

Immunosuppresseurs fréquemment utilisés en dermatologie

L'azathioprine

L Fardet

Quelques données épidémiologiques

- Prévalence d'utilisation de l'azathioprine en population générale inconnue mais probablement très faible
- Principales indications en dermatologie
 - maladies à expression systémiques (connectivites, vascularites..)
 - dermatoses plus communes, comme la dermatite atopique récalcitrante aux autres traitements

Modalités pratiques d'administration

- 2 à 3 mg/kg en dose d'attaque (soit 100 à 150 mg/j pour un sujet de 60 kg par exemple), parfois diminuée en dose d'entretien
- Ne pas dépasser la posologie de 150 mg/j
- Habituellement en 1 à 2 prises par jour (une prise unique étant en général plus simple)
- Si possible au cours d'un repas pour limiter les troubles digestifs
- L'efficacité ne sera pas jugée avant 3-4 mois d'exposition (délai moyen : 3.1 mois dans une méta-analyse ayant inclus des patients souffrant de MICI)

Contre-indications

- Hypersensibilité connue à l'azathioprine, à la 6-mercaptopurine, ou à l'un des composants du médicament
- Attention en cas d'infection évolutive

Interactions médicamenteuses à connaître

- Vaccins vivants
- Allopurinol (Zyloric[®]) (insuffisance médullaire potentiellement grave)
- AVK (diminution de l'effet de l'anticoagulant oral)
- Ciclosporine et tacrolimus (immunodépression excessive et ↑ risque de lymphoprolifération)
- Pour les autres interactions médicamenteuses, se reporter au Vidal[®]

Les effets indésirables

- Cytopénies (GB > plaq > GR)
 - fréquentes (leucopénies ++)
 - parfois apparition très rapide, dès les premiers jours (1% des sujets exposés)
- Augmentation du VGM
 - témoigne de l'action du médicament
 - ne prête pas à conséquences

Les effets indésirables

- Hépatotoxicité
 - cytolysse hépatique: 1-3% des patients
 - la plupart du temps asymptomatique
 - rapidement réversible après diminution ou arrêt du médicament.
 - hépatites graves exceptionnelles
 - pélioïse ou hyperplasie nodulaire régénérative très rares

Les effets indésirables

- Réactions immuno-allergiques
 - habituellement au cours du 1^{er} mois
 - fièvre, éruption cutanée, douleurs des articulations, syndrome grippal
 - pancréatites aiguës (2-3% des patients)
 - troubles digestifs intenses (diarrhée, douleurs abdominales, vomissements, <1% des patients)
 - **arrêt définitif du traitement**

Les effets indésirables

- Infections
 - augmentation modérée du risque infectieux
 - infections virales ++
 - clinique souvent plus floride et évolution plus prolongée
 - notamment chez patients avec autres immunosuppresseurs/immunomodulateurs (glucocorticoïdes, anti-TNF...)

Les effets indésirables

- Cancers
 - ↑ modérée du risque de lymphome
 - incidence: 1/1000 patients/an (MICI)
 - attention lymphome EBV-induit et lymphome T hépatosplénique
 - augmentation du risque de cancers cutanés (photosensibilisant)
 - augmentation du risque de dysplasie du col

Les autres effets indésirables

- Alopécie (rare)
- Nausées (rares)
- Toxidermies (très rares), parfois de type dermatoses neutrophiliques

Mesures adjuvantes/prophylactiques

- Si possible, génotypage de la TPMT (thiopurine-méthyltransférase) avant de débiter le traitement
 - si déficit génétique (homozygotes 0.3% ou hétérozygotes 11%) surveillance encore plus étroite de la NFS
 - attention, cytopénies possibles même si dosage normal
 - examen non remboursé
 - augmentation du risque de résistance thérapeutique en cas d'activité très élevée ?
- Posologies plus faibles chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques en raison du risque majoré d'EI (notamment cytopénies)

Suivi du traitement

- NFS et bilan hépatique (ASAT, ALAT, GGT) toutes les semaines le premier mois puis tous les mois pendant deux mois puis tous les trois mois
- Surveillance dermatologique annuelle (augmentation de risque de cancer cutané non mélanique)
- Surveillance gynécologique annuelle (augmentation du risque de dysplasie du col)

Suivi du traitement

- Les 6-TGN (6-tioguanine) sont les métabolites dits actifs des thiopurines (dont l'azathioprine)
- Un taux de 6-TGN au-delà d'un seuil de 250 pmoles est associé à un taux de rémission clinique deux fois plus élevé
- Ce dosage pourrait être intéressant en cas d'échec pour discuter une escalade de doses
- Il permettrait également de dépister les patients non observant
- Il est rarement réalisé en pratique quotidienne

Grossesse et allaitement

- Tératogène chez l'animal
- Chez l'homme: pas d'augmentation significative du risque de malformation foétale
- Traitement pouvant donc être prescrit au cours de la grossesse si indispensable
- Passage dans le lait maternel très faible (moins de 0.6% de la dose maternelle), l'allaitement est donc possible si besoin