

LES TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS SYSTÉMIQUES EN DERMATOLOGIE

P. RICHEZ,
L. MAROT,
J.M. LACHAPPELLE

Correspondance :
Docteur Pauline Richez
Service de Dermatologie
Cliniques Universitaires Saint-Luc
Université Catholique de Louvain
Avenue Hippocrate, 10 - 1200 Bruxelles



Bien que la plupart des affections dermatologiques puissent être soulagées par des traitements locaux, certaines dermatoses échappent au contrôle des topiques et requièrent l'instauration d'une thérapie systémique. Ainsi la ciclosporine, l'azathioprine et le méthotrexate sont trois médicaments régulièrement utilisés par les dermatologues.

En dépit de sa toxicité rénale, la ciclosporine est souvent utilisée de façon intermittente durant de courtes périodes dans les formes sévères de psoriasis et de dermatite atopique. Malgré sa toxicité hématologique aiguë et son hépatotoxicité chronique, le méthotrexate est très efficace dans les maladies inflammatoires telles que le psoriasis. L'azathioprine est utilisée dans les maladies bulleuses auto-immunes telles que la pemphigoïde bulleuse ou le pemphigus vulgaire. Ce traitement nécessite également un monitoring et une surveillance thérapeutique réguliers en raison de sa toxicité hématologique et hépatique.

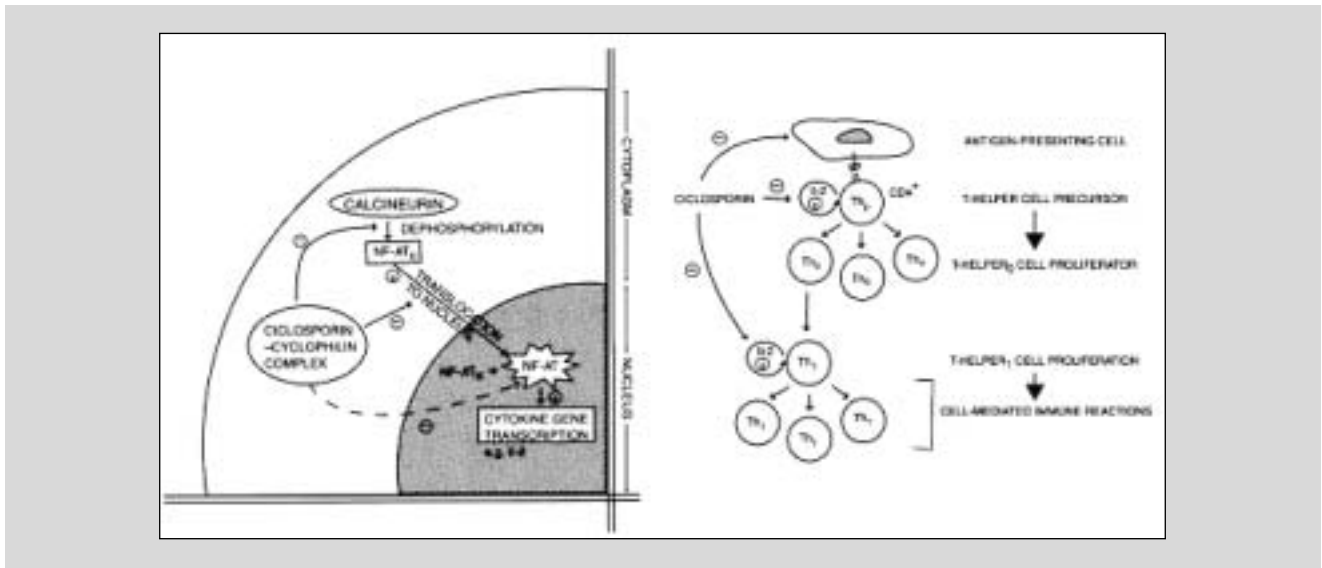
Vu leur intérêt clinique, ces trois molécules méritent d'être connues tant de la part du dermatologue qui prescrira le médicament que de la part du médecin généraliste qui suivra le patient en collaboration avec le dermatologue.

1. LA CICLOSPORINE (NÉORAL-SANDIMMUN®)

Cet immunosuppresseur isolé à partir d'un champignon des hauts plateaux norvégiens, le *Tolypocladium inflatum gams*, est décrit pour la première fois en 1970 pour prévenir le rejet des greffes. Ce n'est qu'en 1980 que ses effets bénéfiques pour le psoriasis ont été reconnus.

La ciclosporine induit une immunosuppression cellulaire T spécifique et rapidement réversible. En se liant à la cyclophiline (protéine intracellulaire), elle forme un complexe inhibiteur de la calcineurine phosphatase. Cette enzyme assure la translocation nucléaire du facteur de transcription de l'Il-2. L'absence de synthèse d'Il-2 va inhiber la phase initiale d'activation des lymphocytes Tcd4 par l'antigène (Fig.1). La ciclosporine agit de différentes façons. Elle diminue également l'activité des cellules présentatrices d'antigène (cellules de Langerhans et cellules dendritiques) ainsi que l'activité des molécules d'adhésion cellulaire au sein de l'endothélium

Figure 1 – Mécanisme d'action de la ciclosporine



capillaire dermique des lésions psoriasiques et réduit ainsi l'infiltration des cellules T et des polynucléaires neutrophiles (11).

Figure 2 – Patiente jeune atteinte de psoriasis généralisé. Récidive après traitement par Puvathérapie.

1.1. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

En Belgique, deux indications sont officiellement reconnues et figurent sur la notice scientifique du médicament. La principale est le psoriasis (9).

La ciclosporine sera réservée aux formes graves de psoriasis et/ou ayant des répercussions sévères sur la qualité de vie (Fig.2 et 3). L'objectif de ce traitement n'est pas de blanchir absolument le patient car un tel résultat ne pourra être maintenu très longtemps mais plutôt de réduire l'intensité des lésions psoriasiques à un niveau assurant une meilleure qualité de vie au patient. Un meilleur profil de tolérance est observé chez les patients de moins de 50 ans, ayant une tension artérielle diastolique basse et sans surpoids.

L'efficacité de la ciclosporine est dose-dépendante mais la dose utile varie d'un malade à l'autre et doit être adaptée individuellement. Le traitement est débuté à la dose initiale de 2,5 mg/kg/j en deux prises fractionnées. En l'absence d'amélioration clinique objectivée après un mois, la dose peut être graduellement augmentée à raison de 0,5 -1 mg/kg/mois jusqu'à un maximum de 5 mg/kg/j. Le traitement doit être interrompu dans les cas où l'amélioration des lésions psoriasiques



Figure 3 – Même patiente après 30 jours de traitement par ciclosporine.



s'est révélée insuffisante après un mois. L'association à la ciclosporine d'un traitement local comme le calcipotriol (Daivonex®), le calcitriol (Silkis®) ou le tacalcitol (Curatoderm®) permet d'améliorer l'efficacité et de diminuer la dose de ciclosporine nécessaire pour induire une rémission.

Le bénéfice clinique est objectivé après un mois de traitement et est maximal après trois mois. Le prurit est le premier symptôme sur lequel on remarque une efficacité du traitement. Etant donné les effets secondaires induits par la ciclosporine au long cours, un traitement intermittent de courte durée sera la stratégie thérapeutique la plus souvent choisie. 30% des patients peuvent obtenir des rémissions maintenues pendant 6 mois ou plus par un simple traitement topique après une cure unique de 12 semaines. Chez quelques patients avec un psoriasis réfractaire, la thérapie d'entretien au long cours à la plus petite dose efficace sera une autre alternative. Dans le rhumatisme psoriasique, l'efficacité de la

ciclosporine est inférieure à celle du méthotrexate ou des rétinoïdes.

L'efficacité de la ciclosporine s'étend aux autres formes cliniques du psoriasis telles que le psoriasis pustuleux palmo-plantaire, le psoriasis pustuleux généralisé, le psoriasis des ongles et l'érythrodermie psoriasique.

La deuxième indication la plus classique concerne les formes sévères de dermatite atopique chez l'adulte jeune (10). L'amélioration clinique des lésions cutanées et des symptômes cliniques tels que le prurit et l'insomnie est objectivable dès la deuxième semaine de traitement et est maximale après huit semaines (Fig.4 et 5). Cependant, le traitement par ciclosporine ne modifie pas le cours évolutif de la maladie ni les facteurs paracliniques de l'atopie (persistance de taux élevés d'immunoglobulines E et persistance de la positivité des prick tests aux acariens). Une rechute survient chez la majorité des patients deux à quatre semaines après l'arrêt du traitement. C'est pour cette raison que le traitement au long cours par la ciclosporine est le plus souvent indiqué à condition que le patient soit compliant. Celui-ci sera informé du risque de récurrences à l'arrêt du traitement afin d'éviter un état de dépendance psychologique à la ciclosporine trop souvent retrouvé chez ces patients. La dose nécessaire pour obtenir un résultat clinique satisfaisant se situe entre 3 et 5 mg/kg/j. La ciclosporine peut également avoir des effets remarquables dans un certain nombre de dermatoses "off label". Une étude approfondie est menée actuellement conjointement par les Professeurs J-M. Naeyaert (Université de Gand) et J-M. Lachapelle (Université Catholique de Louvain) et fera l'objet cette année d'une publication détaillée. Parmi ces indications, et sous réserve d'échec relatif dans certains cas, on peut citer: l'urticaire chronique idiopathique réfractaire aux traitements par les antihistaminiques, le lichen plan, le lichen plan érosif des muqueuses, la dysidrose, l'eczéma de contact, certaines vasculites urticariennes, la vasculite livédoïde, la photosensibilité rémanente (actinoréticulose), le pyoderma gangrenosum (Fig.6 et 7). De nombreux échecs ont par contre été recensés dans le lupus érythémateux (différentes formes), la dermatomyosite, les maladies bulleuses (pemphigus, pemphigoïde), la sarcoïdose, le granulome annulaire généralisé...

L'indication d'un traitement par ciclosporine doit toujours faire l'objet d'une réflexion approfondie par rapport au risque d'effets secondaires possibles provoqués par une exposition au long cours à cette molécule.

Figure 4 – Fillette souffrant d'une dermatite atopique rebelle.



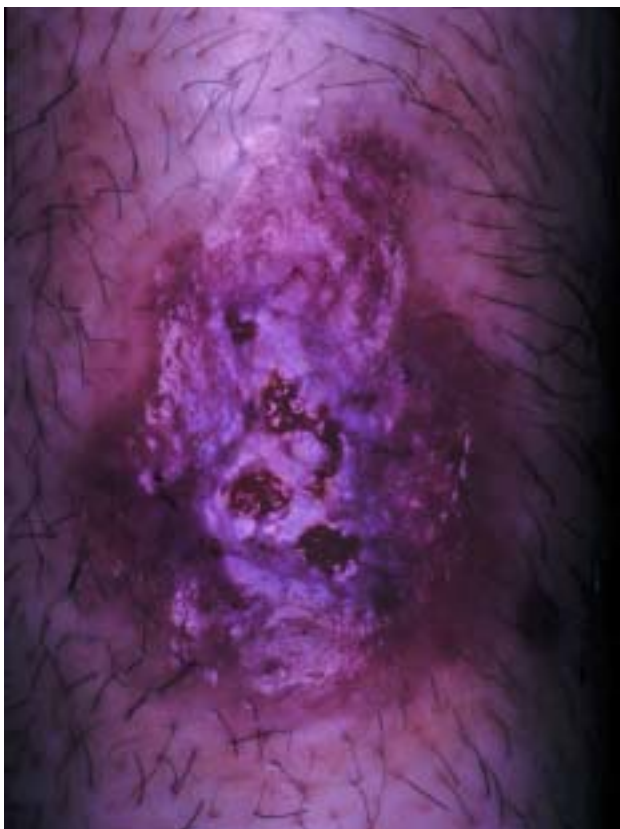
Figure 5 – Même patiente après six semaines d'un traitement par ciclosporine.



Figure 6 – Patient de 35 ans atteint d'un pyoderma gangrenosum, lié à une iléite de Crohn.



Figure 7 – Même patient après cinq semaines d'un traitement par ciclosporine.



1.2. EFFETS SECONDAIRES POTENTIELS OBSERVÉS AU COURS DU TRAITEMENT

L'hypertension artérielle de type diastolique et généralement modérée (secondaire à la vasoconstriction artériolaire) affecte 10 à 20% des patients traités au long cours. En l'absence de normalisation malgré une diminution de la dose de Néoral[®], l'ajout d'un antihypertenseur de type anticalcique sera indiqué. Si l'hypertension artérielle persiste malgré ces mesures, le traitement devra être arrêté. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les diurétiques seront évités en raison du risque accru de néphrotoxicité. Celle-ci est possible à des doses supérieures à 5 mg/kg/j et sur des périodes prolongées de plus de 30 mois. Une augmentation de la créatinine de plus de 30% de la valeur de départ (obtenue avant l'instauration du traitement) est retrouvée chez 17% des patients. La posologie sera diminuée de 25 à 50% lorsque la créatininémie dépasse plus de 30% de la valeur de départ à l'occasion d'au moins deux mesures successives (même si elle est dans les limites de la normale).

En l'absence de normalisation de la créatinine sérique après un mois, le traitement devra être interrompu. Des symptômes généraux se rencontrent chez 10 à 25% des patients en début de traitement. Ils disparaissent en quelques semaines. Sur le plan cutanéomuqueux, une hypertrophie gingivale et une hypertrichose réversibles à l'arrêt du traitement se rencontrent chez moins de 2% des patients. La folliculite et les récurrences herpétiques sont un peu plus fréquentes, particulièrement lors du traitement de la dermatite atopique. Des troubles digestifs de type anorexie, diarrhée, vomissements sont également possibles en début de traitement. D'autres symptômes neurologiques, endocriniens, musculaires, hématologiques(...) peuvent parfois se présenter. Sur le plan biologique, une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie sont plus fréquentes. En raison des interactions médicamenteuses, les hypolipémiants devront être évités et seront supplantés par des mesures diététiques strictes. Contrairement à ce qui avait été observé lors du traitement préventif des rejets, lors du traitement de maladies auto-immunes, aucune augmentation significative de l'incidence des infections opportunistes ni des lymphomes n'a été constatée (7). L'augmentation potentielle du risque de malignité concerne surtout les cancers cutanés de type spinocellulaire. Cette incidence est d'autant plus élevée que le patient a reçu un traitement antérieur par PUVAthérapie sur une longue période (supérieure à 2 ans). Ce risque augmente de façon

linéaire avec le nombre de séances de PUVAthérapie reçues (l'incidence étant 14 fois supérieure chez un patient ayant reçu 200 séances soit l'équivalent de 1000 joules/cm² par rapport à un sujet qui a eu 100 séances). Dès lors, dorénavant, les UVB seront utilisés en première intention pour traiter le psoriasis. Si les UVA doivent être utilisés, le nombre de séances devra être restreint à moins de 200 séances. L'utilisation concomitante d'UV et d'immunosuppresseurs est déconseillée. Un examen cutané général sera effectué régulièrement chez les sujets de phototype un et deux (phototypes clairs) sous ciclosporine.

1.3. CONTRE-INDICATIONS AU TRAITEMENT

Au vu des effets secondaires précédemment cités, il est évident que les insuffisants rénaux, les hypertendus sévères et les sujets présentant une infection évolutive seront orientés vers d'autres thérapies. La grossesse et l'allaitement n'autorisent pas non plus ce genre de traitement bien qu'aucune tératogénèse n'ait été démontrée. Une hypertension artérielle modérée et bien contrôlée ne représente pas une contre-indication formelle.

1.4. COMMENT DÉBUTER UN TRAITEMENT PAR CICLOSPORINE ?

Si l'indication se présente, le traitement par ciclosporine pourra être entrepris après un examen clinique complet avec contrôle du poids et mesure de la tension artérielle aux deux bras. Chez la femme, un examen gynécologique récent avec frottis cervico-vaginal est indiqué afin d'exclure une infection à HPV oncogène. Le bilan biologique de départ comportera un dosage des électrolytes sanguins, de la créatinine sérique, un hémogramme, un bilan hépatique, et un dosage du cholestérol et des triglycérides.

Pour débiter le traitement, la dose de ciclosporine utilisée est calculée en fonction du poids du sujet. La dose initiale se situe entre 2-3 mg/kg/j. L'administration doit être fractionnée en deux prises quotidiennes au moment des repas. Les doses seront ensuite ajustées en fonction de la réponse clinique mais la dose de 5 mg/kg/j ne doit jamais être dépassée. En l'absence d'amélioration après un mois de traitement, la dose peut être augmentée graduellement à raison de 0,5-1 mg/kg/mois jusqu'à un maximum de 5m/kg/j. Une fois le traitement entamé, un contrôle biologique et une mesure de la tension artérielle seront effectués toutes les deux semaines durant les trois premiers mois et ensuite de façon mensuelle. Le cholestérol

et les triglycérides seront contrôlés tous les trois mois. Lors de traitements prolongés, des explorations fonctionnelles rénales avec mesure du débit de filtration glomérulaire seront effectués annuellement afin de dépister une éventuelle amputation de la fonction rénale. La détermination de la ciclosporinémie est uniquement indiquée lorsqu'il est utile de vérifier une absorption adéquate du produit ou une bonne observance au traitement (8).

1.5. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Du fait de son métabolisme hépatique par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450, il faut toujours vérifier l'absence d'interactions médicamenteuses avant de prescrire un médicament à un malade sous ciclosporine.

Les médicaments suspects peuvent être classés en trois catégories :

- d'une part, ceux qui inhibent le CYP 3 A4 et qui diminuent le métabolisme hépatique de la ciclosporine et augmentent sa concentration sanguine: macrolides, itraconazole, kétoconazole, fluconazole, oestroprogestatifs, androgènes, furosémide, méthylprednisolone, prednisolone, cimétidine, bromocriptine, anticalciques,...
- ceux qui augmentent l'activité du CYP 3A4, qui augmentent la métabolisation hépatique de la ciclosporine et qui diminuent de la sorte ses taux sériques : phénobarbital, barbituriques, valproate, phénytoïne, carbamazépine, orlistat, rifampicine, octréotide..
- et enfin, ceux qui seront évités en raison de leur effet néphrotoxique : AINS, diurétiques, ciproxine, aminosides, méthotrexate, vancomycine, melphalan, amphotéricine B, sulfaméthoxazole- triméthoprime...

2. L'AZATHIOPRINE(IMURAN®)

Cet antimétabolite est un dérivé imidazolé de la 6- mercaptopurine. Après sa transformation en 6-mercaptopurine au niveau du tube digestif, il est métabolisé en nucléotides de la 6-thioguanine (N6TGN) considérés comme des éléments actifs. La xanthine oxydase transforme les N6TGN en acide thiourique et la thiopurine méthyl transférase en nucléotides de la 6-méthylmercaptopurine (N6MMP) aussi inactifs mais suspects de toxicité.

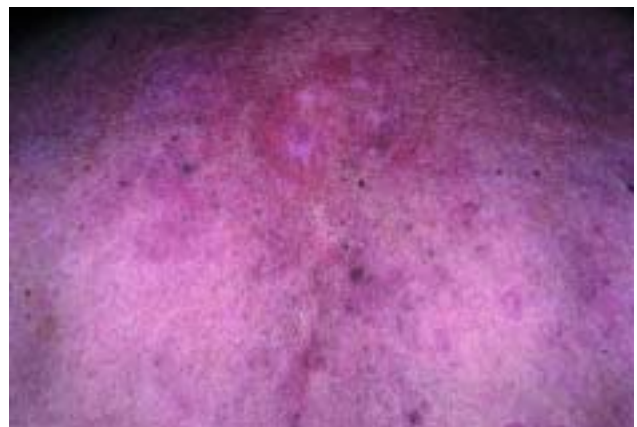
2.1. INDICATIONS

Reconnu pour ses propriétés antinéoplasiques et immunosuppressives, l'azathioprine a fait ses preuves dans les pathologies dermatologiques suivantes: pemphigoïde bulleuse, pemphigus vulgaire, pemphigoïde gestationis, eczéma chronique, lichen plan chronique, prurigo nodulaire de Hyde, dermatopolymyosite, lupus érythémateux systémique (Fig. 8 et 9). (6)

Figure 8 – Patient de 56 ans atteint de pemphigus superficiel (séborrhéique). Dans cette variété, les bulles très superficielles éclatent prématurément et font place à des croûtes et des ulcérations.



Figure 9 – Même patient après 6 semaines de traitement associant azathioprine et méthylprednisolone.



Le traitement sera initié à la dose de 3-5 mg/kg/j sous forme de comprimés à prendre après le repas (afin de diminuer les troubles digestifs). L'azathioprine sera souvent administrée en combinaison avec les corticostéroïdes en début de traitement. Le traitement peut être maintenu pendant plus de six mois jusqu'à l'obtention d'une rémission complète des lésions. Pendant les huit premières semaines du traitement, une biologie avec numération de la formule sanguine sera effectuée de façon hebdomadaire voire plusieurs fois par semaine en cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique. Par la suite, l'hémogramme sera contrôlé tous les trois mois de même que les tests hépatiques. En effet, l'anémie mégalo-blastique, la thrombocytopénie, l'agranulocytose voire l'aplasie médullaire (surtout lors de l'administration concomitante d'allopurinol) sont les principaux effets secondaires à dépister précocement. Une alopécie, réversible dans 80% des cas, apparaît chez 50% des patients. D'autres complications telles qu'une pneumonie réversible, une hyperuricémie, une hépatotoxicité, une plus grande sensibilité aux infections bactériennes, fongiques et virales et des risques d'hypersensibilité avec anaphylaxie sont possibles. Lors d'une utilisation à long terme, on observe une augmentation du risque carcinologique et ce, d'autant plus que le patient a reçu des traitements antérieurs à base d'immunosuppresseurs (5).

2.2. CONTRE-INDICATIONS

Les divers troubles hématologiques, les infections actives, l'hyperuricémie sont des contre-indications formelles à l'instauration d'une thérapie par azathioprine. Le traitement sera évité en cas de grossesse et d'allaitement (bien qu'aucune tératogénèse n'ait été démontrée), lors d'une hypersensibilité à l'azathioprine et à la 6-mercaptopurine et lors d'un déficit congénital en TPMT (thiopurine méthyltransférase). Pour identifier les déficients en TPMT (en prévention d'une myélotoxicité aiguë), plusieurs approches furent proposées. Il est possible de mesurer l'activité de l'enzyme plasmatique par une méthode radio-isotopique. Il est aussi possible de déterminer le génotypage et d'identifier l'allèle lent par PCR. Récemment, on a proposé de mesurer les paramètres pharmacocinétiques de l'azathioprine en tout début de traitement par mesures sériées des concentrations sanguines.

2.3. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le métabolisme de la mercaptopurine est sensible à plusieurs médicaments et conditions physiologiques. L'allopurinol inhibe la xanthine oxydase, ce qui bloque le catabolisme des métabolites actifs de l'azathioprine et accroît les risques de toxicité. Dès lors, la dose d'Imuran® sera diminuée d'un quart lors de l'administration concomitante d'allopurinol afin d'éviter le risque d'aplasie médullaire. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion augmentent également le risque d'anémie et de leucopénie par un mécanisme inconnu. L'enzyme TPMT est affectée par divers médicaments. Elle est inhibée par S-méthylation, par les salicylates, le 5-aminosalicylate et le furosémide. De par son hépatotoxicité, le méthotrexate sera évité. Les cytostatiques en général seront évités. Les patients sous dérivés coumariniques (Sintrom®) seront suivis régulièrement en raison du risque d'allongement du PTT et de la diminution de l'INR suite à une éventuelle thrombopénie. L'administration concomitante de ciclosporine sera évitée car elle nécessite l'administration de doses élevées suite à une diminution de sa résorption systémique. De plus, l'enzyme TPMT présente plusieurs variantes génétiques. Il existerait une déficience de cette enzyme chez 0,3% de la population. Cette déficience produirait une accumulation des N6TG et une intoxication rapide. 89% des sujets métabolisent rapidement les N6MMP tandis que 11% sont de niveau intermédiaire. Les Noirs américains présentent moins d'activité tandis que chez les Coréens il n'existerait pas de variantes génétiques connues.

3. LE MÉTHOTREXATE (LEDERTREXATE®)

Antimétabolite agissant comme antagoniste de l'acide folique et comme inhibiteur de la synthèse de l'acide folinique, son effet immunosuppresseur et son action sur l'épidermopoïèse lui ont valu un intérêt en dermatologie (1).

3.1. INDICATIONS

La seule indication dermatologique bénéficiant d'autorisation de mise sur le marché concerne le psoriasis étendu (supérieur à 50% de la surface corporelle) à condition que le diagnostic ait été confirmé par un examen dermatologique et/ou une biopsie et les formes sévères de psoriasis telles que l'érythrodermie psoriasique et le psoriasis pustuleux (2,3).

Dans le cadre du psoriasis palmoplantaire, le premier choix revient à l'acitrétine (Neo Tigason®). En cas d'échec relatif, le méthotrexate se profile comme le deuxième choix et son effet peut être spectaculaire (Fig. 10 et 11).

Figure 10 – Patiente de 45 ans atteinte d'un psoriasis palmaire très invalidant.



Figure 11 – Même patiente six semaines après l'instauration d'un traitement par méthotrexate.



Le méthotrexate peut également être efficace dans le pityriasis rubra pilaris, la dermatopolymyosite où son emploi permet de réduire l'utilisation des corticostéroïdes, les cas de lupus érythémateux chronique résistant aux traitements habituels, la sarcoïdose cutanée (incluant les formes ulcéreuses), les vasculites et les ulcères de jambe secondaires aux vasculites, la papulose lymphomatoïde, les lymphomes cutanés T à grandes cellules cd30+ et les lymphomes cutanés T épithéliotropes (mycosis fongoïde, syndrome de Sézary) (9). Dans les lymphomes cutanés T à un stade évolutif avancé, le méthotrexate à fortes doses pourra être utilisé en association avec le 5-fluo-uracile.

D'autre part, l'usage du méthotrexate associé à la corticothérapie générale dans les maladies bulleuses auto-immunes est de plus en plus restreint en raison de doutes émis concernant son efficacité réelle.

La posologie de départ est de 12,5 à 20 mg per os une seule fois par semaine (5 à 8 comprimés à 2,5 mg) en une seule prise. Certains auteurs préfèrent la voie intramusculaire. Il peut être conseillé d'administrer l'acide folique (10 mg en préparation magistrale) le lendemain de la prise de méthotrexate ; cette option reste à débattre.

Ultérieurement, les doses de méthotrexate peuvent être dégressives en fonction de la réponse thérapeutique.

La thérapie par méthotrexate est une thérapie lourde qui doit être entreprise par des médecins spécialistes. En effet, de nombreux effets secondaires liés à la prise de ce médicament méritent d'être connus.

3.2. EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires précoces sont directement liés à la toxicité du méthotrexate sur les cellules épithéliales et sur les cellules de la lignée sanguine. Ainsi, en cas de symptômes digestifs de type nausées, vomissements, diarrhée, ulcération, hémorragie gastro-intestinale et/ou stomatite, pouvant engendrer une déshydratation, le traitement sera interrompu. L'aplasie médullaire sera prévenue par un monitoring régulier de la formule sanguine. Des éruptions cutanées avec prurit ou à type d'urticaire, de photosensibilité, d'alopécie, de furonculose, de syndrome de Lyell, de syndrome de Stevens-Johnson sont possibles, mais ce sont les érosions douloureuses sur les plaques de psoriasis qui représentent la complication dermatologique la plus fréquente. Une toux sèche fera l'objet d'examens approfondis afin d'exclure une pneumonie interstitielle. Sur le plan hépatique, une hépatite peut apparaître précocement tandis qu'une fibrose avec cirrhose se déclare insidieusement après deux ans de traitement.

Une insuffisance rénale aiguë, liée aux dépôts de méthotrexate et de 7-hydroxy-méthotrexate dans les tubules rénaux entraînera l'arrêt du traitement. Etant donné la diminution de l'immunité sous méthotrexate, l'immunisation par vaccin vivant est généralement déconseillée pendant la thérapie. Les infections à germes opportunistes sont également plus fréquentes tandis que l'hypogammaglobulinémie est rare. Des complications

neurologiques à type de céphalées, aphasie, hémiparésie, convulsions et troubles de la vue sont possibles. Enfin les patients seront bien informés de l'effet délétère de la molécule sur la fertilité durant le traitement et durant une période brève après l'arrêt du traitement.

Au vu de ces nombreux effets secondaires, la liste des contre-indications se dresse facilement. Les insuffisances rénales et hépatiques, les troubles hématologiques, l'immunodéficience, l'alcoolisme, la grossesse, l'allaitement et l'hypersensibilité au méthotrexate empêchent l'instauration d'une thérapie à base de méthotrexate.

Après avoir exclu les contre-indications, une anamnèse poussée permettra de relever la liste complète des médicaments pris par le patient afin de s'assurer de l'absence de risque d'interactions médicamenteuses.

3.3. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les AINS augmentent et prolongent les taux sériques de méthotrexate et peuvent ainsi provoquer la mort par toxicité hématologique et gastro-intestinale aiguës. D'autre part, comme l'AAS, les AINS ont également un effet toxique en diminuant la sécrétion tubulaire du méthotrexate. Le probénécid diminue la sécrétion tubulaire du médicament. En augmentant le risque d'hépatotoxicité, les rétinoïdes, l'azathioprine, la sulfasalazine, l'étrétinate et autres médicaments hépatotoxiques seront écartés. Etant donné son effet inhibiteur sur la synthèse de l'acide folinique, le sulfaméthoxazole-triméthoprimine augmente la toxicité médullaire du méthotrexate. L'administration de tétracyclines, de chloramphénicol et d'autres antibiotiques non résorbables et à large spectre sera évitée. L'administration de théophylline et de pénicilline sera suivie de près. Les vaccins à virus vivant atténué ne seront effectués que trois mois après l'arrêt du méthotrexate.

3.4. MONITORAGE THÉRAPEUTIQUE

Le médecin sera attentif à toute molécule introduite dans le schéma thérapeutique du patient. Tout patient sous méthotrexate doit donc être surveillé de près. Avant de débiter le traitement, les tests hépatiques, l'albumine sérique et le PTT seront dosés. Les lésions de fibrose et/ou de cirrhose hépatique ne pourront être détectées que par la biopsie. La biopsie hépatique est conseillée trois mois après l'initiation du traitement, après administration d'une dose cumulative totale de

1,5g et après chaque 1 à 1,5g additionnel. Cet acte sera bien entendu orienté par la biologie et les antécédents du patient. Des biopsies hépatiques périodiques (tous les deux ans) sont recommandées chez les patients psoriasiques qui reçoivent des traitements à long terme. Une fibrose discrète nécessite une nouvelle biopsie de contrôle après six mois. En présence de modifications mineures de l'architecture hépatique, le traitement pourra être poursuivi. Le méthotrexate sera arrêté si le patient présente des tests hépatiques anormaux de façon persistante (élévation des GOT ou GPT deux à cinq fois supérieure aux valeurs normales à plusieurs reprises) et s'il refuse la biopsie ou chez les patients dont la biopsie du foie révèle des modifications modérées à sévères. En règle générale, toute fibrose hépatique quelque soit son intensité requiert l'arrêt du traitement. Dans les services de dermatologie de l'Université Catholique de Louvain, le recours à la biopsie hépatique a été abandonné, en raison des risques qu'elle comporte. La ligne de conduite adoptée est celle d'un suivi biologique rigoureux. Depuis peu de temps, le dosage de l'aminopeptide du procollagène de type III (PIIINP) sérique est une nouvelle technique qui permet de dépister les anomalies hépatiques (4). Cette méthode de monitoring (non encore standardisée), plus aisée, moins coûteuse et nettement moins lourde que la biopsie hépatique permettrait ainsi d'envisager beaucoup plus facilement le traitement par méthotrexate.

CONCLUSIONS

Aujourd'hui, la ciclosporine, l'azathioprine et le méthotrexate font partie intégrante de l'arsenal thérapeutique en dermatologie. Cependant, au vu de leurs nombreux effets secondaires non négligeables, ces trois molécules ne seront proposées que dans des indications bien codifiées et sous contrôle médical strict. Les formes réfractaires de psoriasis et de dermatite atopique représentent les deux indications principales de la ciclosporine et du méthotrexate tandis que l'azathioprine sera administrée dans les bullozes auto-immunes. Le dermatologue doit toujours être conscient des risques possibles liés à l'administration de l'une de ces trois molécules. Il s'assurera de la bonne compliance du patient avant d'instaurer le traitement et assurera un suivi régulier du patient avec un monitoring thérapeutique adéquat afin que le patient en tire le plus grand bénéfice d'une part, et le minimum d'effets secondaires d'autre part.



RÉFÉRENCES

1. Lebrun-Vignes B, Bachelez H, Chosidow O : Methotrexate in dermatology : pharmacology, indications, applications, and prudent use. *Rev Med Interne*. 1999 ; **20 Suppl 3** : 384S-392S.
2. Boffa MJ : Methotrexate for psoriasis : current European practice. A postal survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005 ; **19** : 196-202.
3. Hausteil UF, Rytter M : methotrexate in psoriasis : 26 year-s'experience with low- dose long-term treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000 ; **14** : 382-8.
4. Chalmers RJ, Kirby B, Smith A, Burrows P, Little A, Horan M, Hextall JM, Smith CH, Klaber M, Roger S : Replacement of routine liver biopsy by procollagen III aminopeptide for monitoring patients with psoriasis receiving long term methotrexate : a multicentre audit and health economic analysis. *Br. J. Dermatol*. 2005 ; **152** : 444-50.
5. Younger IR, Harris DW, Colver GB : Azathioprine in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 1991 ; **25** : 281-6.
6. Tan BB, Lear JT, Gawkröger DJ, English JS : Azathioprine in dermatology : a survey of current practice in U.K. *Br. J.Dermatol*. 1997 ; **136** : 351-5.
7. Behnam SM, Behnam SE, Koo JY : Review of ciclosporin immunosuppressive safety data in dermatology patients after two decades of use. *J Drugs Dermatol*. 2005 ; **4** : 189-94.
8. Mrowietz U. : Ciclosporin in psoriasis clinical practice : An international consensus statement. *Br. J.Dermatol*. 2004 ; **150 (suppl. 67)** : 11-23.
9. Saurat J-H, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle J-M : Médicaments systémiques des dermatoses; ciclosporine et analogues ; méthotrexate. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles* : 4 édition, Masson, Paris 2004 : 1077-1080, 1087-1080.
10. Naeyaert JM, Lachapelle JM, Degreef H, de la Brassinne M, Heenen M, Lambert J : Ciclosporin in atopic dermatitis : review of the literature and outline of a Belgian consensus. *Dermatology*. 1999 ; **198** : 145-52.
11. Mrowietz U. : The use of ciclosporin in psoriasis: a clinical review. *Br.J.Dermatol*. 2004 ; **150 (suppl. 67)** : 1-10.