

L'azathioprine et la 6-mercaptopurine

Cette fiche rédigée en 2008 par les gastro-entérologues spécialistes du GETAID (Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives) a pour but de mieux faire connaître au patient son traitement et son suivi optimal. Elle est destinée spécialement aux patients atteints d'inflammation intestinale (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) car elle tient compte des modalités spécifiques d'utilisation des médicaments dans ces situations. Elle constitue un complément à la fiche légale présente dans chaque lot de médicament. Elle est actualisée chaque année et peut être téléchargée gratuitement sur la partie publique du site du GETAID (www.getaid.org).

Indication et efficacité

L'Azathioprine (Imurel[®]) et la 6-mercaptopurine (6-MP) (Purinéthol[®]) sont des médicaments qui freinent l'immunité, celle-ci étant, à certains égards, "emballée" dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales. Ils appartiennent donc à la classe des immunosupresseurs (ou immunodépresseurs). Ils sont efficaces dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, dans lesquelles ils sont habituellement réservés aux formes les plus évolutives ou de traitement difficile de ces maladies (rechutes fréquentes, poussées sévères, dépendance aux corticoïdes, lésions périnéales sévères, association au Remicade[®]...). 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-MP dans l'organisme) et l'action des deux médicaments est donc équivalente (mais la dose 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 longue (plusieurs années) si le traitement est efficace et bien toléré.

Précautions d'emploi - Grossesse

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

L'association avec l'allopurinol (Zyloric[®]) est possible mais doit être très prudente 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 au données chez l'animal) et ceux de la maladie intestinale elle-même. Par précaution, l'allaitement n'est pas recommandé.

Dose – Effets indésirables – Suivi médical

La dose initiale est adaptée au poids de la personne et est habituellement de 2 à 2,5 mg/kg/j pour l'Imurel[®] et de 1 à 1,5 mg/kg/j pour le Purinéthol[®]. Cette dose peut être augmentée ou diminuée selon l'efficacité, la tolérance et les 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 très 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% des cas) sont en effet très sensibles au médicament et il est très important 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 souvent une baisse lente des globules blancs, 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 convient ait été trouvée et que des taux stables de globules blancs aient été obtenus.
- Par la suite, parfois après plusieurs années, une baisse des globules reste possible, justifiant de maintenir la surveillance de la NFS tous les 3 mois. D'autres facteurs sont souvent en cause : infection virale, prise d'un autre médicament, manque de certaines vitamines...

Les chutes profondes des globules blancs peuvent être responsables de fièvre et d'infections. La surveillance de la Numération Formule Sanguine (NFS) doit donc être très régulière, selon le schéma proposé ci-dessus. Les résultats doivent être communiqués au médecin immédiatement.

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

Le Tableau ci-dessous vous aide à interpréter vos résultats de NFS et vous donne les éléments d'alerte.

Globules blancs (leucocytes) < 3000/mL ou Polynucléaires neutrophiles < 1500/mL ou Lymphocytes < 400/mL ou Plaquettes (thrombocytes) < 100.000/mL ou Hémoglobine < 8 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 Purinethol® en attendant la décision
Globules blancs (leucocytes) < 1500/mL ou Polynucléaires neutrophiles < 1000/mL ou Lymphocytes < 200/mL ou Plaquettes (thrombocytes) < 70.000/mL ou Hémoglobine < 7g/dL	Arrêtez l'Imurel® ou le Purinethol® immédiatement Appelez impérativement votre médecin avant de tenter de le reprendre après changement de posologie

2. Certaines manifestations d'intolérance sont d'origine allergique, survenant habituellement précocement (premier mois) après le début du traitement : fièvre, éruption cutanée, etc... 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 permet la disparition complète des symptômes, sans séquelles. Dans certains cas, on peut tenter d'utiliser le Purinethol® à la place de l'Imurel® car il peut être mieux toléré (sauf en cas de pancréatite).

3. Une toxicité 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, 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. 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, zona...) ; elles se manifestent surtout plus intensément, certaines d'entre elles seraient passées inaperçues sans le traitement. Elles sont favorisées par l'association à d'autres traitements immunodépresseurs (corticoïdes, ciclosporine, Remicade®) ou par une baisse des globules blancs qui n'a pas été diagnostiquée (surveillance insuffisante). Toute survenue de fièvre doit être immédiatement signalée au médecin.
5. Le risque d'augmenter la survenue de lymphomes (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) semble 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. Même s'il est difficile d'être certain que ces cas sont vraiment imputables au traitement, cette possibilité existe et doit être prise en compte pour décider du traitement. Le risque d'autres cancers ne semble pas augmenté.
6. 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.
7. Une sensibilité inhabituelle au soleil est possible et, si c'est le cas, une protection est nécessaire.
8. 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.