li> <li>■ Fièvre, sueurs nocturnes</li> </ul>	

Suite page suivante >>>

prévenir les complications ainsi que les séquelles.

**L'observance du traitement**

Les traitements immunomodulateurs ou immunosuppresseurs sont prescrits à long terme, généralement

pendant plusieurs années.

Le patient doit comprendre l'importance de la régularité des prises. Une mauvaise observance diminue les bénéfices potentiels, c'est-à-dire l'efficacité du traitement, sans réduire les risques d'effets indésirables.

**Savoir être patient**

Toutes ces thérapies ont un délai d'action retardé, en général de quelques semaines (de 2 à 10 selon les médicaments). On ne doit donc pas conclure à l'inefficacité d'un traitement avant cette période. De même, en cas

## Tableau I (suite)

### Le méthotrexate

#### Prise en charge des problèmes médicaux au quotidien

Problème médical	Conduite à tenir
Toux, avec ou sans fièvre, avec ou sans dyspnée	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Consulter un rhumatologue et (ou) un pneumologue</li> <li>■ Exclure une pneumopathie allergique liée au méthotrexate</li> </ul> <p><b>Deux erreurs à ne pas faire :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Suspendre temporairement le traitement au méthotrexate et le redonner sans procéder à une exploration paraclinique.</li> <li>■ Incriminer et arrêter définitivement le traitement au méthotrexate sans preuves suffisantes.</li> </ul>
Fièvre > 39 °C	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Traitement antibiotique en fonction du type d'infection et du germe soupçonné</li> <li>■ En cas d'infection pulmonaire ou d'évolution lente (&gt; 48-72 h) : hémogramme et consultation d'un spécialiste</li> </ul>
Augmentation des taux de transaminases	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Exclure une autre cause médicamenteuse (antalgiques, AINS)</li> <li>■ Si les taux de transaminases sont &gt; 2N et que la responsabilité du méthotrexate est évoquée : consultation d'un spécialiste</li> </ul>
Aphtes, inflammation de la muqueuse	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Hémogramme :               <ul style="list-style-type: none"> <li>● recherche d'une agranulocytose ou d'une aplasie</li> <li>● si le résultat est normal, bains de bouche antiseptiques</li> </ul> </li> </ul>
Grossesse	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Information à la patiente (risque élevé d'avortement spontané ou de malformation) :               <ul style="list-style-type: none"> <li>● arrêt immédiat du méthotrexate et consultation d'un rhumatologue</li> <li>● consultation en obstétrique</li> </ul> </li> </ul>
Apparition d'une adénopathie ou d'une splénomégalie	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Nécessité d'une exploration paraclinique à la recherche d'un lymphome</li> <li>■ Consultation d'un spécialiste</li> </ul>
Apparition d'un cancer autre qu'un lymphome	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Le lien entre la prise de méthotrexate et le cancer n'a pas été démontré.</li> </ul>

d'arrêt intempestif, les conséquences néfastes (rechute de la maladie auto-immune, par exemple) ne se manifesteront qu'après un délai similaire de quelques semaines.

#### S'inquiéter à bon escient

Afin de limiter les conséquences d'un éventuel effet indésirable, il est important d'expliquer au patient les signaux d'alarme qui devront l'inciter à prendre contact avec son médecin. On les détaillera en fonction du

traitement prescrit.

#### Une grossesse : oui, mais pas à n'importe quel moment

La plupart de ces traitements sont contre-indiqués en cas de grossesse en raison du risque de toxicité pour le fœtus<sup>5</sup>. Cette toxicité existe dès les premières semaines de gestation, ce qui implique que la patiente doit utiliser une contraception efficace.

Certains médicaments peuvent entraîner une stérilité définitive : on

proposera donc une congélation de sperme ou d'ovocytes avant le traitement ou au tout début.

#### La surveillance d'un traitement immunosuppresseur est un travail d'équipe

Meilleure est la collaboration et la compréhension entre un patient et son ou ses médecins,

- meilleure est la confiance,
- meilleure est l'acceptation des thérapies,

■ meilleure est la réussite du traitement.

### Méthotrexate

Le méthotrexate est probablement le plus utilisé des immunomodulateurs<sup>6,7</sup>.

Aux doses employées en rhumatologie, le méthotrexate ne doit pas être comparé au méthotrexate utilisé à forte dose en cancérologie (à ces doses élevées, il bloque les divisions cellulaires en inhibant le métabolisme de l'acide folique) (*tableau I*). Son action immunomodulatrice est complexe, inhibant plusieurs étapes du processus inflammatoire. En dehors d'un surdosage, il n'a pas d'effet cytolytique.

La polyarthrite rhumatoïde est sa principale indication dans le registre des maladies auto-immunes<sup>6,7</sup>. Tant en Amérique du Nord qu'en Europe, le méthotrexate est maintenant le premier des traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde. Son succès s'explique par le fait qu'il peut être associé avec d'autres traitements de fond (hydroxychloroquine, sulfasalazine, cyclosporine) s'il n'est pas suffisamment efficace. Les études ont montré que cette stratégie, qui consiste à additionner les traitements de fond plutôt qu'à les faire se succéder un par un, est plus efficace pour limiter les destructions articulaires sans augmenter les effets secondaires.

Il peut également être employé dans le traitement d'autres maladies auto-immunes telles que les polymyosites ou les dermatomyosites, les connectivites mixtes, la maladie de Wegener, voire le lupus. Ces indications sont sanctionnées par la littérature médicale, mais ne sont pas nommément mentionnées dans les recommandations légales.

L'utilisation du méthotrexate pose

rarement problème. Quelques complications sont néanmoins possibles, et méritent d'être connues. En dehors de la surveillance biologique, aucun examen complexe n'est nécessaire de façon systématique. Ce n'est qu'en présence de signes d'alarme que des examens d'investigation deviennent légitimes; le médecin de famille peut les demander soit directement, soit indirectement en adressant le patient au spécialiste de la maladie auto-immune.

Des associations médicamenteuses sont à éviter lorsqu'un patient est traité avec du méthotrexate :

■ **Sulfaméthoxazole-triméthoprime (Septra®)** : risque d'agranulocytose et d'aplasie médullaire.

■ **Aspirine** (à des doses supérieures à un gramme par jour) : risque de surdosage du méthotrexate par diminution de son élimination.

■ **Alcool** : l'abus d'alcool majore la toxicité hépatique du méthotrexate.

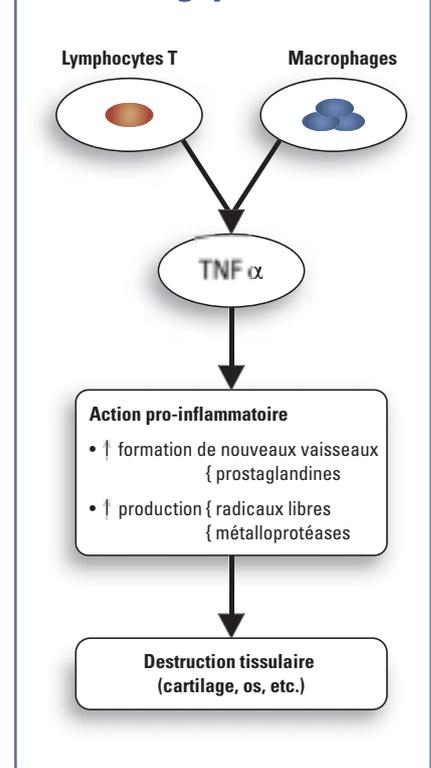
### Agents bloquant le TNF $\alpha$ (anti-TNF $\alpha$ )

Il s'agit d'une nouvelle classe thérapeutique qui bloque spécifiquement le TNF  $\alpha$ .

Le TNF  $\alpha$  est une cytokine qui joue un rôle central dans la cascade de réactions inflammatoires observées au cours de certaines maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde (*figure 2*). Il a par ailleurs un rôle physiologique bénéfique dans la défense contre les infections bactériennes et contre les tumeurs malignes.

Figure 2

### Rôle physiopathologique du TNF $\alpha$ dans les maladies auto-immunes rhumatologiques



Deux médicaments en sont à une phase avancée de mise au point : l'éta nercept et l'inflximab (*tableau II*). Les deux sont des protéines de synthèse (issues des progrès du génie génétique) et peuvent se fixer au TNF  $\alpha$ , bloquant ainsi son action inflammatoire. Ils semblent être au moins aussi puissants que le méthotrexate, auquel ils peuvent être associés, et sont capables de limiter les séquelles (notamment

**Aux doses employées en rhumatologie, le méthotrexate ne doit pas être comparé au méthotrexate utilisé à forte dose en cancérologie. L'utilisation du méthotrexate pose rarement problème. En cas d'infection pulmonaire ou d'évolution lente (> 48-72 h), un hémogramme de contrôle et la consultation d'un spécialiste sont nécessaires.**

### Repère

## Tableau II

### Les anti-TNF $\alpha$

#### Fiche pratique d'utilisation

	Forme	Doses	Délai d'action	Surveillance
Étanercept	Voie sous-cutanée	■ 25 mg, 2 fois par semaine	2 semaines	■ Clinique ■ Hémogramme ■ Anticorps (Ac) anti-ADN
Infliximab	Voie intraveineuse	■ 3 mg/kg, tous les mois ■ Association avec le méthotrexate	2 semaines	■ Clinique ■ Hémogramme ■ Ac anti-ADN

#### Prise en charge des problèmes médicaux au quotidien

Problème médical	Conduite à tenir
Fièvre > 39 °C	■ Traitement antibiotique en fonction du type d'infection et du germe soupçonné ■ Interruption temporaire de l'anti-TNF $\alpha$ pendant la phase active de l'infection ■ En cas d'infection d'évolution lente (> 48-72 h), consultation d'un spécialiste
Éruption cutanée (le plus souvent au point d'injection)	■ Réaction au produit ou à son excipient ■ Cède en général avec le temps, malgré la poursuite du traitement
Apparition d'un cancer	■ Pas de relation démontrée entre la prise d'anti-TNF $\alpha$ et l'apparition d'un cancer

les destructions articulaires) de certaines maladies auto-immunes.

L'un et (ou) l'autre devraient être prochainement inscrits sur la liste des médicaments remboursés par le régime d'assurance-médicaments du Québec.

Les principales complications à craindre avec ces molécules sont :

- les infections bactériennes : il s'agit d'infections banales des voies aériennes supérieures ou du tractus urinaire. Ces infections peuvent parfois devenir graves, notamment chez des patients fragiles comme des personnes âgées, des personnes atteintes d'insuffisance rénale ou cardiaque et des patients immunodéprimés ;
- l'apparition d'anticorps anti-ADN : le plus souvent, il ne s'agit pas d'anticorps anti-ADN natif pathogènes, et ils n'entraînent la plupart du temps aucune manifestation clinique. Néan-

moins, d'exceptionnels cas de vascularite et un cas de glomérulonéphrite ont été signalés (patients traités avec de l'infliximab). L'association de ces molécules avec du méthotrexate semble réduire ce risque.

En pratique quotidienne, quelques repères sont utiles. Cependant, étant donné que ces médicaments viennent d'arriver sur le marché, le recours au spécialiste de la maladie auto-immune doit être systématique en cas de doute.

### Cyclosporine

La cyclosporine (Sandimmun®, Neoral® Sandimmun®) est le premier immunosuppresseur utilisé dans les greffes d'organes en prévention des rejets. Ce médicament agit principalement en bloquant les interactions entre les lymphocytes T-CD4<sup>+</sup> (*helper* ou auxiliaires).

La polyarthrite rhumatoïde est sa principale indication dans le registre des maladies auto-immunes<sup>8,9</sup>. La cyclosporine est le plus souvent utilisée lorsque les autres traitements de fond ont échoué, seule ou en association avec le méthotrexate.

Plus rarement, elle peut également être employée dans le traitement d'autres maladies auto-immunes comme les polymyosites, les dermatomyosites ou le lupus. Ces indications sont sanctionnées par la littérature médicale, mais ne sont pas nommément mentionnées dans les recommandations légales.

Les doses utilisées en rhumatologie sont en général deux fois moindres que celles qui sont employées dans les greffes d'organe (*tableau III*). De ce fait, la fréquence des effets indésirables est nettement moindre, et la surveillance simplifiée. Dans la pratique

**Tableau III**

**La cyclosporine utilisée aux doses « rhumatologiques »**

**Fiche pratique d'utilisation**

	Forme	Doses	Délai d'action	Surveillance
Cyclosporine Neoral® Sandimmune®	Orale (comprimés ou solution buvable)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 2,5 mg/kg/jour en 2 prises</li> <li>■ ↑ 0,5 mg/kg par mois</li> <li>■ Dose max. 5 mg/kg/jour</li> <li>■ Adaptation en fonction de la tension artérielle et de la créatininémie</li> </ul>	4 à 12 semaines (moyenne 6 semaines)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Clinique</li> <li>■ Hémogramme</li> <li>■ Créatininémie</li> <li>■ Taux de transaminases</li> </ul>

**Complications possibles**

Toxicité	Expression	Facteurs prédisposants
Hypertension artérielle	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Céphalées</li> <li>■ Troubles visuels</li> <li>■ Hausse de la tension artérielle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Hypertension sous-jacente</li> </ul>
Néphropathie	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Hausse de la créatininémie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Surdosage</li> <li>■ Interactions médicamenteuses : aminosides, sulfaméthoxazole-triméthoprim, ciprofloxacine, colchicine</li> </ul>
Problèmes dermatologiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Hypertrichose</li> <li>■ Hypertrophie gingivale</li> </ul>	
Infections	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Infection des voies aérodigestives supérieures</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Forte dose de corticoïdes</li> </ul>
Hépatopathie	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Augmentation des taux transaminases</li> </ul>	

Suite page suivante >>>

quotidienne, l'attention doit être centrée sur la tension artérielle et la fonction rénale. Beaucoup d'interactions médicamenteuses entre la cyclosporine et d'autres médicaments ont été signalées. Il est donc préférable d'éviter d'introduire de nouveaux traitements sans l'accord préalable du médecin spécialiste de la maladie auto-immune.

**Azathioprine**

L'azathioprine (Imuran®) est un immunosuppresseur également largement utilisé dans les greffes d'organe. Elle agit en inhibant les lymphocytes T

et la production d'anticorps par les lymphocytes B. L'azathioprine peut être employée dans le traitement des formes graves de lupus ou de polyarthrite rhumatoïde<sup>10,11</sup>. Le plus souvent, elle est donnée en monothérapie (tableau IV).

Les principaux effets secondaires possibles sont une toxicité médullaire se traduisant par une diminution des globules blancs, un risque d'infection dû à l'immunodépression et un risque

accru de cancers cutanés et de lymphomes. En pratique, quelques notions simples peuvent être utiles (tableau IV). Par ailleurs, il faut éviter l'association avec l'allopurinol, qui accroît la dégradation de l'azathioprine et diminue son efficacité.

**Cyclophosphamide**

Le cyclophosphamide (Cytoxan®, Procytox®) est un immunosuppresseur

**Dans la pratique quotidienne, la surveillance d'un patient prenant de la cyclosporine doit être centrée sur la tension artérielle et la fonction rénale.**

**Repère**

## Tableau III (suite)

### La cyclosporine utilisée aux doses « rhumatologiques »

#### Prise en charge des problèmes médicaux au quotidien

Problème médical	Conduite à tenir
Fièvre > 39 °C	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Traitement antibiotique en fonction du type d'infection et du germe soupçonné</li> <li>■ En cas d'infection grave ou d'évolution lente (&gt; 48-72 h), consultation d'un spécialiste</li> </ul>
Céphalées	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Vérification de la tension artérielle</li> </ul>
Augmentation de la pression artérielle	<p>Si le patient est hypertendu,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ modifier le traitement hypotenseur, le cas échéant,</li> <li>■ consulter le spécialiste de la maladie auto-immune.</li> </ul> <p>Si le patient n'a pas de diagnostic d'hypertension,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ consulter le spécialiste de la maladie auto-immune pour une diminution des doses de cyclosporine ou l'introduction d'un traitement anti-HTA.</li> </ul>
Augmentation de la créatininémie	<p>Consultation d'un spécialiste :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ si l'augmentation est &gt; 30 % par rapport à la valeur mesurée avant l'introduction de la cyclosporine : réduction des doses de 5 mg/kg/jour</li> <li>■ si l'augmentation est &gt; 50 % par rapport à la valeur mesurée avant l'introduction de la cyclosporine : réduction des doses de 50 %</li> </ul> <p><b>N.B. : La valeur de référence est celle du patient avant traitement, et en aucun cas les normes du laboratoire.</b></p>
Grossesse	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Information sur le risque d'avortement spontané (n'est pas <i>a priori</i> tératogène)</li> <li>■ Consultation en obstétrique</li> </ul>
Apparition d'un cancer	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Aux faibles doses utilisées en rhumatologie, la relation entre la cyclosporine et l'apparition d'un cancer est très controversée, mais possible.</li> </ul>

utilisé depuis de nombreuses années dans le traitement de certaines maladies auto-immunes<sup>12</sup>.

C'était à l'origine un agent cytolytique (famille des alkylants) utilisé en chimiothérapie anticancéreuse. Les doses employées en rhumatologie sont plus faibles (tableau V), et il agit en inhibant les fonctions du système immunitaire. Ses effets indésirables potentiels sont supérieurs à ceux des autres traitements, ce qui réserve son

emploi aux formes graves et menaçantes, soit pour la vie du patient, soit pour l'un de ses organes (rein, poumon ou système nerveux, surtout)<sup>12,13</sup>.

Ses principales indications sont les formes graves de lupus et la maladie de Wegener. Les atteintes viscérales rénales, pulmonaires et (ou) neurologiques que provoquent ces maladies justifient son emploi. Le cyclophosphamide est capable de stopper la progression de ces maladies et d'em-

pêcher qu'elles laissent des séquelles définitives. Il peut également être employé dans le traitement d'autres maladies auto-immunes comme les polymyosites, les dermatomyosites ou les formes diffuses de sclérodémie systémique lorsqu'il y a une atteinte viscérale.

Le cyclophosphamide a des effets secondaires notables (tableau V), dont la fréquence peut être limitée par une surveillance adéquate. Il faut parer au risque de stérilité par une congélation d'ovocytes ou de sperme, avant ou dans les quelques semaines suivant l'instauration du traitement.

D'une manière générale, les patients recevant un tel traitement doivent être considérés comme fragiles, et quel-

**Les effets indésirables potentiels du cyclophosphamide sont supérieurs à ceux des autres traitements, ce qui réserve son emploi aux formes graves et menaçantes, soit pour la vie du patient, soit pour l'un de ses organes (rein, poumon ou système nerveux, principalement).**

**Repère**

**Tableau IV**

**L'azathioprine**

**Fiche pratique d'utilisation**

	Forme	Doses	Délai d'action	Surveillance
Azathioprine Imuran®	Orale (comprimé de 50 mg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 1 comprimé par jour (≈ 1 mg/kg)</li> <li>■ ↑ 0,5 mg/kg jusqu'à dose efficace</li> </ul>	6 à 12 semaines (moyenne 8 semaines)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Clinique</li> <li>■ Hémogramme</li> </ul>

**Complications possibles**

Toxicité	Expression	Facteurs prédisposants
Leucopénie/lymphopénie/ thrombopénie	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Asymptomatique</li> <li>■ Syndrome infectieux</li> <li>■ Aphtes, inflammation de la muqueuse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Surdose</li> </ul>
Infections	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Tout type</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leucopénie, lymphopénie</li> <li>■ Fortes doses de corticoïdes</li> <li>■ Diabète</li> </ul>
Tumeurs malignes	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Lymphome</li> <li>■ Cancers cutanés</li> </ul>	

**Prise en charge des problèmes médicaux au quotidien**

Problème médical	Conduite à tenir
Fèvre > 39 °C	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Traitement antibiotique en fonction du type d'infection et du germe soupçonné</li> <li>■ En cas d'infection grave ou d'évolution lente (&gt; 48-72 h), hémogramme et consultation d'un spécialiste</li> </ul>
Leucopénie	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Consultation du médecin spécialiste de la maladie auto-immune pour réduction de la dose d'azathioprine ou arrêt</li> </ul>
Aphtes, inflammation de la muqueuse	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Hémogramme :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>● recherche d'une leucopénie ;</li> <li>● si le résultat est normal, bains de bouche antiseptiques.</li> </ul> </li> </ul>
Grossesse	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Arrêt immédiat de l'azathioprine et adaptation du traitement rhumatologique                             <ul style="list-style-type: none"> <li>● Information à la patiente (risque élevé d'avortement spontané ou de malformation)</li> <li>● Consultation en obstétrique</li> </ul> </li> </ul>
Apparition d'une adénopathie ou d'une splénomégalie	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Nécessité d'une exploration paraclinique pour rechercher un lymphome</li> </ul>
Apparition d'une lésion cutanée suspecte	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Consultation d'un dermatologue pour rechercher un carcinome cutané (basocellulaire ou spinocellulaire)</li> </ul>
Apparition d'un autre cancer	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ La relation entre la prise d'azathioprine et l'apparition d'un cancer est possible.</li> </ul>

ques réflexes méritent d'être rappelés (tableau V). En cas de problème médical inexpliqué, une concertation avec les spécialistes de la maladie auto-immune est nécessaire.

**Messages à retenir**

- Les immunomodulateurs et les immunosuppresseurs ont transformé le pronostic des maladies auto-immunes

graves.

- Une bonne collaboration entre les différents acteurs médicaux et paramédicaux et les patients est un gage de réussite, car elle permet d'obtenir

## Tableau V

### La cyclophosphamide

#### Fiche pratique d'utilisation

	Forme	Doses	Délai d'action	Surveillance
Cyclophosphamide Cytosan® Procytox®	Voie orale (comprimé de 25 ou 50 mg) ou intraveineuse	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ i.v. : 10 à 20 mg/kg par mois (500 mg à 1 g/perfusion) pendant 6 à 18 mois</li> <li>■ <i>per os</i> : 1 à 3 mg/kg par jour (50 à 200 mg/jour)</li> </ul>	Variable selon la maladie et le type d'atteinte	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Clinique</li> <li>■ Hémogramme</li> <li>■ Créatininémie</li> </ul>

#### Complications possibles

Toxicité	Expression	Facteurs prédisposants
Leucopénie	■ Syndrome infectieux	■ Dénutrition, hypoalbuminémie
Aplasia médullaire	■ Saignement	■ Insuffisance rénale
Infections à germe banal	■ Toutes possibles	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leucopénie</li> <li>■ Insuffisance rénale</li> </ul>
Infections opportunistes	■ Pneumocystose pulmonaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Aspergillose</li> <li>■ Dénutrition, hypoalbuminémie</li> <li>■ Leucopénie</li> <li>■ Insuffisance rénale</li> <li>■ Maladie de Wegener</li> </ul>
Stérilité	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Azoospermie/oligospermie (homme)</li> <li>■ Ménopause précoce (femme)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Doses cumulées de cyclophosphamide</li> <li>■ Âge (femme)</li> </ul>
Tumeurs malignes	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Lymphome</li> <li>■ Leucémie aiguë</li> <li>■ Cancer de la vessie (rare)</li> </ul>	■ Surviennent plusieurs années après la fin du traitement

#### Prise en charge des problèmes médicaux au quotidien

Problème médical	Conduite à tenir
Fèvre > 39 °C	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Traitement antibiotique en fonction du type d'infection et du germe soupçonné</li> <li>■ En cas d'infection pulmonaire ou d'évolution lente (&gt; 48-72 h), consultation d'un spécialiste</li> </ul>
Aphtes, inflammation de la muqueuse	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Hémogramme                             <ul style="list-style-type: none"> <li>● recherche d'une agranulocytose ou d'une aplasie ;</li> <li>● si le résultat est normal, bains de bouche antiseptiques.</li> </ul> </li> </ul>
Hématurie macroscopique	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Peut être en relation avec une cystite hémorragique                             <ul style="list-style-type: none"> <li>● rare aux doses utilisées pour le traitement des maladies auto-immunes ;</li> <li>● peut être prévenue systématiquement par l'administration d'un chélateur du cyclophosphamide au décours de la perfusion (mesna, Uromitexan®).</li> </ul>                             (Le risque de cancer de la vessie est lié à la survenue d'une cystite hémorragique.)                         </li> </ul>
Grossesse	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Arrêt immédiat du cyclophosphamide et consultation d'un spécialiste                             <ul style="list-style-type: none"> <li>● Information à la patiente (risque élevé d'avortement spontané ou de malformation)</li> <li>● Consultation en obstétrique</li> </ul> </li> </ul>
Apparition d'une adénopathie ou d'une splénomégalie	■ Nécessité d'une exploration paraclinique pour rechercher un lymphome
Apparition d'un cancer	■ La relation entre la prise de cyclophosphamide et l'apparition d'un cancer est controversée en dehors des cas de lymphomes, de leucémies et de cancers de la vessie.

l'effet escompté sur la maladie (rémission prolongée et, à terme, guérison) avec peu ou pas d'effets indésirables. Cet objectif est possible à atteindre.

■ L'emploi d'immunosuppresseurs est justifié dans les formes menaçantes de maladies auto-immunes : le risque d'effets secondaires graves est alors contrebalancé par la possibilité d'éviter aux patients la défaillance définitive d'un organe (insuffisance rénale, insuffisance respiratoire ou séquelles neurologiques), voire la mort.

■ Lorsqu'un patient est sous un tel traitement et qu'une inflammation de la muqueuse ou un grand nombre d'aphtes buccaux apparaissent, il faut effectuer un hémogramme afin de rechercher une leucopénie importante ou une aplasie médullaire iatrogène (une inflammation de la muqueuse en est fréquemment le signe révélateur). □

Date de réception : 15 mai 2001.

Date d'acceptation : 6 juin 2001.

Mots clés : immunosuppresseur, immunomodulateur, maladie auto-immune, effet indésirable, prise en charge de la maladie.

## Bibliographie

1. Singer NG, McCune WJ. Update in immunosuppressive therapy. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10: 169-73.
2. Segal BH, Sneller MC. Infectious complications of immunosuppressive therapy in patients with rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 219-37.
3. Asten P, Barrett J, Symmons D. Risk of developing certain malignancies is related to duration of immunosuppressive drug exposure in patients with rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1999; 26: 1705-14.
4. Salloum E, Cooper DL, Howe G, Lacy J, Tallini G, Crouch J, Schultz M, Murren J. Spontaneous regression of lymphoproliferative disorders in patients treated with methotrexate for rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1943-9.
5. Ramsey-Goldman R, Schilling E. Immuno-

## Summary

**Doctor, my specialist has prescribed an immunosuppressor!** The prognosis of autoimmune diseases has been dramatically improved by the use of immunomodulatory and immunosuppressive agents. Immunomodulatory drugs aim to control the abnormal activation of the immune system, preserving as much as possible its normal functioning, which is important for the detection and destruction of "foreigners" such as pathogens or malignant cells. Methotrexate and TNF  $\alpha$  blocking agents belong to this category. Immunosuppressors are more potent and lead to a significant reduction of immune system activity, both normal and abnormal. Cyclosporin, azathioprine and cyclophosphamide are the most commonly used drugs of this family. All these agents are derived from therapies used for cancer or organ-transplanted patients. In the treatment of autoimmune diseases, the doses used are often lower. Thus, the spectrum of potential side effects is reduced. In most cases, with regular and careful monitoring, patients are able to undergo long-term treatments with immunomodulators or immunosuppressors, which are needed to achieve remission and prevent relapse; side effects still develop, but are often minimal and easily controllable by therapeutic changes (e.g., dose reduction) before irreversible damage.

One of the main keys for success is the quality of interaction between patients and their regular physician, and between physicians themselves. General practitioners, who provide regular follow-up for patients with autoimmune conditions, need to be aware of these therapies and of the relative paucity of symptoms which can indicate potentially severe complications.

**Key words:** immunosuppressive drug, immunomodulatory drug, autoimmune disease, side effect, disease management.

6. Kremer JM. Methotrexate and emerging therapies. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17 (Suppl 18): S43-6.
7. Furst DE. The rational use of methotrexate in rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1196-204.
8. Langford CA, Klippel JH, Balow JE, James SP, Sneller MC. Use of cytotoxic agents and cyclosporine in the treatment of autoimmune disease. Part 1: Rheumatic and renal diseases. *Ann Intern Med* 1998; 128: 1021-8.
9. Chaudhuri K, Torley H, Madhok R. Disease-modifying anti-rheumatic drugs. Cyclosporin. *Br J Rheumatol* 1997; 1016-21.
10. Younger IR, Harris DW, Colver GB. Azathioprine in dermatology. *J Am Acad Dermatol* août 1991; 25: 281-6.
11. Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Azathioprine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD001461.
12. De Vita S, Neri R, Bombardieri S. Cyclophosphamide pulses in the treatment of rheumatic diseases: an update. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 179-93.
13. Omdal R, Husby G, Koldingnes W. Intravenous and oral cyclophosphamide pulse therapy in rheumatic diseases: side effects and complications. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 283-8.

**Lorsqu'un patient est sous immunomodulateurs ou immunosuppresseurs et qu'une inflammation de la muqueuse ou un grand nombre d'aphtes buccaux apparaissent, il faut effectuer un hémogramme afin de rechercher une leucopénie importante ou une aplasie médullaire iatrogène (une inflammation de la muqueuse en est fréquemment le signe révélateur).**

## Repère