

AZATHIOPRINE (IMUREL®) 6-MERCAPTOPURINE (PURINETHOL®)

Cette fiche rédigée en 2008 et actualisée en 2011 par les gastroentérologues du GETAID (Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives) a pour but de mieux faire connaître au patient le traitement qui lui est proposé.

Elle est destinée aux patients atteints de maladie inflammatoire chronique intestinale (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) car elle tient compte des modalités spécifiques d'utilisation des médicaments dans ces maladies. Elle constitue un complément à la fiche légale présente dans chaque lot de médicament.

Elle peut être téléchargée gratuitement sur le site du GETAID (www.getaid.org).

INDICATIONS ET EFFICACITÉ

L'Azathioprine (Imurel®) et la 6-mercaptopurine (Purinéthol®) sont des médicaments qui freinent l'immunité qui est excessive dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales. Ils appartiennent donc à la classe des immunosuppresseurs. Ils sont efficaces dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, dans lesquelles ils étaient classiquement réservés aux formes les plus évolutives ou de traitement difficile (rechutes fréquentes, poussées sévères, dépendance aux corticoïdes, lésions périnéales sévères, ...). Depuis les années 2000, ils sont plus largement et plus précocement prescrits après le diagnostic de la maladie car ils permettraient d'en ralentir l'évolution. Une réponse complète (rémission sans corticoïdes) ou incomplète (rémission avec une dose de corticoïdes plus faible que la dose de corticodépendance initiale) est obtenue dans 40 à 70 % des cas. La réponse à ces médicaments est souvent lente : elle prend en moyenne 3 mois, parfois davantage. Ce ne sont donc pas des médicaments susceptibles de résoudre une situation urgente.

Le Purinéthol® est un dérivé de l'Imurel® (l'azathioprine est transformé en 6-mercaptopurine dans l'organisme) et l'action des deux médicaments est considérée équivalente (mais la dose administrée est différente). On utilise en France plutôt l'Imurel®, car le laboratoire qui le commercialise a fait des démarches pour obtenir des autorités de santé, une indication spécifique du produit dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, alors que cela n'a pas été fait pour le Purinéthol®. Ce dernier peut néanmoins être utilisé à la place de l'Imurel®. La durée optimale du traitement n'est pas connue mais tous les spécialistes considèrent qu'elle doit être prolongée au minimum plusieurs années si le traitement est efficace et bien toléré.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI - GROSSESSE

Comme avec tous les immunosuppresseurs, les vaccins vivants sont contre-indiqués : fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose (BCG), varicelle. En revanche, les vaccins inactivés, comme celui de la grippe, peuvent être utilisés.

L'association avec l'allopurinol (Zyloric®) est possible mais doit être très prudente et nécessiter une diminution de dose car elle augmente le risque d'effets secondaires.

Les études de toxicologie chez l'animal ont conclu à un risque pour le fœtus, dans certaines espèces, ce qui justifie la recommandation de ne pas administrer le traitement en cas de grossesse. Toutefois, des études menées chez l'homme ou la femme n'ont pas montré d'augmentation significative du risque de malformation du fœtus ou d'autres complications de la grossesse par rapport au risque naturel. Aussi, si le traitement est indispensable pour contrôler la maladie, on peut envisager qu'il soit poursuivi au moment de la conception (chez l'homme et chez la femme) et tout au long de la grossesse. L'attitude à adopter vis-à-vis du traitement doit donc être discutée au cas par cas avec le spécialiste, en cas de désir de grossesse. La décision met en balance les risques théoriques (liés aux données chez l'animal) et ceux de la maladie intestinale elle-même. Néanmoins, les dernières recommandations du groupe ECCO (European Crohn's Colitis Organization), parues en 2010, soulignent l'intérêt qu'il y a à poursuivre ce traitement pendant la grossesse, les bénéfices l'emportant largement sur les risques. Par précaution, l'allaitement n'est pas officiellement recommandé, mais il faut savoir que la quantité de produit passant chez l'enfant via le lait est très faible (moins de 0,6% de la dose maternelle) et les risques pour l'enfant probablement nuls.

DOSE – EFFETS INDESIRABLES – SUIVI MÉDICAL

La dose initiale est adaptée au poids de la personne et est habituellement comprise entre 2 et 2,5 mg/kg/j pour l'Imurel® et 1 et 1,5 mg/kg/j pour le Purinéthol®. Cette dose peut être augmentée ou diminuée selon l'efficacité, la tolérance et les résultats des dosages sanguins.

Les effets secondaires de ces médicaments sont variés et bien connus (ces médicaments sont utilisés depuis les années 1960). Beaucoup d'entre eux peuvent être évités ou minimisés par une surveillance rigoureuse de la prise de sang.

1. Ces médicaments entraînent souvent une baisse des globules blancs, plus rarement des plaquettes et des globules rouges.
 - Cet effet peut se manifester dès les premiers jours : certaines personnes (moins de 1%) sont en effet très sensibles au médicament et il est fondamental de s'en apercevoir vite. C'est pour cette raison qu'une surveillance de la Numération Formule Sanguine (NFS) toutes les semaines est indispensable pendant le premier mois.
 - Par la suite, et en dehors de ces personnes très sensibles, on observe généralement une baisse lente des globules blancs, en particulier des lymphocytes, qui se stabilise en général après plusieurs mois. On recommande donc de continuer à surveiller la NFS tous les mois jusqu'à ce que la posologie qui convienne ait été trouvée et que des taux stables de globules blancs aient été obtenus (en général entre 3 et 6 mois).
 - Par la suite, parfois après plusieurs années, une baisse des globules blancs reste possible, justifiant de maintenir la surveillance de la NFS tous les 3 mois. Cette baisse tardive des globules blancs est généralement causée par des facteurs associés, comme une infection virale, la prise d'un autre médicament (allopurinol...) ou un manque en certaines vitamines...

La chute des globules blancs, lorsqu'elle est profonde, peut être responsable de fièvre et d'infections. La surveillance de la Numération Formule Sanguine (NFS) doit donc être très régulière (au minimum trimestrielle), et les résultats doivent être immédiatement communiqués au médecin.

On peut observer sous traitement une augmentation de la taille des globules rouges (baisse modérée du nombre et augmentation du volume globulaire moyen ou VGM) qui témoigne de l'action du médicament et ne prête pas à conséquences.

Le Tableau ci-dessous peut vous aider à interpréter les résultats de la NFS et donne les éléments d'alerte.

Globules blancs (leucocytes) < 3000/mL ou Polynucléaires neutrophiles < 1500/mL ou Lymphocytes < 600/mL ou Plaquettes (thrombocytes) < 100.000/mL ou Hémoglobine < 10 g/dL	Appelez votre médecin pour décider ou non d'un changement de posologie Si vous ne parvenez pas à le joindre, vous pouvez interrompre l'Imurel® ou le Purinéthol® en attendant sa réponse
Globules blancs (leucocytes) < 1500/mL ou Polynucléaires neutrophiles < 1000/mL ou Lymphocytes < 200/mL ou Plaquettes (thrombocytes) < 70.000/mL ou Hémoglobine < 8 g/dL	Arrêtez immédiatement l'Imurel® ou le Purinéthol®. Appelez impérativement votre médecin notamment pour qu'il vous prescrive une surveillance biologique adaptée, et dans tous les cas avant de tenter de reprendre le traitement

2. Certaines manifestations d'intolérance sont d'origine allergique, survenant habituellement précocement (premier mois) après le début du traitement : fièvre, éruption cutanée, douleurs des articulations, syndrome grippal, ... Deux d'entre elles doivent être signalées car elles peuvent faire croire à tort à des symptômes de la maladie : les pancréatites aiguës (3% des cas), responsables de douleurs fortes dans la partie haute de l'abdomen ; leur diagnostic repose sur la mise en évidence d'une augmentation importante de la lipase sanguine ; des troubles digestifs intenses (moins de 1% des cas) avec diarrhée, douleurs abdominales, vomissements, parfois un malaise et une chute de la tension. L'arrêt du traitement doit être immédiat et définitif et permet la disparition complète des symptômes, sans séquelles. Dans certains cas, on peut tenter d'utiliser le Purinéthol® en remplacement de l'Imurel® car il peut être mieux toléré (sauf en cas de pancréatite).

3. Une toxicité hépatique (pour le foie) est possible (1-3% des cas) et ne donne le plus souvent aucun symptôme. Il faut faire un dosage des enzymes hépatiques (transaminases ASAT et ALAT, gamma-GT) avant le traitement, tous les

mois pendant les trois premiers mois puis tous les trois mois. Ces anomalies sont habituellement rapidement réversibles après diminution ou arrêt du médicament. Une complication hépatique particulière, l'hyperplasie nodulaire régénérative, atteindrait préférentiellement les patients de sexe masculin ayant eu une résection intestinale étendue. Le dépistage de cette complication nécessite également la surveillance régulière du taux de plaquettes, dont la diminution doit rendre vigilant. Les atteintes sévères du foie sont exceptionnelles mais doivent être repérées précocement par la prise de sang.

4. La baisse modérée de l'immunité provoquée par ces médicaments accroît légèrement le risque d'infection (environ 1% des cas). Ces infections sont surtout dues à des virus (infection à cytomégalovirus, mononucléose infectieuse, herpes, zona...) ; elles se manifestent surtout plus intensément, certaines d'entre elles seraient passées inaperçues sans le traitement, et sont parfois d'évolution plus prolongée. Elles sont favorisées par l'association à d'autres traitements immunodépresseurs (corticoïdes, ciclosporine, Rémicade® ou Humira®) ou par une baisse des globules blancs. La fièvre doit être immédiatement signalée au médecin.

Le risque de lymphome (proliférations tumorales à partir de certaines cellules appartenant au tissu lymphoïde des ganglions, de la moelle et de certains organes, induites notamment par le virus d'Epstein-Barr) est réel mais très rare. La fréquence rapportée dans plusieurs séries de patients ayant une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique traitée par Imurel® ou Purinethol® est en moyenne de 2 à 3 cas pour 1000 patients. Ce risque est plus important chez les sujets âgés et de sexe masculin. Deux types particuliers de lymphomes, très rares, mais potentiellement très graves, sont à connaître et atteignent préférentiellement les patients jeunes (< 30 ans) de sexe masculin. Il s'agit du lymphome induit par une primo-infection à virus Epstein-Barr (virus responsable de la mononucléose infectieuse) et du lymphome T hépatosplénique, observé en cas d'association de l'immunosuppresseur avec un anti-TNF (Rémicade, Humira).

5. Une perte inhabituelle des cheveux est parfois constatée ; elle est le plus souvent due à autre chose que le traitement et ne doit donc que très rarement conduire à son arrêt.

6. Ces médicaments provoquent une sensibilité inhabituelle au soleil. De plus, le risque de cancers de la peau (en dehors des mélanomes) est plus important chez les malades traités par immunosuppresseurs, ce qui impose d'éviter toute exposition solaire aux heures chaudes et d'utiliser une crème de protection solaire efficace. Une surveillance régulière par un dermatologue est souhaitable.

7. L'Imurel® et le Purinethol® n'ont pas d'effet connu sur la fertilité, chez l'homme et chez la femme. Ils ne modifient pas la qualité du sperme.

Compte tenu de la sévérité de certains des effets secondaires, même s'ils sont très rares, les indications du traitement doivent être posées par un spécialiste averti. Le patient doit être bien informé des risques du traitement et des contraintes qu'il impose.

***Pour toute information complémentaire, n'hésitez pas à consulter votre médecin traitant.
Le tabac aggrave la maladie de Crohn et tout doit être fait pour en arrêter la consommation.
La prise régulière et scrupuleuse de tout traitement est souvent nécessaire à son efficacité. Si vous éprouvez des difficultés dans ce domaine, n'hésitez pas à en parler à votre médecin***