

TRAITEMENT PAR AZATHIOPRINE AU COURS DES MICI : PRECAUTIONS A PRENDRE

Professeur Jacques Cosnes

Hôpital Saint Antoine
184 Rue du Faubourg Saint Antoine
75571 Paris
Jacques.cosnes@sat.ap-hop-paris.fr

Les risques de l'azathioprine

- le risque de myélosuppression
- le risque infectieux
- le risque de cancer et lymphome
- l'hépatotoxicité et l'HNR
- prescrire et surveiller

Le risque hématologique

Leucopénie et thrombopénie

37 cas de myélosuppression sur 739 patients traités 1964-91 (5%) 1

leucopénie < 3000 n=28, 2 décès

thrombopénie < 100000 n=15, 0 manifestation clinique

peuvent survenir à tout moment (J15 à J + 11 ans)

survenue peut être brutale, un génotype TPMT muté explique 27% des accidents 2

→ surveillance régulière et maintenue de la NFS

1. Connell et al *Gut* 1993
2. Colombel et al *Gastroenterology* 2000

Le risque infectieux

Virus de l'hépatite B

1-10% prévalence ds population MICI 1

IS (transplantés) → ré↑ réplication + ↑ hépatocytes infectés rebond de cytolysse après arrêt 2,3

MICI : corticoïdes et AZA peu délétères (sauf rebond) 3

surveiller transaminases et marqueurs VHB

1. Biancone et al *IBD* 2001
2. Perrillo et al *Gastroenterology* 2001
3. Biancone et al *Gastroenterology* 2002

Virus de l'hépatite C

1-7% prévalence dans population MICI (dont la ½ ARN +) 1

IS (transplantés) → ↑ charge virale + accélération fibrose 2,3
effet // au niveau d'immunosuppression 3

IS (MICI) → rebond à l'arrêt des corticoïdes 1, AZA 0
surveiller transaminases et charge virale, mais 0 Tt préventif et 0 modification Tt MICI

1. Biancone et al *Gastroenterology* 2002
2. Feray et al *Gastroenterology* 1999
3. Prieto et al *Hepatology* 1999

VIH

« pas de perte de chance »
si > 400 CD4 et charge virale < 200 copies

Le risque de cancer

Facteurs de risque de K sous traitement IS

- age > 45 ans
- sexe masculin
- splénectomie
- tabac
- ATCD personnel de K
- peau claire et/ou solaire

IS et antécédent de K

- récurrence de CHC après transplantation 1
récurrence ↑ // durée + dose CsA, 0 effet Pred et AZA
- récurrence ou nouveau K chez transplantés rénaux avec atcd K2
3 K sur 11 atcd K vs. 94 sur 857 transplantés sans atcd (11%)
rôle ++ CsA dose élevée. K spino-cellulaires agressifs
- lymphomes et Kaposi récidivent habituellement
en cas de reprise des IS3

1. Vivarelli *Liver Transpl* 2005;
2. McGeown *Clin Transpl* 2000;
3. Al-Suleiman *Am J Nephrol* 1992

IS et antécédent de K

- recul > 5 ans
pas de contre-indication à IS de 1ère ligne, prudence et surveillance pour Infliximab et Tts combinés
- recul < 5 ans
bilan biologique + morphologique, pas d'IS si doute, rapport bénéfice / risque

Papilloma virus

Contamination quasi-constante dès les 1ers rapports
HPV16 et 18 risque oncogène élevé
Tabac promoteur
Risque de K du col peu augmenté chez le transplanté, mais 3ème K dans les années 70 (azathioprine)

Prévalence des anomalies du frottis cervical au cours des MICI



Le sujet à peau claire

Risque baso et spino x 5 dans MICI, azathioprine effet IS

- photosensibilisant
- effet mutagène direct sur DNA

Effet ++ avec soleil

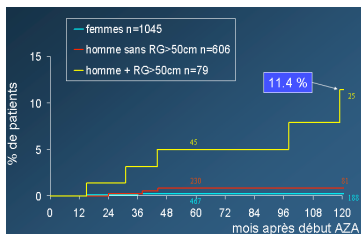
- sujets à peau claire
- sujets à peau solaire

Prévention par vêtements, écran total, 0 exposition

Le sujet âgé

- risque ↑ de K méconnu
- PSA,
- Rx thorax,
- coloscopie récente
- risque ↑ de K en cours de traitement
- attention aux Tts multiples (allopurinol et AZA)

Risque cumulé d'HNR



Prescrire et surveiller

Avant de débuter l'azathioprine

Au diagnostic de MICI,

- vaccination VHB si sérologie négative
- vaccination HPV < 15 ans
- vaccination rubéole
- sérologies VHB, VHC, VIH

vaccination VHB si sérologie négative, avec contrôle titre des AC anti-HBs

- examen gynécologique avec frottis
- consultation dermatologique

Sous azathioprine

- protection solaire (AZA ++)
- examen dermatologique annuel
- suivi gynécologique (frottis) 1 /an
- vaccination anti-grippale (quoique efficacité ±)
- rappels des vaccinations usuelles

Les 3 premiers mois

- NFS plaquettes
- transaminases
- (amylase et lipase seulement si douleurs abdo.)

Puis tous les 3-4 mois

- NFS plaquettes
- transaminases, phosphatases alcalines, gamma-GT

Éviter immunosuppression majeure prolongée :

- Quand AZA pour C-dépendance, ↓ cort. de 3 à 6 mois
- ciclo + AZA + cort. < 3 mois
- arrêt AZA en complément d 'a-TNF quand > 6 mois

Pendant ces périodes à risque :

- surveillance NFS
- Bactrim® si < 500 lympho
- si intolérance, aérosols Pentamidine

Conclusion (1)

Attention à la banalisation de la prescription de l 'azathioprine dans les MICI

- suivi dermatologique
- suivi gynécologique

Surveillance particulière quand

- ATCD virus B ou C
- sujet âgé
- ATCD personnel de K

Conclusion (2)

- Garder l 'objectif d 'une immunosuppression minimale (1 seul IS, à la bonne dose) permettant de contrôler la maladie
- L 'avenir est une surveillance + étroite des charges virales (EBV, CMV)