



Les effets indésirables des thiopurines au cours du traitement d'entretien de la maladie de Crohn

Side effects of thiopurine in Crohn's disease remission therapy

Younes El Gamrani, Khadija Krati

Service de Gastroentérologie et Hépatologie - CHU Mohammed VI, Marrakech (Maroc)
younes.elga@hotmail.fr

Résumé

Introduction : L'azathioprine (AZA) et le 6-mercaptopurine (6MP) sont des immuno-suppresseurs de la famille des thiopurines fréquemment utilisés dès les années 1960 et remarquablement efficaces dans le traitement d'entretien de la maladie de Crohn (MC).

Leur utilisation actuellement bien codifiée et largement sollicitée en gastroentérologie n'est pas sans risques. En effets, des d'effets indésirables (EI) parfois sévères peuvent survenir tels que les lymphomes ainsi que des anomalies hématologiques et hépatiques.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective de 174 cas de maladie de Crohn colligés au sein du service de gastroentérologie du CHU Mohammed VI sur une période de 5 ans (janvier 2008 - août 2013). Des EI médicamenteux ont été recherchés chez tous les malades ayant bénéficié d'un traitement d'entretien par des thiopurines.

Résultats : 118 patients avaient bénéficié d'un traitement d'entretien dont 71 patients par des thiopurines (60,1 %).

23 EI étaient enregistrés chez 15 malades (21,1 %). Il s'agissait d'EI hématologiques dans 91,3 % des cas.

L'EI était bénin, n'ayant pas nécessité une modification du traitement dans 17,3% des cas, et un arrêt définitif a été recommandé dans 43,5 % des cas.

L'évolution était bonne avec régression de l'effet dans les tous les cas.

Conclusion : L'usage des thiopurines a nettement augmenté ces dernières années au cours des MICI. Malgré le nombre important d'EI enregistrés, le rapport bénéfice/risque généralement bon a permis, par une surveillance clinique et biologique stricte d'éviter l'augmentation des risques liés à la double immunosuppression, et de retarder le recours à la chirurgie.

Mots-clés

Maladie de Crohn ; Thiopurines ; Effets indésirables ; Traitement d'entretien

Abstract

Introduction: Azathioprine (AZA) and 6-mercaptopurine (6MP) are the immunosuppressive family of thiopurine frequently used in the 1960s and remarkably efficient in the remission treatment of Crohn's disease (CD). Their use is currently well codified and widely applied in gastroenterology but is not without risks. Indeed, side effects (SE) sometimes severe can occur such as lymphomas, hematological and liver abnormalities.

Materials and methods: This is a retrospective study of 174 cases of Crohn's disease collected in the gastroenterology department at the university hospital of Mohammed VI over a 5-year period (January 2008 - August 2013). Medicated SE were sought in all patients who received remission treatment with thiopurine.



Results: 118 patients received remission therapy including 71 patients with thiopurine (60.1%). 23 SE were recorded in 15 diseases (21.1%). Hematological AEs occurred in 91.3% of cases. Side effects were benign and did not require treatment modification in 17.3% of cases, and a final judgement was recommended in 43.5% of cases.

The outcome was good with regression of the effect in all cases.

Conclusion: *The use of thiopurine increased significantly in recent years in IBD. Despite the large number of SEs recorded, the risk/benefit ratio is usually good provided a strict clinical and laboratory monitoring to avoid the increased risk associated with dual immuno-suppression, and delay the need for surgery.*

Keywords

Crohn's disease; Thiopurines; Side effects; Remission therapy

Introduction

L'azathioprine (AZA) et le 6-mercaptopurine (6MP) sont des immunosuppresseurs de la famille des thiopurines fréquemment utilisés (environ 30 %), dès les années 1960 et remarquablement efficaces dans le traitement d'entretien de la maladie de Crohn (MC).

Leur utilisation actuellement bien codifiée et largement sollicitée en gastroentérologie, n'est pas sans risques. En effets, des d'effets indésirables (EI) parfois sévères peuvent survenir tels que les lymphomes ainsi que des anomalies hématologiques et hépatiques. Une meilleure connaissance du métabolisme de ces produits permet d'optimiser le traitement, notamment par le dosage des métabolites actifs (les 6-thioguanines nucléotides) ou l'adjonction de traitements jusqu'alors classiquement contre-indiqués en association, à savoir l'allopurinol pour améliorer le métabolisme de ces drogues, et ainsi minimiser le retentissement de ces effets inévitables.

Le but de notre travail est d'analyser les différents EI des thiopurines utilisées dans le traitement d'entretien de la maladie de Crohn.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective de 174 cas de maladie de Crohn colligés au sein du service de gastroentérologie du CHU Mohammed VI sur une période de 5 ans (janvier 2008 - août 2013). Des EI médicamenteux ont été recherchés chez tous les malades ayant bénéficié d'un traitement d'entretien par des thiopurines.

Résultats

118 patients avaient bénéficié d'un traitement d'entretien dont 71 patients par des thiopurines (60,1 %); 40 patients (56,3 %) étaient mis sous AZA à la dose de 2,5 mg/kg/j, et 31 patients (43,6 %) 6MP à la dose de 1,5 mg/kg/j. Il s'agissait de 46 hommes et de 25 femmes (sexe ratio = 1,84).

23 EI étaient enregistrés chez 15 malades (21,1 %). Il était précoce dans 78,2 % des cas et tardif dans 21,7 % des cas avec un délai moyen d'apparition de 2 mois après le début du traitement (De 7 jours à 8 mois). Il s'agissait de 7 hommes et de 8 femmes avec un sexe ratio = 0,87. L'âge moyen des patients était de 31 ans (14 à 58 ans).

La durée moyenne d'évolution de la maladie de Crohn lors de la survenue de l'EI était de 5 ans (1 à 15 ans). Concernant les EI enregistrés, le 6MP était responsable de 17 cas (74 %) et l'AZA de 6 effets (26 %) Tableau n° 1.

**Tableau 1. Médicaments incriminés dans la survenue des différents effets indésirables**

L'effet indésirable	6MP	AZA	Total
Leuconeutropénie	9 (39,1 %)	1 (4,35 %)	10 (43,5 %)
Anémie	7 (30,4 %)	3 (13,1 %)	10 (43,5 %)
Lymphopénie	1 (4,35 %)	0	1 (4,3 %)
Réaction allergique cutanée	1 (4,35 %)	0	1 (4,35 %)
Céphalées aiguës	0	1 (4,35 %)	1 (4,35 %)
Total	18 (78,2 %)	5 (21,8 %)	23

Il s'agissait de 10 cas de leuconeutropénie (43,5 %) et 10 cas d'anémie normochrome normocytaire (43,5 %), un cas de lymphopénie (4,35 %), un cas de réaction allergique cutanée (4,35 %), et un cas de céphalées aiguës (4,35 %). Tableau n° 2.

Tableau 2. Les différents effets indésirables enregistrés sous thiopurines

Type de l'effet	Précoce		Tardif	Total
	Très précoce	Intermédiaire		
Total	7 (30,4 %)	11(47,8 %)	5 (21,7 %)	23 (100 %)
Leucopénie	3 (13,1%)	4 (17,4 %)	3 (13,1 %)	10 (43,5 %)
Anémie	2 (8,7 %)	6 (26,2 %)	2 (8,7 %)	10 (43,5 %)
Lymphopénie	0	1 (4,35 %)		1 (4,35 %)
Réaction allergique Cutanés	1 (4,35 %)			1 (4,35 %)
Céphalée aiguës	1 (4,35 %)			1 (4,35 %)

L'EI était bénin n'a pas nécessité une modification du traitement dans 17,3 % des cas (4 cas), sévère ayant entraîné un arrêt provisoire du médicament dans 39,1 % des cas (9 cas), et un arrêt définitif dans 43,5 % (10 cas), dont 2 cas un pour réaction allergique et un autre pour céphalées aiguës, chez 8 patients, l'arrêt était définitif avec mise du patient sous un autre immunosuppresseur sans attendre l'évolution après arrêt en raison de la sévérité de la maladie sous-jacente.

L'évolution était bonne avec régression de l'effet dans les tous les cas.

Discussion

Plusieurs molécules ont été considérées dans la stratégie thérapeutique de la MC avec comme objectif principal l'obtention d'une rémission durable de la maladie avec la plus grande sécurité et une toxicité minimale. L'efficacité des thiopurines a été démontrée dans plusieurs études pour atteindre cet objectif avec des chiffres allant de 36 à 100 % [1-4] dans différentes situations :

- ▶ Malades dont la rémission et/ou le sevrage en corticoïdes ont été obtenus avec l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine ;
- ▶ Malades ayant présenté une poussée corticorésistante ;
- ▶ Malades ayant des lésions étendues sur l'intestin grêle ;
- ▶ Malades ayant des lésions anopérinéales évolutives, sévères ou récidivantes ;
- ▶ Récidive postopératoire précoce.

La 6MP (Purinéthol®) et son précurseur l'AZA (Imurel®) inhibent la multiplication des lymphocytes B et T activés et des macrophages, diminuent la production d'anticorps dirigés contre des antigènes dépendants des lymphocytes T, réduisent les activités NK et cytotoxique T, réduisent la production d'interleukine 2 [5]. Ces propriétés cytotoxiques et immunosuppressives découlent de l'inhibition de la synthèse de novo des bases puriques et d'un effet pro-apoptotique exercé sur les lymphocytes T [6].



L'AZA est ensuite rapidement transformée en 6-MP dont la demi-vie est de 1 à 2 heures. La 6-MP est dégradée en différents métabolites dont la 6-thioguanine (6-TG), principal métabolite actif de la 6-MP/AZA. Les autres métabolites issus des voies de la thiopurine méthyl transférase (TPMT) et de la xanthine oxydase sont en partie responsables des EI [7]. L'inhibition d'une de ces voies lors de déficits complet (0,3 % de la population) ou partiel (10 % de la population) en TPMT ou lors de la prise d'inhibiteurs de la xanthine oxydase (allopurinol) accentue la toxicité médullaire du médicament.

Les EI des thiopurines utilisées dans le traitement de la MC sont hétérogènes et de sévérité variable.

Les manifestations générales

Une intolérance aux thiopurines peut s'observer dans près de 5-10 % des cas, surtout dans les premières semaines de traitement [8]. La plus fréquente est une intolérance digestive à l'AZA, qui peut être remplacée avec succès par la 6MP dans 50-75 % des cas [9]. Un syndrome pseudo grippal, une fièvre, des céphalées, une réaction allergique cutanée, peuvent aussi être fréquemment rencontrés [10]. Dans notre étude nous n'avons enregistré que 2 cas de réaction allergique cutanée et un seul cas céphalées aiguës qui ont régressé à l'arrêt provisoire des thiopurines.

La pancréatite aiguë

Dans 5 % des cas, survient une pancréatite aiguë parfois très sévère, contraindiquant classiquement pour toujours la reprise du traitement. En fait, pour des raisons inconnues, cet effet indésirable semble nettement plus fréquent chez les patients souffrant de MC ou de polyarthrite rhumatoïde que chez ceux qui reçoivent de l'AZA pour d'autres indications [11]. Ceci pourrait être en rapport avec la révélation par l'AZA d'une pancréatite auto-immune associée à la MC. La mesure des tests pancréatiques est inutile en dehors de symptômes, des anomalies mineures étant fréquentes et habituellement sans conséquences. Dans notre série, aucun cas de ce type d'EI n'a été noté. D'autres EI plus sévères peuvent être enregistrés.

Myélotoxicité et risque infectieux

Une leucopénie est l'effet hématologique le plus retrouvé et peut atteindre 2,2 % à 15 % des patients (12-14). Cet effet répond généralement bien à une réduction de la dose, mais le risque infectieux augmente quand les leucocytes sont $< 2000/\text{mm}^3$. Cette leucopénie au cours de la MC est due dans 25 % des cas à un déficit de la TPMT (15).

Dans notre étude, les EI hématologiques étaient au premier plan et représentaient 87 % des cas, dont une leuconéutropénie dans 69,5 % des cas, ce qui dépasse de loin les données de la littérature. [12-16].

La survenue d'une fièvre, d'un rash cutané, d'une cytopénie brutale, d'une pneumopathie interstitielle ou une exacerbation brutale des signes digestifs doit faire envisager une primo-infection ou une réactivation d'infection à cytomégalovirus [17].

Une étude de l'équipe de l'hôpital Saint-Antoine a évalué l'incidence des infections bénignes chez les patients traités par azathioprine pour MICI [18]. Deux cent trente patients ont été suivis en ambulatoire. L'incidence des infections bronchiques ou ORL de la cohorte n'était pas différente entre les patients prenant l'azathioprine et ceux n'en prenant pas. En revanche, l'incidence des poussées d'herpès était significativement plus importante dans le groupe AZA+ que dans le groupe AZA-, de même que l'apparition et la majoration du nombre de verrues. Le taux de lymphocytes ou de polynucléaires neutrophiles inférieur à la médiane n'était pas associé à une fréquence accrue de tous les types d'infections bénignes étudiés. Ces données concernant les infections bénignes associées à l'usage des thiopurines au cours des MICI sont donc globalement rassurantes. Dans notre série, nous n'avons enregistré aucun cas de complication infectieuse en relation avec l'utilisation des thiopurines.

L'hépatotoxicité

Certains patients développent sous thiopurines une élévation des tests hépatiques, une hépatite cholestatique, une pélioïse, et la plupart répondent à une réduction de la dose.



D'autres patients développent des effets plus sérieux notamment l'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) qui doit être suspectée chez les sujets sous analogues des purines, principalement en cas de perturbations du bilan hépatique et/ou de thrombopénie. L'HNR entraîne des dommages progressifs du foie avec risque d'hypertension portale [19, 20].

Ce type d'EI n'a pas enregistré dans notre étude.

Le risque de malignité

L'incidence élevée du cancer et du lymphome chez les patients sous thiopurines au cours des MICI reste controversée.

Des données récemment publiées indiquent la présence d'un risque élevé de cancers cutanés non mélanocytaires chez les patients traités par thiopurines et ce risque était plus élevé en cas d'exposition aux rayons UVA, et chez ceux dont la durée d'utilisation dépassait 365 jours [21]. Trois autres études ont confirmé le risque élevé de ce cancer chez patients atteints de MICI sous thiopurines [22-24].

Quant au risque de lymphome, les résultats des études sont controversés. Une méta-analyse de ces données chez des patients suivis pour MICI a révélé un risque relatif de quatre pour l'ensemble des lymphomes chez les patients sous thiopurines par rapport à ceux qui ne les reçoivent pas [25]. Cette augmentation a été confirmée dans une évaluation prospective française récente de malades atteints de MICI sous thiopurines [26]. Dans notre série, aucun cas de malignité due aux thiopurines n'a été enregistré.

Le risque au cours de la grossesse

L'utilisation des thiopurines au cours de la grossesse est possible et bien tolérée. Francelle *et al.* [27], dans une étude regroupant 155 femmes atteintes de MICI qui ont conçu au cours du traitement par 6MP, n'a pas trouvé statistiquement de différence concernant le taux d'avortement spontané, de malformations congénitales, de néoplasie ou d'infection. Ceci est actuellement confirmé par les résultats de l'étude CESAME [28].

Conclusion

L'usage des thiopurines a nettement augmenté ces dernières années au cours des MICI. Ils sont prescrits plus souvent et de plus en plus précocement dans l'histoire de la maladie.

Les EI liés à leur utilisation sont hétérogènes et parfois sévères dominés par les manifestations hématologiques, notamment les leuconéutropénies avec le risque infectieux qui en découle.

L'HNR constitue une complication redoutable de l'utilisation des thiopurines et doit être recherchée devant toute anomalie persistante des tests hépatiques associée à une thrombopénie.

Le risque de lymphome et de cancer cutané non mélanocytaire était rapporté par plusieurs études

Cependant, le rapport bénéfice/risque généralement bon des thiopurines a permis, par une surveillance clinique et biologique stricte d'éviter l'augmentation des risques liés à la double immunosuppression, et de retarder le recours à la chirurgie.

Références

1. Rhodes J, Bainton D, Beck P, Campbell H. Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Lancet* 1971;2: 1273-76.
2. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A metaanalysis. *Ann Intern Med* 1995;123:132-42.
3. Prefontaine E, Macdonald JK, Sutherland LR. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (6): CD000545



4. Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD000067
5. Derijks LJ, Gilissen LP, Hooymans PM, Hommes DW. Review article : thiopurines in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 ;24 :715-29.
6. Tiede I, Fritz G, Strand S, et al. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest* 2003;111:1133-45.
7. Dubinsky MC. Optimizing immunomodulator therapy for inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2003;5:506-11.
8. Bär F, Sina C, Fellermann K. Thiopurines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19(11): 1699-1706.
9. Domenech E, Nos P, Papo M, et al. 6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease and previous digestive intolerance of azathioprine. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:52-5.
10. Stocco G, Martelossi S, Barabino A, Decorti G, Bartoli F, Montico M, Gotti A, Ventura A. Glutathione-S-transferase genotypes and the adverse effects of azathioprine in young patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:57-64.
11. Weersma RK, Peters FT, Oostenbrug LE, et al. Increased incidence of azathioprine-induced pancreatitis in Crohn's disease compared with other diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:843-50.
12. Boer NK, van Bodegraven AA, Jharap B, de Graaf P, Mulder CJ. Drug Insight: pharmacology and toxicity of thiopurines therapy in patients with IBD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:686-94.
13. Stocco G, Martelossi S, Barabino A, Decorti G, Bartoli F, Montico M, Gotti A, Ventura A. Glutathione-S-transferase genotypes and the adverse effects of azathioprine in young patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:57-64.
14. Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. *Gut* 1993;34:1081-85.
15. Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H, Marteau P, Gendre JP, Bonaz B, Soulé JC, Modigliani R, Touze Y, Catala P, Libersa C, Broly F. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology* 2000;118:1025-1030
16. Costantino G et al. Thiopurine treatment in inflammatory bowel disease: Response predictors, safety, and withdrawal in follow-up. *J Crohns Colitis* 2012; 6(5):588-96.
17. Kandiel A, Lashner B. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101(12):2857-65.
18. Seksik P, Cosnes J, Nion-Larmurier I. Incidence of benign infections in inflammatory bowel disease patients treated by azathioprine. *Gastroenterology* 2006 ; 130(suppl2) : A72.
19. Seiderer J, Zech CJ, Diebold J, Schoenberg SO, Brand S, Tillack C, Göke B, Ochsenkühn T. Nodular regenerative hyperplasia: a reversible entity associated with azathioprine therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18: 553-55.
20. Daniel F, Cadranet JF, Seksik P, Cazier A, Duong Van Huyen JP, Ziou M, Coutarel P, Loison P, Jian R, Marteau P. Azathioprine induced nodular regenerative hyperplasia in IBD patients. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:600-3.
21. Brem R, Li F, Karran P. Reactive oxygen species generated by thiopurine/UVA cause irreparable transcription-blocking DNA lesions. *Nucleic Acids Res* 2009;37:1951-61.
22. van Schaik FD, van Oijen MG, Smeets HM, van der Heijden GJ, Siersema PD, Oldenburg B. Risk of nonmelanoma skin cancer in patients with inflammatory bowel disease who use thiopurines is not increased. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 449-50.
23. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, Bouvier AM, Chevaux JB, Simon T, Carbonnel F, Colombel JF, Dupas JL, Godeberge P, Hugot JP, Lémann M, Nahon S, Sabaté JM, Tucac G, Beaugerie L. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;141:1621-28.
24. Setshedi M, Epstein D, Winter TA, Myer L, Watermeyer G, Hift R. Use of thiopurines in the treatment of inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of non-melanoma skin cancer in an at-risk population: a cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:385-89.
25. Ashworth LA, Billett A, Mitchell P, Nuti F, Siegel C, Bousvaros A. Lymphoma risk in children and young adults with inflammatory bowel disease: analysis of a large single-center cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:838-43.
26. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J, Hébuterne X, Cortot A, Bouhnik Y, Gendre JP, Simon T, Maynadié M, Hermine O, Faivre J, Carrat F. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009;374:1617-25.
27. Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, Present DH. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2003; 124:9-17.
28. Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, et al. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *Gut* 2011;60:198-203.

Lien d'intérêt : aucun