

Examen de l'association entre les immunosuppresseurs et la cicatrisation des plaies : une analyse narrative

RÉSUMÉ

Objectif Une revue de la littérature récente pour permettre aux cliniciens de comprendre comment les différentes classes d'immunosuppresseurs affectent la cicatrisation des plaies.

Sources des données Une recherche documentaire a été effectuée dans PubMed, Google Scholar et la bibliothèque des sciences de la santé de l'Université de Calgary.

Sélection des études Les études retenues pour inclusion ont été sélectionnées initialement sur la base du titre en utilisant des mots clés tels que "immunosuppresseurs, cicatrisation et immunosuppression". Si le titre et/ou le résumé contenait ces mots-clés et traitait de la cicatrisation des plaies liée aux médicaments immunosuppresseurs et avait été publié après 2000, elles ont été incluses dans la revue. Lorsque des données chez l'homme n'étaient pas disponibles pour un immunosuppresseur (classe), des études sur les animaux ont été incluses.

Extraction des données Les articles sélectionnés ont fait l'objet d'un examen complet du texte et d'un résumé.

Synthèse des données Les données ont été synthétisées de manière descriptive. Les corticostéroïdes et les inhibiteurs de la cible mécaniste de la rapamycine (mTOR) ont le plus souvent des effets néfastes sur la cicatrisation des plaies. Pour d'autres classes d'immunosuppresseurs, les données probantes sont limitées et les effets sur la cicatrisation des plaies sont variables.

Conclusions Des études plus grandes de haute qualité sont nécessaires pour mieux comprendre les effets des immunosuppresseurs, en particulier avec le développement de nouvelles classes de ces médicaments, sur la cicatrisation des plaies, afin d'identifier ceux qui présentent le risque le plus élevé d'entraver la cicatrisation des plaies.

Mots clés Inhibiteurs de la calcineurine, glucocorticoïdes, immunosuppresseurs, anticorps monoclonaux, inhibiteurs de mTOR, cicatrisation des plaies

Pour les références Appoo A, Christensen BL and Somayaji R. Examining the association of immunosuppressants and wound healing: a narrative review. *WCET® Journal* 2023;43(4):32-39.

DOI <https://doi.org/10.33235/wcet.43.4.32-39>

Soumis le 1er février 2023, Accepté le 23 mai 2023

INTRODUCTION

Les immunosuppresseurs sont des médicaments aux indications variées, notamment pour les transplantations d'organes solides et hématopoïétiques, ainsi que pour les maladies auto-immunes. Ils agissent en supprimant l'activité

de divers composants du système immunitaire adaptatif, diminuant ainsi la cascade de réponses inflammatoires aux tissus normaux de l'hôte ou modulant la réponse naturelle de rejet aux matériaux transplantés¹ Les principales classes d'immunosuppresseurs sont les corticostéroïdes/glycocorticoïdes,^{2,3} les inhibiteurs de la calcineurine,^{2,4,5} les inhibiteurs de la cible mécaniste de la rapamycine (mTOR),^{2,4} les anticorps polyclonaux,^{2,4} les anticorps monoclonaux,^{2,4} et les agents antiprolifératifs.² Dans le cadre de cette analyse, les plaies sont définies comme une ouverture dans la peau résultant d'une intervention chirurgicale, d'un traumatisme ou d'une maladie et qui est susceptible d'être infectée.

Le système immunitaire joue un rôle important dans la prévention des infections mais aussi dans le processus de cicatrisation des plaies, les effets inflammatoires entraînant une prolifération cellulaire et la sécrétion de composants intra et extracellulaires importants.⁶ Avec les immunosuppresseurs, le système immunitaire est modulé, ce qui peut affecter le temps de cicatrisation d'une plaie et sa susceptibilité à l'infection.⁷ Avec un nombre croissant de patients sous immunosuppresseurs, en particulier les patients ayant

Aria Appoo

Étudiante en médecine, Université d'Oxford, Oxford, Royaume-Uni

Brandon L Christensen

BMSc MD

Médecin résident, Université de Calgary, Division des maladies infectieuses, Calgary, Alberta, Canada

Ranjani Somayaji

BScPT MD MPH

Professeure assistante, Université de Calgary, Départements de médecine, de microbiologie, d'immunologie et des maladies infectieuses et de sciences de la santé communautaire, Calgary, Alberta, Canada

subi une transplantation post-chirurgicale, l'effet des immunosuppresseurs sur la cicatrisation des plaies est une question importante à prendre en compte. Cet article de synthèse vise à fournir aux cliniciens une compréhension de la façon dont les différentes classes d'immunosuppresseurs affectent la cicatrisation des plaies.

MATÉRIAUX/MÉTHODES

Une recherche bibliographique a été effectuée de 2000 à 2021 en utilisant les noms génériques d'un certain nombre d'immunosuppresseurs couramment utilisés (glucocorticoïdes/corticostéroïdes, inhibiteurs de mTOR, méthotrexate, anticorps monoclonaux, anticorps polyclonaux, inhibiteurs de la calcineurine, mycophénolate, azathioprine) ainsi que les termes "cicatrisation des plaies" et "immunosuppression". La principale base de données consultée est PubMed. Ces données ont été complétées avec Google Scholar et la base de données de la bibliothèque des sciences de la santé de l'université de Calgary. Dans la mesure du possible, la recherche a été effectuée sous le format suivant : "nom de l'immunosuppresseur [termes MeSH]" ET "cicatrisation des plaies [termes MeSH]." Si le nom de l'immunosuppresseur n'était pas disponible en tant que terme MeSH, le terme a été recherché sans aucune restriction. Les titres des articles ont ensuite été examinés pour vérifier leur pertinence par rapport à l'analyse, en se basant sur le fait que la cicatrisation des plaies était décrite en relation avec le médicament ou la classe d'immunosuppresseurs. Le résumé a fait l'objet d'un examen similaire et a été inclus dans l'analyse en conséquence. Si l'article comparait différents immunosuppresseurs, discutait de leurs effets sur la cicatrisation des plaies, mesurait la cicatrisation des plaies ou les effets délétères sur les plaies, il était considéré comme pertinent. Si les termes de recherche n'ont pas permis d'identifier des études sur des sujets humains, les études utilisant des animaux pour évaluer les effets immunosuppresseurs sur la cicatrisation des plaies ont été incluses. Lorsqu'aucune donnée n'était disponible à partir de 2000, une recherche historique a été effectuée pour les immunosuppresseurs concernés.

Toutes les études incluses ont été résumées de manière descriptive, y compris le mécanisme d'action immunosuppresseur, les sujets de l'étude et les données probantes sur les effets sur la cicatrisation des plaies.

RÉSULTATS

Les études présélectionnées pertinentes pour cette analyse ont été utilisées pour renseigner les différentes catégories décrites ci-dessous. Au total, 200 titres et résumés d'articles ont fait l'objet d'une première sélection et 61 articles ont été retenus pour l'analyse. Les tableaux récapitulatifs des résultats des études cliniques et animales sont rassemblés dans le Tableau 1. Les indications spécifiques des différents immunosuppresseurs, y compris leurs effets possibles sur les plaies, sont présentées dans le Tableau 2.

Inhibiteurs de la calcineurine

Les inhibiteurs de la calcineurine (ICN) sont utilisés comme immunosuppresseurs dans le cadre de diverses maladies auto-immunes, de greffes d'organes, d'affections dermatologiques et de plaies chroniques⁸ Il existe trois principaux types d'ICN : la cyclosporine (systémique), le tacrolimus (systémique et topique) et le pimécrolimus (topique).⁹ Les ICN agissent en se liant à une partie de la molécule de calcineurine présente dans les cellules humaines, stoppant ainsi la libération de certaines cytokines responsables de l'activation des lymphocytes T.⁸ Par conséquent, les ICN désactivent l'une des principales voies de

la réponse immunitaire adaptative de l'organisme.

Systémique

Il n'existe pas d'études portant directement sur les effets des ICN sur la cicatrisation des plaies chez l'homme ; toutefois, de nombreuses études scientifiques fondamentales ont été réalisées sur des animaux. Deux études de ce type menées sur des rats ont comparé l'effet de différentes doses de tacrolimus systémique par rapport à un contrôle, en testant la résistance à la rupture des plaies créées par la chirurgie. L'une des études sur les rats a conclu que le tacrolimus n'affectait pas la cicatrisation des plaies¹⁰ tandis que l'autre étude a conclu que le tacrolimus nuisait à la cicatrisation des plaies.¹¹ Parallèlement, des compte-rendu de cas utilisant le tacrolimus systémique comme traitement des ulcères chez une personne atteinte de lichen plan et de pyoderma gangrenosum ont démontré le succès du traitement avec cette thérapie.¹²

Aucune étude chez l'homme récente n'a été trouvée concernant l'effet de la ciclosporine sur la cicatrisation des plaies. Deux autres études menées sur des rats ont également donné des résultats contradictoires. Ces études sur les rats se sont concentrées sur les effets de la ciclosporine sur différents marqueurs de l'organisme qui indiquent une cicatrisation efficace des plaies. Une étude comparant la ciclosporine à la méthylprednisone a démontré que la ciclosporine n'avait pas d'effet suppressif sur les différents marqueurs inflammatoires et biochimiques par rapport au traitement par glucocorticoïde¹³ alors que l'autre étude a montré que la ciclosporine avait un effet négatif sur les marqueurs.¹⁴ Dans une autre étude, après avoir reçu une transplantation pulmonaire, des chiens ont été assignés à un médicament immunosuppresseur spécifique ou à aucun médicament immunosuppresseur et, comme pour le contrôle, il a été démontré que la ciclosporine A n'avait pas d'effet significatif sur la cicatrisation de la plaie chirurgicale mesurée par sa résistance à la rupture en comparaison avec les immunosuppresseurs glucocorticoïdes et l'azathioprine.¹⁵ Dans l'ensemble, la littérature sur les inhibiteurs systémiques de la calcineurine et la cicatrisation des plaies est datée avec une hétérogénéité des comparateurs et des résultats mitigés sur la cicatrisation des plaies.

Topique

Les inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus et pimécrolimus) sont utilisés sous forme de pommades topiques, le plus souvent pour des affections dermatologiques telles que la dermatite atopique, mais aussi pour des affections dermatologiques chroniques telles que le pyoderma gangrenosum.¹⁶⁻¹⁸ Certaines études de cas ont montré l'efficacité du tacrolimus pour la cicatrisation d'ulcères de jambe complexes dans le contexte d'une insuffisance veineuse ou d'une nécrobiose lipoidique, lorsque les stratégies de traitement habituelles ont été inefficaces.^{19,20} En outre, une étude basée sur le rat avec des lésions cutanées aiguës a démontré que les plaies traitées avec du tacrolimus topique cicatrisaient aussi rapidement que le contrôle (pétrolatum).²¹

Anticorps monoclonaux :

Il existe une variété de traitements à base d'anticorps monoclonaux (AcM) avec des indications dans les greffes et les troubles auto-immuns tels que la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis.²² En général, les AcM agissent en se liant à différents récepteurs et antigènes pour inhiber l'effet des cytokines et d'autres voies de signalisation qui activent le système immunitaire.²² Une petite étude de cohorte prospective chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et subissant une chirurgie orthopédique a démontré qu'il n'y avait pas de risque accru d'infections des plaies chirurgicales

Tableau 1. Études comparant les effets de différents immunosuppresseurs sur les plaies

Médicament 1	Médicament 2	Médicament 3	Objectif du médicament	Résultat	Conclusion
Ciclosporine 4-400 mg/kg/jour ⁴⁸	Prednisolone 0,75 - 75 mg/kg/jour à		Traiter le pyoderma gangrenosum	Vitesse de cicatrisation (cm ² /jour)	Pas de différence mesurable entre les médicaments
Tacrolimus systémique 3 mg deux fois par jour ³⁵	Sirolimus 10 mg par jour x 2 jours puis 5 mg par jour		Immunosuppresseur après une transplantation rénale	Déhiscence, accumulation de liquide, infection superficielle ou profonde, ou cellulite	Les complications de la plaie étaient plus importantes avec le sirolimus qu'avec le tacrolimus
Évérolimus pour maintenir une concentration dans le sang total de 4 à 8 ng/ml et globuline antithymocyte dose unique de 3 mg/kg ³⁰	Évérolimus pour maintenir une concentration dans le sang total de 4 à 8 ng/ml et Basiliximab 2 doses de 20 mg les jours 0 et 4	Mycophénolate sodique 1440 mg par jour et Basiliximab 2 doses de 20 mg les jours 0 et 4	Immunosuppresseur après une transplantation rénale	Événements indésirables associés à la cicatrisation des plaies (par exemple, déhiscence, infection de la cicatrisation, hernie, accumulation de liquide, etc.)	L'incidence des effets indésirables associés à la cicatrisation des plaies était la plus faible avec le mycophénolate sodique et le basiliximab et la plus élevée avec l'évérolimus et le basiliximab
Basiliximab 2 doses de 20 mg ³¹	Globuline anti-thymocyte (de 3 à 5 mg/kg)		Immunosuppresseur après une transplantation rénale	Infections des plaies	L'incidence des infections des plaies était à peu près égale dans les deux groupes
Tacrolimus systémique 3 mg deux fois par jour puis concentration minimale visée ³⁶	Sirolimus 10 mg par jour x 2 jours puis 5 mg par jour		Immunosuppresseur après une transplantation rénale	Complications liées à la cicatrisation des plaies	Taux de complications des plaies significativement plus élevé dans le cas du sirolimus
MMF 1000 mg toutes les 12 heures ⁴⁶	Sirolimus 15 mg en postopératoire, puis 5 mg/jour en visant un taux minimal de 10 à 20 ng/mL		Immunosuppresseur après une transplantation rénale	Complications liées à la cicatrisation des plaies	L'incidence des complications des plaies était beaucoup plus élevée avec le sirolimus (43,2 %) qu'avec le MMF (2,4 %)
Sirolimus 15 mg puis 5 mg/jour, MMF 1000 mg/jour, Prednisone (doses variables) ⁴⁹	Cyclosporine A de 6 à 8 mg/kg/jour, MMF 1000 mg/jour, Prednisone (doses variables)	Azathioprine de 2 à 3 mg/kg/jour, Cyclosporine A de 6 à 8 mg/kg/jour, Prednisone (doses variables)	Immunosuppresseur après une transplantation rénale	Une plaie est considérée comme cicatrisée si, après le retrait de toutes les sutures/agraves, la peau/les tissus sont intacts et sans drainage (site chirurgical primaire uniquement)	Les différences n'étaient pas statistiquement significatives lorsqu'il s'agissait de mesurer les problèmes de cicatrisation des plaies
Dose d'évérolimus pour atteindre une concentration minimale de 3 à 8 ng/mL et réduire l'exposition aux ICN ³⁰	MPA 1440 mg/jour et exposition standard au ICN		Immunosuppresseur après une transplantation rénale	Effets indésirables : accumulation de liquide, complications de la plaie ou douleur de la plaie	L'incidence des effets indésirables associés à la cicatrisation de la plaie était relativement similaire dans les deux groupes
MMF de 500 à 1000 mg/jour ⁴⁷	Sirolimus de 1 à 3 mg/jour pour viser un plancher de 5 à 10 ng/mL		Immunosuppresseur après une transplantation cardiaque	Complications associées à la cicatrisation de la plaie après l'intervention chirurgicale ou accumulation de liquide	L'incidence des complications post-chirurgicales et des complications des plaies chirurgicales profondes était beaucoup plus élevée avec le sirolimus qu'avec le MMF

Tableau 2. Aperçu des indications et des effets sur les plaies de divers immunosuppresseurs

Classe de médicaments	Médicaments	Indications	Effets sur les plaies
Corticostéroïdes*	Multiple, y compris hydrocortisone et prednisone	Utilisations multiples, notamment pour les greffes, les maladies endocriniennes et les maladies auto-immunes ⁵¹	Préjudiciable à la cicatrisation des plaies
Inhibiteurs de la calcineurine	Cyclosporine	Greffe de rein ⁵² Maladies auto-immunes ⁵²	Inconnus, les résultats varient d'une étude à l'autre
	Tacrolimus systémique	Transplantation cardiaque, rénale ou hépatique ⁵³ Maladies auto-immunes ⁵³ Maladie dermatologique ⁵³ Maladie inflammatoire de l'intestin ⁵³	Inconnus, les résultats varient d'une étude à l'autre
	Tacrolimus topique	Dermatite atopique ¹⁷ Maladies ophtalmologiques ⁵³	Des données probantes de faible qualité démontrent que le tacrolimus topique peut être bénéfique pour la cicatrisation des plaies
	Pimécrolimus	Dermatite atopique ¹⁷	Aucune donnée n'a été trouvée
Inhibiteurs de mTOR	Sirolimus ²²	Transplantation cardiaque ⁵⁴ et rénale ⁵⁵	Préjudiciable à la cicatrisation des plaies
	Évérolimus ²²	Transplantation rénale, cardiaque et du foie ⁵⁶ Traitement du cancer ⁵⁷	Préjudiciable à la cicatrisation des plaies
Anticorps monoclonaux	Muromonab-CD3 ²²	Transplantation du foie, cardiaque et rénale ⁵⁸	Aucune donnée n'a été trouvée
	Daclizumab (Zenapax) ²²	Transplantation du foie, cardiaque, rénale et pulmonaire ⁵⁹ Sclérose en plaques ⁵⁹	Aucune donnée n'a été trouvée
	Basiliximab (Simulect) ²²	Transplantation du foie, cardiaque, rénale et pulmonaire ⁶⁰ Maladies auto-immunes ⁶⁰	Aucune donnée n'a été trouvée
	Infliximab (Remicade) ²²	Maladies inflammatoires de l'intestin ⁶¹	Inconnus, les résultats varient d'une étude à l'autre
	Adalimumab (Humira) ²²	Maladies auto-immunes telles que l'arthrite, la maladie de Crohn, le psoriasis ⁶²	Pas assez de données pour conclure
Anticorps polyclonaux	Globuline anti-thymocyte ²²	Greffe de rein ²²	Pas assez de données pour conclure
	Rho (D) Immuno-globuline ²²	Maladie de Rh ²²	Aucune donnée n'a été trouvée
Agents antiprolifératifs	MMF ²	Transplantations cardiaques, rénales et pulmonaires ^{3,40}	Pas assez de données pour conclure
	MPS ²	Transplantations rénales ⁴⁰	Pas assez de données pour conclure
	Azathioprine ²	Greffe de rein ²² Maladies auto-immunes telles que la maladie de Crohn, la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques ^{22,41} Affections dermatologiques ⁶³	Aucune donnée n'a été trouvée

*Pour les corticostéroïdes, la recherche a porté sur des articles publiés entre 1980 et 2021

ou de complications de la cicatrisation chez les patients sous infliximab par rapport au traitement conventionnel.²³ En outre, un compte-rendu de cas affirme que l'infliximab topique a été utile dans la cicatrisation des ulcères de jambe qui étaient résistants au traitement standard, ce qui suggère que l'inhibition du facteur de nécrose tumorale alpha est utile à la cicatrisation des plaies.²⁴ Des résultats similaires ont été obtenus dans un compte-rendu de cas de traitement du pyoderma gangrenosum par l'infliximab, qui a entraîné une amélioration de l'ulcère.²⁵ L'inhibition du facteur de nécrose tumorale alpha s'est avérée être associée à la cicatrisation des ulcères de jambe veineux grâce à l'utilisation de l'adalimumab par voie systémique.²⁶ Cependant, une autre étude a utilisé l'infliximab sur des plaies abdominales de rats et a démontré que la résistance à la traction était significativement plus faible dans les plaies des rats ayant reçu de l'infliximab que dans celles du groupe témoin.²⁷ Dans l'ensemble, la littérature limitée sur le sujet à ce jour suggère que les résultats cliniques

sont jusqu'à présent favorables en termes de cicatrisation des plaies.

Anticorps polyclonaux

Les anticorps polyclonaux (AcP) ont une fonction très similaire à celle des AcM, avec un mécanisme d'action légèrement différent.^{28,29} Contrairement aux AcM, un groupe d'anticorps polyclonaux est créé à partir de nombreuses lignées différentes de cellules B et, au sein du groupe, différents AcP se lient à différents épitopes de l'antigène. En revanche, les AcM proviennent d'une seule lignée de cellules B et ne peuvent se lier qu'à un seul antigène.^{28,29} Il existe deux principaux AcP : L'immunoglobuline anti-thymocyte et l'immunoglobuline Rho (D).²² L'immunoglobuline anti-thymocyte, également connue sous le nom de globuline thymocyte antihumaine, est le plus souvent utilisée comme immunosuppresseur après une transplantation rénale et agit en se liant à divers lymphocytes et en réduisant le nombre de lymphocytes T dans le corps.²²

L'immunoglobuline Rho (D) est utilisée dans les grossesses où la mère est Rh- et le fœtus Rh+ et arrête essentiellement la formation d'anticorps anti-Rh+ chez la mère.²²

Peu d'études portant sur les effets des AcP sur la cicatrisation des plaies ont été trouvées. Deux études ont décrit les effets de la globuline anti-thymocyte et du Basiliximab. La première étude menée chez des patients ayant subi une transplantation rénale, dans laquelle les deux médicaments étaient associés à l'évérolimus, a montré des taux plus élevés d'effets indésirables sur la cicatrisation des plaies dans le cas du basiliximab.³⁰ La seconde étude a démontré que l'incidence des infections de plaie était la même chez les patients prenant du basiliximab que chez ceux prenant des globulines anti-thymocytes après une transplantation rénale.³¹ Comme les globules blancs jouent un rôle clé dans la cicatrisation des plaies en sécrétant les cytokines nécessaires et en prévenant les infections,³² il serait raisonnable de supposer que les globulines anti-thymocytes affectent la cicatrisation des plaies puisqu'elles réduisent le nombre de globules blancs ainsi que leurs mécanismes de régulation.

Inhibiteurs de mTOR

Les inhibiteurs de la cible mécaniste de la rapamycine (mTOR) sont des médicaments immunosuppresseurs qui fonctionnent en interagissant avec des protéines dans des voies de signalisation complexes pour empêcher les cellules de passer à la phase S du cycle cellulaire et donc supprimer la prolifération.^{3,22} La mTOR cible principalement les cellules T, mais peut également affecter les cellules B.³ Il est intéressant de noter que la mTOR peut entraîner une augmentation de la production de certaines cytokines inflammatoires telles que l'interleukine-6 et une diminution de la production d'interleukine-10, une cytokine anti-inflammatoire.³ Il existe deux principaux inhibiteurs de mTOR : le sirolimus et l'évérolimus.^{3,22} En général, les inhibiteurs de mTOR ont une variété d'applications, y compris le traitement du cancer.^{3,22} En tant qu'immunosuppresseur, ils sont utilisés après les transplantations.^{3,22} Il a été démontré que l'évérolimus inhibe la prolifération des fibroblastes dans des modèles in vitro³³, ce qui suggère que l'évérolimus pourrait avoir des conséquences négatives sur la cicatrisation des plaies puisque les fibroblastes sont essentiels pour créer une matrice extracellulaire et créer un cadre pour d'autres cellules.³⁴ Dans une étude comparant le sirolimus et le tacrolimus systémique, le sirolimus présentait un taux de complications des plaies de 47 %, contre seulement 8 % pour le tacrolimus.³⁵ Ceci est cohérent avec une autre étude de Larson et al. démontrant des complications des plaies plus élevées avec le sirolimus qu'avec le tacrolimus.³⁶ Il est intéressant de noter que les patients obèses sous sirolimus présentaient des taux très élevés de complications des plaies, ce qui a conduit l'étude à exclure tous les patients souffrant d'obésité.³⁶ Dans la lignée des résultats précédents, une étude sur les rats a montré qu'une augmentation des doses de sirolimus diminuait la résistance des plaies, les auteurs émettant l'hypothèse que cet effet pourrait être dû à des niveaux plus faibles de VEGF et d'oxyde nitrique chez les rats recevant des doses plus élevées de sirolimus.³⁷ Dans une analyse, les auteurs ont conclu que les inhibiteurs de mTOR sont nocifs pour la cicatrisation des plaies à fortes doses, mais semblent avoir un effet neutre à faibles doses.³⁸ Compte tenu des préoccupations initiales concernant les inhibiteurs de mTOR et la cicatrisation des plaies, les protocoles utilisant ces agents immunosuppresseurs ont évolué vers des doses plus faibles d'inhibiteurs de mTOR et des traitements combinés. Dans l'important essai contrôlé randomisé TRANSFORM, les investigateurs ont comparé l'évérolimus associé à une dose réduite de ICN à l'acide mycophénolique associé à une

dose standard d' ICN (traitement standard) chez des patients ayant subi une transplantation rénale et ont montré que les événements indésirables associés à la plaie n'étaient pas statistiquement différents (20,6 % contre 17,3 % ; RR 1,19 95 % CI de 0,99 à 1,43).³⁹ L'une des limites de cette étude était la surveillance étroite des concentrations d'évérolimus et les difficultés à atteindre les concentrations plasmatiques ciblées C₀ entre 3 et 8 ng/mL.³⁹ Dans l'ensemble, l'examen de la littérature actuelle suggère que les inhibiteurs de mTOR ont un effet néfaste sur la cicatrisation des plaies, en particulier à des doses élevées, et que des schémas posologiques améliorés peuvent diminuer ou atténuer ce risque.

Agents antiprolifératifs

Trois agents antiprolifératifs sont régulièrement utilisés : le mycophénolate mofétil (MMF) et le mycophénolate sodique (MPS) (tous deux inhibiteurs de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH)) et l'azathioprine.^{2,40} Les inhibiteurs de l'IMPDH ont un effet similaire aux inhibiteurs de mTOR en termes de mécanisme d'immunosuppression. Dans l'organisme, le MMF et le MPS sont transformés en acide mycophénolique qui bloque une partie de la voie cruciale pour la synthèse de l'ADN, afin de diminuer la prolifération des cellules T et des cellules B.^{2,5,40} Le MMF est utilisé pour son effet immunosuppresseur dans les transplantations cardiaques, rénales et pulmonaires.^{3,40} Le MPS est utilisé pour les transplantations rénales.⁴⁰ L'azathioprine est utilisée comme médicament immunosuppresseur pour les greffes de rein et les maladies auto-immunes, notamment la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn et la sclérose en plaques.^{22,41} Dans l'organisme, l'azathioprine réagit avec le glutathion et est convertie en 6-mercaptopurine, après quoi d'autres métabolites sont générés, bloquant finalement la synthèse de la purine et la stimulation des lymphocytes T.^{3,22}

Lorsqu'une étude a comparé deux doses différentes de MMF chez des transplantés rénaux, l'incidence des plaies nécessitant une intervention chirurgicale n'était pas significativement différente, de même pour les plaies traitées avec des soins locaux.⁴² Sur la base de l'examen des titres d'articles dans le cadre de notre recherche, aucune étude concernant le seul effet de l'azathioprine sur la cicatrisation des plaies externes chez l'homme n'a été trouvée. Lorsque l'azathioprine a été comparée à un placebo dans une étude sur les rats, les plaies des rats sous azathioprine ont mis plus de temps à cicatriser que celles des rats sous placebo, ce qui suggère que l'azathioprine peut avoir des effets néfastes sur la cicatrisation des plaies, mais l'étendue de ses effets chez l'homme n'est pas claire.⁴³

Anti-métabolite

Le méthotrexate est un agent immunosuppresseur antagoniste des folates couramment utilisé, avec des indications dans de nombreux troubles rhumatologiques. Il a également une activité antinéoplasique à des doses plus élevées. Lors de l'absorption, il pénètre dans la cellule et est converti en polyglutamates de méthotrexate où il entre en compétition avec la dihydrofolate réductase, empêchant ainsi la transformation de l'acide folique pour son utilisation dans la construction des acides nucléiques.⁶ Comme pour d'autres agents décrits, il existe des études expérimentales sur les animaux avec des études in vitro suggérant une altération de la cicatrisation des plaies, mais ces effets n'ont pas été confirmés par des études cliniques, en particulier dans les plaies postopératoires.⁶ Il est donc recommandé de poursuivre l'administration de ce médicament après l'opération.

Corticostéroïdes/Gluocorticoïdes

Les glucocorticoïdes empêchent la formation de substances chimiques inflammatoires telles que les cytokines, les molécules d'adhésion cellulaire et les facteurs de complément.³ En inhibant la formation d'interleukine-2, les glucocorticoïdes empêchent également la prolifération et l'activation des lymphocytes T.²² Ils altèrent également les monocytes et les lymphocytes B.^{3,22} Les glucocorticoïdes ont été les premiers médicaments antirejet créés, mais au fil du temps, un mouvement s'est mis en place pour les éliminer progressivement en raison de leurs effets secondaires sévères.^{3,22} Il existe un consensus sur le fait que les glucocorticoïdes sont très préjudiciables à la cicatrisation des plaies car ils interfèrent avec de nombreuses étapes-clés de la cicatrisation des plaies telles que le dépôt et la synthèse du collagène, l'angiogenèse, la prolifération des fibroblastes, les facteurs de croissance et la phagocytose, entre autres.^{2,3,44,45}

Considérations pratiques pour les prestataires de soins de santé

Les personnes dont le système immunitaire est affaibli (en raison de médicaments, de comorbidités ou d'âge extrême) doivent faire l'objet de considérations supplémentaires pour la prise en charge des plaies chroniques. En ce qui concerne les médicaments immunosuppresseurs, les prestataires de soins de santé doivent établir un historique minutieux non seulement des médicaments et de leur dosage (y compris les changements de dosage), mais aussi des conditions sous-jacentes nécessitant ces médicaments (par exemple, les troubles auto-immuns, la transplantation d'organes). Comme de nombreux médicaments immunosuppresseurs peuvent entraver la cicatrisation des plaies, il est essentiel que les prestataires de soins de santé évaluent le potentiel de cicatrisation dès le début afin de définir et de prendre en charge les attentes des patients. L'orientation précoce vers des spécialistes médicaux ou chirurgicaux pour aider au traitement des plaies et une approche fondée sur le travail d'équipe seront essentielles compte tenu de la complexité accrue présentée par ces personnes. Dans certains cas où les plaies ne cicatrisent pas, il peut être nécessaire de fixer d'autres objectifs de soins pour la plaie (par exemple, d'entretien ou non-cicatrisable) si les doses d'immunosuppresseurs ne peuvent pas être réduites (en supposant qu'elles contribuent à la mauvaise cicatrisation) et cela doit être fait en consultation avec leurs prestataires de soins primaires ou spécialisés. Avec l'allongement de la durée de vie des individus et des populations présentant des comorbidités, la prise en charge des personnes souffrant de plaies chroniques sous traitement immunosuppresseur deviendra de plus en plus fréquente et doit être reconnue précocement par les praticiens cliniques spécialisés dans le traitement des plaies.

DISCUSSION

Avec les progrès constants de la médecine, le besoin d'immunosuppression dans le contexte des transplantations, des maladies auto-immunes et des tumeurs malignes s'est accru. Dans notre analyse, nous soulignons la pauvreté des études robustes dans ce domaine et mettons en évidence les effets mitigés de diverses immunosuppressions sur la cicatrisation des plaies. Il existe des données probantes de haute qualité concernant les effets délétères des traitements glucocorticoïdes ainsi que des traitements mTOR, en particulier le sirolimus, sur la cicatrisation des plaies. En outre, lorsque 4 études ont comparé le sirolimus au MMF ou au tacrolimus systémique, toutes les études ont montré que le sirolimus était associé à une incidence accrue de complications des plaies.^{35,36,46,47}

La littérature sur les agents tels que les INC systémiques est mitigée, certains suggérant des effets néfastes sur les plaies et d'autres des avantages, ce qui nécessite des études supplémentaires axées directement sur cette question. Les nouveaux INC topiques ont montré peu d'impact sur le retard de cicatrisation et, dans certains cas, un bénéfice, mais des recherches supplémentaires sont justifiées pour leur utilisation directe dans les plaies chroniques. Il est rassurant de constater que les agents antiprolifératifs, les antimétabolites et les nouveaux antibiotiques mono-clonaux n'ont pas montré de signes de diminution de la cicatrisation. Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires étant donné la pauvreté des données probantes sur la cicatrisation des plaies dans le cadre d'un traitement AcM. Dans l'ensemble, notre analyse a révélé que les données probantes dans ce domaine sont datées et que les conclusions concernant les effets de l'immunosuppresseur sur la cicatrisation des plaies sont variables. En outre, nous n'avons trouvé que peu de données sur des sujets humains. En général, lorsque des immunosuppresseurs sont prescrits après une greffe pour prévenir le rejet, les patients prennent plus d'un médicament pour prévenir efficacement le rejet. Il est donc difficile de réaliser des études humaines évaluant les effets de médicaments spécifiques isolés.

Comme nous n'avons pas effectué d'examen systématique, certains articles ont pu être exclus. Nous avons identifié quelques analyses-clés avant d'effectuer la recherche et nous nous sommes assurés qu'elles étaient présentes dans la recherche, ce qui constitue une forme de validation. En outre, étant donné la rareté de la littérature dans ce domaine, en particulier en ce qui concerne le traitement des plaies, une analyse narrative apporte une valeur ajoutée à la formation et à la sensibilisation dans le cadre du travail avec des personnes prenant ces médicaments.

Compte tenu du besoin croissant d'immunosuppression, il est essentiel de poursuivre les études dans ce domaine. Les orientations futures comprennent la réalisation de plus d'études sur des sujets animaux avec de nouvelles classes d'immunosuppresseurs afin d'identifier les voies potentielles du retard de cicatrisation et les moyens potentiels d'atténuer ces effets. En outre, des études de haute qualité sont nécessaires pour évaluer les immunothérapies spécifiques et combinées afin de mieux comprendre les risques et l'impact que les différents immunosuppresseurs peuvent avoir sur la cicatrisation des plaies. Afin d'explorer les immunosuppresseurs en tant que traitement potentiel des plaies chroniques ou complexes, il est important que les futures études soient menées à plus grande échelle et contrôlent les facteurs cliniques confondants, par exemple par le biais d'essais contrôlés randomisés.

CONCLUSIONS

En conclusion, les immunosuppresseurs peuvent être bénéfiques ou très nocifs pour la cicatrisation des plaies. Bien qu'il y ait peu de données probantes concluantes dans ce domaine, les effets des immunosuppresseurs sur la cicatrisation des plaies méritent d'être explorés afin de mieux adapter l'immunosuppression aux patients présentant un risque ou souffrant de plaies chroniques non-cicatrisantes. De manière rassurante, nos résultats suggèrent que tous les immunosuppresseurs ne sont pas nocifs et que certains d'entre eux peuvent être bénéfiques pour le traitement des plaies lorsque les traitements conventionnels ont échoué, ce qui ouvre la possibilité d'une nouvelle option de traitement des plaies.

REMERCIEMENTS

Programme d'été des jeunes chercheurs des écoles secondaires de l'Université de l'Alberta.

CONFLIT D'INTÉRÊT

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

FINANCEMENT

Les auteurs n'ont reçu aucun financement pour cette étude.

RÉFÉRENCES

1. Fireman M, DiMartini AF, Armstrong SC, Cozza KL. Immunosuppresseurs. *Psychosomatics*. 2004;45(4). doi:10.1176/appi.psy.45.4.354
2. Taylor AL, Watson CJE, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;56(1). doi:10.1016/j.critrevonc.2005.03.012
3. Weltz A, Scalea J, Popescu M, Xu J, Bromberg JS. Mechanisms of Immunosuppressive Drugs. In: *Kidney Transplantation*. Springer New York; 2014. doi:10.1007/978-1-4939-0342-9_12
4. Subramanian S, Trence DL. Immunosuppressive Agents: Effects on Glucose and Lipid Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36(4). doi:10.1016/j.ecl.2007.07.003
5. Mika A, Stepnowski P. Current methods of the analysis of immunosuppressive agents in clinical materials: A review. *J Pharm Biomed Anal*. 2016;127. doi:10.1016/j.jpba.2016.01.059
6. Pountos I, Giannoudis P V. Effect of methotrexate on bone and wound healing. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(5):535-545. doi:10.1080/14740338.2017.1310839
7. Willems MCM, van der Vliet JA, Lomme RMLM, Hendriks T. Tacrolimus Does Not Affect Early Wound Healing in a Rodent Model of Bowel Anastomoses and Abdominal Wall Closure. *PLoS One*. 2013;8(9). doi:10.1371/journal.pone.0076348
8. Azzi JR, Sayegh MH, Mallat SG. Calcineurin Inhibitors: 40 Years Later, Can't Live Without *The Journal of Immunology*. 2013;191(12). doi:10.4049/jimmunol.1390055
9. Safarani OA, Patel J. *Calcineurin Inhibitors*. StatPearls Publishing; 2021.
10. Willems MCM, van der Vliet JA, Lomme RMLM, Hendriks T. Tacrolimus Does Not Affect Early Wound Healing in a Rodent Model of Bowel Anastomoses and Abdominal Wall Closure. *PLoS One*. 2013;8(9). doi:10.1371/journal.pone.0076348
11. Schäffer MR, Fuchs N, Proksch B, Bongartz M, Beiter T, Becker HD. TACROLIMUS IMPAIRS WOUND HEALING. *Transplantation*. 1998;65(6). doi:10.1097/00007890-199803270-00008
12. The Effect of Tacrolimus on Lower Extremity Ulcers: A Case Study and Review of the Literature. *Wound Manag Prev*. 2008;54(4).
13. Nemlander A, Ahonen J, Wiktorowicz K, et al. Effect of Cyclosporine on Wound Healing An Analysis With Viscous Cellulose Sponges. *Transplantation*. 1983;36(1):1-5.
14. Petri J, Schurk S, Gebauer S, Hausteiner U. Cyclosporine A delays wound healing and apoptosis and suppresses activin beta-A expression in rats. *European Journal of Dermatology*. 1998;8(2):104-113.
15. Goldberg M, Lima O, Morgan E, et al. A comparison between cyclosporin A and methylprednisolone plus azathioprine on bronchial healing following canine lung autotransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983;85(6). doi:10.1016/S0022-5223(19)37469-0
16. Sussman G. The use of topical calcineurin inhibitors in chronic wound management. *Wound Practice & Research: Journal of the Australian Wound Management Association*. 2000;26(3):140-145.
17. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2020;101(10):590-598.
18. Lyon C, Stapleton M, Smith A, Mendelsohn S, Beck M, Griffiths C. Topical tacrolimus in the management of peristomal pyoderma gangrenosum. *Journal of Dermatological Treatment*. 2001;12(1). doi:10.1080/095466301750163518
19. Ginocchio L, Draghi L, Darvishian F, Ross FL. Refractory Ulcerated Necrobiosis Lipoidica: Closure of a Difficult Wound with Topical Tacrolimus. *Adv Skin Wound Care*. 2017;30(10). doi:10.1097/01.ASW.0000521867.98577.a5
20. Mackelfresh J, Soon S, Arbiser JL. Combination Therapy of Doxycycline and Topical Tacrolimus for Venous Ulcers. *JAMA Dermatol*. 2005;141(11). doi:10.1001/archderm.141.11.1476
21. Namkoong S, Chung J, Yoo J, et al. Topical tacrolimus does not negatively impact acute skin wound healing. *Exp Dermatol*. 2013;22(5). doi:10.1111/exd.12131
22. Khan MM. *Immunopharmacology*. Springer US; 2008. doi:10.1007/978-0-387-77976-8
23. Bibbo C, Goldberg JW. Infectious and Healing Complications after Elective Orthopaedic Foot and Ankle Surgery during Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibition Therapy. *Foot Ankle Int*. 2004;25(5). doi:10.1177/107110070402500510
24. Streit M, Belezny Z, Braathen LR. Topical application of the tumour necrosis factor-alpha antibody infliximab improves healing of chronic wounds. *Int Wound J*. 2006;3(3). doi:10.1111/j.1742-481X.2006.00233.x
25. Hewitt D, Tait C. Use of infliximab in pyoderma gangrenosum. *Australasian Journal of Dermatology*. 2007;48(2). doi:10.1111/j.1440-0960.2007.00344.x
26. Fox JD, Baquerizo-Nole KL, Keegan BR, et al. Adalimumab treatment leads to reduction of tissue tumor necrosis factor-alpha correlated with venous leg ulcer improvement: a pilot study. *Int Wound J*. 2016;13(5). doi:10.1111/iwj.12497
27. Lopes JV, Freitas LAM de, Marques RD, Bocca AL, Sousa JB de, Oliveira PG de. Analysis of the tensile strength on the healing of the abdominal wall of rats treated with infliximab. *Acta Cir Bras*. 2008;23(5). doi:10.1590/S0102-86502008000500009
28. Larrañaga MD, Lewis S, Richard J, Robert A, eds. *Polyclonal Antibodies*. In: *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*. 16th ed. Wiley; 2016.
29. Johnson M. *Monoclonal Antibodies*. In: Longe JL, ed. *Gale Encyclopedia of Nursing and Allied Health*. 4th ed. Credo Reference; 2018.
30. Ueno P, Felipe C, Ferreira A, et al. Wound Healing Complications in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus. *Transplantation*. 2017;101(4). doi:10.1097/TP.0000000000001392
31. Patel S, Pankewycz O, Kohli R, et al. Obesity in Renal Transplantation: The Role of Induction Therapy on Long-Term Outcomes. *Transplant Proc*. 2011;43(2). doi:10.1016/j.transproceed.2011.01.040
32. Kordestani SS. *Atlas of Wound Healing*. (Abyaneh S, Fayyazbakhsh, eds.) Elsevier; 2019.
33. Azzola A, Havryk A, Chhajed P, et al. Everolimus and mycophenolate mofetil are potent inhibitors of fibroblast proliferation after lung transplantation. *Transplantation*. 2004;77(2). doi:10.1097/01.TP.0000101822.50960.AB
34. P. B. Wound healing and the role of fibroblasts. *J Wound Care*. 2013;22(8). doi:10.12968/jowc.2013.22.8.407
35. Dean PG, Lund WJ, Larson TS, et al. Wound-Healing Complications After Kidney Transplantation: A Prospective, Randomized Comparison Of Sirolimus And Tacrolimus. *Transplantation*. 2004;77(10). doi:10.1097/01.TP.0000123082.31092.53
36. Larson TS, Dean PG, Stegall MD, et al. Complete Avoidance of Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation: A Randomized

- Trial Comparing Sirolimus and Tacrolimus. *American Journal of Transplantation*. 2006;6(3). doi:10.1111/j.1600-6143.2005.01177.x
37. Schäffer M, Schier R, Napirei M, Michalski S, Traska T, Viebahn R. Sirolimus impairs wound healing. *Langenbecks Arch Surg*. 2007;392(3). doi:10.1007/s00423-007-0174-5
 38. Nashan B, Citterio F. Wound Healing Complications and the Use of Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors in Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2012;94(6). doi:10.1097/TP.0b013e3182551021
 39. Citterio F, Henry M, Kim DY, et al. Wound healing adverse events in kidney transplant recipients receiving everolimus with reduced calcineurin inhibitor exposure or current standard-of-care: Insights from the 24 month TRANSFORM study. *Expert Opin Drug Saf*. Published online 2020:1339-1348. doi:10.1080/14740338.2020.1792441
 40. Staatz CE, Tett SE. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mycophenolate in Solid Organ Transplant Recipients. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(1). doi:10.2165/00003088-200746010-00002
 41. Casetta I, Luliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online October 17, 2007. doi:10.1002/14651858.CD003982.pub2
 42. Flechner SM, Feng J, Mastroianni B, et al. The Effect of 2-Gram Versus 1-Gram Concentration Controlled Mycophenolate Mofetil on Renal Transplant Outcomes Using Sirolimus-Based Calcineurin Inhibitor Drug-Free Immunosuppression. *Transplantation*. 2005;79(8). doi:10.1097/01.TP.0000155430.52845.51
 43. Ginestal R, Pérez-Köhler B, Pérez-López P, et al. Comparing the influence of two immunosuppressants (fingolimod, azathioprine) on wound healing in a rat model of primary and secondary intention wound closure. *Wound Repair and Regeneration*. 2019;27(1). doi:10.1111/wrr.12685
 44. Wicke C. Effects of Steroids and Retinoids on Wound Healing. *Archives of Surgery*. 2000;135(11). doi:10.1001/archsurg.135.11.1265
 45. Anstead G. Steroids, retinoids, and wound healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 1998;11(6):277-285.
 46. Valente JF, Hricik D, Weigel K, et al. Comparison of Sirolimus vs. Mycophenolate Mofetil on Surgical Complications and Wound Healing in Adult Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2003;3(9). doi:10.1034/j.1600-6143.2003.00185.x
 47. Kuppahally S, Al-Khalidi A, Weisshaar D, et al. Wound Healing Complications with De Novo Sirolimus Versus Mycophenolate Mofetil-Based Regimen in Cardiac Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*. 2006;6(5p1). doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01282.x
 48. Ormerod AD, Thomas KS, Craig FE, et al. Comparison of the two most commonly used treatments for pyoderma gangrenosum: results of the STOP GAP randomised controlled trial. *BMJ*. 2015;350(jun 12 3). doi:10.1136/bmj.h2958
 49. Flechner SM, Zhou L, Derweesh I, et al. The impact of sirolimus, mycophenolate mofetil, cyclosporine, azathioprine, and steroids on wound healing in 513 kidney-transplant recipients. *Transplantation*. 2003;76(12). doi:10.1097/01.TP.0000093502.26208.42
 50. Citterio F, Henry M, Kim DY, et al. Wound healing adverse events in kidney transplant recipients receiving everolimus with reduced calcineurin inhibitor exposure or current standard-of-care: insights from the 24-month TRANSFORM study. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(10). doi:10.1080/14740338.2020.1792441
 51. Kapugi M, Cunningham K. Corticosteroids. *Orthopaedic Nursing*. 2019;38(5):336-339. doi:10.1097/NOR.0000000000000595
 52. Ponticelli C. Cyclosporine: From Renal Transplantation to Autoimmune Diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1051(1):551-558. doi:10.1196/annals.1361.099
 53. Akar Y, Yucel G, Durukan AH, Yucel I, Arici G. Laboratory Science. Systemic toxicity of tacrolimus given by various routes and the response to dose reduction. *Clin Exp Ophthalmol*. 2005;33(1):53-59. doi:10.1111/j.1442-9071.2005.00942.x
 54. Kurian K, Addisu A. Sirolimus: A Novel Immunosuppressive Drug in Heart Transplantation. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*. 2009;4(3):187-191. doi:10.2174/157489009789152294
 55. Sehgal SN. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transplant Proc*. 2003;35(3):S7-S14. doi:10.1016/S0041-1345(03)00211-2
 56. van Gelder T, Fischer L, Shihab F, Shipkova M. Optimizing everolimus exposure when combined with calcineurin inhibitors in solid organ transplantation. *Transplant Rev*. 2017;31(3):151-157. doi:10.1016/j.ttre.2017.02.007
 57. Falkowski S, Woillard JB. Therapeutic Drug Monitoring of Everolimus in Oncology: Evidences and Perspectives. *Ther Drug Monit*. 2019;41(5):568-574. doi:10.1097/FTD.0000000000000628
 58. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*; 2020.
 59. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*; 2017. Accessed February 10, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.lib.ucalgary.ca/books/NBK548018/>
 60. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*; 2017. Accessed February 10, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.lib.ucalgary.ca/books/NBK548587/>
 61. Lichtenstein L, Ron Y, Kivity S, et al. Infliximab-Related Infusion Reactions: Systematic Review. *J Crohns Colitis*. 2015;9(9):806-815. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv096
 62. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacol Ther*. 2008;117(2):244-279. doi:10.1016/j.pharmthera.2007.10.001
 63. Chavez-Alvarez S, Herz-Ruelas M, Villarreal-Martinez A, Ocampo-Candiani J, Garza-Garza R, Gomez-Flores M. Azathioprine: its uses in dermatology. *An Bras Dermatol*. 2020;95(6):731-736. doi:10.1016/j.abd.2020.05.003