Recommandations pour les traitements de base
Inhibiteurs de la calcineurine : Ciclosporine, Tacrolimus et Voclosporine

REMARQUES

Les patients avec des rhumatismes inflammatoires chroniques, chez qui une thérapie de base est indiquée, devraient être examinés au moins une fois par année par un spécialiste de rhumatologie en consilium. Les indications du choix d'une thérapie de base ou pour d'éventuels changements de cette dernière devraient faire l'objet d'une consultation spécialisée.

EXAMENS DE CONTRÔLE

Anamnèse/clinique

- tremblements, hyperuricémie, dysesthésies, crampes musculaires, effets secondaires intestinaux
- hypertension, hyperplasie gingivale, hypertrichose

Laboratoire :

Examens	Avant traitement	1 à 3 mois	A partir du 4ème mois
Hémoglobine, thrombocytes, GPT, phosphatase alcaline, acide urique, magnésium, potassium, CK	+	chaque 2 mois	chaque 2 mois
Créatinine (+ pression artérielle)	+	chaque 2 semaines	mensuel
Clearance à la créatinine sérologie hépatite B/C, sérologie VIH	+ +		

Les taux sériques (détermination à l'aide d'anticorps monoclonaux) sont à effectuer en cas de questions particulières (observance incertaine, par exemple en cas de néphrite lupique, mais indiqué en cas de transplantation d'organe), pas de manière systématique en cas de psoriasis ou de PR. Le taux efficace de Ciclosporine est situé entre 100-150 ng/ml (prélèvement à effectuer 12 heures après la dernière prise de ciclosporine). Il n'existe pas d'autres concentrations cibles pour d'autres pathologies ou d'autres inhibiteurs de la calcineurine.

INDICATIONS ET DOSAGES :

Ciclosporine (SANDIMMUN NEORAL®)

- Dose initiale : 2-3 mg/kg/j . en 2 doses ; augmentation si inefficace après 1 à 2 mois (augmenter de 0,5-1 mg/kg/j ; si l'effet clinique est fort, réduction de 0.5 - 1 mg/kg/j une à deux fois par mois jusqu'à la dose efficace la plus faible.
- Dose maximale : 5 mg/kg/j

Tacrolimus (ADVAGRAF®, CRILOMUS®, ENVARSUS®, MODIGRAF, PROGRAF®)

- Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) : Prévention du rejet de greffe.
- Hors AMM : Traitement d'induction en cas de néphrite lupique active (stades III-V de l'OMS) : dose initiale de 0.1 mg/kg/j, répartie en deux doses quotidiennes. En raison de la rareté de cette utilisation dans cette indication (maladie orpheline), nous recommandons un traitement dans un centre de rhumatologie et d'immunologie.

Voclosporine (Lupkynis®)

- Utilisation en particulier dans le cas de la néphrite lupique, mais uniquement en combinaison avec le MMF.
- Dosage : 3 capsules de 23.7 mg 2x par jour sans adaptation au poids, prise indépendamment des repas.
- Avant utilisation, nous recommandons de mesurer l'intervalle QT.

© Société Suisse de Rhumatologie (www.rheuma-net.ch)

EFFETS SECONDAIRES ET ATTITUDE

En cas de suspicion, déterminer d'abord le taux. Le tableau suivant s'applique à la ciclosporine, l'inhibiteur de la calcineurine le plus fréquemment utilisée.

Effets secondaires	Réduction de dose	Interruption momentanée	Interruption définitive
Augmentation de la créatinine >30 % de la valeur initiale	+	(+)	(+)
Hypertension (diastole. >90 * mmHg)	(+)	(+)	Hypertension non contrôlable : +
Toxicité hépatique	(+)	(+)	(+)
Hyperkaliémie Hypomagnésémie	+	(+)	(+)
Thrombopénie, anémie		+**	(+)
SHU**, PTT confirmé		Ré-exposition uniquement avec indication vitale	+
Hyperuricémie symptomatique	+	(+)	(+)
Hypertrichose, tremblements, hyperplasie gingivale, effet secondaire intestinal, dysesthésies, crampes musculaires.	+	(+)	(+)
Infection		+	
Syndrome lymphoprolifératif			+

* Introduire un antihypertenseur
** En particulier syndrome hémolytique-urémique (SHU), microangiopathie thrombotique et purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)

En cas d'hypertension, il est également recommandé de déterminer le taux, car une automédication avec des substances végétales peut éventuellement entraîner une interaction avec un taux élevé, voire toxique.

CONTRE-INDICATIONS

- Prudence en cas de maladies rénales.
- Allergie à l'une des substances actives.
- Hépatite B chronique (HBsAg pos).
- Hypertension artérielle non contrôlée sous traitement.
- Infection.
- Affection maligne.
- Grossesse (relative)

PRÉCAUTIONS :

- Aucune vaccination avec un vaccin vivant.
- Prudence avec des médicaments potentiellement toxiques comme les AINS, aminoglucoside, cimetidine, amphotericine B, vancomycine, triméthoprine, acyclovir, diurétiques et produits de contraste pour Rx.
- Cave en cas de combinaison avec des statines (risque de rhabdomyolyse)
- Evaluation du risque si HIV+.

INTERACTIONS :

Tous les inhibiteurs de calcineurine sont métabolisés par Cyp3A4. La liste des interactions potentielles est longue et doit être soigneusement examinée pour chaque cas particulier. En particulier, l'association de Lupkynis avec des inhibiteurs puissants du Cyp3A4 est contre-indiquée.

© Société Suisse de Rhumatologie (www.rheuma-net.ch)

PRÉPARATIONS :

Ciclosporine : Sandimmun Neoral® : capsules de 10/25/50/100 mg, (50 capsules à 100 mg)

Tacrolimus : ADVAGRAF®, CRILOMUS®, ENVARSUS®, MODIGRAF, PROGRAF®

Voclosporine : Lupkynis®

Coûts (liste des spécialités) : http://www.spezialitätenliste.ch/ShowPreparations.aspx

Médicaments génériques existent.

© Société Suisse de Rhumatologie (www.rheuma-net.ch)