

# **Immunosuppresseurs fréquemment utilisés en dermatologie**

**La ciclosporine**

**L Fardet**

# Quelques données épidémiologiques

- Prévalence d'utilisation de la ciclosporine en population générale inconnue mais probablement très faible
- Principales indications en dermatologie
  - maladies à expression systémique (connectivites, vascularites..)
  - dermatoses plus communes (psoriasis, dermatite atopique ...)
  - mais également, maladie de Behcet, pyoderma gangrenosum, nécrolyse épidermique toxique...

Taylor et al, BJD 2017

Totri et al, JAAD 2017

Soleymani et al, J Drugs Dermatol 2016

Rosmarin et al, JAAD 2010

# Modalités pratiques d'administration

- Néoral<sup>®</sup> et Sandimmun<sup>®</sup> sont les molécules commerciales les plus prescrites en France
- Posologie initiale comprise entre 3 et 5 mg/kg/j (souvent 3 mg/kg/j pour le psoriasis ou la DA)
- Puis posologie minimale efficace en entretien
- Se prend en 2 prises par jour, espacées de 12h00
- Ne pas associer ciclosporine et jus de pamplemousse car ce dernier augmente les concentrations de ciclosporine
- Variations importantes interindividuelles de la biodisponibilité → s'aider des dosages plasmatiques pour adapter le traitement

# Contre-indications

- HTA non contrôlée
- Insuffisance rénale
- Infection évolutive
- ATCD néoplasique
- Hypersensibilité à la ciclosporine

# Interactions médicamenteuses à connaître

- **Très nombreuses interactions médicamenteuses +++**
- **Vérifier systématiquement le dictionnaire Vidal®**
- Attention notamment aux molécules inhibant le cytochrome P450 (inhibiteurs calciques, amiodarone, allopurinol, méthylprednisolone, jus de pamplemousse, macrolides, imidazolés...): ↑ concentrations ciclosporine
- Attention aux molécules inductrices du cytochrome P450 (anti-BK, glitazones...): ↓ concentrations ciclosporine
- Attention à l'association avec des MDCT néphrotoxiques (vancomycine, MTX, AINS...)
- Contre-indication aux vaccins vivants

# Les effets indésirables

- HTA
  - fréquente (10 à 25% des patients)
  - en cas d'HTA, prescrire rapidement un traitement anti-hypertenseur adapté, n'interférant pas avec la pharmacocinétique de la ciclosporine
  - persiste après l'arrêt du traitement chez 1 patient sur 3

# Les effets indésirables

- Insuffisance rénale
  - l'insuffisance rénale aiguë survient plutôt à l'initiation du traitement, quand des doses élevées sont nécessaires
  - la néphropathie chronique apparaît après 6 mois de traitement (↑ creat de plus de 30% chez plus de 50% des patients après 2 ans)
  - réversible à l'arrêt du traitement d'où la nécessité d'un dépistage systématique

# Les effets indésirables

- Hépatotoxicité
  - augmentation dose-dépendante et réversible de la bilirubinémie et des enzymes hépatiques
  - exceptionnellement, cholestase, ictère, hépatite et insuffisance hépatique



# Les effets indésirables

- Infections
  - augmentation du risque d'infections virales, bactériennes, mycotiques, parasitaires
  - attention notamment au risque de néphropathie à virus BK (notamment chez les patients transplantés) ou aux leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associée au virus JC, plus fréquemment rapportés chez les patients sous ciclosporine que sous autres immunosuppresseurs

# Les effets indésirables

- Effets indésirables dermatologiques
  - hypertrichose: 30 à 50% des patients, réversible à l'arrêt du traitement
  - acné: 1 patient sur 6, **ne pas prescrire de cycline (risque d'hypertension intracrânienne)**
  - hypertrophie gingivale fréquente, jusqu'à 30% des patients
  - augmentation du risque de cancers cutanés (notamment chez des patients ayant par ailleurs eu de la PUVAthérapie)

# Les effets indésirables

- Risque néoplasique
  - augmentation du risque de lymphomes
  - augmentation du risque de cancers cutanés

# Les autres effets indésirables

- Neurologique :
  - paresthésies des extrémités (qui s'atténuent au fil du temps)
  - tremblements
  - douleurs musculaires
  - concernerait 10 à 20% des patients en début de traitement
- Hypomagnésémie
  - fréquente (10% des patients)
  - nécessite régulièrement une supplémentation
- Hyperlipidémie
  - hyperTG > hypercholestérolémie
  - attention aux co-prescriptions ciclosporine/statines (risque de rhabdomyolyse)
- Hyperuricémie
- Cytopénies modérées (GB > plaq > GR)

# Mesures adjuvantes/prophylactiques

- Vaccins à jour
- Traitements
  - anti-hypertenseurs
  - hypolipémiants
  - hypouricémiants
  - si besoin, après s'être assuré de l'absence d'interaction médicamenteuse
- Supplémentation en magnésium si besoin
- Surveillance régulière des taux plasmatiques de ciclosporine

# Suivi du traitement

- Avant le traitement
  - poids, pression artérielle, examen cutané
  - urée/créatinine, NFS, bilan hépatique, bilan lipidique, magnésémie, +/- uricémie
- Durant le traitement
  - poids, pression artérielle, examen cutané
  - urée/créatinine, NFS, bilan hépatique mensuels, +/- magnésémie, +/- uricémie
  - bilan lipidique
  - FCV réguliers
- Dosage plasmatique

# Suivi du traitement

Les recommandations européennes de suivi biologique chez les patients atteints de psoriasis sont les suivantes:

**Table 3** Recommended lab controls – ciclosporin

Diagnostics	Period in weeks					
	Pre-treatment	2	4	8	12	16
Full blood count*	x	x	x	x	x	x
Liver values**	x	x	x	x	x	x
Electrolytes***	x	x	x	x	x	x
Serum creatinine	x	x	x	x	x	x
Urine status	x		x			x
Uric acid	x		x	x	x	x
Pregnancy test (urine)	x					
Cholesterol, triglycerides	x****			x		x
Magnesium*****	x			x		x
HBV/HCV	x					
HIV	x					

*Not all tests may be necessary for all patients. Patient history, risk exposure and patient characteristics have to be taken into account. Further specific testing may be required according to clinical signs, risk and exposure.*

\*Erythrocytes, leucocytes, platelets.

\*\*Transaminases, AP,  $\gamma$ GT, bilirubin.

\*\*\*Sodium, potassium.

\*\*\*\*Recommended two weeks before and on the day of treatment initiation (fasting).

\*\*\*\*\*Only with indication (muscle cramps).

# Suivi du traitement

- D'autres recommandations, incluant l'examen clinique, sont disponibles

**Table III.** Guidelines for pretreatment assessment and monitoring

Investigation	Details	Level of evidence
Full history	Previous infections: TB, hepatitis B/C; history of hypertension, kidney disease, liver disease, or malignancy; full medication history, which should be repeated at every subsequent visit	IV
Blood pressure	Baseline (2 separate measurements, should be <140/90 mm Hg); taken again at weeks 2, 4, 6, and 8, then monthly	
Physical examination	Actinic damage/cutaneous malignancies; herpes simplex; viral warts	
Serum creatinine	Baseline (mean of 2 separate fasting measurements; if discrepancy of >10%, repeat again); taken again at weeks 2, 4, 6, and 8, then monthly	
Blood urea nitrogen	Baseline and at weeks 2, 4, 6, and 8, then monthly	
Complete blood cell count	Baseline, then monthly	
Potassium	Baseline, then monthly	
Bilirubin, liver enzymes	Baseline, then monthly	
Fasting lipid profile	Baseline, then monthly	
Uric acid	Baseline, then monthly	
Magnesium	Baseline, then monthly	
Urinalysis	Baseline, then monthly	
Tuberculin test	Baseline	
Glomerular filtration rate	After 1 y of continuous therapy	
Screening Programs	Cervical, breast, and colon cancer screening as per national guidelines	
Vaccinations	Annual pneumococcal and influenza vaccinations	



# Suivi du traitement

- La surveillance très régulière de la fonction rénale permet d'adapter la posologie
  - si le DFG diminue de plus de 25-30% sur 2 prises de sang consécutives, il faut diminuer la posologie de 25 à 50%
  - diminuer la posologie d'au moins 50% en cas de diminution plus importante du DFG
  - ceci est vrai même si la créatininémie reste dans les normales du laboratoire

# Grossesse et allaitement

- La ciclosporine passe la barrière placentaire
- Peu de tératogénicité néanmoins chez l'animal
- Les données issues de registres sont également très rassurantes chez l'homme (peut être discrète ↑ du risque de prématurité et de retard de croissance intra-utérin)
- La ciclosporine peut être poursuivie, si besoin, au cours de la grossesse
- La ciclosporine passe dans le lait maternel de façon très faible
- Le CRAT considère que l'utilisation de la ciclosporine est possible chez les femmes qui allaitent