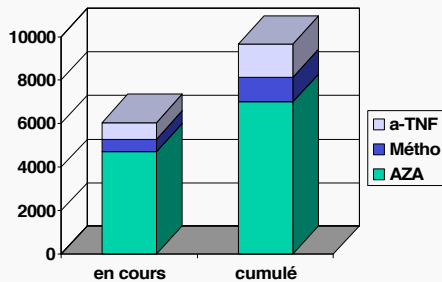


LES COMPLICATIONS HÉPATIQUES DE L'IMUREL

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

Césame n = 20919
Nb de patients sous Immunosuppresseurs à l'inclusion



Beaugerie et al *Gastroenterology* 2006 (abstr.)

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

Complications hépatiques de l'azathioprine

- l'hépatopathie immuno-allergique
- l'hépatotoxicité
- l'HNR
- azathioprine sur hépatopathie pré-existante
- conduite pratique devant des anomalies

hépatotoxicité

- cytolyse initiale modérée
régresse spontanément ou // à réduction posologie
rôle possible Tts associés (corticoïdes)
- cytolyse prolongée ou secondaire
rare 1-3%
régresse à l'arrêt

Bastida et al *Alim Pharmacol Ther* 2005

Mean 6-MMPR levels in hepatotoxic vs. nontoxic subjects

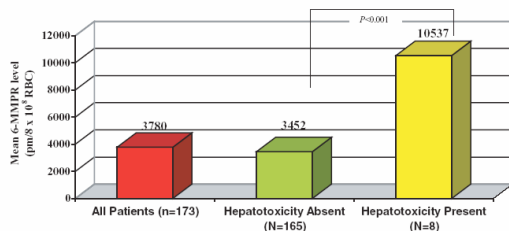


Figure 2. Correlation of 6-MMPR levels with drug-related hepatotoxicity in adult IBD patients. Hepatotoxic events were associated with higher mean 6-MMPR levels ($P < 0.001$). 6-MMPR = 6-methyl mercaptopurine ribonucleotide. [Shaye et al. Am J Gastroenterol 2007](#)

Hepatotoxic events by 6-MMPR quartile

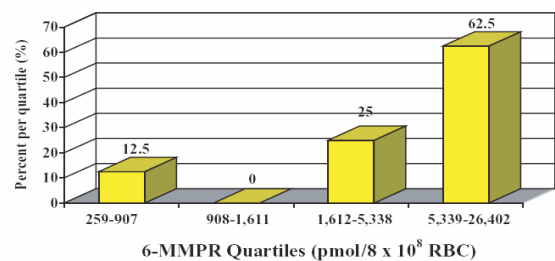


Figure 3. Distribution of drug-related hepatotoxic events by 6-MMPR quartile. 6-MMPR=6-methyl mercaptopurine ribonucleotide. [Shaye et al. Am J Gastroenterol 2007](#)

Modifier l'hépatotoxicité par association avec :

- 5-ASA
- allopurinol

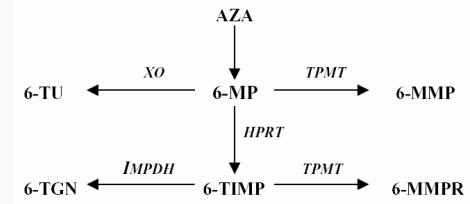


Figure 1. 6-MP/AZA metabolism. Oral AZA is rapidly converted to 6-MP by a nonenzymatic process. Initial 6-MP is metabolized along competing catabolic (XO = xanthine oxidase, TPMT = thiopurine S-methyltransferase) and anabolic (HPRT = hypoxanthine phosphoribosyltransferase) enzymatic pathways. 6-Thiosine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

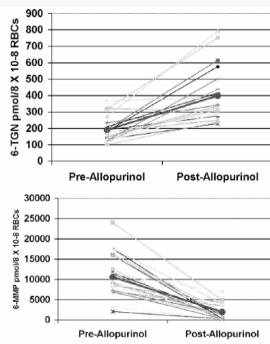


Figure 2. (A) Increase in 6-TGN (pmol/8 x 10⁸ RBCs) after the addition of allopurinol. (B) Decrease in 6-MMP (pmol/8 x 10⁸ RBCs) after the addition of allopurinol.

S et al. Clin GEH 2007

Effet de l'allopurinol en cas de cytolyse sous AZA/6-MP

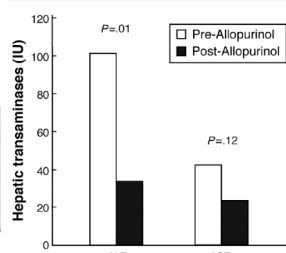


Figure 5. Reduction in mean hepatic transaminase levels (ALT, AST [U]) after the addition of allopurinol.

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

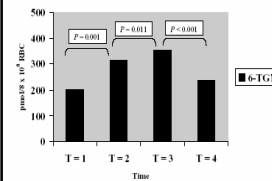


Figure 3. 6-TGN levels during 5-ASA coadministration. 6-thioguanine nucleotides (6-TGN).

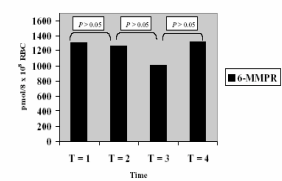


Figure 4. 6-MMPR levels during 5-ASA coadministration. 6-methylmercaptopurine-ribonucleotides (6-MMPR).

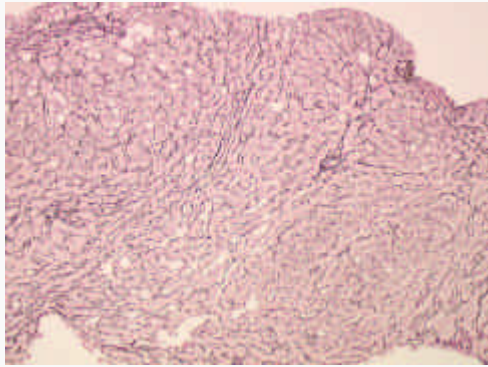
De Boer et al. Am J Gastroenterol 2007

Complications hépatiques de l'azathioprine

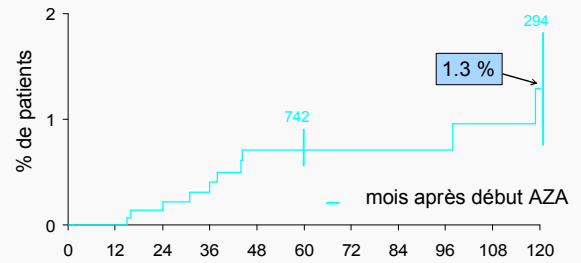
- l'HNR

Lésions endothéliales

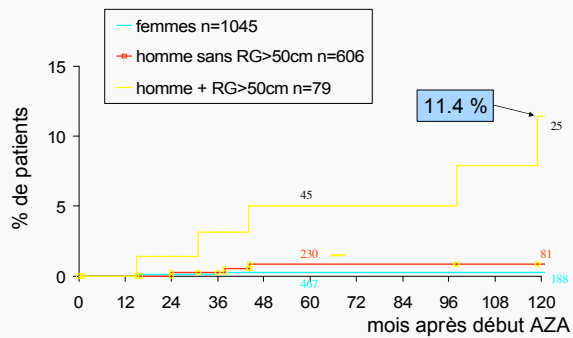
- l'azathioprine a une toxicité particulière pour l'endothélium des sinusoides et des veinules portales
 - maladie veino-occlusive
 - péiiose
 - fibrose
 - dilatation sinusoidale
- l'HNR est une complication rare mais grave longtemps asymptomatique avant HTP



Risque cumulé d'HNR



Risque cumulé d'HNR



Complications hépatiques de l'azathioprine

- azathioprine sur hépatopathie pré-existante

Virus de l'hépatite B

1-10% prévalence ds population MICI¹

IS (transplantés) → ré↑ réplication + ↑ hépatocytes infectés
rebond de cytolyse après arrêt^{2,3}

MICI : AZA peu délétère (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 ds population MICI (dt la ½ ARN +)¹

IS (transplantés) → ↑ charge virale + accélération fibrose^{2,3}
effet // au niveau d'immunosuppression³

MICI : AZA bien toléré¹

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

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

Conduite pratique (3): anomalies tardives

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