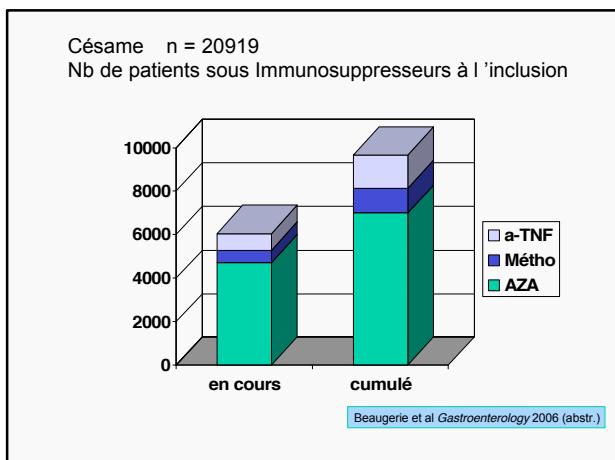


LES COMPLICATIONS HÉPATIQUES DE L'IMUREL

Professeur Jacques COSNES
Hôpital Saint-Antoine
Service d'Hépato-Gastroentérologie
184, rue du faubourg Saint-Antoine
75571 PARIS



Fréquence des anomalies hépatiques sous AZA/6-MP

- Gisbert et al *Amer J Gastroenterol* 2007
revue Medline systématique 2006
3485 patients sous AZA/6-MP
anomalies dans 3,4 % des cas (95% IC 2,9 - 4,1%)
de 0 à 17% selon les séries
AZA = 6-MP
- Bastida et al *Alim Pharmacol Ther* 2005
1 étude prospective de 161 patients x 9 mois
13% d'anomalies biologiques hépatiques

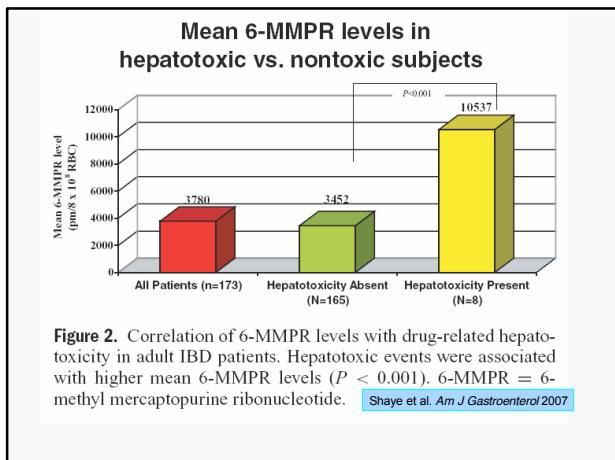
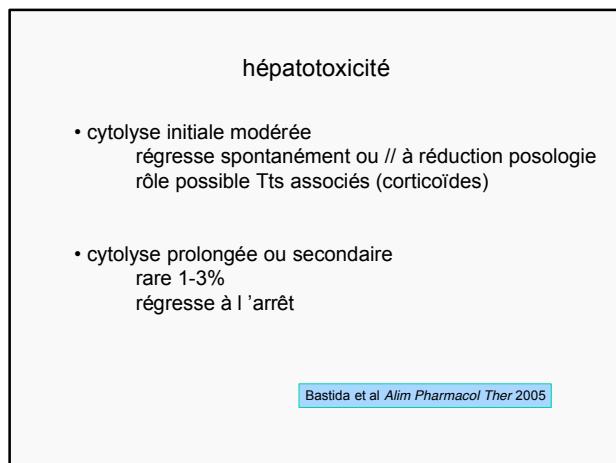
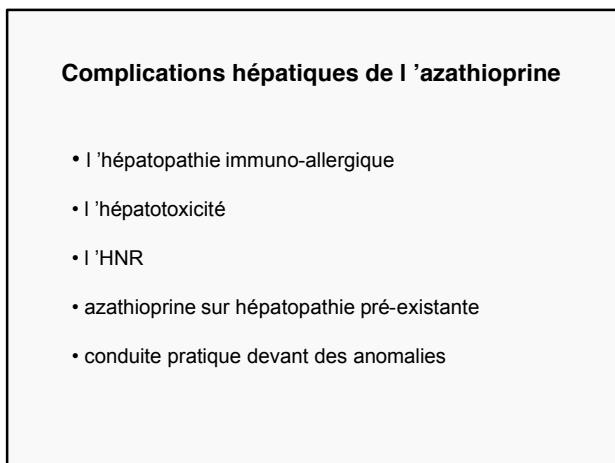


Figure 2. Correlation of 6-MMPR levels with drug-related hepatotoxicity in adult IBD patients. Hepatotoxic events were associated with higher mean 6-MMPR levels ($P < 0.001$). 6-MMPR = 6-methyl mercaptopurine ribonucleotide.

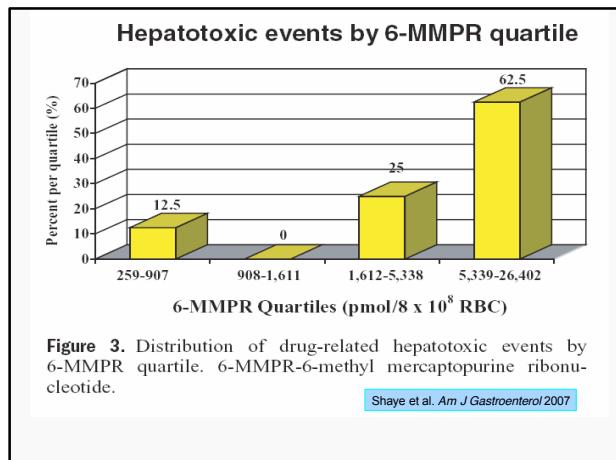


Figure 3. Distribution of drug-related hepatotoxic events by 6-MMPR quartile. 6-MMPR = 6-methyl mercaptopurine ribonucleotide.

Modifier l'hépatotoxicité par association avec :

- 5-ASA
- allopurinol

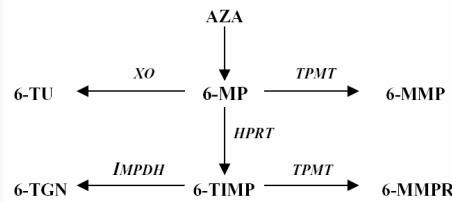
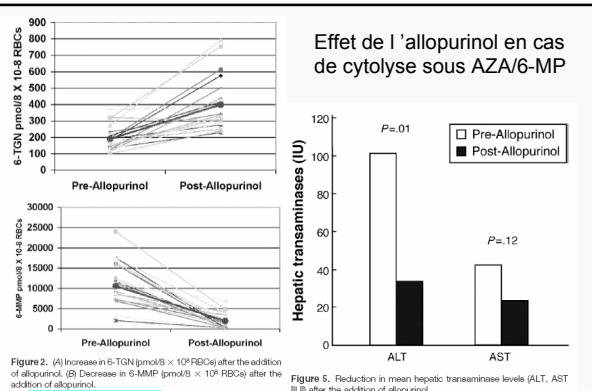


Figure 1. 6-MP/AZA metabolism. Oral AZA is rapidly converted to 6-MP by a nonenzymatic process. Initial 6-MP is metabolized along competing catabolic (XO = xanthine oxidase, TPMT = thiopurine S-methyltransferase) and anabolic (HPRT = hypoxanthine phosphoribosyltransferase) enzymatic pathways. 6-Thioguanine 5'-monophosphate (6-TIMP) is then converted into 6-thioguanine nucleotide (6-TGN) by inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) or into 6-methyl mercaptapurine ribonucleotide (6-MMPR).



L'adjonction de 5-ASA (T=2, T=3) à l'AZA/6-MP augmente les 6-TGN et diminue les 6-MMPR

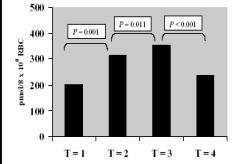


Figure 3. 6-TGN levels during 5-ASA coadministration. 6-thioguaninenucléotides (6-TGN).

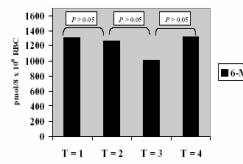


Figure 4. 6-MMPR levels during 5-ASA coadministration. 6-methylmercaptopurine-ribonucleotides (6-MMPR).

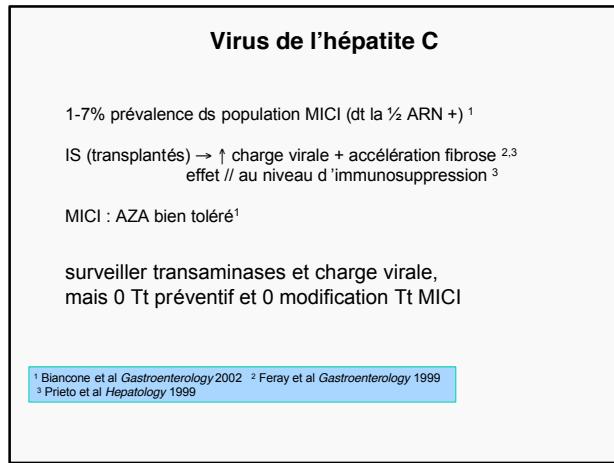
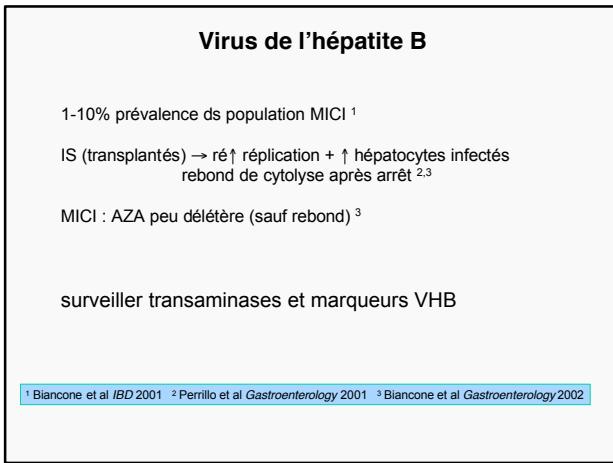
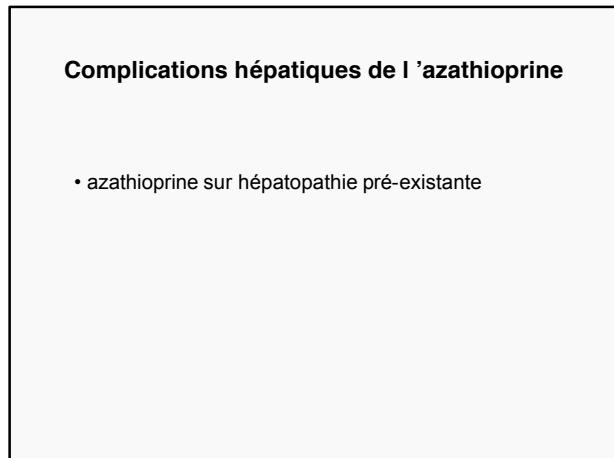
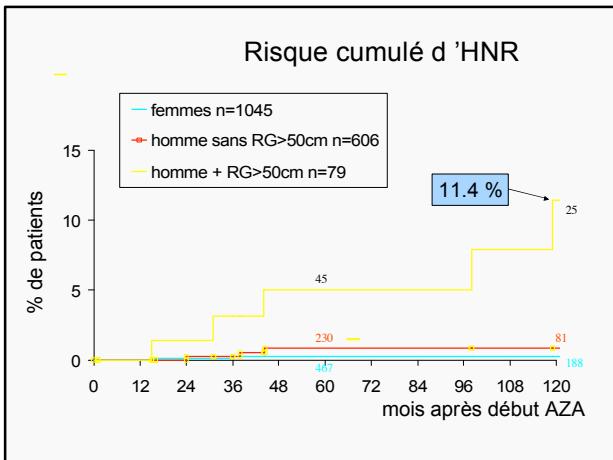
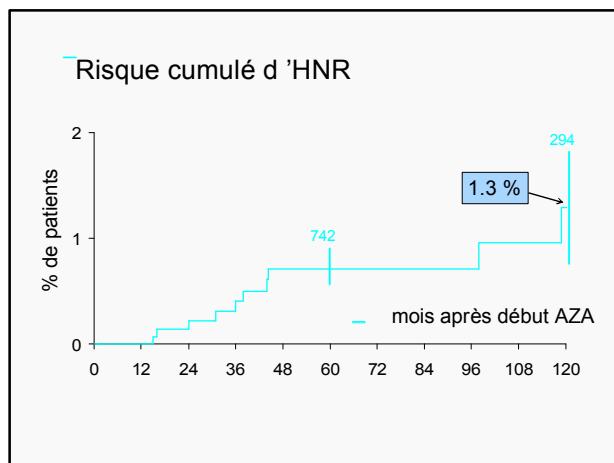
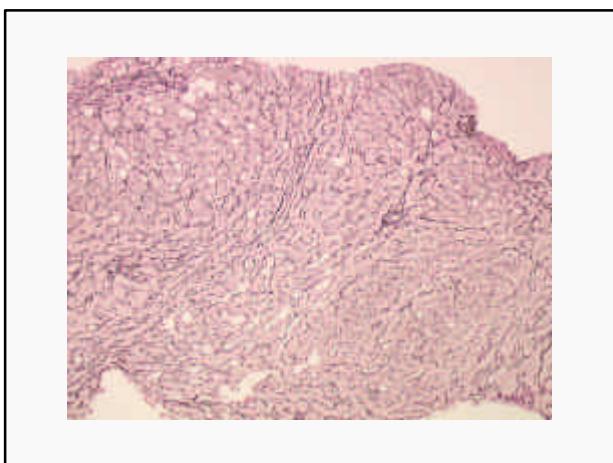
De Boer et al. Am J Gastroenterol 2007

Complications hépatiques de l'azathioprine

- l'HNR

Lésions endothéliales

- l'azathioprine a une toxicité particulière pour l'endothélium des sinusoides et des veinules portales
 - maladie veino-occlusive
 - péjose
 - fibrose
 - dilatation sinusoidale
- l'HNR est une complication rare mais grave longtemps asymptomatique avant HTP



Conclusion

- l'azathioprine a une toxicité hépatique peu fréquente ou faible, résolutive et modulable (6 MMP)
- l'HNR est une complication rare mais grave sur un terrain particulier doit être dépistée à temps
- une hépatite virale chronique n'est pas une contre-indication

Conduite pratique (1)

- avant la 1ère prescription d'azathioprine : sérologies VHB et VHC vacciner VHB transaminases
- pendant les trois 1ers mois, transaminases tous les 15 jours
- puis tous les 3-4 mois NFS plaquettes transaminases, phosphatases alcalines, gamma-GT

Conduite pratique (2): anomalies précoces

- devant une ↑↑ des transaminases ou choléstase arrêt azathioprine : définitif si autres S d'hypersensibilité (pancréatite, arthralgies, fièvre) si non, réintroduction 6-MP peut être tentée (25 mg)
- devant une ↑ modérée des transaminases (2-5 N) fractionner la prise diminuer la dose puis ré↑ progressivement attendre

Conduite pratique (3): anomalies tardives

- devant apparition ↑ transaminases ou Ph alc ou GGT ou ↓ plaquettes : recherche HNR (écho, endo haute, PBH)
- devant ↑ secondaire transaminases éliminer pathologie intercurrente fractionner la prise diminuer la dose puis ré↑ progressivement essai adjonction 5-ASA essai adjonction allopurinol + ↓ dose