

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2014

THESE N°: 192

LES EFFETS INDESIRABLES DES THIOPURINES
CHEZ LES MALADES ATTEINTS DE MALADIES
INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES (MICI)
EXPERIENCE DU SERVICE DE MEDECINE « B »

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mme. Soukaïna RAIS

Née le 07 Octobre 1987 à Chefchaouen

Médecin Interne du CHU Ibn Sina Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Azathioprine – 6-Mercaptopurine – Crohn – RCH –
Effets indésirables.

JURY

Mme. H. CHAHED OUZZANI

Professeur d'Hépatogastro-entérologie

Mme. I. ERRABIH

Professeur d'Hépatogastro-entérologie

Mme. N. BENZZOUBEIR

Professeur d'Hépatogastro-entérologie

Mr. A. AOURARH

Professeur d'Hépatogastro-entérologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima Cardiologie
Pr. BENSALID Younes Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali Radiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Houria Gastro-entérologie
Pr. EL YAACOUBI Moradh Traumatologie Orthopédie
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah Gastro-entérologie
Pr. LACHKAR Hassan Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed Neurologie



Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992Chirurgie Générale

Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha

Radiothérapie
Biophysique



Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUDAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. MANSOURI Aziz*
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-rhino-laryngologie
Cardiologie
Urologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale



Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation



Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BELMEKKI Mohammed
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BENYOUSSEF Khalil
Pr. BERRADA Rachid
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL MOUSSAIF Hamid
Pr. EL OUNANI Mohamed

Traumatologie Orthopédie
Gastro-entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neurochirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale



Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. GOURINDA Hassan
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL BARNOUSSI Leila
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HADDOUR Leila
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. ISMAEL Farid
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *

Pédiatrie
 Neurochirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-rhino-laryngologie
 Traumatologie Orthopédie



Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*

Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-rhino-laryngologie
Gastro-entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disposition)
Pédiatrie
Radiologie



Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*

Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation



Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Moncef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia
Décembre 2007
 Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN
Décembre 2008
 Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*
Mars 2009
 Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*

Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neurochirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Anesthésier réanimation
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

 Ophtalmologie

 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

 Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neurochirurgie





Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KADI Said *
Pr. KARBOUBI Lamyia
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem

Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neurochirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Traumatologie orthopédique
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie

Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSCHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma

Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neurochirurgie
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie



Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie
<u>Avril 2013</u>	
Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

**Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS / PRs. HABILITES



Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 13/02/2014 par le
Service des Ressources Humaines



Dédicaces

A mes très chers parents

*Aux êtres les plus chers à mon cœur, les plus précieux
dans ma vie et que j'aime plus que tout au monde
Aucune phrase aussi expressive soit elle, aucun hommage,
ne sauraient transmettre à sa juste valeur tout l'amour,
le dévouement et le respect que je vous porte.*

*A ma merveilleuse maman « Latifa »,
tu représentes pour moi le symbole de la bonté, la source
de tendresse et l'exemple du dévouement, qui n'a pas cessé
de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière
et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours
pour mener à bien mes études.*

*A mon extraordinaire papa « AbdAllah »,
tu as su m'entourer d'attention, m'inculper les valeurs
nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail,
de l'honnêteté et de la responsabilité.*

*Merci de m'avoir soutenu, encouragé et consolé tout
au long de mes études. Vos conseils ont toujours guidé
mes pas vers la réussite.*

*Veillez trouver dans ce travail la récompense de tous vos sacrifices,
l'expression de mon amour éternel et de ma gratitude.
Je vous dois tout, j'espère avoir été à la hauteur de vos espérances et je
ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté
et ne jamais vous décevoir.*

*Que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous procure
santé, bonheur et longue vie
Maman, papa, je vous aime.*

A Mon très cher mari Mustapha,

L'homme de ma vie, mon âme sœur et mon meilleur ami.

Chaque jour passé à tes côtés fait de moi une femme meilleure.

*Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail
n'aurait jamais vu le jour.*

*Que Dieu réunisse nos chemins pour un long commun
serein et que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance
et de mon amour sincère.*

Je t'aime passionnément.

*A mon grand frère Anas, et sa femme Ilham,
Je suis très reconnaissante d'avoir un frère aussi sensible
et protecteur, toujours présent dans les bons et mauvais moments.
Je vous souhaite toi et Ilham, un avenir plein de joie,
de bonheur et de réussite.*

*A mon cher neveu Aalae,
mon petit bout de chou, le rayon de soleil qui illumine
notre vie et la remplit de rire et de joie, que Dieu te préserve.*

*A mon petit frère Salim,
Être mon petit frère ne doit pas être facile à vivre tous les jours,
pour cela je te remercie. Je suis fière d'avoir un frère
aussi sensible et créatif. Sache que je suis fière de toi
et que je serai toujours là pour toi.*

*A vous tous, je dédie ce travail en témoignage
de mon amour et mon profond attachement.
Puisse nos fraternels liens se pérenniser et consolider encore
plus Puisse Dieu le tout puissant, vous préserver du mal,
vous accorder un avenir prospère et une vie pleine
de bonheur, d'amour et de succès.*

A ma grand-mère maternelle « lalla »,

*A ton amour et tes prières qui m'ont été d'un grand soutien
au cours de ce long parcours. Aucun mot ne pourra suffire
pour exprimer la profondeur de l'amour, du respect
et de l'attachement que je te porte. Que Dieu te protège
et t'accorde santé et longue vie.*

A la mémoire de ma grand-mère paternelle « Jedda »,

*Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir de ce bonheur
ensemble, puisse Dieu tout puissant t'accorder sa clémence,
sa miséricorde et t'accueillir dans son saint paradis.*

A la mémoire de mes deux grands-pères

« AbdelKarim Berrada » et « Ali Rais »,

j'espère que vous êtes fières de votre petite fille.

Que vos âmes reposent en paix.

*A ma chère belle mère « icha El Kabous»
et mon beau père «Mbarek El Kabous»,
Vous m'avez accueilli à bras ouverts dans votre famille.
En témoignage de l'attachement, de l'amour et de
l'affection que je porte pour vous.
Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux
de bonheur, de santé.*

*A mon beau frère «Mourad»
et ma belle sœur «Zaina»,
Je vous souhaite une bonne santé et un avenir plein de joie,
de bonheur et de réussite dans votre vie professionnelle.
Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments
de fraternité et d'amour.*

*A mes tantes et mes oncles,
A mes cousins et cousines,
A tous les membres de ma famille, petits et grands.
A tous les amis de la famille.*

*A la famille Soussi,
A ma sœur de vie et de parcours «Mouna»
A mes petites sœurs «Soukaina» et «Kaoutar»,
A mes grandes sœurs «Zainab» et «Ihssane»
A ma tante «Nouzha benzekri»
Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression
de mon affection la plus sincère.*

A mes meilleurs amis :

*Youness Jabbour, Lamia Kabbage, Oumama Benjelloun,
Soumaya Soussia, Si Mohammed Rabi Andaloussi, Layla Rar,
Ihsane Sabrane, Nabila Ryad, Youssef Motie, Hamza El Jadi,
Anas Rochdi, Othman Yddou Salah, Abdelwahed Lasri.*

*En souvenirs des merveilleux moments de joie mais aussi
d'amertume que nous avons partagés.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon adoration,
mon estime et mon profond attachement.*

*Je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur,
autant dans votre vie professionnelle que privée.*

*Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité
soient éternelles.*



A tous mes amis.

A tous les internes de la promotion 2011.

A tous les internes du CHU de Rabat

*A tous mes collègues et au staff paramédical
du service de la Médecine B.*

A tous ceux que j'ai omis involontairement de citer.



Remerciements

A notre maître et Président de thèse
Madame le Professeur HOURIA CHAHED OUAZZANI
Professeur d'Hépto- Gastro-Entérologie

*C'est un grand honneur que vous me faites en acceptant
avec gentillesse de présider mon jury de thèse.*

*Votre parcours professionnel, votre compétence incontestable,
votre charisme et vos qualités humaines font de vous
un grand professeur et m'inspirent une grande admiration
et un profond respect.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma respectueuse
considération et ma profonde admiration pour toutes
vos qualités scientifiques et humaines.*

*Ce travail est pour moi l'occasion de vous
témoigner ma profonde gratitude.*

*A notre maître et Rapporteur de thèse
Professeur IKRAM ERRABIH,
Professeur d' Hépatogastro-Entérologie.*

*Vous m'avez honoré par votre confiance en me confiant
ce travail et vous m'avez guidé avec rigueur à chaque
étape de sa réalisation.*

*Les conseils fructueux que vous m'avez prodigués
ont été très précieux, je vous en suis reconnaissante.*

*J'ai également le privilège de travailler parmi votre équipe
et d'apprécier vos qualités et vos valeurs.*

*Vous serez toujours un exemple à suivre dans votre modestie,
votre bonté et votre dévouement auprès des malades.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression
de mon admiration et ma profonde gratitude.*

*A notre maître et Juge de thèse
Madame le Professeur NADIA BENZZOUBEIR
Professeur d' Hépatogastro-Entérologie*

*Je vous remercie vivement pour la spontanéité
et la gentillesse avec lesquelles vous avez
bien voulu juger ce travail.*

*Je suis très touchée par l'honneur que vous me faites
en acceptant de siéger parmi les membres de mon jury.*

*Votre probité au travail et votre disponibilité,
votre sens de la responsabilité m'ont toujours impressionnés
et sont pour moi un idéal à atteindre.*

*Veillez trouver dans ce travail le témoignage
de mon profond respect et ma haute estime.*

A notre Maître et Juge de thèse
Monsieur le Professeur AZIZ AOURARH
Professeur d' Hépatogastro-Entérologie

*Vous me faites un grand honneur en acceptant
avec une très grande amabilité de siéger parmi mon jury de thèse.*

*Vous avez guidé mes premiers pas en gastroentérologie
et m'avez transmis votre amour pour cette belle spécialité.
J'ai toujours admiré votre rigueur scientifique, votre disponibilité
et surtout votre grande bonté.*

*Vous êtes et resterez un modèle pour moi.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon admiration,
ma sincère gratitude et mon profond respect.*

A Madame le Professeur

LAZIZA CHAHED OUZZANI

Professeur d'Hépatogastro-Entérologie

*En témoignage de mon admiration pour vos qualités
humaines et professionnelles, votre disponibilité
et votre éternelle bonne humeur.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression
de ma haute considération et de mon profond respect.*

A Madame le Professeur

HAYAT ENNOUFOUSS KRAMI,

Professeur d'Hépatogastro-Entérologie

*J'ai eu le privilège de travailler sous votre direction,
votre humilité et votre compétence ainsi que votre dévouement
sont pour moi un reflet de ce que je veux devenir.
Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon admiration,
ma sincère gratitude et mon profond respect.*

A Monsieur le Professeur
MAMOUN EL FAROUY,

A Madame le Professeur
SELMA ECH-CHRIF EL KETTANI,

A Monsieur le Professeur
BOUGTAB ABDESSLAM,

*J'ai eu l'honneur de travailler sous votre direction
lors de mes stages de jeune interne, Veuillez trouver
dans ce travail le témoignage de mon profond
respect et ma haute estime.*

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	4
RESULTATS	14
I. Données épidémiologiques	15
A. Age.....	15
B. Sexe et sexe ratio	15
C.Prévalence	16
D.Origine géographique	17
II. Données Cliniques.....	18
A.Antécédents	18
B.Profil de la MICI	19
1. Maladie de Crohn.....	19
a. Age au moment du diagnostic	19
b. Localisation	20
c. Phénotype de la MC	21
d. Lésions ano-périnéales	22
2. Rectocolite hémorragique	23
a. Age au moment du diagnostic	23
b. Localisation	24
3. Les manifestations extra-digestives	25

II. Indications des TP	26
A. Traitement utilisé avant l'instauration des TP	26
1. Traitement médical	26
2. Traitement chirurgical	26
B. Durée de l'évolution de la MICI avant l'instauration des TP	27
C. Indications des TP	27
1. Maladie de Crohn	27
2. Rectocolite hémorragique	28
III. Bilan pré immunosuppresseur	29
IV. Modalités du traitement.....	29
A. Molécule	29
B. Posologie.....	29
C. Associations thérapeutiques.....	29
V. Réponse au traitement	30
VI. Effets indésirables des TP	31
1. Hématologiques	32
2. Hépatiques.....	35
3. Infectieux	36
4. Gastro-intestinaux	38
5. Pancréatiques	38
6. Cutanées	39
7. Syndrome pseudo grippal	39
8. Néoplasiques.....	39

DISCUSSION	42
I. Historique des thiopurines.....	43
II. Métabolisme des thiopurines	45
A. Pharmacocinetique	45
1. Absorption	45
2. Distribution	45
3. Métabolisme.....	45
a. La voie de la xanthine oxydase	46
b. La voie de la thiopurine methyltransferase	47
c. La voie de l'hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase.....	47
B. Pharmacodynamique	49
1. Les 6-TGN	49
2. Les 6-MMPR.....	49
C. Pharmacogénétique	50
III. Indications et efficacité des TP dans les MICI	52
A. Indication et efficacité des TP dans la MC	52
1. Première poussée	54
2. Formes chroniques actives modérées.....	55
3. Récidive post opératoire.....	56
4. Formes sévères et/ou compliquées	57
B. Indications et efficacité des TP Dans La RCH	60
1. Formes chroniques actives modérées ou limitées au colon gauche	61
2. Formes sévères	62
IV. Modalités du traitement.....	64

V. Effets secondaires des thiopurines	68
A. Effets secondaires doses indépendants ou immuno-allergiques	69
1. Pancréatite	69
a. Classification de Mallory	70
b. Classification de Trivedi	71
2. Syndrome grippal, myalgies, arthralgies et rash cutané	73
B. Effets secondaires doses dépendants	74
1. Intolérance digestive	74
2. Toxicité médullaire	74
3. Hépatotoxicité	78
a. Anomalies des tests hépatiques	78
b. Anomalies du réseau vasculaire hépatique	81
4. Infections	84
5. Néoplasies	85
a. Lymphomes :	85
b. Cancers cutanés non mélaniques	86
c. Autres cancers	86
6. Tératogénicité des TP	86
VI. Relation entre métabolisme et effets secondaires des TP	88
A. Impact des différentes activités TPMT	88
1. Activité TPMT basse	88
2. Activité TPMT haute	89
3. Genotypage/phénotypage	90
B. Relation entre métabolites, efficacité et effets indésirables des TP	90

C. Interactions médicamenteuses	93
1. Allopurinol	93
2. Aminosalicylés	98
3. Infliximab	100
4. Methotrexate	101
5. Anti inflammatoires non stéroïdiens	102
6. Diurétiques	103
7. Warfarine	103
D. Recommandations pratiques des analyses du métabolisme des TP	104
1. Analyses enzymatiques	104
2. Analyse des métabolites	106
CONCLUSION	108
RESUMES	110
ANNEXES	114
BIBLIOGRAPHIE	119

LISTE DES ABREVIATIONS

- **5-ASA** : acide 5-aminosalicylique
- **6-meTIMP**: 6- méthylthioinosine monophosphate
- **6-MMP** : 6-méthyl mercaptopurine
- **6-MMPR** : 6-méthyl mercaptopurine ribonucléotides
- **6-MP**: 6-mercaptopurine
- **6-TGDP**: 6-thioguanosine diphosphate
- **6-TGMP**: 6-thioguanosine monophosphate
- **6-TGN** : 6-thioguanosine nucléotides
- **6-TGTP**: 6-thioguanosine triphosphate
- **ADN** : acide désoxyribonucléique
- **AINS** : anti-inflammatoire non stéroïdien
- **ALAT**: Alanine aminotransférase
- **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- **Anti-TNF alpha**: anti tumor necrosis factor alpha
- **ASAT**: Aspartate Aminotransférase
- **ATU** : acide thiourique
- **AZA** : azathioprine
- **BGN** : bacille gram négatif
- **BT** : bilirubine totale
- **CAG** : Colite Aigue Grave
- **CD 28** : Cluster de différenciation 28
- **CD4** : Cluster de différenciation 4
- **CHU** : Centre Hospitalier Universitaire
- **CI** : colite indéterminée
- **CLHP** : chromatographie liquide haute performance

- **CME** : cicatrisation muqueuse endoscopique
- **CRP** : Protéine C réactive
- **dl**: décilitres
- **ECCO**: European Colitis and Crohn Organization
- **FA**: fistule anale
- **FDA**: Food and drug Administration
- **G**: grammes
- **G-CSF**: Granulocyte colony-stimulating factor
- **GGT**: gamma glutamyltransférase
- **HGPRT** : hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase
- **HM** : High methylator
- **HNR** : hyperplasie nodulaire régénérative
- **HPV**: Human papillomavirus
- **IFX**: Infliximab
- **Ig**: immunoglobulines
- **IM**: Intermediate methylator
- **IRM**: imagerie par résonance magnétique
- **J**: jour
- **JFHOD**: Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et Oncologie Digestive
- **Kg**: kilogrammes
- **LM** : Low methylator
- **MC** : maladie de Crohn
- **Mg**: milligrammes
- **MICI** : maladie inflammatoire chronique de l'intestin
- **Mm³**: millimètres cube
- **MTX**: méthotrexate
- **PAL** : phosphatase alcaline

- **PNN** : polynucléaires neutrophiles
- **RAC1**: Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1
- **RCH**: rectocolite chronique hémorragique
- **SAM**: S-adénosine méthionine
- **SPA**: spondylarthrite ankylosante
- **TG**: thioguanine
- **TIMP**: thioinosine monophosphate
- **TP**: thiopurines
- **TPMT**: thiopurine méthyltransférase
- **VGM** : volume globulaire moyen
- **XO** : xanthine oxydase

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Répartition des patients sous TP selon le sexe.....	15
- Figure 2 : Répartition des patients sous TP selon la MICI.....	16
- Figure 3 : Répartition de notre population sous TP en fonction de l'origine géographique	17
- Figure 4 : Répartition des maladies de Crohn selon l'âge au moment du diagnostic selon la classification de Montréal 2006	19
- Figure 5 : Répartition topographique des lésions chez les MC selon la classification de Montréal 2006	20
- Figure 6 : Répartition selon le phénotype de la MC selon la classification de Montréal 2006	21
- Figure 7 : Répartition des différentes lésions ano-périnéales dans notre série.....	22
- Figure 8 : Répartition des Rectocolites hémorragiques en fonction de l'âge au moment du diagnostic selon la classification de Montréal 2006	23
- Figure 9 : Topographie des lésions chez les malades RCH selon la classification de Montréal 2006.....	24
- Figure 10 : Evaluation de la réponse au traitement par TP dans notre série	30
- Figure 11 : Répartition en fonction du moment de la survenue de l'effet indésirable dans notre série.....	31
- Figure 12 : Conduite à tenir devant la survenue d'incidents hématologiques	35
- Figure 13 : Evolution et conduite à tenir devant l'apparition d'une perturbation du bilan hépatique dans notre série	36
- Figure 14 : Impact de la survenue d'effets indésirables sous TP sur la prise en charge thérapeutique.....	40
- Figure 15 : Traitement préconisé après l'arrêt définitif des thiopurines	41
- Figure 16 : Structures moléculaires des thiopurines	43

- Figure 17 : Métabolisme simplifié des thiopurines	48
- Figure 18 : Méta-analyse réalisée par Pearson montrant la supériorité de l’AZA/6-MP sur le Placebo	53
- Figure 19 : Comparaison entre AZA et IFX, le critère de jugement : rémission clinique à la 26 ^{ème} semaine.....	58
- Figure 20 : Comparaison entre bithérapie AZA + IFX et IFX seul, critère de jugement primaire : la rémission clinique sans corticothérapie.....	59
- Figure 21 : Comparaison entre 6-MP et 5-ASA, critère de jugement : échec du maintien de la rémission	61
- Figure 22 : Méta-analyse comparant l’AZA contre le placebo, critère de jugement : échec du maintien de la rémission	62
- Figure 23 : Etude randomisée comparant l’arrêt de l’AZA à sa poursuite chez des patients ayant une MC en rémission sous AZA depuis plus de 42 mois	66
- Figure 24 : Schéma simplifié du métabolisme des TP montrant l’action de l’Allopurinol.....	94

LISTE DES TABLEAUX :

- **Tableau I** : Tableau récapitulatif des différents antécédents personnels et familiaux relevés à l'interrogatoire.18
- **Tableau II** : Incidence des atteintes extradiigestives associées aux MICI de notre série.....25
- **Tableau III** : les différents actes chirurgicaux réalisés avant l'instauration d'un traitement par TP26
- **Tableau IV** : Indication des TP dans la MC dans notre série.....28
- **Tableau V** : Indication des TP chez les malades RCH de notre série.....28
- **Tableau VI** : Répartition des différents effets indésirables en fonction de leur moment de survenue.....32
- **Tableau VII** : valeurs de globules blancs et polynucléaires neutrophiles chez les malades ayant présenté une leucopénie sous TP.....34
- **Tableau VIII** : Les différentes infections rencontrées chez les patients MICI sous TP et la conduite à tenir entreprise.....37
- **Tableau IX** : Caractéristiques des pancréatites induites par l'AZA dans notre série.....38
- **Tableau X** : Toxicité des TP dans une cohorte MICI faite de 396 patients du Mount Sinai Hospital.....69
- **Tableau XI** : Médicaments pancréatotoxiques reconnus72
- **Tableau XII**: Evolution du taux de 6-TGN au cours de l'étude de De boer.....99
- **Tableau XIII** : Adaptation des doses de TP selon l'activité TPMT selon Cara.....105
- **Tableau XIV**: Adaptation des doses d'AZA en fonction du génotype TPMT.....105
- **Tableau XV**: Interprétation des dosages des métabolites et conduite à tenir selon Sparrow107
- **Tableau XVI** : Recommandations pour l'usage de la pharmacogénétique et des dosages des métabolites chez les patients MICI sous TP.....107



Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des affections chroniques de cause inconnue, caractérisées par une inflammation récidivante des différents segments du tube digestif, et qui touchent avec prédilection les adolescents et les sujets jeunes.

Elles comprennent trois entités : la rectocolite hémorragique (RCH), la maladie de Crohn (MC) et les colites indéterminées (CI).

Leur diagnostic repose sur plusieurs critères cliniques, morphologiques et histologiques.

L'évolution de ces maladies se fait par une succession de phases de poussées et de phases de rémission dont la durée peut varier d'un individu à l'autre. Cette évolution est le plus souvent marquée par l'apparition de complications qui mettent en jeu le pronostic vital et/ou le pronostic fonctionnel intestinal.

Les MICI peuvent, ainsi, avoir un impact très négatif sur la qualité de vie des patients, leur intégration sociale, familiale et professionnelle.

Si le traitement était initialement symptomatique, actuellement il a pour but d'induire et de maintenir la rémission clinique voire même la cicatrisation muqueuse endoscopique (CME) [1].

Les principales classes thérapeutiques utilisées dans les MICI sont : les corticoïdes, les aminosalicylés (5-ASA), les immunosuppresseurs dont les thiopurines (TP), et les anti-tumor necrosis factor alpha (anti TNF alpha).

Les TP sont recommandées dans la prise en charge de la MC et de la RCH, ils incluent l'azathioprine (AZA), la 6-mercaptopurine (6-MP) et la 6-thioguanine, plus utilisée en hématologie. On estime qu'environ deux tiers des malades atteints de MC auront un traitement par TP au cours de leur suivi [2].

L'efficacité de ces molécules est très variable selon les études, allant de 5% [3] à 70% [4], une variabilité qui s'expliquerait par une proportion non négligeable d'arrêt du traitement suite à la survenue d'effets indésirables.

La prévalence de ces effets indésirables semble plus élevée en cas de MICI que pour d'autres indications (sclérose en plaque, hépatites auto-immunes...) [5-7].

Ils sont divisés en deux types : des effets indésirables dose dépendants liés à la concentration intracellulaire des métabolites des TP et qui peuvent apparaître après des mois ou des années de traitement, et des effets indésirables dose indépendants ou immunoallergiques qui apparaissent dans les jours suivant l'administration du traitement.

La myélotoxicité, la cytolyse, la pancréatite et les troubles digestifs sont les effets indésirables les plus fréquents [8] et imposent souvent l'arrêt du traitement dans 15 à 20 % des cas [9].

Depuis quelques années, des stratégies d'optimisation de l'administration des TP basées sur l'étude de leur métabolisme, ont été proposées, afin d'améliorer leur efficacité et réduire leur toxicité [10].

Le but de ce travail sera d'étudier la prévalence des différents effets indésirables survenus chez des malades atteints de MICI sous TP vus consécutivement à la consultation des MICI du service de Médecine B « Pr. H. Ouazzani » durant la période allant de janvier 2004 à janvier 2014, leur moment de survenue, la conduite à tenir entreprise, et enfin essayer à travers une revue de la littérature d'établir une démarche pratique pour la gestion des effets indésirables des TP et l'optimisation thérapeutique avec ces molécules .



Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive portant sur une cohorte monocentrique de 570 patients atteints de MICI recensés sur la période allant de janvier 2004 à janvier 2014 au service d'Hépatogastro-entérologie et proctologie Médecine B « Pr. H. Ouazzani » du CHU Ibn Sina de Rabat, dont 115 étaient ou sont traités par TP.

Ont été inclus tous les patients :

- Des deux sexes.
- Agés de 16 ans ou plus.
- Ayant été hospitalisés au service de Médecine B et/ou suivis en consultation pour prise en charge d'une MICI.

Ont été exclus tous les patients perdus de vue et/ou dont le dossier de suivi est incomplet.

Les données épidémiologiques, le profil de la MICI, les aspects thérapeutiques ont été reportés sur une fiche d'exploitation pré établie (page 8)

La classification de Montréal 2006 (annexe 1) a été utilisée pour décrire les profils des MICI.

Les indications du traitement par TP pour nos patients concordaient avec les recommandations de l'ECCO 2010 et 2014 pour la MC et celles de 2012 pour la RCH.

L'instauration d'un traitement par TP chez nos patients a été précédée, systématiquement d'un bilan pré-immunosuppresseur celui-ci comprenait :

- Un bilan infectieux : un examen parasitologique des selles, une coproculture, un examen cyto bactériologique des urines.
- Un bilan phtysiologique : une radiologie pulmonaire voire un scanner thoracique, une intradermoréaction à la tuberculine ou au mieux un test de production d'interferon gamma (QuantiFERON-TB Gold In Tube®), et une recherche du bacille de Koch dans les crachats.
- Des sérologies virales : sérologie des hépatites virales B (AgHbs, anticorps anti HBc) et C, sérologie du virus de l'immunodéficience humaine HIV, sérologie du Cytomégalo virus (IgM), sérologie Epstein-barr virus (IgM), et sérologie syphilitique.

Le choix d'une molécule par rapport à l'autre dans notre contexte était surtout dicté par le niveau socio économique du patient et l'absence d'une couverture sociale.

L'AZA était administrée à une dose entre 2-2,5 mg/kg/j et la 6-MP entre 1-1,5mg/kg/j, le traitement était introduit progressivement jusqu'à atteindre la dose cible, une prise unique a été recommandée pour assurer une bonne observance du traitement ainsi qu'une prise au milieu du repas pour minimiser la gastrotoxicité.

La TP était prescrite en monothérapie ou après association courte avec une corticothérapie ou en bi thérapie avec un anti TNF alpha ou un 5-ASA.

La réponse au traitement, évaluée à 3 mois de traitement, était définie par une rémission clinique correspondant à un Harvey Bradshaw index (HBI) (annexe 2) < 4 pour la MC et un Mayo score (annexe 3) < 3 pour la RCH, un sevrage en corticoïdes et une non nécessité d'introduire une biothérapie ou faire appel à la chirurgie dans les trois premiers mois du traitement.

La surveillance de la tolérance a été évaluée par un interrogatoire et sur un hémogramme et un dosage des transaminases une fois par semaine pendant le premier mois du traitement puis une fois par mois pendant 3 mois et tous les 3 mois tout au long du traitement.

Ont été recueillis :

- Les différents effets secondaires survenus, intégrant cinq classes principales : hématologiques, infectieux, digestifs, allergiques et néoplasiques.
- Leur moment de survenue par rapport au début du traitement les classant en effets secondaires précoces, survenant dans les 4 premières semaines du traitement, intermédiaires entre deux et six mois de traitement et tardifs au-delà de six mois de traitement.
- La posologie des TP au moment de l'apparition de l'effet indésirable en mg/kg/j.
- La conduite à tenir entreprise en fonction de chaque type d'effets secondaires.
- Le traitement préconisé après arrêt définitif des TP.

L'anémie a été définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dl, la leucopénie par un taux de GB inférieur à 3000 éléments/mm³, la neutropénie par un taux inférieur à 1500/mm³, la thrombopénie par un taux inférieur à 100000 éléments/mm³, la perturbation du bilan hépatique a été définie par un taux d'enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, GGT, PAL, BT) supérieur strictement à la normale, l'hépatotoxicité a été définie par un taux des enzymes hépatiques supérieur à 2 fois la normale

La pancréatite a été définie par l'apparition d'une douleur abdominale intense avec une lipasémie supérieure à trois fois la normale.

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS 10.0. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne et écart type quand la distribution était normale, en médiane et interquartiles quand la distribution de la variable était non gaussienne. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et pourcentage.



Centre Hospitalo-Universitaire IBN SINA
Service de Médecine (B), Pr. H. Ouazzani
Equipe de Recherche des maladies inflammatoires
chroniques intestinales (ERMICI)



Fiche d'exploitation :

**Effets indésirables des thiopurines (TP) dans le traitement des maladies inflammatoires
chroniques de l'intestin (MICI)**

1. Données épidémiologiques

- NOM : _____
- DE : _____
- NE : _____
- ORIGINE : _____
- SEXE: M F
- AGE : _____ ans
- TABAC : F : Actif Sevré / NF
- ATCDS : _____
- BMI : _____ Kg/m²

2. Profil de la MICI

- MICI : MC RCH CI
- AGE DE DIAGNOSTIC*: A1 (<16 ans) A2 (17-40 ans) A3 (>40 ans)
- LOCALISATION*:
 - MC: L1 L2 L3 L4
 - RCH: E1 E2 E3
- COMPORTEMENT DE LA MALADIE*: (MC)
 - B1 B2 B3
 - p0 p1
- MANIFESTATIONS EXTRADIGESTIVES :
 - Articulaires Cutanées Oculaires Autres : _____

(* selon classification Montréal 2006)

3. Indications des TP

- Traitement avant TP: CTC Salicylés ATB Chirurgie
- Durée de l'évolution de la maladie avant introduction des TP : _____ mois.
- Indications des TP dans la MC selon recommandations ECCO 2010/2014 :

- Corticorésistance LAP évolutives, sévères ou résolutes
- Corticodépendance Récidive post opératoire précoce
- Recours aux CTC dès la première poussée Lésions Rutgeerts > il à 6 mois post op
- Atteinte étendue de l'intestin grêle Atteinte oeso gastro duodénale.

- Indications des TP dans la RCH selon les recommandations ECCO 2012 :

- Corticorésistance Inefficacité des 5-ASA
- Corticodépendance En relais à la ciclosporine (suite à une CAG)
- Contre indication des 5-ASA

4. Modalités du traitement

- AZA 6-Mercaptopurine
- Posologie (mg/kg) : _____
 - Monothérapie
 - Après association courte avec CTC
 - Bithérapie : AZA+ IFX 6 mois 1 an

5. Etude de la réponse au traitement

- Evolution clinique

Score	A l'instauration du traitement (points)	A 3 mois du traitement (points)
MC HBI (Harvey Bradshaw index)		
RCH MS (Mayo score)		

b) Evolution biologique:

Paramètres	A l'instauration du traitement	A 3 mois du traitement
CRP		
VS		
PNN		
Lymph		
GR		
Hb		
VGM		
PLT		

c) Evolution thérapeutique

Répondeur :

- Durée totale du traitement : _____ années

Non répondeur :

- Thérapies adjuvantes dans les 3 mois de traitement :

CTC

Biothérapie

Chirurgie

→ Réponse

Arrêt définitif du traitement.

6. Toxicité et arrêt des TP :

• MOMENT DE SURVENUE DE L'EFFET INDESIRABLE :

Précoce (0-4 semaines) intermédiaire (2-6 mois) tardif (au-delà de 6 mois)

• POSOLOGIE DES TP AU MOMENT DE SURVENUE DE L'EFFET

INDESIRABLE : _____ mg/kg

• EFFETS INDESIRABLES :

a. Syndrome pseudo-grippal : Asthénie Myalgies Arthralgies

b. Digestifs :

1. Gastro-intestinaux : Epigastralgies Nausées - Vomissements

2. Hépatiques :

	À l'instauration	À l'arrêt
Cytolyse	ASAT	
	ALAT	
Cholestase	GGT	
	PAL	
	BT	

- PBF : HNR hépatite médicamenteuse
 → Bili IRM

3. Pancréatiques:

- Lipasémie: _____ UI/L _____ N
- Stade (selon le score de Balthazar): _____
- Autre cause de la pancréatite: _____

c. Hématologiques :

- Leucopénie : GB : _____ E/mm³ ; PNN : _____ E/mm³ ;
 Lymph : _____ E/mm³
- Anémie : Hbg : _____ g/dl
- Thrombopénie : _____ E/mm³
- Pancytopénie : Hypoplasie médullaire Aplasie médullaire.

d. Infectieux :

- Origine : Bactérienne Virale Parasitaire Mycosique
- Sièges : Pulmonaire Urinaire Collection profonde Sepsis
 Autres : _____
- Germe responsable si identifié : _____

e. Cutanés : _____

f. Néoplasiques : Lymphome Autres : _____

g. Autres : Céphalées Alopécie Autres : _____

h. Décès

• CONDUITE A TENIR

- Arrêt du traitement Diminuer à dose maximale tolérable Dosage des 6-TGN
- Arrêt puis réintroduction Switcher par une autre TP : _____
- Transfusion Perfusion de fer Perfusion de G-CSF
- Suivi en Ambulatoire Hospitalisation

• EVOLUTION APRES ARRET DU TRAITEMENT

- Durée de la résolution de l'effet indésirable après arrêt du traitement : _____ jours
- Traitement préconisé après arrêt définitif des TP :
- MTX IFX Chirurgie Autres : _____



Résultats

I. Données épidémiologiques:

Entre Janvier 2004 et Janvier 2014, 570 MICI ont été recensés dans le service d' Hépatogastro-Entérologie et de Proctologie de médecine B « Pr. H. Ouazzani » du CHU Ibn Sina de Rabat, dont 365 MC et 205 RCH. Durant cette période, 115 patients ont été ou sont toujours sous une TP

A. Age :

L'âge moyen de nos patients était de 36,83 +/- 12,38 ans.

B. Sexe et sexe ratio :

Il s'agit de 67 femmes et 48 hommes avec un sexe ratio F/H de 1,39 (Figure 1).

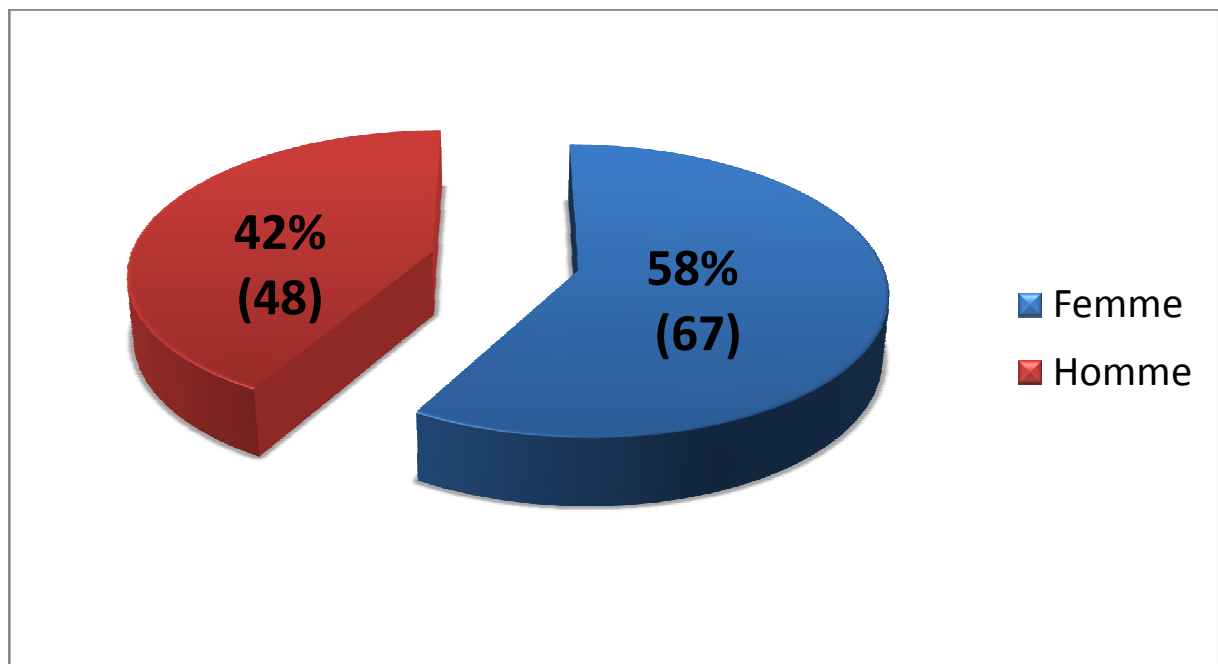


Figure 1 : Répartition des patients sous TP selon le sexe.

C.Prévalence :

20,1 % des patients MICI colligés dans notre formation ont été mis sous TP, il s'agit de 102 MC et 13 RCH (Figure 2).

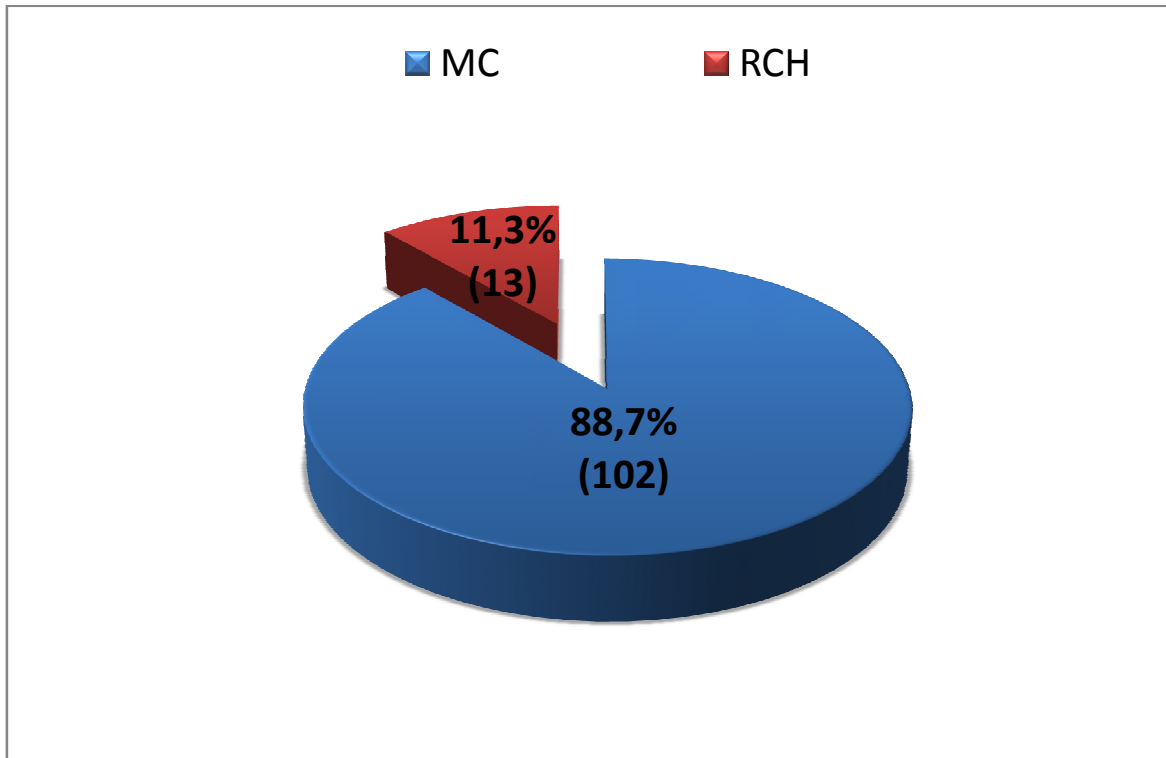


Figure 2 : Répartition des patients sous TP selon la MICI

D. Origine géographique :

Nos patients provenaient des différentes régions du Maroc (figure 3).

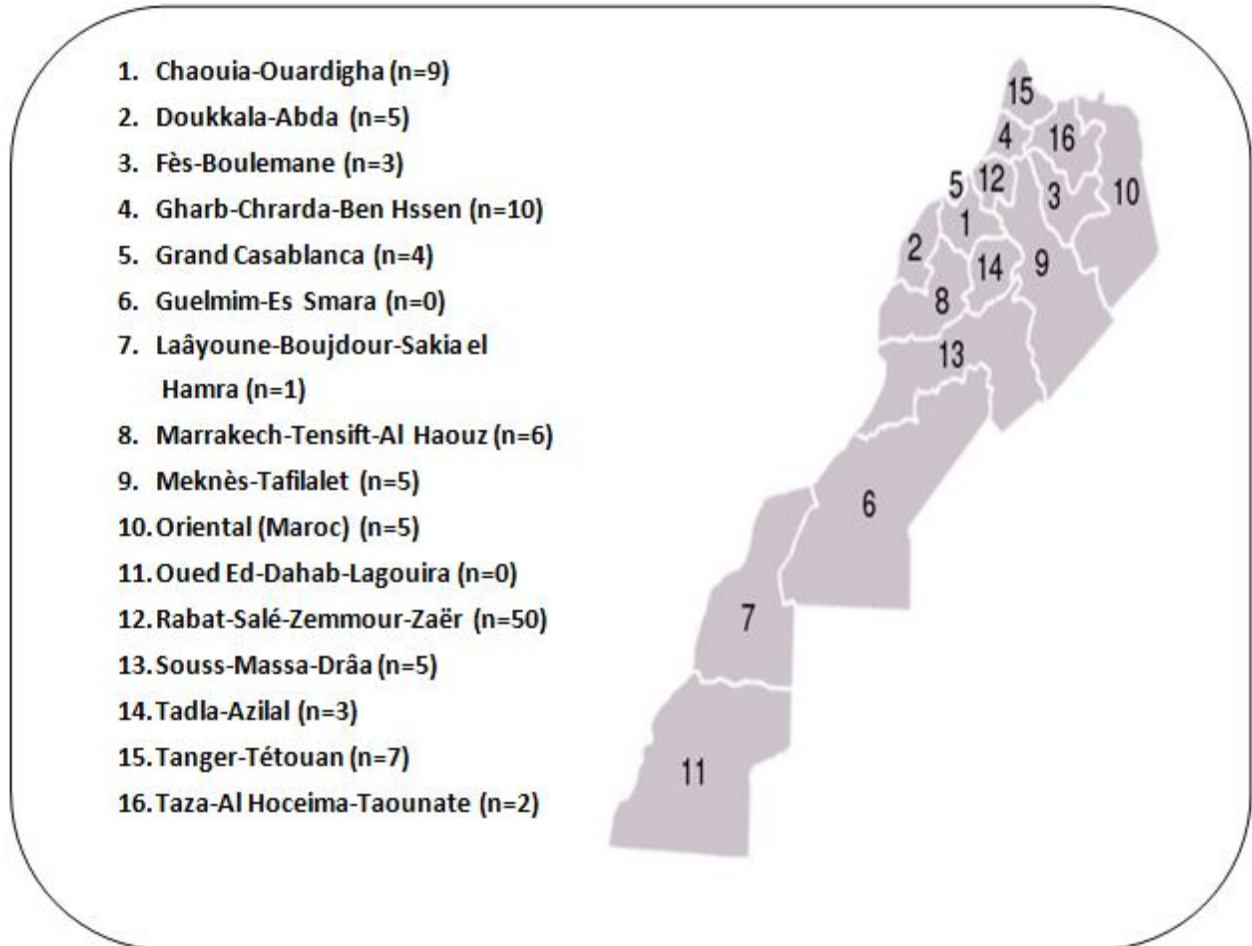


Figure 3 : Répartition de notre population sous TP en fonction de l'origine géographique (n).

II. Données Cliniques:

A. Antécédents :

Sur les 115 patients traités par TP, 90 patients étaient des non fumeurs, 19 étaient des fumeurs sevrés et 6 fumaient toujours au moment de l'introduction de la TP.

L'antécédent d'une appendicectomie a été retrouvé chez 9 patients. La Notion d'une MICI familiale était retrouvée chez 7 de nos patients. L'antécédent de lésions proctologiques avant le diagnostic d'une MC a été retrouvé chez 17 patients.

Un antécédent de tuberculose pulmonaire a été retrouvé chez 3 de nos patients, une tuberculose intestinale chez 2 patients et un contact tuberculeux chez 5 patients (Tableau I).

Tableau I : Tableau récapitulatif des différents antécédents personnels et familiaux relevés à l'interrogatoire.

Antécédent	Effectif (%)
Tabagisme	Non tabagique 90 (78,3%)
	Tabagique sevré 19 (16,5%)
	Tabagique actif 6 (5,2%)
Appendicectomie	9 (7,8%)
MICI familiale	7 (6,1%)
Lésions proctologiques	11 (14,7%)
Tuberculose ou contact tuberculeux	10 (8,7%)

B. Profil de la MICI :

1. Maladie de Crohn :

a. Age au moment du diagnostic :

La découverte d'une MC s'est faite à l'âge entre 17 et 40 ans (A2) chez 73% de nos patients.

L'âge moyen était de 26 ans (Figure 4).

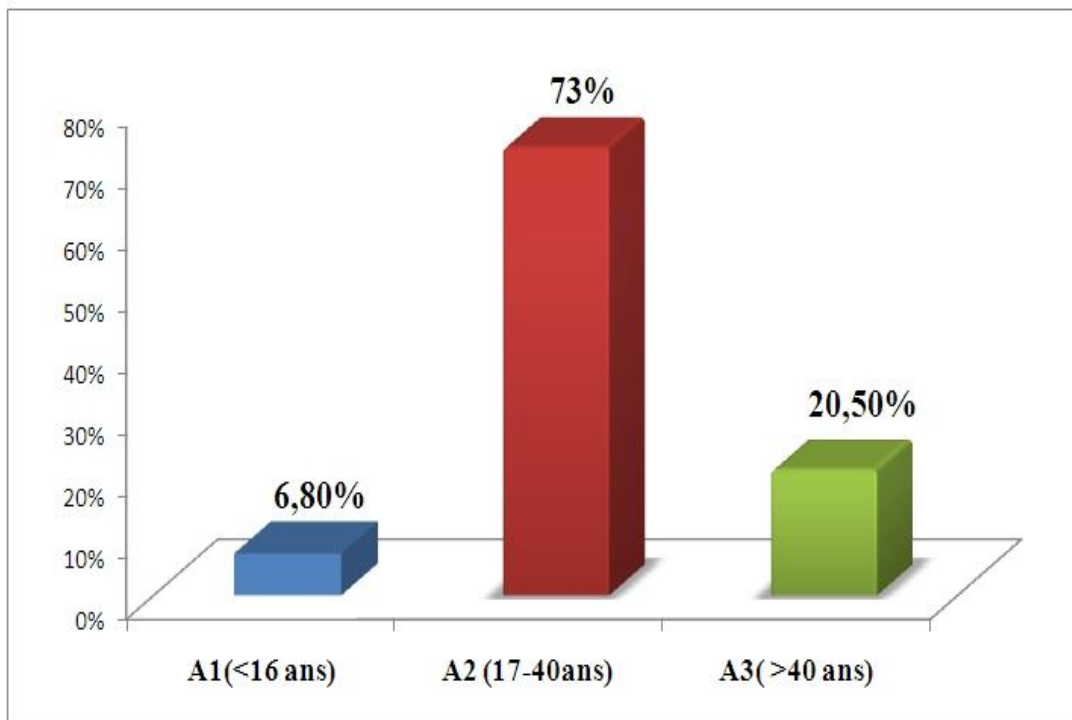


Figure 4 : Répartition des maladies de Crohn selon l'âge au moment du diagnostic selon la classification de Montréal 2006.

b. Localisation :

Dans notre étude, l'atteinte iléo-colique (L3) était prédominante retrouvée chez 59 de nos patients (57,8%), suivie par l'atteinte colique (L2) chez 29 patients (28,4%) puis l'atteinte iléale (L1) chez 7 patients (6,9%). L'atteinte oesogastroduodénale (L4) était retrouvée chez 6 patients (5,9%). On notera le cas d'une MC étendue (Figure 5).

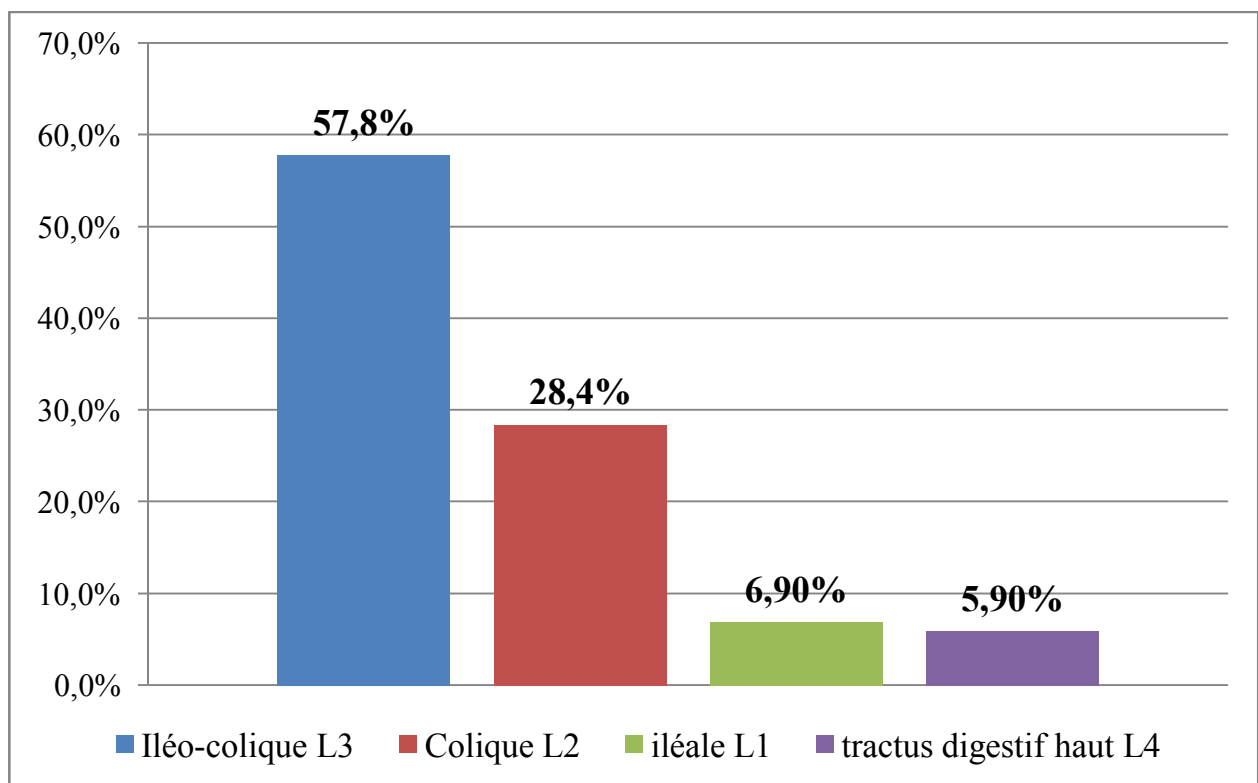


Figure 5 : Répartition topographique des lésions chez les MC selon la classification de Montréal 2006.

c. Phénotype de la MC :

Le phénotype prédominant était le phénotype inflammatoire (B1) retrouvé chez 37,2% de nos malades (n=38) contre 31,3% (n=32) présentant un phénotype sténosant (B2) et 14,7% (n=15) ayant une maladie pénétrante (B3). Les deux derniers phénotypes étaient retrouvés simultanément chez le même malade chez 9,8% des patients (n=10) (Figure 6).

Nous rapportons 24 cas de MC pseudotumorale dont 10 ont été mis sous TP et dont le diagnostic a été posé sur la pièce de résection chirurgicale (n=7) ou sur la biopsie d'un processus ulcéro bourgeonnant à l'endoscopie (n=3).

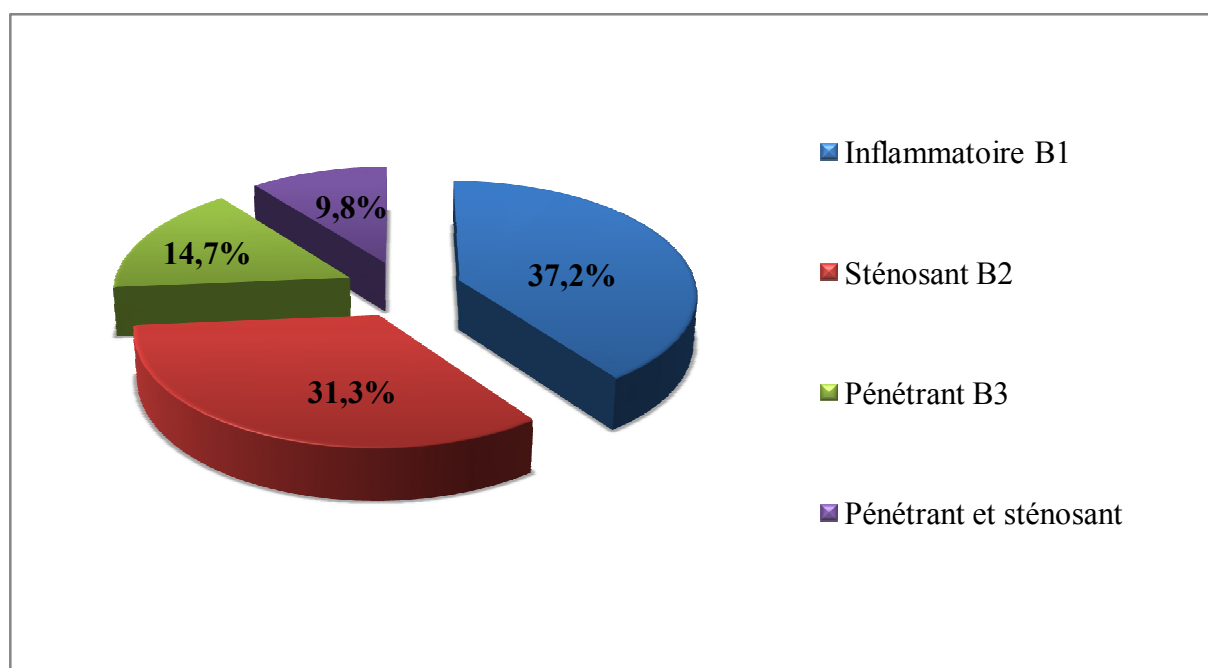


Figure 6 : Répartition selon le phénotype de la MC selon la classification de Montréal 2006.

d. Lésions ano-périnéales :

Les lésions ano-périnéales ont été retrouvées chez 51 patients (50%) avec la possibilité de l'existence concomittante de 2 voire même de 3 types de lésions : les abcès et les fistules anales étaient l'atteinte anopérinéale prédominante (Figure 7).

30% de ces lésions étaient inaugurales, 10% accompagnaient l'atteinte intestinale, 34% apparaissaient après le diagnostic de la MICI, et 26% restaient isolées.

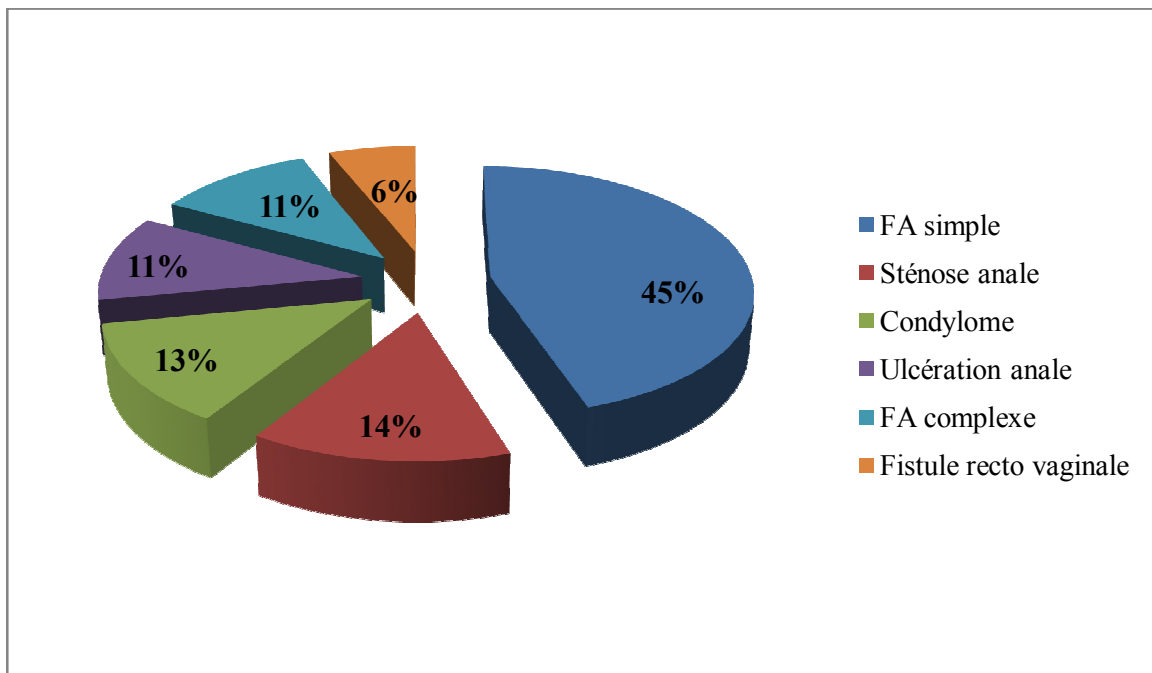


Figure 7 : Répartition des différentes lésions ano-périnéales dans notre série.

2. Rectocolite hémorragique :

a. Age au moment du diagnostic :

La découverte d'une RCH s'est faite dans 77% des cas entre 17 et 40 ans (A2) avec un âge moyen de 32 ans (Figure 8).

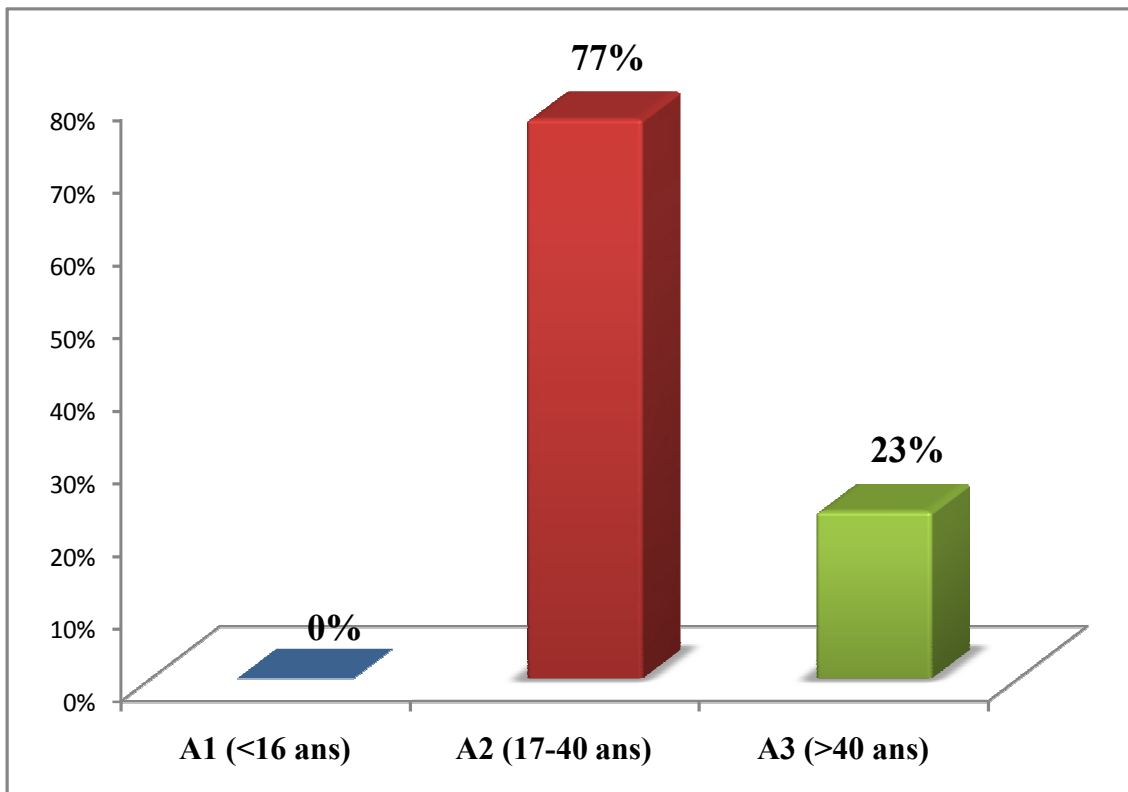


Figure 8 : Répartition de la RCH selon l'âge au moment du diagnostic selon la classification de Montréal 2006.

b. Localisation :

L'atteinte au-delà de l'angle colique gauche (E3) était prédominante retrouvée chez 69,2% (n=9) de nos malades, celle limitée à l'angle colique gauche chez 23,1% (n=3) et celle limitée au rectum chez 7,7% (n=1) (Figure 9).

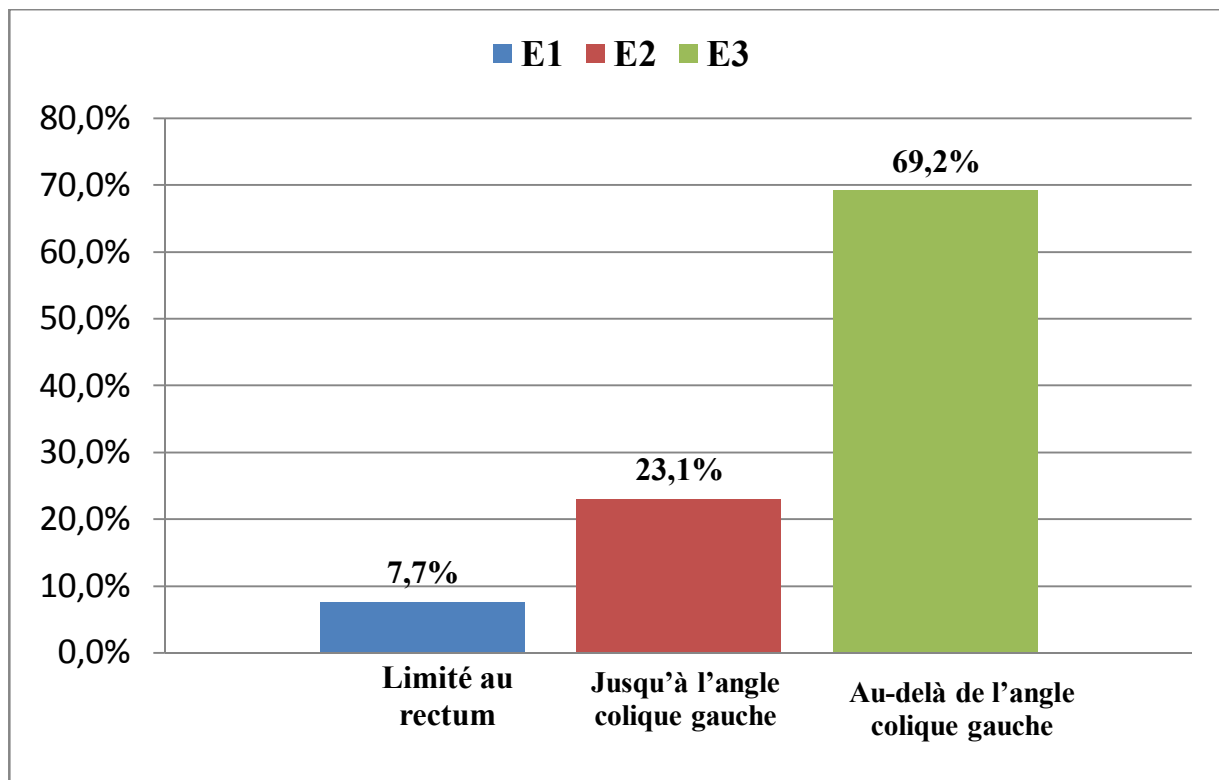


Figure 9 : Topographie des lésions chez les malades RCH selon la classification de Montréal 2006.

3. Les manifestations extra-digestives :

L'atteinte articulaire a été retrouvée chez 57/115 patients de notre série soit 49,5%, cette atteinte était dominée par les arthralgies inflammatoires périphériques retrouvées chez 51 patients. Un patient avait une spondylarthrite ankylosante (SPA) dont l'installation a précédé la MICI de plusieurs mois.

L'examen cutanéomuqueux systématique de nos malades a permis de déceler des manifestations cutanéomuqueuses chez 25/115 patients soit 21,7% : 12 patients présentaient un erythème noueux, 4 patients présentaient un pyoderma gangrenosum et 1 patiente présentait une sclérodermie.

L'atteinte oculaire a été notée chez 10/115 patients soit 8,6%, représentée essentiellement par une uvéite antérieure chez 7 patients et une épisclérite chez 3 patients. (Tableau II)

Tableau II : Incidence des atteintes extradigestives associées aux MICI de notre série.

Manifestations extra digestives	Effectif (%)
Articulaires	57 (49,5%)
cutanées	25 (21,7%)
Oculaires	10 (8,6%)

II. Indications des TP:

A. Traitement utilisé avant l'instauration des TP:

1. Traitement médical :

40% de nos patients ont reçu une corticothérapie dans le cadre d'une poussée sévère ou modérée ou d'une poussée légère réfractaire aux 5-ASA.

Les 5-ASA ont été prescrits chez 20% de nos patients avant d'être remplacés par une TP.

Le métronidazole et la ciprofloxacine ont été utilisés chez 55,7% de nos patients pour les lésions périnéales type fistules ou abcès anal, les collections profondes et les infections bactériennes.

2. Traitement chirurgical :

Avant l'introduction des TP, 65,5% de nos patients ont eu recours à une chirurgie soit d'emblée ou au cours de l'évolution (Tableau III).

Tableau III : Les différents actes chirurgicaux réalisés avant l'instauration d'un traitement par TP.

Acte chirurgical		Pourcentage %
Résection iléo-caecale		39 %
Colectomie	Segmentaire	20,2%
	Sub-totale	6,7%
Résection iléale		13%
Drainage séton		37%

B. Durée de l'évolution de la MICI avant l'instauration des TP:

La durée médiane de l'évolution de la maladie avant l'introduction des TP était de 24 mois avec un intervalle interquartile entre 8 et 60.

C. Indications des TP :

Les indications des TP chez nos patients étaient basées sur les recommandations ECCO (détaillées dans la partie discussion pages 51-62)

1. Maladie de Crohn :

Le recours aux corticoïdes dès la première poussée était l'indication prédominante dans notre série, les TP ont été introduits d'emblée devant la sévérité de la poussée inaugurale.

La deuxième indication était la sévérité des lésions ano périnéales rencontrées se traduisant par des fistules avec trajets complexes et par la destruction des sphincters ainsi que par le caractère récidivant. Les TP ont été introduits après le traitement des suppurations par un drainage simple ou par la mise en place d'un séton et après une antibiothérapie efficace afin de contrôler l'infection.

Les autres indications étaient représentées par une corticodépendance, la mise en évidence de lésions endoscopiques selon le score de Rutgeerts >1 après six mois du post opératoire, la récurrence post opératoire précoce ou sa prévention, l'atteinte étendue de l'intestin grêle et enfin l'atteinte oesogastroduodénale et la corticorésistance (Tableau IV).

Tableau IV : Indication des TP dans la MC dans notre série.

Indications	Pourcentage
Recours aux corticoïdes dès la première poussée	27,5%
Lésions ano-périnéales évolutives sévères ou récidivantes	21%
Corticodépendance	17,6%
Lésions Rutgeerts >1 à 6 mois du post opératoire	17,6%
Récidive post opératoire précoce	17,6%
Atteinte étendue de l'intestin grêle	14,7%
Atteinte oesogastroduodénale	4,9%
Corticorésistance	1%

2. Rectocolite hémorragique :

Sur 205 malades atteints de RCH recensés durant cette période, 6,3 % (n=13) des malades ont reçu une TP.

L'indication était prédominée par une corticodépendance et une inefficacité à obtenir une rémission par un 5-ASA.

Ces derniers ont été contre indiqués chez 3 patients devant un antécédent d'accident allergique documenté à ces molécules (Tableau V).

Tableau V : Indication des TP chez les malades RCH de notre série.

Indications	Pourcentage
Corticodépendance	61,5%
Inefficacité des 5-ASA	23,2%
Contre indication des 5-ASA	23,1%
Suite à une colite aigue grave	15,3%

III. Bilan pré immunosuppresseur :

Une infection urinaire à germe communautaire a imposé un traitement antibiotique préalable chez 18 patientes avant d'instaurer un traitement par TP. Une prophylaxie anti tuberculeuse a été préconisée chez 5 patients chez qui une infection latente au *Mycobacterium tuberculosis* a été documentée (QuantiFERON-TB Gold® positif et syndrome interstitiel au scanner thoracique) et après concertation avec les pneumo-phtysiologues.

IV. Modalités du traitement:

A. Molécule :

L'AZA a été prescrite chez 72 patients soit 62,6 % des patients sous TP, la 6-MP était prescrite chez 43 patients soit 37,4%.

B. Posologie:

La posologie était en moyenne pour l'AZA de 2,22 +/- 0,27 mg/kg/j et pour la 6-MP de 1,4 +/- 0,27 mg/kg/j.

C. Associations thérapeutiques:

Ce traitement a été prescrit après association d'au moins 3 mois selon un protocole de dégression codifié avec une corticothérapie chez 54 patients (47%), en monothérapie chez 40 patients (34,7%), en association à un 5-ASA chez 18 patients (15,6%) et en association à l'infliximab (IFX) chez 3 patients (2,6%) pour une durée de six mois chez deux patients et pour une durée d'un an chez un patient.

V. Réponse au traitement:

Une rémission clinique a pu être obtenue chez 67 patients soit 58,2% de notre population MICI. Chez 16 patients (13,9%), la rémission n'a pu être obtenue ($HBI > 4$ et Mayo Score > 3), on a eu recours durant les premiers trois mois du traitement par TP, à la réintroduction d'une corticothérapie chez 10 patients. La rémission n'a été obtenue que chez 3 patients. Une biothérapie a été indiquée chez 4 patients et une chirurgie a été d'emblée indiquée chez 2 patients (Figure 10).

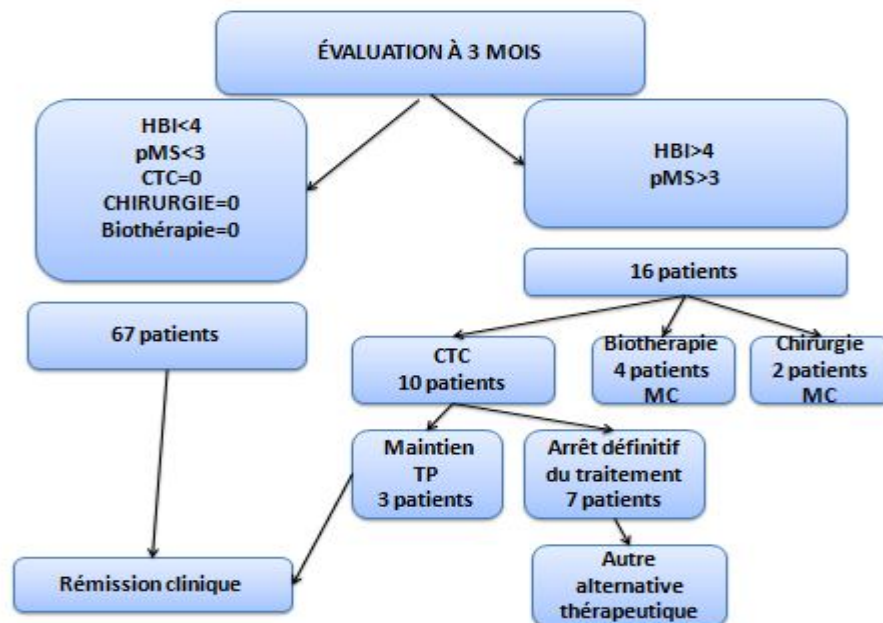


Figure 10 : Evaluation de la réponse au traitement par TP dans notre série.

Chez 32 patients l'efficacité thérapeutique n'a pu être évaluée, la durée du traitement étant inférieure à 3 mois chez 15 patients, les 17 autres patients ayant développé un effet indésirable aboutissant à l'arrêt du traitement avant la fin de cette période.

VI. Effets indésirables des TP :

Sur les 115 patients sous TP étudiés, nous avons observé 49 effets indésirables chez 40/115 patients soit une incidence de 34,8%, un patient pouvant expérimenter un effet ou plusieurs effets indésirables à la fois.

A. Moment de survenue des effets indésirables :

Dans notre série, les effets indésirables survenaient le plus souvent tardivement, au-delà de six mois de traitement, dans 46,9 % des cas. Les effets indésirables précoces et intermédiaires représentaient un quart des patients respectivement (Figure 11 ; tableau VI).

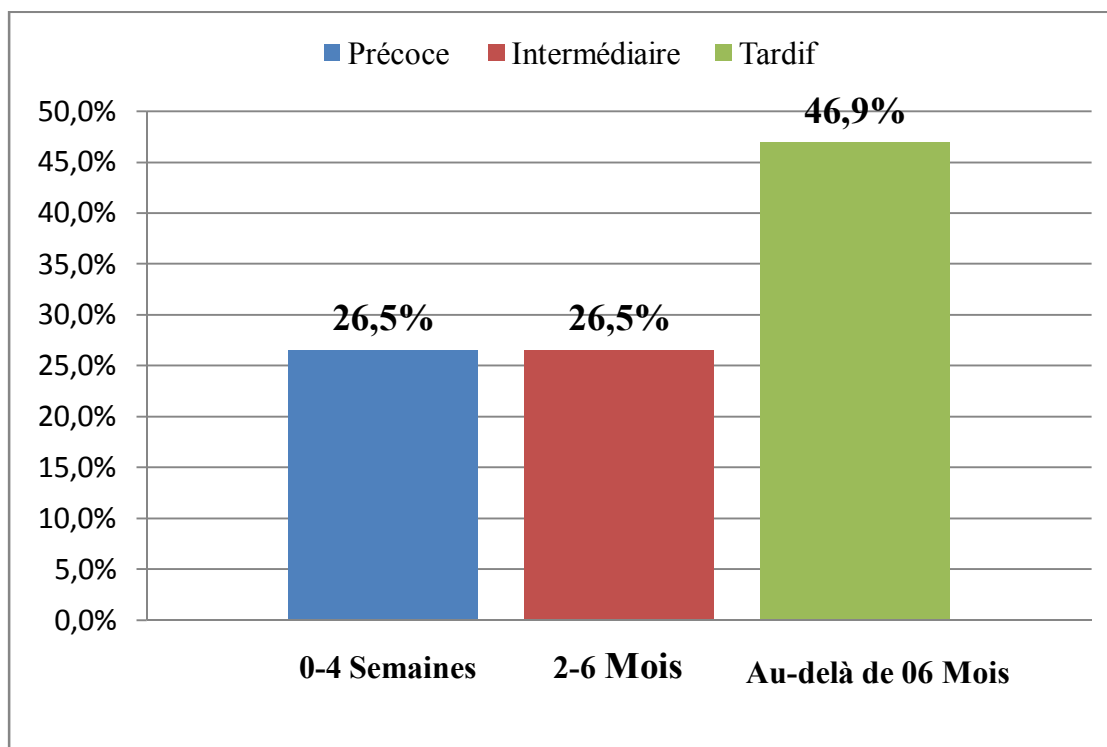


Figure 11 : Répartition en fonction du moment de la survenue de l'effet indésirable dans notre série.

Tableau VI : Répartition des différents effets indésirables en fonction de leur moment de survenue.

EFFETS INDESIRABLES	MOMENT DE SURVENUE DE L'EFFET INDESIRABLE			Total
	PRECOCE (%)	INTERMEDIAIRE (%)	TARDIF (%)	
Hématologiques	-	6 (46,1%)	11 (47,8%)	17 (34,6%)
Hépatiques	3 (23%)	2 (15,3%)	6 (26%)	11 (22,4%)
Infectieux	1 (7,6%)	3 (23%)	6 (26%)	10 (20,4%)
Gastro-intestinaux	5 (38,4%)	1 (7,6%)	-	6 (12,2%)
Cutanés	1 (7,6%)	1 (7,6%)	-	2 (4%)
Pancréatiques	2 (15,3%)	-	-	2 (4%)
Pseudo-grippaux	1 (7,6%)	-	-	1 (2%)
Total	13 (26,5%)	13 (26,5%)	23 (46,9%)	49

B. Posologie des TP au moment de la survenue de l'effet indésirable :

Pour l'AZA, la dose moyenne était de 2,15 +/- 0,25 mg/kg/j et pour la 6-MP de 1,5 +/- 0,37 mg/kg/j lors de la survenue de l'effet secondaire.

C. Effets indésirables :

Par ordre décroissant, nous avons noté la survenue d'effets indésirables :

1. Hématologiques :

Les effets secondaires hématologiques étaient les plus fréquents survenant chez 17 patients soit 14,7% sur l'ensemble des malades sous TP, 7 patients étaient sous AZA et 10 sous 6-MP.

a. Anémie :

Sur les 17 patients une anémie isolée a été retrouvée chez 9 patients. Elle était associée à une pancytopénie chez 6 patients.

Chez 6 patients, une anémie avec un taux d'hémoglobine supérieur à 8g/dl, isolée, hypochrome microcytaire, bien tolérée a imposé une surveillance rapprochée en ambulatoire, le traitement a été maintenu à la même dose chez 3 patients, réduit à moitié chez les 3 autres. La décision de mettre les malades sous supplémentation en fer oral ou injectable était basée sur le dosage de la ferritinémie.

Une anémie mal tolérée avec un taux d'hémoglobine inférieur à 8g/dl, associée à une pancytopénie chez 6 patients a imposé une hospitalisation avec un arrêt du traitement et une transfusion de culots globulaires.

b. Leucopénie :

Sur les 8 patients ayant présenté une leucopénie isolée (2 patients) ou dans le cadre d'une pancytopénie, 3 patients ont développés une infection ayant nécessité leur hospitalisation, l'arrêt de la TP et l'instauration d'une antibiothérapie à large spectre.

Tableau VII : Valeurs des globules blancs et polynucléaires neutrophiles chez les malades ayant présenté une leucopénie sous TP.

Leucopénie	Taux de globules blancs (éléments/mm ³)	Taux de PNN (éléments/mm ³)	Arrêt du traitement
Patient 1	3000	1400	NON
Patient 2	2600	1300	NON
Patient 3	3100	1250	NON
Patient 4	2500	1430	NON
Patient 5	1900	300	OUI
Patient 6	2000	450	OUI
Patient 7	2800	1450	NON
Patient 8	2600	1300	NON

c. Pancytopénie :

L'atteinte des trois lignées a été rapportée chez 6 patients.

d. Décision thérapeutique :

Tout effet indésirable confondu, la survenue de l'incident hématologique a entraîné l'arrêt définitif de la TP chez 9 patients et son remplacement par une autre classe thérapeutique. L'arrêt et la réintroduction de la même ou autre TP a été préconisée chez 4 patients après résolution de l'effet indésirable, alors que chez les 4 patients restants on a pu maintenir le traitement antérieur ou réduire la posologie de moitié (Figure 12).

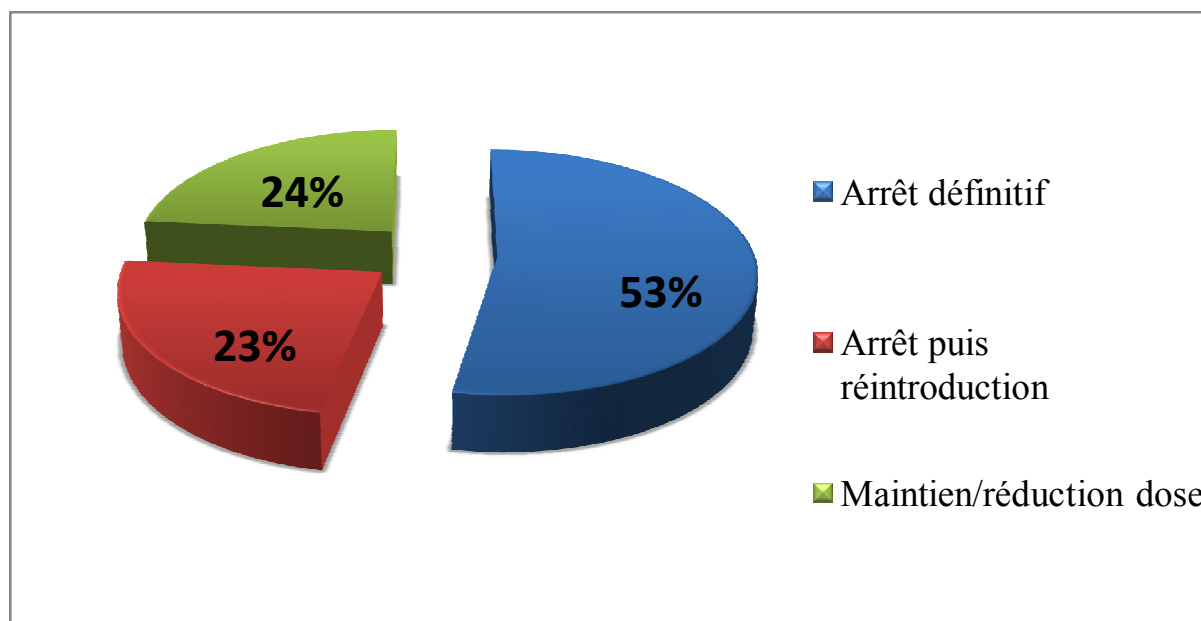


Figure 12 : Conduite à tenir devant la survenue d'incidents hématologiques.

2. Hépatiques:

11 sur 40 patients ont présenté un bilan hépatique perturbé au cours de leur traitement par TP soit 9,5% de l'ensemble des malades sous TP. Chez 3 patients le bilan hépatique n'avait jamais dépassé les deux fois la normale et s'était normalisé sur les contrôles consécutifs. Un bilan hépatique compris entre 2 et 3 fois la normale a imposé une réduction des doses des TP de moitié avec surveillance rapprochée chez les 8 autres patients (Une fois par semaine). Un retour à la normale du bilan hépatique a été noté chez 3 patients, alors que chez les 5 patients restants les enzymes hépatiques continuaient leur ascension ayant nécessité ainsi l'arrêt du traitement. Le bilan étiologique entrepris chez ces 5 derniers patients était en faveur d'une hépatite médicamenteuse objectivée sur une ponction biopsie hépatique du foie chez 1 patient et d'une cholangite sclérosante sur les données de l'IRM chez 1 autre patient, il était revenu négatif chez les 3 autres patients (Figure 13).

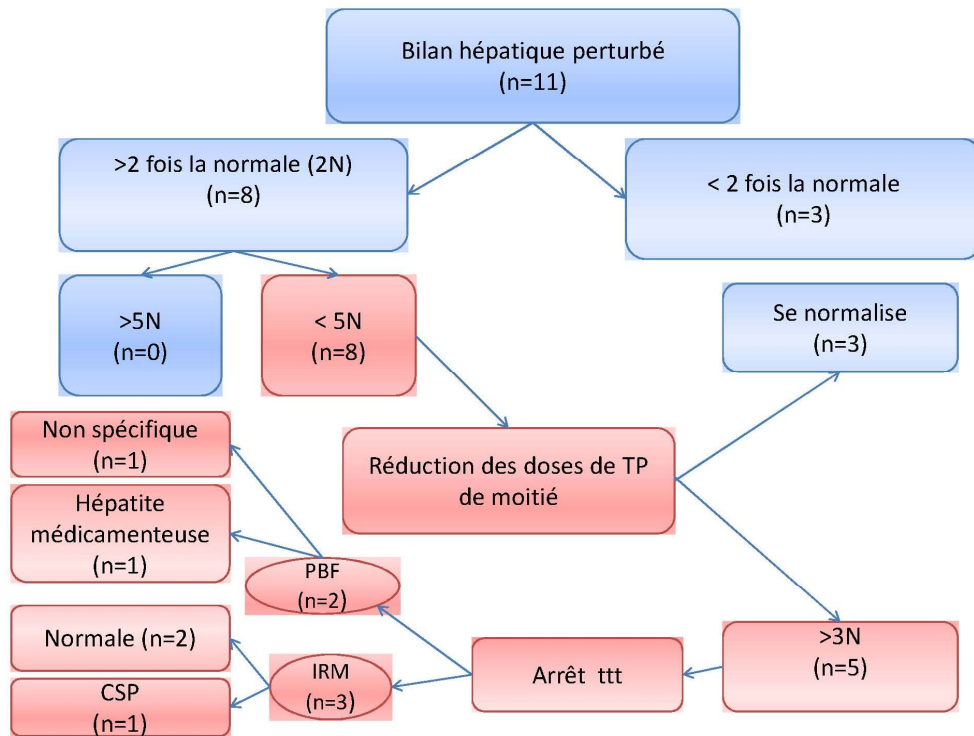


Figure 13 : Evolution et conduite à tenir devant l'apparition d'une perturbation du bilan hépatique dans notre série.

Chez ces 11 patients, 5 patients étaient sous AZA et 6 étaient sous 6-MP.

3. Infectieux

L'infection est survenue chez 10 patients soit 8,6% de notre série, 8 malades étaient sous AZA et 2 étaient sous 6-MP.

3/10 patients avaient une leucopénie associée, 9/10 de ces patients ont été hospitalisés, nous déplorons un décès chez une patiente de 33 ans suite à un choc septique survenu sur une aplasie médullaire sévère malgré un séjour en réanimation et une antibiothérapie bien conduite.

Les résultats se présentaient comme suit :

Tableau VIII : Les différentes infections rencontrées chez les patients MICI sous TP et la conduite à tenir entreprise.

Patients (n=10)	Traduction clinico-biologique	Origine	Germe responsable	Leucopénie ?	Conduite à tenir
Patient 1	Abcès anal chez un patient connu porteur de LAP et ayant bénéficié d'un drainage séton	Bactérienne	Non identifié	Non	Arrêt traitement+ drainage + antibiothérapie
Patient 2	Abcès intra-abdominal	Bactérienne	Non identifié	Non	Arrêt traitement+ antibiothérapie
Patient 3	Sepsis à point de départ indéterminé	Bactérienne	Non identifié	Non	Arrêt traitement + antibiothérapie
Patient 4	Herpès labial	virale	Herpès virus	Non	Antiviral+Arrêt du traitement.
Patient 5	Choc septique	Bactérienne	Non identifié	OUI	Arrêt du traitement+ Antibiothérapie → décès
Patient 6	Infection d'escarre	Bactérienne	Non identifié	Non	Antibiothérapie + Arrêt du traitement
Patient 7	Abcès anal chez un patient non porteur de LAP	Bactérienne	Non identifié	Non	Arrêt du traitement+ Drainage + Antibiothérapie
Patient 8	Pneumopathie	Bactérienne	Non identifié	OUI	Arrêt du traitement + Antibiothérapie
Patient 9	Condylome anal	Virale	HPV	NON	Arrêt du traitement
Patient 10	Pyélonéphrite	bactérienne	BGN	OUI	Arrêt du traitement + Antibiothérapie

4. Gastro-intestinaux :

6 patients (5,2%) ont présenté une intolérance digestive aux TP définie par la survenue d'épigastralgies et/ou de nausées et vomissements dans les jours ou semaines suivant l'introduction de la TP. Ceci a motivé l'introduction d'un traitement symptomatique à base d'inhibiteurs de la pompe à protons et de prokinétiques chez tous les patients (n=6) tout en conseillant la prise des comprimés au moment des repas. La non amélioration sous ce traitement a conduit à la diminution de la posologie chez 2 patients, le remplacement d'une TP par une autre (l'AZA par la 6-MP) chez 3 patients. L'évolution était par la suite favorable.

5. Pancréatiques :

2 cas de pancréatites imputées à l'AZA ont été rapportées (Tableau IX).

Tableau IX: Caractéristiques des pancréatites induites par l'AZA dans notre série.

Patient	Moment de survenue	Molécule	Lipasémie	Score de Balthazar	Conduite à tenir	Evolution
Patient 1	1 semaine	AZA	10 fois la normale	Stade B	Arrêt définitif du traitement	Favorable
Patient 2	2 semaines	AZA	5 fois la normale	Stade B	Arrêt définitif du traitement	Favorable

6. Cutanées :

La survenue d'un effet secondaire cutané suite à la prise d'une TP a été constatée chez 02 patients, (soit 1,7%) le premier était représenté par un rash cutané apparu quelques jours après le début du traitement et ayant disparu après l'arrêt de celui-ci, le deuxième représenté par le cas d'un érythème pigmenté fixe apparu 45 jours après la prise de 6-MP, sur une biopsie cutanée.

7. Syndrome pseudo grippal :

Un seul cas a été rapporté (0,8%), le patient avait présenté dans la semaine suivant la prise du traitement une asthénie associée à des myalgies.

Une prise nocturne du traitement a été préconisée ainsi qu'une vitaminothérapie.

8. Néoplasiques :

Durant la période étudiée, aucun cas de cancer n'a été rapporté.

D.Impact de la survenue d'effets indésirables sous TP sur la prise en charge thérapeutique :

La survenue de l'effet indésirable a eu un impact sur la poursuite du traitement chez 34,8% des patients de notre série, chez les 40 patients qui ont expérimenté un effet indésirable aux TP, on a arrêté le traitement chez 50% des patients pour le remplacer par une autre classe thérapeutique, on a diminué la posologie à moitié chez 22% des patients, chez 20 % on a arrêté le traitement pour le reprendre par la suite et chez 8% des patients on a remplacé une Thiopurine par une autre (Figure 14).

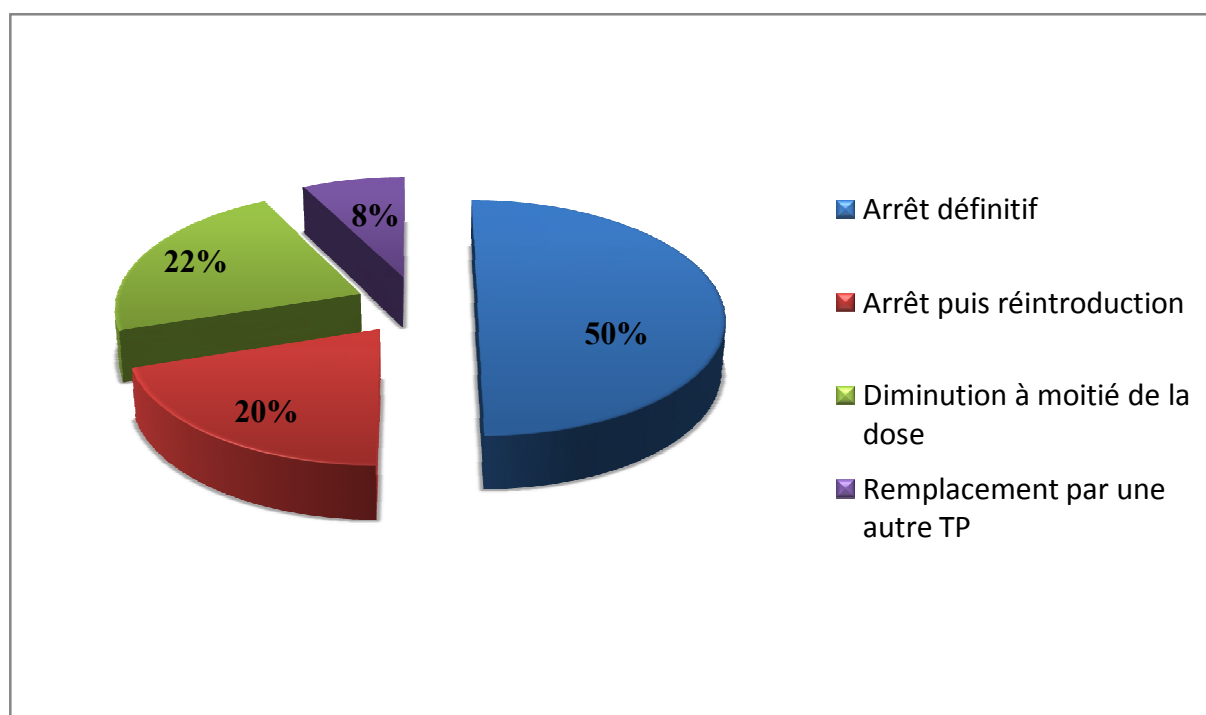


Figure 14 : Impact de la survenue d'effets indésirables sous TP sur la prise en charge thérapeutique.

E. Durée moyenne de la résolution de l'effet indésirable :

A l'arrêt du traitement, la durée médiane de résolution de l'effet indésirable était de 30 jours [7-60].

F. Traitement préconisé après l'arrêt définitif des TP :

Sur les 20 patients chez qui le traitement par TP a été arrêté, un remplacement par du méthotrexate a été préconisé chez 3 patients, par un anti TNF alpha chez 4 patients et par un 5-ASA chez 14 patients (Figure 15).

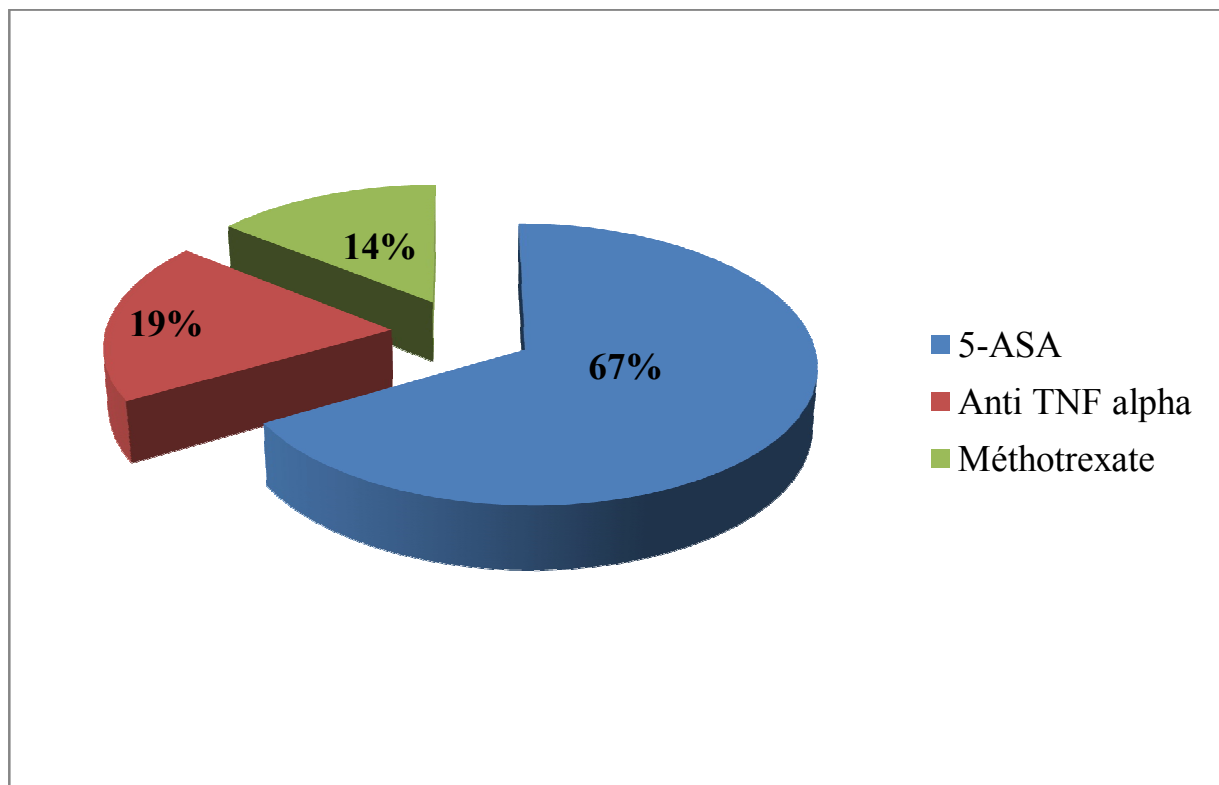


Figure 15 : Traitement préconisé après l'arrêt définitif des Thiopurines.



Discussion

I. Historique des thiopurines:

Au début des années cinquante, le prix Nobel Gertrude Ellion et George Hitchings, ont substitué un groupe Sulphydryl à l'oxygène du carbone en position 6, de la guanine pour obtenir la thioguanine, et de l'hypoxanthine pour obtenir la mercaptopurine [11]. Celle-ci subissait une oxydation immédiate in vivo, l'empêchant ainsi d'exercer ses propriétés antinéoplasiques.

Pour y remédier, un groupement methyl-nitro-imidazolyl a été ajouté à l'atome de soufre de la MP, obtenant ainsi l'AZA (Figure 16).

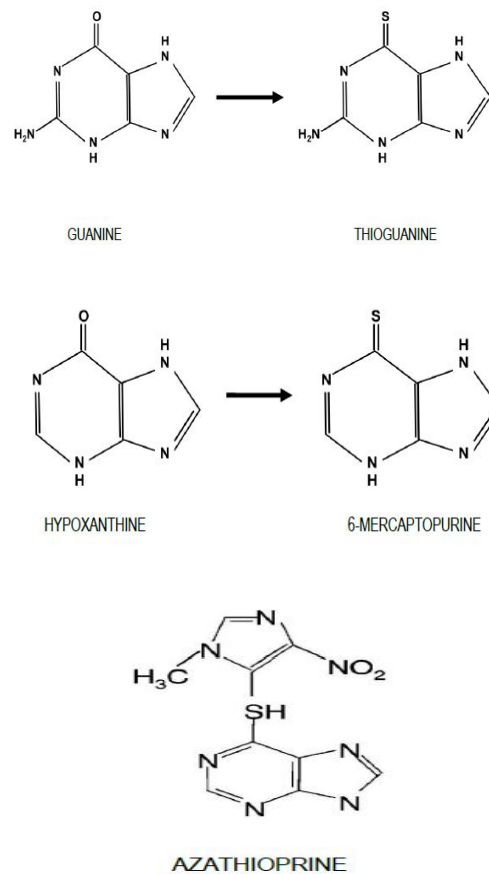


Figure 16 : Structures moléculaires des TP.

Ces molécules se sont révélées actives contre plusieurs tumeurs chez les rongeurs [12, 13]. Chez l'Homme, la première utilisation des TP s'est faite chez l'enfant souffrant de leucémie lymphoblastique [14, 15].

L'indication des TP s'est ensuite élargie, notamment dans la prévention du rejet post transplantation rénale [16], pour s'intéresser depuis les 40 dernières années, au domaine des maladies inflammatoires, allant de la dermatologie à la rhumatologie [17].

La première utilisation des TP dans les MICI, a été rapportée en 1962, dans un article concernant un malade de 38 ans souffrant d'une rectocolite chronique[18], Bean avait administré une dose de 300mg/j de MP, et il observa une diminution des besoins transfusionnels, un retour à la normale des haustrations coliques à la radiographie ainsi qu'une cicatrisation des ulcères à l'endoscopie.

Une fois passé à la dose de 50mg/j, les symptômes réapparurent, une dose d'entretien de 100mg/j avait permis d'obtenir une rémission de plus de 80 semaines.

L'utilisation de l'AZA dans la maladie de Crohn a été rapportée pour la première fois en 1969 [19], six patients atteints de MC réfractaire ont été traités par une dose de 4mg/kg pendant 10 jours, puis d'une dose d'entretien de 2mg/kg, et tous les patients ont été nettement améliorés, cinq d'entre eux ont même pu regagner leur travail.

Et depuis, plusieurs études ont révélé l'efficacité de ces molécules dans l'induction et le maintien de la rémission clinique, la diminution du recours aux corticoïdes et la prévention des complications, aussi bien dans la MC que dans la RCH.

II. Métabolisme des thiopurines :

A. Pharmacocinétique :

1. Absorption :

L'AZA et la 6-MP ont une absorption intestinale incomplète, la biodisponibilité de l'AZA est de 16 à 72% [20], celle de la 6-MP provenant du métabolisme de l'AZA est de 60% comparée à seulement 5-37% quand la MP est directement administrée, probablement en rapport avec l'effet du premier passage hépatique.

La demi-vie plasmatique de l'AZA et la 6-MP est courte, elle est en moyenne de 2h.

2. Distribution :

Les données de distribution des TP proviennent d'expériences menées chez les souris avec de l'AZA radio marquée [21], cette étude avait montré une distribution relativement homogène du produit dans l'ensemble du corps : ils passent peu dans le liquide céphalo rachidien mais bien la barrière placentaire. Par contre la MP n'a été dosée qu'en de très faibles quantités dans le lait maternel après prise d'AZA ou de 6-MP [22], les métabolites des TP étaient indosables chez les nouveaux nés allaités par des mères traitées par TP [23].

3. Métabolisme :

Les TP sont des pro-drogues, qui une fois administrées sont métabolisées en un métabolite actif.

Comme cela a été évoqué précédemment, la demi-vie plasmatique des TP est courte variant de 1h à 2h, par contre leurs métabolites actifs, eux, notamment les 6- thioguanosine nucléotides (6-TGN) ont une demi vie plasmatique longue variant de 3 à 13 jours, avec une large variation inter-individus. Les taux de 6-TGN atteignent leur état d'équilibre après 4 à 5 semaines [24-26]. Pour la plupart des patients, l'efficacité thérapeutique est atteinte entre 12 et 17 semaines après le début du traitement [27].

L'AZA à l'intérieur de l'organisme est presque transformée en totalité (88%) en 6-MP et methyl-nitro-imidazole par des réactions non enzymatiques, ce dernier est responsable d'intolérance dans un groupe considérable de patients chez qui la substitution de l'AZA par la MP est efficace dans 75% des cas [28]. Ces réactions non enzymatiques font intervenir notamment le glutathion et autres protéines endogènes [20, 29]. Chez les sujets âgés et les fumeurs, le taux du glutathion est abaissé, pouvant ainsi entraîner la baisse du taux de 6-MP provenant du métabolisme de l'AZA [30].

La 6-MP est ensuite métabolisée à son tour selon trois voies enzymatiques compétitives (Figure 17) [31] :

a. La voie de la xanthine oxydase (XO) :

Cette voie conduit à la formation de l'acide thiourique (ATU) qui est inactif et qui est excrété dans les urines.

b. La voie de la thiopurine méthyltransferase (TPMT) :

Cette voie entraîne la conversion de la 6-MP en 6-méthylmercaptopurine (6-MMP) qui est un métabolite inactif en utilisant comme cofacteur la S-adénosyl Lméthionine (SAM).

La TPMT intervient également à d'autres niveaux du métabolisme : elle métabolise la thioinosine monophosphate (TIMP) en 6-méthylthioinosine monophosphate (6-meTIMP).

Elle a une place très importante en pratique clinique comme on le verra plus loin.

c. La voie de l'hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT) :

C'est la voie pharmacologique la plus active, elle va aboutir après plusieurs transformations enzymatiques à la formation des 6-thioguanosine nucléotides (6-TGN) et des 6-méthyl mercaptopurine ribonucléotides (6-MMPR).

Ce sont ces deux métabolites qui sont dosés lors de l'évaluation de la réponse au traitement.

Par ailleurs, la 6-TG, est directement transformée en 6-thioguanosine monophosphate (6-TGMP) par l'HGPRT.

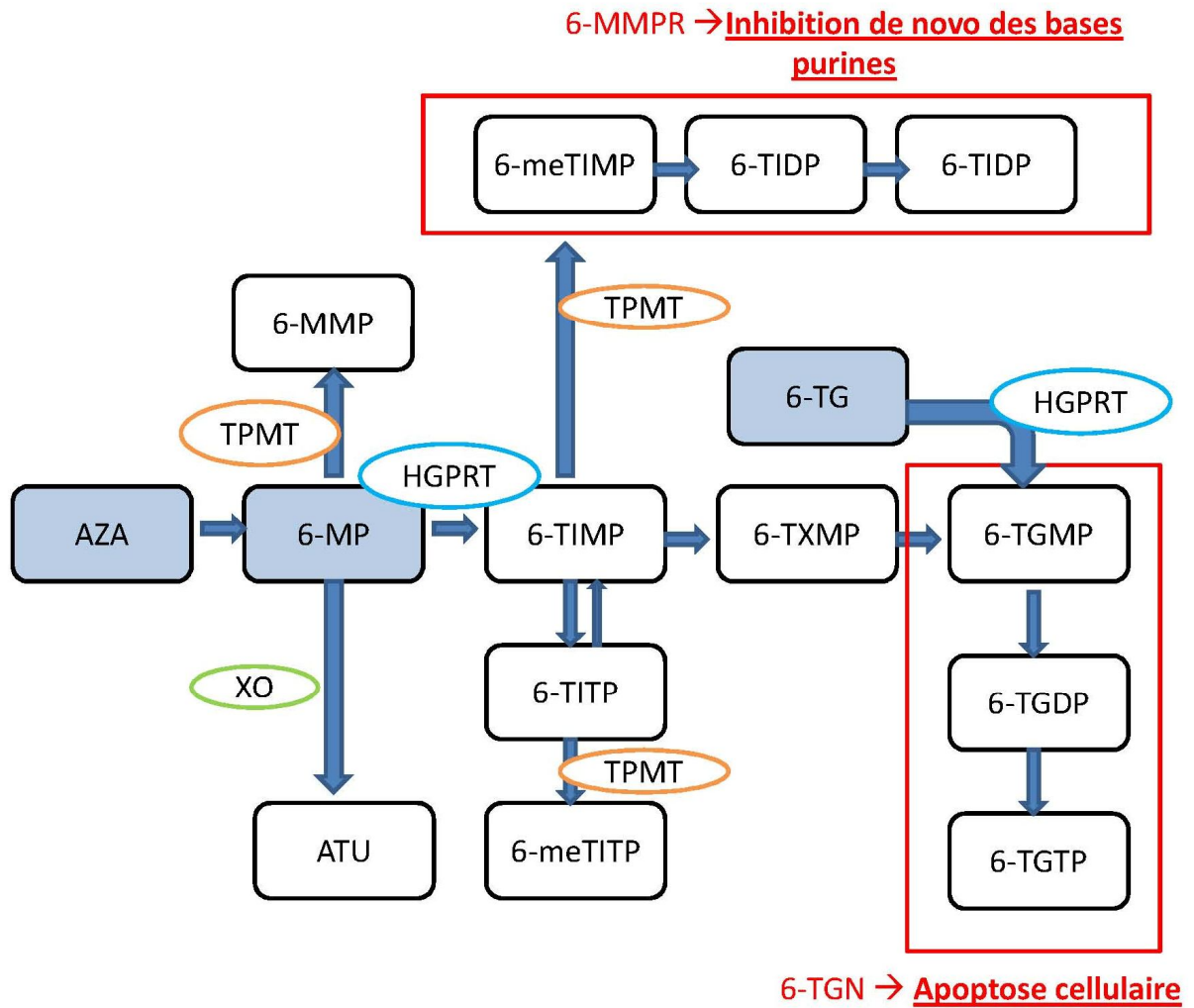


Figure 17 : Métabolisme simplifié des TP [31].

B. Pharmacodynamique :

L'effet cellulaire des TP n'est que partiellement élucidé, leurs propriétés immunosuppressives ne sont pas attribuées à un seul mécanisme mais à des mécanismes multiples et complexes.

Les TP sont des molécules agonistes des bases purines : adénine et guanine et sont intégrées à l'ADN de toutes les sous-populations lymphocytaires entraînant une rupture des brins et une action inhibitrice de l'immunité cellulaire [31, 32].

D'autres mécanismes sont impliqués dans l'effet immunosuppresseur mettant en jeu (figure 17) :

1. Les 6-TGN :

La 6-thioguanosine-triphosphate (6-TGTP) peut induire une apoptose des Lymphocytes T CD4+ stimulés via le CD28, elle a la capacité de se lier de façon spécifique et avec une grande affinité à la protéine RAC1 à la place de son co activateur endogène le GTP, le RAC1 ayant une action anti-apoptotique, sa liaison avec la 6-TGTP l'inhibe et entraîne l'apoptose de la cellule via la suppression de gènes-cible de RAC1 [33].

2. Les 6-MMPR :

Le 6 meTIMP est un inhibiteur de novo des bases purines car il inhiberait la phosphoribosyl-pyrophosphate aminotransférase, enzyme catalysant la première étape de cette synthèse [34].

C. Pharmacogénétique :

La différence interindividuelle observée dans la réponse thérapeutique et la toxicité est secondaire à la variabilité du taux de métabolites actifs, elle-même secondaire à un polymorphisme génétique des gènes codant pour des enzymes clés dans le métabolisme des TP à savoir, la TPMT, La XO et l'HGPRT [8].

La TPMT est l'enzyme du métabolisme des TP la plus étudiée et la seule testée en pratique clinique, le profil TPMT d'un individu peut être défini par des tests de génotypage et de phénotypage.

Comme nous l'avons vu précédemment, la TPMT intervient à plusieurs niveaux dans le métabolisme de la 6-MP, par conséquent, un déficit enzymatique en TPMT entraîne une déviation du métabolisme vers la voie de l'HGPRT, augmentant la concentration des 6-TGN, dont l'accumulation est responsable d'accidents hématologiques.

Inversement, plus l'activité TPMT est élevée, plus la concentration des 6-TGN diminue expliquant certains cas de résistance au traitement [35, 36].

En se basant sur le polymorphisme génétique de la TPMT et à partir d'un échantillon de 298 individus caucasiens sélectionnés au hasard, weinshilboum et al. ont divisé la population générale en trois groupes [37] :

- High methylator (HM) ou méthyleurs rapides : qui sont les homozygotes pour un allèle TPMT normal avec une activité de méthylation élevée. (88%)

- Intermediate methylator (IM) ou méthyleurs intermédiaires : qui sont les hétérozygotes pour un allèle TPMT déficient avec une activité de méthylation intermédiaire (11%).
- Low methylator (LM) ou méthyleurs faibles : qui sont les homozygotes pour un allèle de TPMT déficient avec une activité de méthylation faible (0.3%).

Le gène TPMT est localisé sur le bras court du chromosome 6, et à ce jour une trentaine de mutations ont été décrites.

III. Indications et efficacité des TP dans les MICI :

En l'absence d'un remède définitif, le but du traitement des MICI est d'induire et de maintenir une rémission sans l'utilisation prolongée de corticoïdes avec idéalement une cicatrisation des lésions. Ces dernières années, l'approche de traitement dit séquentiel « step-up » utilisant en premier lieu les médicaments les moins toxiques mais également potentiellement les moins efficaces, s'est vue opposée une approche plus agressive « top-down » où les agents les plus efficaces, comme la biothérapie et les immunosuppresseurs, sont utilisés dès le diagnostic [38]. Cette approche maximaliste vise à modifier l'histoire naturelle de la maladie et éviter certains dégâts irréversibles.

Quelle que soit l'approche envisagée, l'utilisation des TP a considérablement augmenté au cours de ces deux dernières décennies [39] : ils sont utilisés chez un plus grand nombre de patients et de plus en plus tôt. L'AZA et la MP sont indiqués comme traitement de maintien de la rémission de la MC et de la RCH [40-42].

A. Indication et efficacité des TP dans la MC :

L'effet bénéfique de l'AZA et de la 6-MP dans la MC a été démontré par des essais contrôlés dans différentes situations :

- Dans les formes chroniques actives pour diminuer les symptômes et permettre un sevrage en corticoïdes.
- Dans les poussées plus banales pour faciliter le sevrage en corticoïdes.
- Chez des malades en rémission, généralement obtenue avec l'AZA, pour éviter la rechute.

Bien qu'aucune de ces études n'échappe à des critiques méthodologiques, l'efficacité de l'AZA ou de la 6-MP a été confirmée par la méta-analyse des différents essais entreprise par Pearson en 1995, qui a combiné les résultats de 5 études randomisées contre placebo, en double aveugle (figure 18) [43] et par plusieurs séries rétrospectives regroupant de nombreux patients. Le pourcentage de succès (défini par la rémission clinique et le sevrage en corticoïdes), était compris entre 41% et 96% après un an. Un chiffre plus bas est sans doute plus réaliste si l'on prend en compte les échecs (30 à 40%) et les intolérances au traitement (15 à 20%).

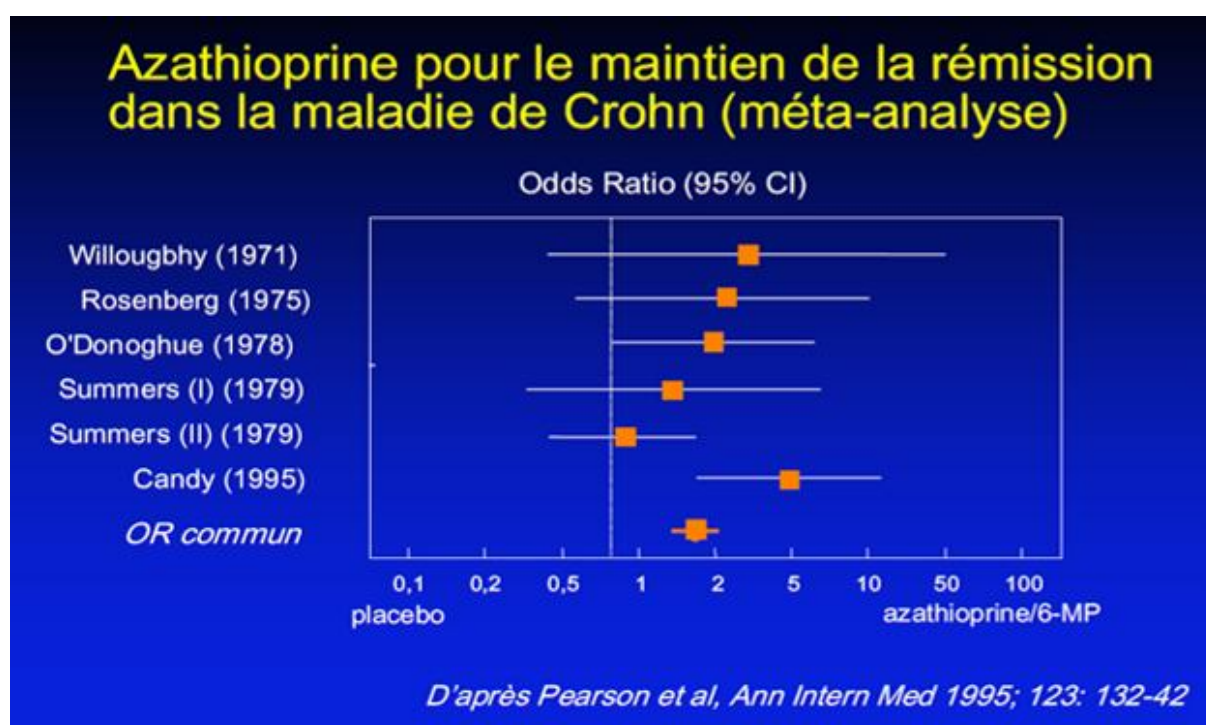


Figure 18 : Méta-analyse réalisée par Pearson montrant la supériorité de l'AZA/6-MP sur le Placebo [43].

Nous détaillerons ci-dessous l'intérêt des TP dans les différentes situations en pratique clinique :

1. Première poussée :

C'est l'une des indications les plus discutées des TP actuellement. En effet, il était admis qu'il n'était pas justifié d'utiliser un immunosuppresseur après une première poussée de MICI, dans la mesure où celle-ci répondait favorablement au traitement par corticoïdes.

Cependant, le concept de « lésions cumulatives » développé par Sandborn a conduit à l'essor d'une approche différente, à savoir proposer un traitement de fond dès la première poussée nécessitant l'usage d'une corticothérapie systémique [40].

Dans un essai contrôlé randomisé, des enfants atteints de MC recevaient dès leur première poussée une corticothérapie classique pendant quelques semaines, associée soit à la 6-MP soit à un placebo. L'utilisation des corticoïdes était significativement plus basse dans le groupe 6-MP ($p < 0.01$), et le taux de rechute à 1 an était de 9% dans le groupe de 6-MP contre 47% dans le groupe corticoïdes seuls [44].

De même, dans le suivi de la cohorte de la MC de Cardiff, l'utilisation précoce des immunosuppresseurs semblait diminuer le taux de chirurgie [45].

Cette indication fait partie des recommandations de l'European Crohn and Colitis Organisation (ECCO) : en effet, on suggère qu'après l'obtention d'une rémission après une première poussée ayant nécessité une corticothérapie systémique, un traitement immunosuppresseur par thiopurine ou méthotrexate devrait être entrepris [46].

Cependant, les détracteurs de ce courant arguent que cette stratégie exposerait à une immunosuppression prolongée des patients qui n'en auraient pas forcément besoin. Les résultats de l'étude RAPID, annoncées lors des JFHOD à Paris en 2013, a comparé sur un essai randomisé multicentrique français, l'utilisation de l'AZA chez des patients naïfs de tout traitement et ayant des facteurs de risques d'évolution péjorative : Les patients ont été randomisés pour recevoir de l'AZA à la dose de 2.5 mg/kg/j, soit d'emblée, soit en cas d'évolution secondaire défavorable (groupe contrôle) définie par la survenue d'une corticodépendance ou résistance, d'une maladie chronique active, ou le développement de lésions anatomiques sévères. Sur les 142 patients analysés, le nombre de trimestres en rémission, le taux de chirurgie et le taux de recours aux anti-TNF alpha n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes. Ces résultats ne seraient pas en faveur de l'utilisation précoce d'AZA même chez des patients sélectionnés.

Dans notre série, le recours aux corticoïdes dès la première poussée avait indiqué la mise sous TP chez 27,5% de l'ensemble des malades sous TP, le taux de succès à un an était de 53%.

2. Formes chroniques actives modérées :

Dans les recommandations émises par l'ECCO [46], cette appellation inclut :

- Les maladies corticodépendantes, définies comme celles devenant symptomatiques lors de la décroissance des corticoïdes, ou présentant une rechute symptomatique moins de trois mois après l'arrêt des corticoïdes.

- Les maladies avec plusieurs rechutes symptomatiques dans l'année pouvant nécessiter la reprise d'une corticothérapie.
- Les maladies corticorésistantes.

Il s'agit de l'indication phare des TP dans les MICI, la plupart des études portant sur l'efficacité de l'AZA l'ont évaluée dans ces situations. Elles ont toutefois été critiquées sur le plan méthodologique car pour leur grande majorité, il s'agissait de séries rétrospectives et d'essais contrôlés monocentriques pour la plupart. Le taux de succès s'échelonnait de 42 à 96% selon les études. Toutefois, ces pourcentages de succès n'incluaient pas systématiquement les intolérances.

Le taux de succès du traitement par les TP, était nettement plus bas compris entre 20 et 30% à un an, dans des études plus récentes notamment celles comparatives aux anti-TNF alpha dans lesquelles les critères de rémission étaient plus stricts (incluant la cicatrisation muqueuse endoscopique) [3].

L'effet du traitement est retardé de quelques mois et il est souvent nécessaire de maintenir la corticothérapie durant cette phase [47].

Cette indication concernait 18,6% de nos patients sous TP, le taux de succès à un an était de 48%.

3. Récidive post opératoire :

Contrairement à la RCH, la résection intestinale dans la MC n'est pas un traitement curatif, et un nombre non négligeable de patients est exposé à une récurrence post opératoire. Les TP peuvent être utilisées en traitement de la récurrence précoce, évaluée selon le score de Rutgeerts (annexe 4).

Une étude multicentrique randomisée récente a comparé l’AZA à la mésalazine chez 78 MC ayant été opérées d’une résection iléo-colique et présentant une récurrence endoscopique sans récurrence clinique. La récurrence clinique à un an était de 10.8% dans le groupe mésalazine contre 0% dans le groupe AZA [48].

Selon les recommandations de l’ECCO, les TP sont actuellement indiquées en prophylaxie post opératoire immédiatement après résection chirurgicale d’une atteinte iléo-colique et chez les patients avec un risque de récurrence élevé : patients fumeurs, maladie pénétrante, localisation périnéale, résection étendue du grêle....

Dans notre série, la présence de lésions Rutgeerts > 1 à 6 mois du post opératoire et la survenue d’une récurrence post opératoire précoce ont imposé l’introduction d’une TP chez 35,2% des patients.

4. Formes sévères et/ou compliquées :

Dans cette indication, les TP ont été supplantées depuis quelques années par l’avènement des biothérapies (Infliximab (IFX) et Adalimumab (ADA)). Dans les études de phase III ayant conduit à l’obtention de l’autorisation de mise sur le marché (AMM), l’IFX et l’ADA rapportaient des taux de succès supérieurs à ceux attendus sous AZA.

Dans le libellé de leur AMM, ils sont réservés aux échecs des traitements conventionnels comprenant corticoïdes et immunosuppresseurs (à l’exception de la MC fistulisante).

Cependant de nombreux praticiens tendent à les utiliser d’emblée en cas de critères de sévérité de la maladie.

La seule étude randomisée (SONIC) ayant comparé l’AZA à l’IFX montre la supériorité de cette dernière dans les formes compliquées de MC (Figure 19) [3].

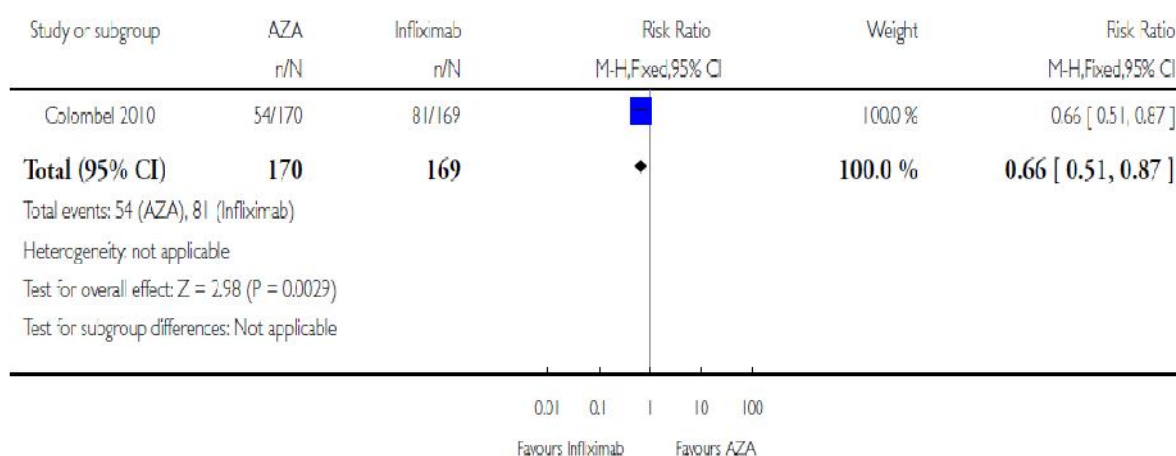


Figure 19 : Comparaison entre AZA et IFX (le critère de jugement : rémission clinique à la 26^{ème} semaine) [3].

Une autre stratégie, chez des patients présentant des formes sévères, est d’associer biothérapie et immunosuppresseurs : les résultats des études randomisées (notamment l’étude SONIC [3]) concluent indubitablement vers une supériorité du traitement combiné (combothérapie) : AZA et IFX, par rapport à chacun des traitements pris séparément (Figure 20).

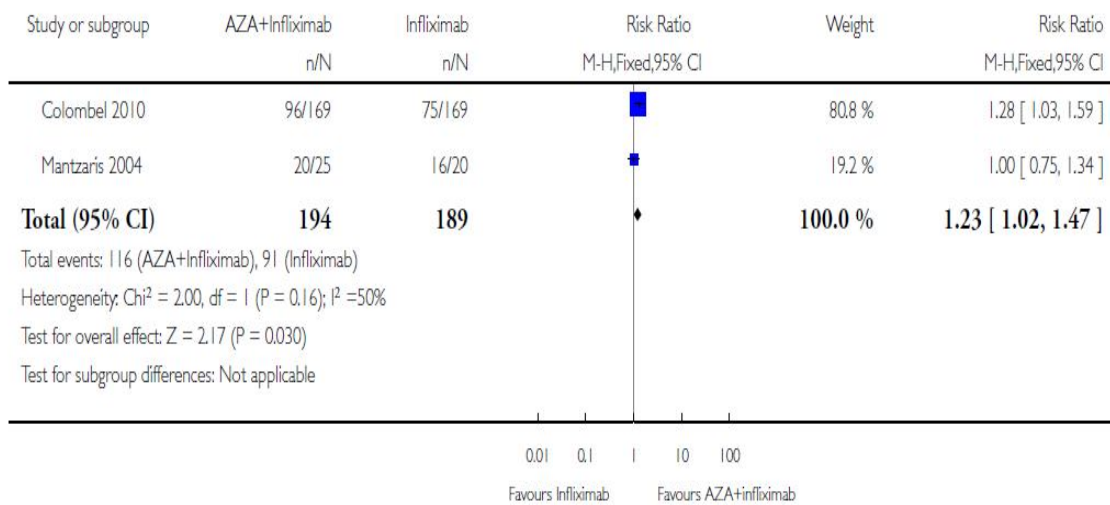


Figure 20 : Comparaison entre bithérapie AZA + IFX et IFX seul
(critère de jugement primaire : la rémission clinique sans corticothérapie) [3].

Il n'existe pas d'essai randomisé type SONIC ayant pour anti-TNF alpha l'ADA. Les données disponibles proviennent essentiellement des cohortes de patients en échec préalable des immunosuppresseurs. Une seule étude rétrospective a mis en avant l'intérêt de la combothérapie en termes d'augmentation de l'efficacité clinique : dans cette étude bicentrique, sur 207 patients atteints d'une MC, une combothérapie par ADA les six premiers mois était associée à une diminution du risque de perte de réponse à l'ADA et au-delà de six mois à une diminution du nombre de poussées de la MC [49].

B. Indications et efficacité des TP dans La RCH :

Les recommandations en faveur de l'usage des TP reposent essentiellement sur des études contrôlées, il n'existerait que peu d'études randomisées comparant l'AZA ou la 6-MP à un placebo ou aux 5-aminosalicylés (5-ASA) (figure 21) [50].

Le traitement des patients atteints de RCH en première intention repose principalement sur les 5-ASA. Ces derniers ont fait la preuve de leur grande efficacité aussi bien pour l'induction que pour le maintien de la rémission clinique [51].

L'usage des immunosuppresseurs dans la RCH est bien moins important que dans la MC. Dans les formes localisées et modérées, les TP n'interviennent qu'en deuxième position, en cas d'inefficacité ou de contre indications aux 5-ASA [52, 53].

Environ 22% des patients ayant eu une poussée nécessitant une corticothérapie orale développeront une corticodépendance, l'usage des immunosuppresseurs se justifie sans ambiguïté dans ces cas là.

Ce cas de figure représentait 61,5% de l'ensemble des indications des TP chez nos malades RCH.

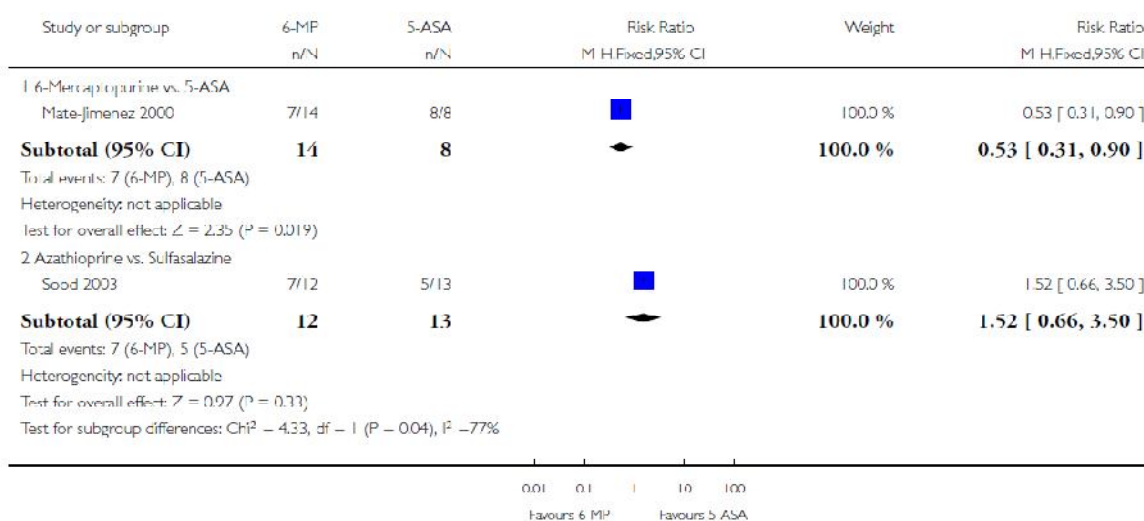


Figure 21 : Comparaison entre 6-MP et 5-ASA (critère de jugement : échec du maintien de la rémission) [50].

1. Formes chroniques actives modérées ou limitées au colon gauche :

Dans ces indications, l'usage des TP est limité aux patients ayant une résistance ou une dépendance à la corticothérapie orale. Les atteintes distales de RCH répondent le plus souvent très bien à un traitement local par 5-ASA ou corticoïdes. Cependant en cas d'atteinte chronique malgré un traitement local et oral par 5-ASA maximal, les immunosuppresseurs sont d'indication raisonnable car la sanction chirurgicale pourrait apparaître démesurée par rapport à l'atteinte.

Dans notre série, cette indication représentait 23,2% de l'ensemble des indications des TP chez nos malades RCH avec un taux de succès de 62%.

En cas d'atteinte pancolique, l'introduction d'immunosuppresseurs est en général plus rapide en raison d'un risque plus élevé de dégénérescence néoplasique et de l'intérêt d'obtenir une cicatrisation prolongée.

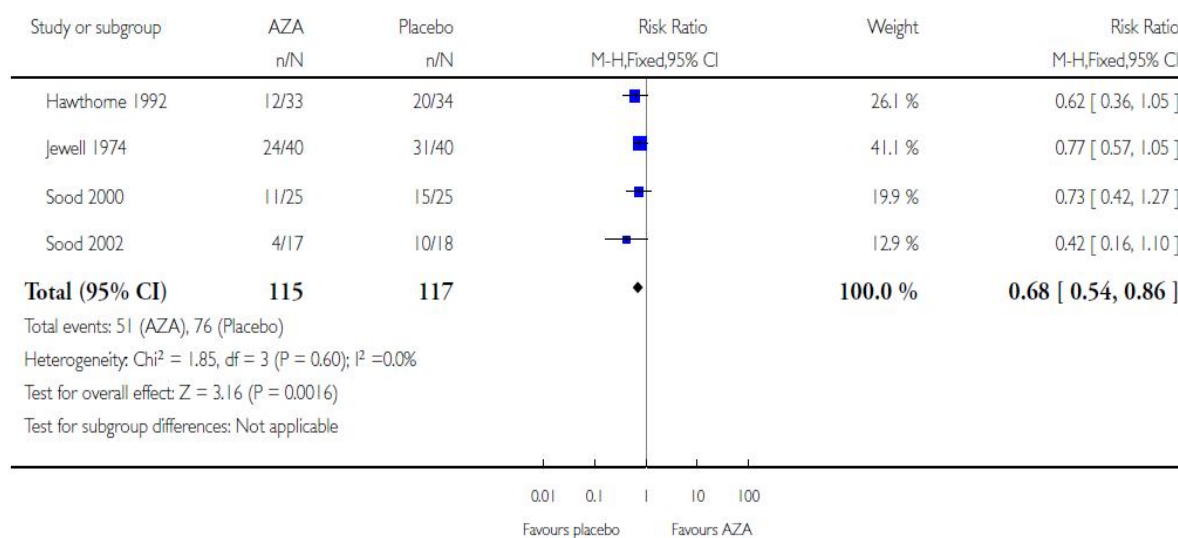


Figure 22 : Méta-analyse comparant l’AZA contre le placebo
(critère de jugement : échec du maintien de la rémission) [50].

Une méta-analyse (figure 22) de 2009, incluant six études et 124 patients rapporte des résultats très en faveur de l’usage de l’AZA et de la 6-MP dans le maintien de la rémission, avec une efficacité moyenne des TP de 60% [50].

2. Formes sévères :

En raison de leur délai d’action, les TP n’ont aucune place en phase aiguë des poussées sévères de RCH, le traitement en première intention étant une corticothérapie intraveineuse. En cas d’échec, il existe deux alternatives évitant la colectomie en urgence : la ciclosporine intraveineuse ou l’IFX ; les deux traitements étant d’efficacité équivalente [54].

En cas de succès de la ciclosporine, un traitement de fond doit être entrepris car cette dernière n'est que peu efficace pour le maintien de la rémission à long terme, les TP interviennent alors en relais d'immunosuppression, avec une phase de bithérapie immunosuppressive par ciclosporine orale et TP qui dure entre 1 et 2 mois.

Suite à une colite aigue grave (CAG), 15,3 % de nos patients ont été sous une TP comme traitement d'entretien.

Dans la lignée de l'étude SONIC, un essai similaire : SUCCESS a été conduit dans la RCH. Les résultats étaient comparables et concluaient à une efficacité de la bithérapie AZA-IFX sur chacun des traitements pris séparément [55], mais contrairement à ce qui était le cas dans la MC, l'AZA et l'IFX avaient une efficacité similaire en terme de rémission clinique à S16.

L'association IFX et AZA est actuellement utilisée en cas d'échappement à l'IFX ou à l'ADA en monothérapie, ses indications sont moins fréquentes que dans la MC.

IV. Modalités du traitement:

Une fois l'indication posée, la prescription des TP doit être précédée d'un bilan qui permettra d'éliminer les contre indications absolues notamment un cancer évolutif ou une infection HIV non contrôlée, et celles relatives à savoir un déficit total en TPMT.

Des précautions d'utilisation seront portées notamment dans le cas d'un déficit partiel en TPMT, d'une hépatite chronique B ou C, d'un antécédent personnel de cancer, chez les sujets à peau claire et chez les sujets âgés de plus de 70 ans qui pourraient présenter un cancer latent et chez qui le risque de lymphome est augmenté.

L'AZA (Imurel®) est prescrite à la posologie de 2-2.5mg/Kg/j, des posologies plus faibles étant moins efficaces, la 6-MP (Purinethol®), son métabolite, est utilisée à une posologie moindre de 1-1.5mg/Kg/j, l'équivalence avec l'AZA étant obtenue en multipliant la posologie de 6-MP par 1,8 [43].

Il est laissé à l'appréciation du prescripteur de commencer par des doses progressives de TP notamment s'il ne dispose pas du dosage de l'activité TPMT, ou lorsque celle-ci est intermédiaire, lorsque le malade présente une leucopénie de base ou lorsque les TP sont co-prescrits avec les 5-ASA.

La surveillance de la tolérance est évaluée par un interrogatoire et sur un hémogramme et un dosage des transaminases une fois par semaine pendant le premier mois puis une fois par mois pendant 3 mois ou jusqu'à stabilisation de la dose et tous les 3 mois tout au long du traitement.

Avant de conclure à l'échec du traitement, il faut s'assurer que le traitement a été pris régulièrement, à une posologie adaptée, pendant au moins 3 mois. L'absence de diminution franche du nombre de leucocytes ou d'une macrocytose au terme de cette période peut témoigner d'une posologie insuffisante et incite, en cas d'échec, à augmenter la posologie de 2,5 à 3 mg/Kg. Le dosage des nucléotides 6-thioguaniniques (6-TGN) est aujourd'hui accessible dans certains laboratoires et peut être utilisée, notamment pour s'assurer de la bonne prise du médicament. Un chapitre plus loin sera consacré à ce dosage.

L'AZA et la 6-MP n'ont qu'un effet suspensif, les malades rechutant à l'arrêt du médicament. Une étude rétrospective avait montré que les patients mis en rémission prolongée, pendant 4 ans ou plus, et qui interrompaient leur traitement avaient un taux de rechute faible, similaire à celui des malades le poursuivant [47].

Un essai contrôlé du GETAID n'a pas confirmé ces données (Figure 23). Les patients inclus dans cet essai (n=83) étaient tous en rémission depuis au moins 42 mois, sans corticoïde ou avec de faibles doses (<10 mg/j de prednisone). Ils étaient randomisés dans deux bras, l'un poursuivant le traitement par AZA de façon inchangée, l'autre recevant un placebo pendant 18 mois. Les pourcentages de rechute étaient respectivement de 21% et 8%, ce résultat ne permettant pas de retenir statistiquement l'équivalence des deux groupes de traitement. Compte tenu du taux relativement faible de rechute dans le groupe placebo, la décision d'interrompre le traitement peut toutefois être discutée avec le patient au terme de 4 ans de rémission complète [56].

Dans cette discussion doivent intervenir :

- Le risque de rechute, indiqué par cet essai.
- L'enjeu de cette rechute, qui intègre à la fois les difficultés passées à obtenir la rémission et les risques potentiels encourus à déstabiliser à nouveau la maladie (risque de résection intestinale étendue, de proctectomie,...).
- Les risques à long terme du traitement, notamment en matière d'affection néoplasique

Les patients inclus dans l'essai du GETAID ont fait l'objet d'un suivi prolongé qui a confirmé un taux élevé de rechute à plus long terme (plus de 60%, 5 ans après l'arrêt du traitement).

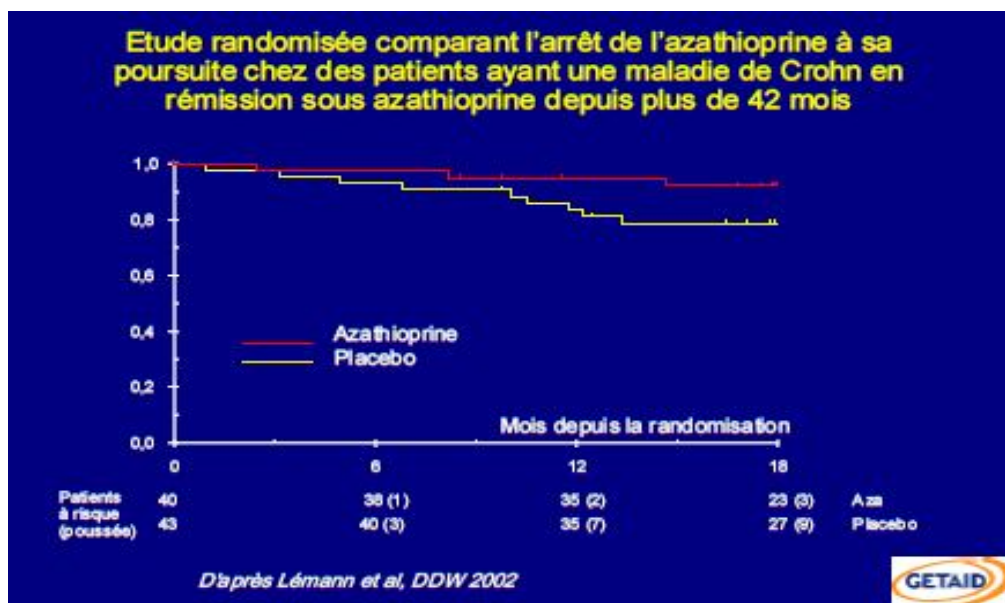


Figure 23 : Etude randomisée comparant l'arrêt de l'AZA à sa poursuite chez des patients ayant une MC en rémission sous AZA depuis plus de 42 mois [56].

Deux points méritent toutefois d'être soulignés : tout d'abord, le risque de rechute était significativement plus faible dans un sous groupe de patients caractérisés par une concentration plus basse de C-reactive protein (CRP) et de leucocytes ainsi qu'un niveau plus élevé d'hémoglobine ; ensuite, l'efficacité d'un nouveau traitement par l'AZA chez les patients ayant rechuté à l'arrêt de ce traitement pour une autre raison que l'échec reste voisine de 80%.

Dans la RCH une étude italienne indique un taux de rechute similaire à celui observé dans la MC, approchant 2/3 des patients sur 5 ans. Les facteurs prédictifs de rechute étaient l'absence de rémission soutenue sous AZA, un traitement de plus courte durée et une pancolite [57].

V. Effets secondaires des thiopurines:

Chez près d'un tiers des patients l'efficacité des TP n'est pas obtenue à cause de la survenue d'effets secondaires amenant soit à une réduction de dose ou à un arrêt définitif [58].

Dans deux méta-analyses, la prévalence des effets secondaires des TP amenant au retrait du traitement variait de 5,8% à 9,3% [40, 41].

Ces effets indésirables sont généralement divisés en deux types :

- Dose-dépendant.
- Dose-indépendant (ou immuno-allergique).

Parmi les effets secondaires immuno-allergiques, on retrouve la pancréatite, la fièvre, les myalgies et arthralgies, le rash et certains types d'hépatites.

Les effets secondaires liés à la dose et à la durée d'exposition quant à elles, comprennent la toxicité hématologique, les infections, les cancers, et certaines hépatites.

Des symptômes gastro-intestinaux, comme des nausées et vomissements ainsi que des douleurs abdominales, sont fréquents mais généralement légers. Ils surviennent précocement après le début du traitement et s'améliorent lors de la réduction de la dose ou spontanément.

Dans le tableau X , la toxicité des TP est décrite dans la cohorte MICI historique du Mount Sinai Hospital à New york, selon le mécanisme dose dépendant ou indépendant [59].

Tableau X : Toxicité des TP dans une cohorte MICI faite de 396 patients du Mount Sinai Hospital [59] .

Réactions type-allergique (dose-indépendant)	Réactions type non allergique (dose dépendant)
<ul style="list-style-type: none"> - Pancréatite (3.3%) - Fièvre - Rash - Malaise - Diarrhées 	<ul style="list-style-type: none"> - Leucopénie - Thrombopénie - Infections (7.4%) - Cancer (3.1%) - Hépatotoxicité (0.3%)
} (2%)	} (2-5%)
- Hépatotoxicité (0.3%)	

A. Effets secondaires doses indépendants ou immuno-allergiques :

1. Pancréatite :

La fréquence de la pancréatite est évaluée de 1,3% à 5% des cas de tous les patients MICI traités par AZA/MP [60], les premiers cas ont été publiés il y a 40 ans [61, 62], elle serait plus fréquente chez les malades traités pour MICI qu'au cours d'autres affections relevant d'une indication d'AZA, sans qu'aucune explication ne soit donnée [63, 64].

Le diagnostic de pancréatite aigue est facile, il repose sur des données cliniques, biologiques et morphologiques soit : l'association de douleurs abdominales, une élévation de plus de trois fois la limite supérieure de la norme des enzymes pancréatiques et des anomalies morphologiques du pancréas à l'imagerie.

Par contre, l'imputabilité du médicament est difficile à établir et il s'agit le plus souvent d'un diagnostic d'élimination, imposant ainsi la recherche d'autres causes de pancréatite.

La pancréatite d'origine médicamenteuse est rare, elle ne représente que 2% des causes de pancréatites dans la population générale [65, 66].

Le seul critère formel pouvant affirmer l'origine médicamenteuse d'une pancréatite est la récurrence de celle-ci après la réintroduction du médicament. Pour des raisons éthiques, cette preuve ne peut être proposée si la toxicité du médicament a déjà été reconnue.

Il existerait deux classifications pour définir la responsabilité d'un médicament dans la survenue d'une pancréatite médicamenteuse :

a. Classification de Mallory :

Qui répond essentiellement à des critères chronologiques pour définir l'imputabilité d'une pancréatite à un médicament [67] :

- La pancréatite apparaît pendant le traitement médicamenteux : plus le délai entre le début du traitement et la survenue de la pancréatite est court, plus le médicament est suspect.
- La pancréatite se résout à l'arrêt du médicament.
- La pancréatite récidive lors de la réintroduction du médicament et il s'agit ici d'un argument d'imputabilité majeur.
- Aucune cause de pancréatite n'est retrouvée.

L'association est jugée :

- Certaine si les 4 critères sont retrouvés.
- Probable si tous les critères sont réunis sauf la réexposition.
- Possible quand il n'existe que des niveaux de preuves incomplets.

L'AZA et la 6-MP répondent à ces différents critères, l'imputabilité de ces traitements à été établie par des observations de récurrence après ré introduction [68, 69] ainsi que sur des expériences animales [70, 71].

b. Classification de Trivedi :

Qui repose sur le nombre de cas rapportés dans la littérature [72]

- Médicaments de classe I : plus de 20 cas rapportés dans la littérature, au moins un cas avec réexposition positive.
- Médicaments de classe II : entre 10 et 20 cas rapportés avec ou sans ré exposition positive.
- Médicaments de classe III : moins de 10 cas rapportés ou cas non publiés (fichiers pharmaceutiques ou Food Drug Administration (FDA)).

L'AZA est un médicament de classe I de Trivedi : 86 cas ont été décrits dans la littérature et 16 cas de réexposition positive. Son dérivé la 6-MP est également de classe I : 69 cas rapportés et 10 cas de réexposition positive.

Un nouvel essai par traitement croisé par AZA ou 6-MP entrainera un nouvel épisode de pancréatite, ceci indiquerait qu'un métabolite situé en aval de la transformation de l'AZA en 6-MP est responsable de cette réaction.

La pancréatite survient généralement dans les deux à quatre semaines après le début du traitement [73], elle présente une évolution bénigne avec résolution rapide de la symptomatologie à l'arrêt du traitement, dans les 1 à 11 jours [69].

Il existe de rares cas de déclenchement tardif [74] ainsi qu'un risque faible de pancréatite grave voire de décès, ce dernier survient le plus souvent si il existe des facteurs de comorbidité associés [75].

Les arguments en faveur d'un phénomène immuno-allergique reposent sur la base des arguments suivants :

- La récurrence précoce et plus sévère après la réintroduction.
- L'indépendance par rapport à la dose administrée : Aissaoui et al. avaient noté une élévation des enzymes pancréatiques deux heures après réadministration d'une dose très faible (1mg) [76].

A noter qu'en cas de persistance des anomalies pancréatiques, une autre étiologie doit être recherchée.

Les TP ne sont pas les seuls médicaments utilisés dans les MICI qui soient responsables de pancréatite, d'où l'intérêt de réaliser un relevé complet des différents traitements suivis par le patient en cas de pancréatite (Tableau XI).

Tableau XI : Médicaments pancréatotoxiques reconnus [77].

Acide valproïque	Enalapril	Métronidazole	Prednisone
Asparaginase	Furosémide	Oestrogènes	Sulfasalazine
Azathioprine	Mercaptopurine	Paracétamol	Sulindac
Cimétidine	Mésalazine	Pentamidine	Tétracycline
Didanosine	MéthylDopa	Phenformine	

Dans notre série, deux cas de pancréatite ont été rapportés. L'arrêt systématique du traitement était suivi d'une bonne évolution clinico-biologique avec une résolution de la douleur et une normalisation des enzymes pancréatiques.

2. Syndrome grippal, myalgies, arthralgies et rash cutané :

Dans la série historique du Mount Sinai Hospital à New York, près de 2% des patients sous TP ont présenté un effet secondaire sous TP qui mime un syndrome grippal.

Dans une série publiée par Hindorf, chez des patients intolérants à l'AZA qui présentent des myalgies ou des arthralgies, on a switché celle-ci par la 6-MP, et près de 70% des patients n'ont pas développé d'effets indésirables [78].

Des désensibilisations à l'AZA ont été réalisées avec succès chez des patients présentant des effets secondaires type rash ou fièvre [79-81].

La thioguanine (TG) a été essayé avec succès en cas de pancréatite ou autre réaction immuno allergique liée à l'AZA ou à la 6-MP [82]. En effet en 2003, Dubinsky a mené une étude chez 21 patients ayant présenté un effet secondaire considéré comme allergique dans les 6 semaines après l'introduction de la TP, la TG a été prescrite à une dose moyenne de 20 mg/j : chez quatre patients l'effet indésirable est réapparu, les 82% des patients qui ont poursuivi le traitement par TG ont présenté une amélioration de leur MICI.

Ces données ont suscité un nouvel engouement pour cette molécule mais celui-ci sera vite tempéré par la survenue de complications liées à son hépatotoxicité.

Dans notre série, 1,7% des patients ont expérimenté ce type d'intolérance sans pour autant entraîné une modification thérapeutique.

B. Effets secondaires doses dépendants :

1. Intolérance digestive :

La survenue de nausées au début du traitement par AZA est fréquente. Elles sont retrouvées jusqu'à 11% des cas et sont en règle générale transitoires.

On observe souvent une disparition des symptômes soit de façon spontanée ou après réduction des doses de l'AZA.

Comme il a été mentionné dans le chapitre du métabolisme des TP, le dérivé imidazolé issu de la conversion de l'AZA en 6-MP semble être responsable de la survenue de cet effet secondaire dans la majorité des cas, le remplacement de l'AZA par la 6-MP permet d'éviter ces nausées dans 50 à 75% des cas [28, 78, 83-86].

Un phénomène similaire est observé en cas de douleurs abdominales ou de diarrhées.

Dans notre série, 5,2% des patients ont présenté une intolérance digestive à type d'épigastalgies et de vomissements ayant bien évolué sous traitement symptomatique.

2. Toxicité médullaire :

Il s'agit d'un des effets secondaires le plus sévère du traitement par TP, qui peut amener à une leucopénie, qui est la plus fréquemment rencontrée, une thrombopénie, une anémie voire même une pancytopenie.

Cette complication peut être redoutable et mettre en jeu le pronostic vital du patient notamment en cas de sepsis ou d'hémorragie.

Les études rétrospectives des patients MICI traités par TP, retrouvent une incidence de leucopénie et/ou de thrombocytopénie qui varie de 2 à 5% [59, 87].

Deux méta-analyses s'intéressant aux patients souffrant de MC traités par TP retrouvent une incidence de leucopénie variant entre 1.4 et 1.7% [40, 43].

Dans la RCH, ce même type de méta-analyse rapporte une incidence de 3.9% de leucopénie [42].

Dans une revue faite par Gisbert, reprenant 8302 patients de 66 études différentes, et s'intéressant aux patients MICI souffrant de myélotoxicité induite par les TP, l'incidence cumulée de myélotoxicité était de 7%, le taux d'incidence (par patient et par années de traitement) était de 3% [88].

Ces différences d'incidence observée dans ces différentes études rapportées peuvent être partiellement expliquées par les valeurs seuils différentes (2000 à 4000 élément/ml) utilisées pour définir une leucopénie. Dans notre série, les valeurs de leucopénie variaient entre 1900 et 3000 éléments/mm³ et entre 300 et 1450 pour les neutropénies.

Cette myélotoxicité peut survenir à n'importe quel moment. En effet, dans la revue sus citée, le délai de survenue de la myélotoxicité variait de 12 jours à 27 ans, ceci dit la plupart des cas survenaient durant les premiers mois de traitement. Toujours selon la revue de Gisbert, l'incidence cumulée de myélotoxicité était de 7% dans les études prescrivant l'AZA et de 9% dans celles utilisant la 6-MP, suggérant ainsi que le risque de myélotoxicité est similaire et que si il existait une différence de potentiel toxique, celle-ci serait tellement minime qu'elle n'influencerait pas le choix d'une molécule sur l'autre.

La conduite à tenir devant la survenue d'un incident hématologique reste peu codifié, en effet, les valeurs de leucocytes et neutrophiles au dessous desquelles le traitement doit être diminué ou arrêté sont toujours indéterminées. Dans les leucopénies modérées (entre 3000 et 4000/mm³), il a été rapporté que le taux de globules blancs pouvait se normaliser sans aucune modification de dose [4, 89-91].

Certains auteurs, suggèrent de diminuer la dose de l'AZA/6-MP par exemple de moitié, quand le taux de globules blancs est inférieur à 4000/mm³. La même attitude est proposée par certains auteurs lorsque ce taux est inférieur à 3000/mm³ [92, 93].

Mais le risque de myélotoxicité est plus corrélé au taux de neutrophiles qu'au taux des globules blancs, ainsi devant une neutropénie modérée correspondant à une valeur entre 1000 et 1500/mm³, une réduction de moitié est suffisante pour restaurer le taux de globules blancs comme cela a été suggéré par plusieurs auteurs [4, 91, 94-100].

Par ailleurs, certains auteurs ont observé qu'après une réduction de moitié de la dose des TP, celles-ci pouvaient être réadministrées de nouveau à pleine dose dès que le taux de leucocytes s'est normalisé. Bien sûr, il est évident qu'en cas de réapparition de la leucopénie, la dose devrait être réduite de façon permanente et avec beaucoup de prudence [89, 101]. Dans l'étude de Connell et al., celui-ci redémarrera l'AZA chez 13 des 19 patients ayant expérimenté une myélotoxicité modérée, 3 de ces patients ont été traité par la même dose et les 3 ont développé une leucopénie modérée, suggérant ainsi, qu'au moins au début de la réadministration, il est préférable de commencer par des doses plus basses pour éviter la survenue de l'incident hématologique [87].

Comme le risque d'infection augmente à partir d'un taux de neutrophiles inférieur à $1000/\text{mm}^3$, il est prudent d'arrêter les TP et non pas de diminuer la dose. Ceci dit, certains auteurs suggèrent que si le taux de leucocytes se normalise, il est toujours possible de réintroduire le traitement à moitié dose. Une récurrence dans ce cas là, entraînera l'arrêt définitif du traitement [87].

La leucopénie peut se compliquer d'une infection dans 6,5% des cas, 3 décès secondaires à une septicémie ont été rapportés dans la littérature [87, 88, 102], dans notre série, un décès a été rapporté suite à un l'installation d'un sepsis sur une aplasie médullaire sévère.

Mais le plus souvent, l'évolution est favorable après l'arrêt du traitement. La durée nécessaire pour la normalisation des lignées sanguines est variable, allant d'une semaine à plusieurs mois [89, 102].

Comme la myélotoxicité survient le plus souvent dans les premiers mois du traitement, il est recommandé de réaliser un contrôle fréquent de la numération formule sanguine de manière hebdomadaire, mensuelle puis trimestrielle au long court [103, 104]. Or, cette stratégie n'est pas toujours infaillible, une leucopénie pouvant survenir brutalement et de façon imprédictible entre deux contrôles. Les patients devraient être éduqués afin de détecter tout symptôme inusuel ou tout signe d'infection.

L'incidence des événements hématologiques chez nos patients, était plus élevée soit 14,7% des patients sous TP, et survenaient le plus souvent au-delà de deux mois de traitement. 6 patients étaient sous AZA et 10 sous 6-MP. Un arrêt du traitement a été préconisé lorsque le taux des globules blancs était inférieur ou égale à $2000/\text{mm}^3$ et/ou lorsque le taux de polynucléaires neutrophiles était inférieur ou égal à $1000/\text{mm}^3$.

3. Hépatotoxicité :

L'hépatotoxicité peut résulter de 3 mécanismes différents :

- Une hypersensibilité.
- Une toxicité liée à la dose.
- Des lésions induites au niveau de l'endothélium des sinusoides hépatiques.

Les manifestations peuvent être diverses.

a. Anomalies des tests hépatiques :

En règle générale, devant un bilan hépatique perturbé chez un malade suivi pour MICI, plusieurs causes doivent être recherchées : on se doit de réaliser un screening de tous les médicaments pris par le malade (Corticoïdes, thiopurines..), de rechercher une notion de prise d'alcool, de réaliser des sérologies hépatiques, un bilan auto immunitaire et de compléter par une imagerie du foie à la recherche d'une anomalie des voies biliaires, de lésions focales, d'une hypertension portale ou d'une stéatose hépatique.

L'incidence de l'hépatotoxicité induite par les TP varie selon les séries et les résultats sont parfois contradictoires.

Sur une étude prospective de Bastida [105], la prévalence des anomalies biologiques hépatiques chez 161 patients traités par TP pour leur MICI sur une période médiane de 271 jours, était de 10%. Ces anomalies étaient définies par la présence de transaminases (ALAT) ou de phosphatases alcalines supérieures à deux fois les valeurs normales.

Chez 50% de ces patients, ces anomalies sont survenues durant les 3 premiers mois du traitement. Cette hépatotoxicité observée semblait être liée à de multiples facteurs à savoir : la dose journalière de TP, les traitements associés et les interactions médicamenteuses, le statut nutritionnel du patient....

Gisbert a réalisé une revue systématique de toutes les études qui ont répertorié les anomalies hépatiques dues aux TP [106], la prévalence moyenne des incidents hépatiques sous TP était de 3%, l'incidence de l'hépatotoxicité (définie par un taux d'ALAT augmenté) était de 1,4% par patient et par année de traitement. Il s'agissait essentiellement d'études rétrospectives et ces valeurs basses contrastent avec les résultats de l'étude prospective sus citée.

Jusqu'à présent, il n'a pas été démontré une différence de potentiel hépatotoxique entre l'AZA et la 6-MP : dans les études de la revue de Gisbert, l'incidence moyenne d'hépatotoxicité était de 2,1% et 2,7% respectivement pour l'AZA et la 6-MP, suggérant ainsi un risque similaire pour les deux molécules et n'influençant pas le choix d'une molécule sur l'autre.

L'incidence des anomalies hépatiques retrouvées dans notre série était de 9,5%. 5 patients étaient sous AZA et 6 sous 6-MP. La survenue était souvent tardive se faisant au-delà de six mois de traitement chez 54,5% des patients. Chez 3 patients le bilan hépatique n'avait jamais dépassé les deux fois la normale et s'était normalisé sur les contrôles consécutifs. Un bilan hépatique compris entre 2 et 3 fois la normale a imposé une réduction des doses des thiopurines de moitié avec surveillance rapprochée chez les 8 autres patients. Un retour à la normale du bilan hépatique a été noté chez 3 patients, alors que chez les 5 patients restants les enzymes hépatiques continuaient leur ascension ayant

nécessité ainsi l'arrêt du traitement. Le bilan étiologique entrepris chez ces 5 derniers patients était en faveur d'une hépatite médicamenteuse objectivée sur une ponction biopsie hépatique du foie chez 1 patient et d'une cholangite sclérosante sur les données de l'IRM chez 1 autre patient, il était revenu négatif chez les 3 autres patients.

Il n'existe pas de recommandations claires pour la conduite à tenir devant une toxicité hépatique induite par les TP : Quelques patients vont présenter à un moment de leur traitement par les TP une petite perturbation des tests hépatiques, qui n'a pas d'implications cliniques et ces tests se normaliseront au cours du suivi sans qu'aucun ajustement de dose n'ait été nécessaire. Cependant lorsque les anomalies des tests hépatiques sont plus marquées, une réduction de dose de 50% est préconisée. Le suivi clinique et biologique ultérieur montre souvent une normalisation des tests, et la dose initiale des TP peut souvent être prescrite de nouveau [105].

Chez nos malades, un taux d'enzymes hépatiques entre la normale et deux fois la normale imposait une surveillance stricte pouvant conduire en cas de persistance ou d'ascension, à une diminution des doses de moitié. Un bilan étiologique était demandé si les enzymes hépatiques restaient perturbées malgré l'intervention thérapeutique.

Dans certains cas rares, les TP peuvent induire un ictère cholestatique sévère qui ne régresse pas voire progresse malgré l'arrêt du traitement. Dès lors il est recommandé d'arrêter et non pas de réduire la dose des TP dès l'apparition d'un ictère [106].

b. Anomalies du réseau vasculaire hépatique :

i. Hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) :

L'HNR est une maladie hépatique rare que l'on définit par la présence de nodules dans le parenchyme hépatique sans qu'il y ait d'anneaux fibreux autour et qui a pour possible conséquence le développement d'une hypertension portale sévère.

Historiquement l'intérêt des gastro-entérologues s'occupant de MICI pour l'HNR est apparu avec l'utilisation de la 6-Thioguanine (6-TG).

Au début des années 2000, la 6-TG a été utilisée avec un certain succès chez des patients MICI qui ne toléraient pas l'AZA/6-MP du fait de la survenue d'une pancréatite ou d'autres manifestations immuno-allergiques [82]. Malheureusement, ce traitement a été fréquemment compliqué d'une hyperplasie nodulaire régénérative, et de ce fait a pratiquement été abandonné aujourd'hui. L'utilisation des thioguanines s'est confinée à des cas bien particuliers ou à des études cliniques.

Cette complication a été décrite par l'équipe même qui avait promu la 6-TG. Dubinsky a suivi l'hémogramme et les bilans hépatiques de 111 patients traités par TG[107] : 26% des patients présentaient des anomalies des tests hépatiques et/ ou une toxicité hématologique induite par le traitement.

Le suivi de ces 29 patients a révélé que les tests hépatiques ont continué leur ascension tandis que les plaquettes diminuaient. Une biopsie hépatique a été réalisée chez 17/29 patients qui présentaient des anomalies biologiques (groupe 1) et chez 9/82 patients qui n'en présentaient pas (groupe 2). L'hyperplasie nodulaire régénérative a été retrouvée chez 13/17 patients soit 76% du groupe 1 et chez 3/9 patients soit 32% du groupe 2. Il n'y avait pas de corrélation entre la durée du traitement, la dose totale cumulée et les taux de 6-TGN.

L'HNR n'est pas spécifique à la 6-TG, elle survient également en cas de traitement par AZA ou 6-MP avec une incidence cependant moins élevée : Seksik et coll. [108] ont rapporté 15 cas d'HNR après une médiane de traitement de 52 mois d'AZA dans une cohorte de 1888 patients soit une prévalence de 0.7%, un chiffre qui peut être sous estimé étant donné que la PBH n'a été réalisé que chez les patients qui présentaient une thrombopénie ; deux facteurs ont été associés au risque de développer une HNR, le sexe masculin et la résection iléale.

La découverte de cette complication sévère a deux implications pratiques dans le suivi des patients traités par TP [109], la première est de dépister une possible cholestase anictérique et/ou une thrombopénie, la deuxième est de prescrire des explorations morphologiques pour identifier l'étiologie des anomalies observées. La résonance magnétique est probablement utile de même qu'une biopsie hépatique avec coloration de la réticuline. Cette démarche devrait s'avérer suffisante pour éviter un diagnostic tardif dû à une surveillance insuffisante ou excessif où toute anomalie observée serait faussement attribuée à cette étiologie.

La physiopathologie de l'HNR est mal connue, elle pourrait résulter d'une vascularisation inhomogène du parenchyme hépatique entraînant une atrophie des hépatocytes dans les territoires mal perfusés et une hyperplasie compensatrice dans les territoires normalement vascularisés. L'HNR induite par les TP semble être consécutive aux lésions des sinusoides suite à une déplétion des cellules en glutathion et éventuellement la formation de petites veinules extra hépatiques.

L'HNR est également associée à des facteurs thrombogène comme l'hyperhomocystéinémie. Celle-ci est favorisée par des déficits en Vitamines B6, B9 et B12, que l'on rencontre fréquemment en cas de MC iléale notamment après une résection. Dès lors une surveillance des taux de vitamines B12 et B9 ainsi que leur supplémentation en cas de carence, semble indiquée en particulier chez les patients ayant subi une résection grêlique afin de tenter de prévenir la survenue de l'HNR [110].

Dans notre série, le bilan étiologique de patients présentant des perturbations hépatiques n'a pas objectivé d'HNR.

ii. Autre atteintes hépatiques

- Syndrome d'obstruction sinusoidale :

Un syndrome d'obstruction sinusoidale a été observé chez des patients MICI traités pendant un à deux ans par TP [111, 112], ce syndrome correspond à une obstruction fibreuse, non thrombotique de la veine centrolobulaire.

Le diagnostic est histologique, la manifestation principale est liée à l'hypertension portale.

- Hépatocarcinome :

Quatre cas d'hépatocarcinome, où aucune maladie hépatique prédisposante n'avait été observée, ont été rapportés dans la littérature chez 3 patients atteints d'une MC et un patient atteint de RCH, tous exposés à l'AZA [113, 114] , mais aucune conclusion ne peut être tirée de ces rares cas.

4. Infections :

L'apparition d'une infection peut évidemment résulter d'une leucopénie induite par les TP [88], comme elle peut survenir en dehors de celle-ci. Dans la série du Mount Sinai Hospital le taux d'infection a été évalué à 7,4% [59].

Plusieurs complications infectieuses ont été reportées dans la littérature, de causes et de sièges variables. Le traitement par TP est temporairement suspendu, pour être ensuite repris une fois l'épisode infectieux dépassé.

Le risque d'infection opportuniste est considéré comme très faible en cas de traitement isolé par AZA à la posologie usuelle et ne justifie pas un traitement prophylactique.

Par ailleurs, les TP peuvent avoir un effet bénéfique indirect sur la prévention des infections, puisqu'elles réduisent l'utilisation des corticoïdes qui constituent eux le principal facteur de risque d'infection. Le registre prospectif TREAT qui regroupe plus de 6000 MC a mis en évidence que parmi les molécules utilisées dans le traitement de la maladie, seuls les corticoïdes augmentent significativement le risque d'infection.

Un épisode infectieux est survenu chez 8,6% de nos patients, une leucopénie n'était retrouvée que chez 3 patients dont une aplasie médullaire compliquée d'un sepsis sévère ayant entraîné le décès de la patiente.

5. Néoplasies :

a. Lymphomes :

Des études de population atteinte de MICI n'ont pas révélé de sur-risque de lymphome par rapport à la population générale, par contre il existerait une incidence augmentée de désordres lymphoprolifératifs chez les malades atteints de MICI traités par TP.

Dans l'étude CESAME, Beaugerie et coll. ont démontré sur une cohorte française de plus de 19000 patients, qu'il existerait bel et bien un risque augmenté de lymphome en cas de traitement par TP [115].

En analyse multivariée, le Hazard ratio était de 5,26 (IC : 95% :2,20-12,6 avec un $p=0,0002$) pour les patients traités par TP versus les patients qui ne l'ont jamais été.

Par ailleurs, il a été suggéré que le sur-risque de lymphome en cas de MICI serait directement lié à l'activité inflammatoire de la maladie et que l'utilisation de TP ne serait que le reflet de cette inflammation tout comme cela a été observé en cas de polyarthrite inflammatoire [116].

Cependant les patients qui ont interrompu leur traitement par TP retrouvaient un risque similaire à celui des patients n'ayant jamais été traités par TP.

Dans un sous-groupe de patients de la cohorte, l'activité de la maladie a été suivie et n'est pas apparue différente entre les groupes traités ou non par TP, l'activité clinique de la MICI était augmentée et le risque de lymphome diminué chez les patients qui avaient stoppé le traitement par TP par rapport aux patients toujours sous TP : ces données suggèrent fortement que le risque lymphoprolifératif rencontré en cas de traitement par TP est bel et bien lié à l'effet immunosuppresseur de la TP plutôt qu'à l'activité de la MICI.

Par ailleurs, toujours dans l'étude CESAME, la durée de l'évolution de la maladie était également un facteur de risque indépendant lié au développement d'un désordre lymphoprolifératif.

Dans notre série, aucun cas n'a été relevé.

b. Cancers cutanés non mélaniques :

De la cohorte CESAME, il apparaît que les cancers cutanés non mélaniques sont plus fréquents chez les patients MICI qui ont été traités par TP [117], dès lors il est recommandé d'informer les patients de ce risque, de les encourager à se protéger des rayons UV et à observer un dépistage dermatologique tout au long de leur vie.

c. Autres cancers :

Il n'y a pas actuellement d'arguments démontrant que les TP augmentent le risque de développer d'autres cancers chez les patients MICI. L'incidence du cancer n'était pas plus élevée comparée à la population générale dans deux grandes cohortes de patients MICI traités par TP [59, 118].

6. Tératogénicité des TP :

En théorie, l'AZA et la 6-MP sont contre-indiqués au cours de la grossesse et devraient être arrêtés dans les 3 mois précédant la conception, chez l'homme comme chez la femme. Il existe en effet un risque tératogène chez l'animal ; de rares cas d'immunosuppression sévère chez les nouveau-nés ont aussi été rapportés.

On a cependant l'expérience de plusieurs centaines de grossesses sous AZA chez des transplantées rénales ou dans des maladies auto-immunes et quelques séries chez des malades atteintes de MICI, sans effet sur le taux de malformation ni incident particulier [119-121].

Le risque de voir la maladie se réactiver et perturber le développement de la grossesse doit aussi être pris en compte. Chez les malades pour lesquelles l'indication est indiscutable, il est donc possible de maintenir l'AZA, après avoir clairement expliqué l'enjeu à la malade.

Cette absence d'augmentation nette du risque de malformation ou de grossesse compliquée a été récemment confirmée dans la cohorte CESAME et dans une méta-analyse qui ne montrait qu'un léger accroissement du risque de prématurité légère [122]. En cas de grossesse imprévue chez une malade recevant l'AZA, il n'est pas justifié de conseiller son interruption.

Le risque lié à la prise d'AZA par le père au moment de conception a à un moment été évoqué suite à une étude suggérant une augmentation de malformations [123].

Si la FDA considère les TP comme des médicaments de catégorie D se basant sur des données sur l'animal, l'ECCO suggère que les TP sont sans risque et peuvent être prescrits chez la femme enceinte [124].

VI. Relation entre métabolisme et effets secondaires des TP:

A. Impact des différentes activités TPMT :

1. Activité TPMT basse :

Si un traitement par TP est débuté chez un patient présentant une activité de la TPMT basse ou intermédiaire, le métabolisme du médicament va être dévié vers une production accrue de composés actifs, responsable non seulement de l'effet thérapeutique du médicament mais aussi de sa myélotoxicité.

Dans une étude incluant 262 patients souffrant de MICI, un génotype déficient pour la TPMT était prédictif de la survenue d'une leucopénie avec un Odds ratio de 6.32 comparativement au génotype TPMT homozygote normal [125].

Une méta-analyse faite par Higgs regroupant 67 études rétrospectives, s'est intéressée au risque de développer une myelosuppression en fonction du statut TPMT déficient (LM) ou intermédiaire (IM) : 86% des patients LM ont développé une myélotoxicité, l'augmentation du risque relatif était de 4,19 (IC : 95% 3.2-5.48) pour les IM comparativement aux TPMT « Wild type » (HM) [126].

Il est dès lors généralement admis qu'une adaptation de la dose de TP est nécessaire en cas de déficience en TPMT.

Pour un patient présentant une activité intermédiaire, une réduction de 33 à 50% de la dose usuelle est recommandée, soit 1.25mg/kg pour l'AZA et 0.5 à 0.75 mg/kg pour la 6-MP. Cette stratégie a été appliquée dans une étude prospective , où une dose adaptée a permis d'éviter tout événement de leucopénie [127].

En cas de déficience complète de la TPMT (LM), il est habituellement recommandé d'éviter l'utilisation des TP, ou si leur utilisation est indispensable, de diminuer la dose administrée à 10% de la dose usuelle et d'assurer un suivi très précautionneux notamment par de très fréquents contrôles sanguins [128].

En 2000, Colombel et coll. ont publié une série de 41 patients souffrant de MC traités par AZA qui ont présenté une leuco et /ou thrombocytopenie, ils ont étudié la présence des mutations TPMT en ciblant les 9 variants alléliques connus à l'époque. Dans cette étude une déficience de la TPMT partielle ou complète, ne permettait d'expliquer que 27% des événements myélotoxiques observés [129]. En 2001, une autre équipe a démontré que certains patients présentaient une activité TPMT basse alors que l'analyse de leur génotypage TPMT ne retrouvait aucune des mutations connues [130].

En effet ceci suggère qu'il existerait d'autres mutations TPMT non encore découvertes, et que d'autres facteurs peuvent intervenir dans la survenue d'une myélotoxicité et que par ailleurs un statut TPMT normal ne doit pas dispenser d'un contrôle biologique rapproché.

Enfin, il apparaît qu'il n'existerait pas une relation claire entre une activité TPMT basse et les effets indésirables autres que la myélotoxicité [131].

2. Activité TPMT haute :

A l'opposé, à peu près 15% des patients peuvent présenter une activité TPMT plus élevée que la normale [132] et vont dès lors dévier leur métabolisme vers la production de composés inactifs comme les 6-MMP. Il y aura une plus faible production des composés actifs comme les 6-TGN et ces patients vont présenter un risque accru de résistance au traitement. De plus, ils vont produire davantage de dérivés méthylés (6-MMP(R)) potentiellement responsables de toxicité hépatique [133].

3. Genotypage/phénotypage :

Il existe une corrélation, variant de 76 à 99% entre le phénotypage ou mesure de l'activité de la TPMT et son génotypage [134].

L'intérêt du génotypage est qu'il est constant alors que l'activité de la TPMT peut être variable dans le temps et peut être influencée par la prise de médicaments [135, 136], ou par une éventuelle transfusion [137].

B. Relation entre métabolites, efficacité et effets indésirables des TP :

Comme nous l'avions vu précédemment, la MP est dégradée en intracellulaire par la TPMT en 6-méthylmercaptopurine (6-MMP), métabolite inactif ou transformée par la XO en acide 6-thiourique (6-TUA), soit elle emprunte la voie qui mène aux dérivés 6-TGN ou celle qui mène aux 6-méthylmercaptopurineribonucléotides (6-MMPR) (Figure 17).

Le 6-TGN, métabolite le plus fréquemment dosé, est rapidement incorporé dans les cellules notamment les leucocytes et leurs précurseurs médullaires.

Les érythrocytes en sont un réservoir, du fait de l'absence de synthèse in situ d'acides nucléiques : le 6-TGN s'y accumule lentement pour atteindre un équilibre une à quatre semaines après le début du traitement, par conséquent le dosage du 6-TGN se fait dans les érythrocytes par chromatographie liquide haute performance (CLHP).

Il aurait été prouvé un lien entre concentration en 6-TGN et rémission clinique [138]. Selon Dubinsky et al.[139], une concentration en 6-TGN supérieure à $235 \text{ pmol}/8 \times 10^8$ érythrocytes serait corrélée à une réponse thérapeutique optimale.

A l'inverse les travaux de Lowry [140] et de Belaiche [141] portant respectivement sur 170 et 28 patients, n'ont pas retrouvé de corrélation entre 6-TGN et activité de la maladie.

Néanmoins, des majorations de dose de TP guidées par la mesure des métabolites augmentent significativement la probabilité d'atteindre une rémission clinique notamment définie par l'arrêt des corticoïdes. Roblin a inclus prospectivement 170 patients corticodépendants recevant ou non l'AZA [36], une augmentation de la dose d'AZA guidée par le monitoring des métabolites a été réalisé pendant 12 mois et a permis d'obtenir la rémission clinique sans corticoïdes chez 59% des patients, parmi les patients qui présentaient un taux de 6-TGN $>$ à $250 \text{ pmol}/8 \times 10^8$ érythrocytes, 69% ont atteint une rémission clinique alors qu'aucun patient avec un taux de 6-TGN $<$ à $250 \text{ pmol}/8 \times 10^8$ érythrocytes ne l'ont atteinte. Un seuil de $400 \text{ pmol}/8 \times 10^8$ érythrocytes de 6-TGN a été également défini comme éventuel facteur prédictif de résistance à l'AZA au cours des MICI sans rémission clinique : dès lors une augmentation des doses sera sans effets et dangereux.

Une concentration de 6-TGN $>$ à $450 \text{ pmol}/8 \times 10^8$ érythrocytes est associée à un risque accru de myélotoxicité, qui apparaîtra inéluctablement chez les patients avec une activité TPMT basse sous doses standards de TP. Pourtant, certains patients, présentant pendant longtemps des concentrations très élevées

de 6-TGN ne développeront pas de myélotoxicité et à l'inverse des patients développeront une toxicité hématologique avec des concentrations $< 450 \text{ pmol}/8 \times 10^8$ érythrocytes [142].

Les laboratoires définissent l'intervalle thérapeutique entre 235 et à 450 $\text{pmol}/8 \times 10^8$ érythrocytes.

Il existerait une relation inverse entre activité de la TPMT et la concentration en 6-TGN : cette dernière était 2,5 fois supérieure chez les patients IM et 30 fois plus élevées chez les patients LM [143].

La 6-MMP et 6-MMPR n'interviennent pas dans l'efficacité, mais plutôt dans la toxicité, en effet Dubinsky et al. ont rapporté que des taux de 6-MMP(R) $> 7500 \text{ pmol}/8 \times 10^8$ érythrocytes étaient associés à la survenue d'une augmentation des transaminases [133]. Dans une cohorte de patients n'ayant pas répondu initialement aux TP, 12 des 51 patients ont développé une augmentation des transaminases, des taux élevés de 6-MMP(R) étaient observés chez ces derniers. Mais comme les 6-TGN et la myélotoxicité, la relation entre un taux élevé de 6-MMP(R) et une élévation des transaminases n'est pas absolue.

C. Interactions médicamenteuses :

1. Allopurinol :

L'allopurinol (Zyloric©) bloque la XO (figure 24), et si ce traitement est prescrit simultanément à l'AZA, le métabolisme de la TP est dévié vers une production accrue de métabolites actifs mais également toxiques.

Cette interaction a été démontrée dans plusieurs études où la myélotoxicité est survenue dans les semaines qui suivent l'adjonction de l'Allopurinol [144-146] d'où la nécessité de rappeler les risques liés à cette association médicamenteuse aux professionnels de santé et aux patients.

Mais si cette association médicamenteuse est nécessaire, une réduction de la dose des TP est recommandée à 25-33% de la dose usuelle [145].

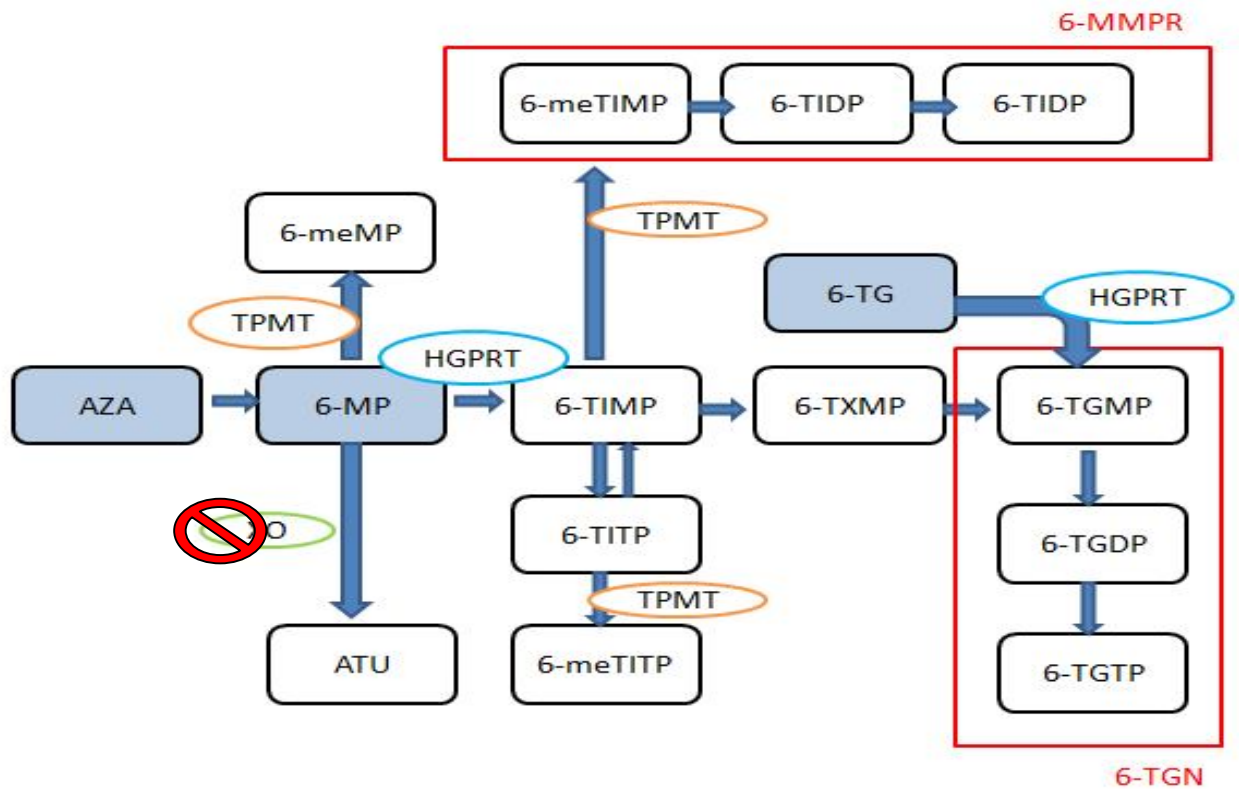


Figure 24 : Schéma simplifié du métabolisme des TP montrant l'action de l'Allopurinol [31] .

Certains auteurs, par contre, tirent un avantage de cette interaction médicamenteuse car elle permettrait d'éviter certaines résistances à la TP ou les effets secondaires type hépatotoxiques.

Selon Ansari, Elion avait conçu l'Allopurinol pour l'utiliser en co-traitement avec la MP et notamment pour accroître sa biodisponibilité en inhibant la XO intestinale. Les premiers essais de cette co-thérapie ont démontré une toxicité accrue et finalement l'allopurinol a trouvé son utilisation dans le traitement de la goutte [147, 148].

Cette association était de nouveau utilisée en transplantation rénale en 1993 [149], des patients sous triple association (ciclosporine, corticoïdes et AZA) ont été traités par de petites doses d'allopurinol (25mg 1 jour sur 2) dans le but de diminuer le rejet. 12 patients traités par allopurinol ont été comparés à 15 patients sans allopurinol. Un seul épisode de rejet a été observé dans le groupe allopurinol contre 11 dans le groupe contrôle. Les doses d'AZA ont dû être diminuées dans le groupe allopurinol.

Différentes études ont été menées dans la population MICI et se sont intéressées à l'efficacité et la sécurité d'une combinaison d'allopurinol à une petite dose de TP.

La première étude a rapporté les résultats biochimiques de cette combinaison thérapeutique :

15 patients MICI ne répondant pas aux TP et produisant préférentiellement des 6-MMP(R) ont été sélectionnés dans deux centres de référence [150] : une dose de 100mg d'allopurinol a été débutée alors que la dose de TP était réduite à 25-50% de la dose initiale, cette diminution de dose des deux classes était justifiée par le fait que la plupart des cas de myélosuppression reportés dans la littérature survenait lorsque les deux traitements étaient pris aux doses habituelles. Après avoir débuté l'allopurinol, les taux moyens de 6-TGN ont augmenté de 186 à 385 pmol/8×10⁸ érythrocytes alors que les taux de 6-MMP(R) ont diminué de 10380 à 1732 pmol/8×10⁸ érythrocytes. Cette modification des métabolites était attendue pour les 6-TGN mais pas vraiment pour les 6-MMP(R), on s'attendrait en effet du fait de l'inhibition de la XO d'un accroissement à la fois des 6-TGN mais aussi des 6-MMP(R).

Néanmoins, cette modification impressionnante du métabolisme des TP (chez des patients considérés comme résistants) en faveur d'un profil idéal (6-TGN haut et 6-MMP(R) bas) a considérablement accru l'intérêt pour cette association considérée cette fois ci comme potentiellement bénéfique.

La réduction des 6-MMP(R) a offert l'opportunité de pouvoir traiter par cette co-thérapie des patients ayant présenté une hépatotoxicité liées à une accumulation des 6-MMP(R).

En complément, une étude récente par Ansari et coll. a confirmé le bénéfice d'une association d'une faible dose de MP/AZA et d'allopurinol chez des patients présentant des effets secondaires aux TP. Dans cette étude 14/16 patients présentant une hépatotoxicité et 18/25 présentant des myalgies, nausées ou symptômes de fatigue ont atteint une rémission clinique suite à l'administration de cette co-thérapie [148].

Logiquement, l'inhibition de la XO par l'allopurinol devrait aboutir à une augmentation à la fois des taux de 6-TGN et 6-MMP(R) mais contrairement aux attentes, le taux de 6-TGN augmentait tandis que celui des 6-MMP(R) diminuait, plusieurs hypothèses ont été soulevées :

- La voie de la TPMT pourrait être moins compétitive lorsqu'une faible dose de TP est administrée.
- L'Allopurinol inhiberait un cofacteur du phosphoribosylpyrophosphate (PRPP) qui est un substrat nécessaire dans la synthèse des 6-MMP(R).
- L'Allopurinol altère le transport des 6-MMP(R) plutôt que leur production de façon compétitive.
- La thioxantine issue du métabolisme des TP vers l'acide urique est accumulée suite à la présence de l'allopurinol, elle exercerait un effet inhibiteur sur la TPMT.

Quelque soit le mécanisme, cette association ne doit être considérée que dans des cas bien sélectionnés, et si celle-ci est indiquée, un suivi strict de l'hémogramme et des métabolites des TP est nécessaire vu le risque accru de leucopénie [151].

Les critères nécessaires pour envisager une co-thérapie Allopurinol-TP chez un patient donné sont [152] :

- Etre corticodépendant malgré une dose et durée adéquates du traitement par TP.
- Présenter un taux de 6-TGN bas (<235 pmol/8×10⁸ érythrocytes) et un taux de 6-MMP (R) élevé (>5700 pmol/8×10⁸ érythrocytes) et donc être pharmacologiquement résistant aux TP, avec ou sans la survenue d'une hépatotoxicité.

Un monitoring des métabolites doit donc être réalisé et répété 4 semaines après le début de la co-thérapie pour s'assurer que les taux thérapeutiques ont été obtenus.

- Présenter un taux de leucocytes suffisamment élevé (>4500/mm³) pour tolérer la diminution des globules blancs inévitable lors de l'association Allopurinol-TP.

2. Aminosalicylés :

Sous le terme d'aminosalicylés ou dérivés 5-ASA, on regroupe la sulphasalazine (Salazopyrine®) et la mésalazine (Pentasa®). Ces deux médicaments sont très fréquemment prescrits dans les MICI. Ils constituent le traitement de première ligne et peuvent être maintenus chez des patients dont la MICI est réfractaire et nécessite l'initiation de TP.

Or une interaction médicamenteuse entre les 5-ASA et l'AZA/MP a été décrite. En effet, Szumlanski et coll. ont démontré qu'il existerait une inhibition *in vitro* de la TPMT par la sulphasalazine et ses dérivés 5-aminosalicylés [153]. La conséquence clinique potentielle est un plus haut risque de myélotoxicité lorsque l'on utilise un traitement combinant AZA/MP et dérivés 5-ASA.

Cette complication était observée en pratique clinique : dans l'étude de Gilissen et coll. [154], 27 patients inclus présentaient une MICI en phase quiescente et étaient traités par MP et 5-ASA, différents paramètres cliniques et biologiques (dont l'activité TPMT, les 6-TGN et les 6-MMP(R)) ont été mesurés initialement sous bithérapie (5-ASA et AZA), 4 semaines après l'arrêt des 5-ASA et ensuite 4 semaines après la reprise des 5-ASA. L'activité TPMT n'a pas été modifiée au cours des différentes phases de l'étude, les taux de 6-TGN ont diminué significativement de 20% ($p < 0.01$) après arrêt des 5-ASA pour réaugmenter ensuite lors de leur réintroduction, les 6-MMP et 6-MMPR ont augmenté après l'arrêt du 5-ASA pour diminuer ensuite lors de leur réintroduction, mais cette dernière variation n'était pas très significative.

Stocco et coll. ont rapporté le cas d'un enfant qui souffrait d'une RCH corticodépendante finalement sevré des corticoïdes par l'ajout de l'AZA (2mg/kg/jr) à son traitement par mésalazine (20mg/kg), ce jeune patient a présenté une poussée de sa maladie dans les semaines qui ont suivi l'arrêt des 5-ASA alors que la dose d'AZA demeurait inchangée, une analyse des métabolites a révélé que la concentration de ceux-ci avait chuté sous le seuil thérapeutique après l'arrêt de la mésalazine provoquant ainsi une rechute.[155]

Dans une autre étude prospective incluant 26 patients sous dose stable de TP[156], les métabolites ont été mesurés après que 2g/j puis 4g/j d'aminosalicylés aient été ajoutés, pendant une période de 4 semaines à chaque fois, avant d'être stoppés, les résultats étaient comme suit :

Tableau XII : Evolution du taux de 6-TGN au cours de l'étude de De Boer [156]

Traitement	Taux des 6-TGN (pmol/8×10 ⁸ érythrocytes)
TP seul	243
2 g d'aminosalicylés	326
4g d'aminosalicylés	396
Arrêt aminosalicylés	286

Hande et al. [157], sur une étude rétrospective menée sur 126 enfants et adultes souffrant de MICI traités par TP à doses stables a montré que les patients qui prenaient des aminosalicylés présentaient des taux de 6-TGN plus élevés de 48 pmol/8×10⁸ érythrocytes que les patients ne prenant que de l'AZA.

Toutes ces études tendent à démontrer qu'il existe bel et bien un effet des aminosalicylés sur le métabolisme des TP qui amène à une augmentation des métabolites des 6-TGN, mais il existerait un mécanisme autre que l'inhibition de la TPMT qui serait responsable de l'élévation des 6-TGN vue la modification non significative des 6-MMP et 6-MMPR.

Les aminosalicylés peuvent ainsi constituer un outil de manipulation du métabolisme des TP, et leur ajout pourrait s'avérer bénéfique notamment chez les patients sous TP n'atteignant pas une rémission clinique sans corticoïdes. Cependant étant donné que les taux de 6-MMP(R) ne se modifient pas après adjonction d'aminosalicylés, il est peu probable que ces derniers puissent jouer un rôle chez les malades pharmacologiquement résistants aux TP qui surproduisent les 6-MMP(R).

Leur impact dans la survenue d'effets secondaires de type leucopénie est également démontré et doit être pris en compte, notamment lors de l'adjonction de 5-ASA à un traitement d'entretien par TP.

Dans notre série, cette association a été indiquée chez 18 de nos patients dont 5 ont expérimenté un incident hématologique à type de leucopénie.

3. Infliximab :

Une augmentation des taux de 6-TGN a été observée 1 à 3 semaines après le début d'un traitement par Infliximab (période au cours de laquelle le taux circulant d'IFX est le plus optimal), suggérant une interaction entre ces deux traitements sans que le mécanisme ne soit clairement élucidé [158].

Parallèlement à cette augmentation des 6-TGN, une diminution significative ($p : 0,005$) des leucocytes et du VGM (marqueur d'une imprégnation du traitement par TP) a été observée. Ces modifications étaient transitoires et finissaient par se normaliser dans les 3 mois après la perfusion.

Toujours dans l'étude de Roblin [158], trois patients ont été traités par Thioguanine, qui est métabolisé directement en 6-TGN (figure 17) sans l'intervention de la TPMT, cette fois-ci aucune variation des taux de 6-TGN n'a été notée suggérant que l'action de l'IFX se trouve en amont de la production des 6-TGN.

Roblin a aussi démontré une relation étroite et très significative ($p < 0,01$) entre l'augmentation des 6-TGN et la réponse au traitement par IFX.

Sachant que l'intérêt d'associer une TP à un anti-TNF a été relancé ces dernières années, notamment par les résultats de l'étude SONIC, il est souhaitable qu'un contrôle de l'hémogramme dans les semaines suivant l'introduction d'un anti-TNF (par exemple avant la seconde perfusion d'IFX) soit réalisé afin de dépister une éventuelle leucopénie.

4. Methotrexate :

Le méthotrexate (MTX) est un agent de la classe des anti-métabolites, utilisé dans le traitement de certains cancers et dans les maladies auto immunes, il a prouvé son efficacité dans la MC [159]. Il inhibe la dihydrofolate réductase (DHFR), une enzyme capitale dans le métabolisme de l'acide folique. L'adjonction de médicaments anti-folates comme le MTX (ou aussi le triméthoprime : le Bactrim®) à un traitement par TP va modifier l'activité de la

TPMT, en effet il y aura moins de production de S-adenosyl méthionine (SAM), agent stabilisateur de la TPMT qui verra donc son activité réduite. Dès lors, pour une même dose de TP, il y aura production plus importante de 6-TGN.

L'association de MTX et TP n'est pas habituelle dans le traitement des MICI et l'existence de cette interaction ne contribue pas certainement à encourager cette co-prescription.

5. Anti inflammatoires non stéroïdiens :

Une interaction entre la TPMT et les dérivés benzoïques a été décrite in vitro par Woodson en 1983 [160], l'acide acétylsalicylique et son dérivé l'acide salicylique se sont révélés capables d'inhiber l'activité de la TPMT.

Une étude in vitro a étudié l'impact d'une douzaine d'AINS sur l'activité TPMT [161] et a démontré qu'ils n'ont pas tous le même pouvoir inhibiteur : le naproxène, l'acide méfénamique et l'acide tofénamique se sont révélés être les inhibiteurs les plus puissants, l'ibuprofène et le kétoprofène n'inhibent que faiblement la TPMT et aucune interaction sérieuse avec les TP ne devrait être observée.

A ce jour, aucun cas clinique d'effet secondaire des TP induit par les AINS n'a été publié. Par ailleurs les AINS sont généralement déconseillés en cas de MICI car ils pourraient favoriser une poussée de la maladie, mais cette affirmation n'est pas unanimement acceptée [162, 163].

6. Diurétiques :

Les différents diurétiques semblent avoir une activité inhibitrice sur la TPMT, une action cette fois ci qui est modulée par la durée de la co-administration : en effet au départ l'activité TPMT semble diminuer et par la suite une prise chronique des deux traitements augmente son activité [164-166].

7. Warfarine :

Au moins 7 cas cliniques d'interaction entre TP et warfarine (Marevan®) ont été rapportés [167]. D'une part, une diminution de l'effet anticoagulant de la warfarine lors de l'ajout d'une TP nécessitant un ajustement de la dose de l'anticoagulant qui doit alors être augmentée jusqu'à 3 à 4 fois par rapport à la dose initiale (234, 235). Inversement, le retrait de la TP, sans réduction simultanée de la warfarine entraîne des complications hémorragiques [168-170]. Cette interaction n'est pas retrouvée pour l'acénocoumarol (Sintrom®) ou la phencoproumone (Marcoumar®). Le mécanisme expliquant cette interaction n'est pas connu.

D. Recommandations pratiques des analyses du métabolisme des TP :

1. Analyses enzymatiques :

Une analyse génotypique ou phénotypique de la TPMT avant le traitement ne prédit pas tous les effets secondaires que pourrait rencontrer un patient donné.

Les experts sont toujours divisés sur la nécessité de réaliser une analyse de la TPMT avant de démarrer un traitement par TP : cette analyse est recommandée par la FDA, qui a demandé une mise à jour des notices des TP en 2003 visant à informer de l'existence des tests de détermination de la TPMT et leur implication [171], alors qu'elle ne l'est pas dans les lignes de conduite de l'ECCO concernant le traitement des MICI [172].

Cependant cette analyse permet de déterminer un groupe à haut risque qui pourrait bénéficier d'une adaptation de la dose.

Les opposants au test mettent notamment en avant, le coût de l'analyse qui ne dispense pas de poursuivre des contrôles sanguins. Le test est cependant recommandé par l'ECCO en cas de survenue d'un accident hématologique.

Bien entendu, la disponibilité du test intervient également dans ce choix comme c'est le cas dans notre contexte.

Cara [173] a proposé une adaptation des doses en se basant sur l'activité TPMT, les patients ont été divisés en sous groupes selon l'activité enzymatique et une proposition de dose a été faite.

Tableau XIII : Adaptation des doses de TP selon l'activité TPMT selon Cara [173].

Activité TPMT	Dose d'AZA recommandée	Métabolite actif prédominant	Mécanisme d'action	Taux de 6-TGN	Myélotoxicité potentielle
Très élevée (>26.1U/ml)	3 mg/kg/jr	6-MMP(R)	Antimétabolique	Bas	Retardée
Elevée (>18.1-26 U/ml)	2.5 mg/kg/jr	6-MMP(R)	Antimétabolique	Bas	Retardée
Intermédiaire (13.8-18 U/ml)	1.25-1.5 mg/kg/jr				
Basse (5.1-13.7 U/ml)	0.5 mg/kg/jr	6-TGN	Apoptose	Elevé	Précoce
Très basse (<5 U/ml)	0.125 mg/kg/jr	6-TGN	Apoptose	Elevé	Précoce

Le dépistage d'une activité TPMT élevée permet aussi de détecter les patients à haut risque de résistance pharmacologique aux TP et orienter ainsi vers d'autres options thérapeutiques.

De la même façon, un génotypage de la TPMT oriente également la dose de TP prescrite.

Tableau XIV: Adaptation des doses d'AZA en fonction du génotype TPMT [151].

Génotypage TPMT	Dose recommandée d'AZA
Homozygote normal ou « wild type » (HM)	2.5mg/kg/jr
Hétérozygote (IM)	1.25mg/kg/jr
Homozygote déficient (LM)	Ne pas prescrire ou 10% de la dose usuelle

La détermination des autres enzymes du métabolisme relève d'essais cliniques et ne peut être recommandée actuellement en pratique clinique.

Il faut noter que les résultats de plusieurs modèles pharmaco-économiques sont en faveur du pré-test de la TPMT avant d'initier le traitement par TP, les coûts liés à la survenue d'une leucopénie et d'infections associées ont été pris en compte. La stratégie de détermination systématique de la TPMT avait un rapport coût-efficacité bénéfique [174-178]. Deux essais contrôlés randomisés TOPIC et TARGET sont en cours, ils comparent les deux attitudes avec et sans pré-test, en terme d'effets secondaires, efficacité clinique, qualité de vie et coûts, leurs résultats permettront peut être de clarifier le débat.

2. Analyse des métabolites :

Le monitoring des métabolites n'est pas systématique chez tous les patients MICI recevant les TP, mais il est utile chez les patients qui ne répondent pas au traitement aux posologies usuelles, une détermination des concentrations des 6-TGN et 6-MMP(R) pourrait guider le praticien afin de déterminer la cause de non réponse.

Certains auteurs suggèrent de calculer le rapport entre les 6-MMP(R) et 6-TGN, plutôt que d'exprimer leurs valeurs isolées. Un rapport 6-MMP(R)/6-TGN $<$ à 11 serait ainsi prédictif d'une réponse au traitement [133] tandis qu'un rapport de 6-MMP/6-TGN $>$ à 30 serait prédictif d'une résistance aux TP [179].

Sparrow et al. [180] ont proposé quatre groupes de patients :

Tableau XV: Interprétation des dosages des métabolites et conduite à tenir selon Sparrow [180].

Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
6-TGN et 6-MMP(R) Absent/faible	6-TGN bas et 6-MMP(R) bas	6-TGN bas et 6-MMP(R) élevé	6-TGN élevé et 6-MMP(R) élevé
↔	↔	↔	↔
Non adhérence	Sous dosage	Resistance à la TP	Réfractaire à la TP
↓	↓	↓	↓
EDUCATION	AUGMENTER LA DOSE	AJOUT ALLOPURINOL ?	CHANGER POUR AUTRE MOLECULE

Tableau XVI : Recommandations pour l'usage de la pharmacogénétique et des dosages des métabolites chez les patients MICI sous TP [131].

Test	Rôle
L'activité TPMT	Recommandée avant l'instauration d'un traitement par TP et aide à prédire la dose
Le génotype TPMT	Confirme l'activité de l'enzyme chez les patients avec une activité TPMT basse ou intermédiaire ou A la place de l'activité TPMT
Concentrations 6-TGN	Détermine la cause de non réponse au traitement
Concentrations 6-MMP(R)	En combinaison avec la concentration des 6-TGN pour déterminer la cause de non réponse au traitement.



Conclusion

La difficulté d'accès aux biothérapies dans notre contexte a fait que la prescription des TP a tendance à s'élargir à plus d'indications et de plus en plus tôt.

Dans notre série, les indications des TP étaient dominées par le recours aux corticoïdes dès la première poussée dans la MC, et par la corticodépendance dans la RCH.

L'incidence des effets secondaires dans notre population était nettement plus élevée que celle rencontrée dans la littérature.

Les incidents hématologiques, hépatiques et infectieux sont les plus fréquemment rencontrés. La conduite à tenir varie en fonction du type d'effets secondaires et l'évolution est le plus souvent favorable après l'arrêt du traitement ou la réduction de la posologie.

La survenue de ces incidents ne semble pas être affectée par le type de la molécule.

Les publications les plus récentes s'intéressent actuellement à l'apport de l'analyse enzymatique et de l'analyse des métabolites dans le suivi des malades sous TP, et leur contribution dans la prévention de survenue d'effets indésirables.

Dans l'attente de l'arrivée de ces examens dans notre pratique quotidienne, il convient de démarrer le traitement progressivement, de réaliser un contrôle clinique et biologique bien codifié, et de porter un intérêt particulier aux interactions médicamenteuses notamment avec les aminosalicylés.



Résumés

RESUME

Thèse : Effets indésirables des thiopurines chez les malades atteints de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) : Expérience du Service de Médecine B.

Auteur : RAIS Soukaina

Mots clés : Azathioprine – 6-Mercaptopurine – Crohn – RCH- Effets secondaires.

Introduction : Les thiopurines (TP) ont une efficacité variable qui s'expliquerait par une proportion non négligeable d'arrêt du traitement suite à la survenue d'effets secondaires. Le but de notre travail est d'étudier l'incidence et les caractéristiques des différents effets secondaires survenus chez les patients ayant une MICI sous TP, avec une mise au point sur les nouvelles stratégies d'optimisation thérapeutique basées sur l'étude de leur métabolisme.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive portant sur une cohorte monocentrique de 570 patients atteints de MICI, recensés sur une période allant de Janvier 2004 à Janvier 2014 au service d'Hépto-Gastro-Entérologie « Médecine B » du CHU Ibn Sina, Rabat.

Résultats : Durant la période entre janvier 2005 et janvier 2014, 115 patients étaient ou sont toujours sous TP, ce qui représente 20,1% de l'ensemble des patients MICI. Nous avons observés 49 effets secondaires chez 40/115 patients soit une incidence de 34,8%, survenus au-delà de six mois de traitement dans 46,9%. Les effets indésirables hématologiques, hépatiques et infectieux étaient les plus fréquents. La survenue de l'effet indésirable a abouti à l'arrêt du traitement dans 50% de cas.

Conclusion : Les publications les plus récentes s'intéressent à l'apport de l'étude de certains enzymes et métabolites dans la prévention de la survenue d'effets indésirables et dans l'optimisation de la réponse clinique. Dans notre pratique clinique, il convient de démarrer le traitement progressivement, de réaliser un contrôle clinique et biologique bien codifié, et de porter un intérêt particulier aux interactions médicamenteuses.

ABSTRACT

Thesis: Adverse effects of thiopurines in patients with inflammatory bowel disease (IBD): experience of medicine department B.

Author: RAIS Soukaina

Key words: Azathioprine – 6-Mercaptopurine – Crohn – UC- Adverse effects.

Introduction: the use of thiopurines drugs is limited by serious adverse effects that can lead to cessation of therapy. The aim of our study is to identify the incidence and characteristics of the various side effects that occurred in patients with IBD taking a TP, with a focus on new therapeutic optimization strategies based on the study of these drugs metabolism.

Material and methods: this is a retrospective and descriptive study of a single-center cohort of 570 patients with IBD over the period from January 2004 to January 2014 in the department of gastro-enterology and hepatology “Medecine B” at the university hospital centre Ibn Sina of Rabat.

Results: 115 patients were identified as having taken, or continuing to take a TP drug for treatment of IBD between January 2004 and January 2014, which represents 20,1% of the total. We observed 49 adverse events in 40/115 patients (34,83%), 46,9% of these events occurred after 6 months of treatment: hematologic toxicity, liver toxicity and infection were the most common adverse events.. Overall, cessation of the drug was required in 50% of cases.

Conclusion: The most recent publications are now interested in testing some enzymes and metabolites that can help minimize adverse events and maximize clinical response. In our clinical practice, we should start treatment with TP drug gradually, with a well codified clinical and biological control, and pay special attention to drug interactions.

ملخص

العنوان: الآثار الجانبية لكابتات المناعة من زمرة الثيوبورين عند المرضى المصابين بمرض التهاب الأمعاء المزمن: تجربة مصلحة "الطب ب".

من طرف: الرايس سكيبة

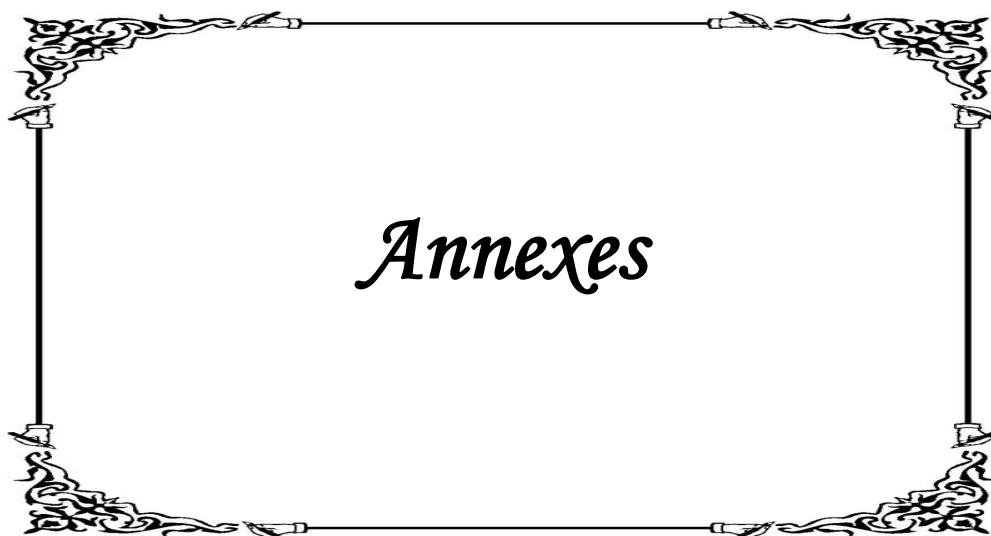
الكلمات الأساسية: الأزاثيوبورين- المركابتوبورين- كرون - إتهاب القولون القرصي - الآثار الجانبية.

المقدمة: استخدام دواء الثيوبورين محدود بسبب الآثار السلبية الخطيرة التي يمكن أن تؤدي إلى وقف العلاج. الهدف من دراستنا هو تحديد معدل الحدوث و مختلف خصائص الآثار الجانبية عند مرضى مصابين بأمراض التهاب الأمعاء المزمنة المعالجين بالثيوبورين مع التركيز على الإستراتيجيات الجديدة لتعزيز كل من المأمونية و النجاعة، القائمة على معرفة أكثر لعلم الحرائك الدوائية.

الوسائل: كانت هذه دراسة إستيعادية وصفية تهتم 570 مرضى مصابين بأمراض التهاب الأمعاء المزمنة و ذلك في الفترة ما بين يناير 2004 و يناير 2014 المسجلة في قسم أمراض المعدة-الأمعاء والكبد "الطب ب" في المركز الإستشفائي الجامعي إبن سينا بالرباط.

النتائج: في المدة ما بين يناير 2004 و يناير 2014، 115 مريض كانوا قد استعملوا أو مازالوا يستعملون دواء الثيوبورين في إطار أمراض التهاب الأمعاء المزمنة أي ما يمثل 20,1% من مجموع المرضى. لاحظنا حدوث آثار جانبية للدواء عند 40 مريضا من أصل 115 أي 34,38%، 46,9% منها ظهرت بعد 6 أشهر من العلاج. حالات كبت نقي العظم، واضطراب وظائف الكبد، و حالات خمج، كانت أكثر الحالات الجانبية الملاحظة. عموما، أدى ظهور الأعراض الجانبية إلى وقف الدواء عند 50% من المرضى..

الإستنتاج: المنشورات الأخيرة تهتم بدراسة الحرائك الدوائية التي من شأنها تحسين النجاعة و المأمونية عن طريق اختبار انزيمات و مستقلبات الثيوبورين. في ممارساتنا اليومية، يستوجب بدء الدواء بجرعات تدريجية مع إجراء فحص سريري و بيولوجي بشكل منتظم وخاصة مراعاة التفاعلات الدوائية.



I. Annexe 1 : Classification de Montréal 2006 :

MC	RCH
<u>Age (ans) au moment du diagnostic : (A)</u>	
<ul style="list-style-type: none"> - A1 : <16 ans - A2 : 17 et 40 ans - A3 : > ou égal à 40 ans 	
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Topographie (L)</u> - L1 : iléale - L2 : colique - L3 : iléocolique - L4 : tractus gastro-intestinal supérieur <p>L4 peut être ajouté à L1-L3 et n'est pas exclusif</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Etendue (E)</u> E1 : limitée au rectum E2 : en dessous de l'angle colique gauche E3 : dépassant l'angle colique gauche
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Phénotype (B et p)</u> - B1 : non sténosant, non pénétrant - B2 : sténosant - B3 : pénétrant - p : atteinte ano-périnéale <p>« p » peut être ajouté à B1-B3 quand une atteinte périnéale est présente</p>	

II. Annexe 2 : Score de Harvey Bradshaw :

Fréquence des selles	<input type="checkbox"/> 0 : Normale <input type="checkbox"/> 1 : 1 à 2 selles en plus du nombre habituel <input type="checkbox"/> 2 : 3 à 4 selles en plus du nombre habituel <input type="checkbox"/> 3 : >5 selles en plus du nombre habituel	_
Présence de sang dans les selles	<input type="checkbox"/> 0 : Absent <input type="checkbox"/> 1 : < 50% des émissions <input type="checkbox"/> 2 : > 50% des émissions	_
Appréciation globale de la gravité	<input type="checkbox"/> 0 : Quiescente <input type="checkbox"/> 1 : Activité légère <input type="checkbox"/> 2 : Activité modérée <input type="checkbox"/> 3 : Maladie sévère	_
Evaluation de la sévérité des lésions endoscopiques (lors d'une rectosigmoïdoscopie)	<input type="checkbox"/> 0 : Normal ou maladie inactive <input type="checkbox"/> 1 : Anomalies légères (érythème, diminution de la trame vasculaire, légère fragilité) <input type="checkbox"/> 2 : Anomalies modérées (érythème franc, disparition de la trame vasculaire, fragilité, érosions) <input type="checkbox"/> 3 : Anomalies sévères (saignement spontané, ulcérations)	_
	Total Score	_

Score <2 : maladie inactive

Score compris entre 3 et 5:activité faible

Score entre 6 et 10 :activité modérée

Score >11 : activité sévère

III. Annexe 3 : Mayo score :

Bien être général	<input type="checkbox"/> 0 bon <input type="checkbox"/> 1 moyen <input type="checkbox"/> 2 médiocre <input type="checkbox"/> 3 intense <input type="checkbox"/> 4 (très mauvais)	<input type="text"/>
Douleur abdominale	<input type="checkbox"/> 0 aucune <input type="checkbox"/> 1 légère <input type="checkbox"/> 2 moyenne <input type="checkbox"/> 3 sévère	<input type="text"/>
Selles liquides (nombre par jour)		<input type="text"/>
Masse abdominale	<input type="checkbox"/> 0 aucune <input type="checkbox"/> 1 douteuse <input type="checkbox"/> 2 certaine <input type="checkbox"/> 3 certaine et douloureuse	<input type="text"/>
Signes extradigestifs, fistule, fissure anale (1 point par item présent)?		<input type="text"/>
Total Score		<input type="text"/>

Score < 4 : maladie inactive

Score compris entre 4 et 12 : maladie active

Score supérieur à 12 : maladie active très sévère

IV. Annexe 4 : Score de Rutgeerts

Absence de lésions	i,0
Ulcérations iléales aphtoides, peu nombreuses (≤ 5)	i,1
Ulcérations iléales aphtoides multiples (>5) au sein d'une muqueuse intercalaire normale OU Lésions plus sévères confinées à l'anastomose (<1 cm de long)	i,2
Ulcérations iléales aphtoides diffuses avec muqueuse intercalaire inflammatoire	i,3
Iléite diffuse associée à des - ulcérations larges - nodules - sténose	i,4
Score	└──┘

Score i,0 ou i,1 : pas de modification thérapeutique

Score $\geq i,2$: indication à un optimisation thérapeutique



Bibliographie

[1] Munkholm P, Langholz E, Davidsen M et al.

Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. Scand J Gastroenterol, 1995. **30**(7): p. 699-706.

[2] Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Williet N et al.

Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease. Gut, 2011. **60**(7): p. 930-6.

[3] Colombel JF, Sandborn WJ, Reinish W et al.

Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med, 2010. **362**(15): p. 1383-95.

[4] Fraser AG , Orchard TR, and Jewell DP

The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. Gut, 2002. **50**(4): p. 485-9.

[5] Bajaj JS, Saeian K, Varma RR et al.

Increased rates of early adverse reaction to azathioprine in patients with Crohn's disease compared to autoimmune hepatitis: a tertiary referral center experience. Am J Gastroenterol, 2005. **100**(5): p. 1121-5.

[6] Weersma RK, Peters FT, Oostenburg LE et al.

Increased incidence of azathioprine-induced pancreatitis in Crohn's disease compared with other diseases. Aliment Pharmacol Ther, 2004. **20**(8): p. 843-50.

[7] Sanderson, J.

Incidence of adverse reactions to azathioprine in patients with Crohn's disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2005. 2(11): p. 510-1.

[8] Derijks LJ, Gilissen LP, Hooymans PM et al.

Review article: thiopurines in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006. 24(5): p. 715-29.

[9] Lopez-Martin C, Chaparro M, Espinosa L et al.

Adverse events of thiopurine immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*, 2011. 34(6): p. 385-92.

[10] Chevaux JB, Peyrin-Biroulet L, Sparrow MP.

Optimizing thiopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2011. 17(6): p. 1428-35.

[11] Hitchings GH, Elion GB, Falco EA et al.

Studies on analogs of purines and pyrimidines. *Ann N Y Acad Sci*, 1950. 52(8): p. 1318-35.

[12] Clarke DA, Philips FS, Sternberg SS et al.

6-Mercaptopurine: effects in mouse sarcoma 180 and in normal animals. *Cancer Res*, 1953. 13(8): p. 593-604.

- [13] **Skipper HE, Thomson JR, Elion GB, Hitchings GH**
Observations on the anticancer activity of 6-mercaptopurine. *Cancer Res*, 1954. 14(4): p. 294-8.
- [14] **Burchenal JH, Murphy ML, Ellison RR et al.,**
Clinical evaluation of a new antimetabolite, 6-mercaptopurine, in the treatment of leukemia and allied diseases. *Blood*, 1953. 8(11): p. 965-99.
- [15] **Burchenal JH, Karnofsky DA, Murphy ML et al.,**
Clinical evaluation of 6-mercaptopurine in the treatment of leukemia. *Am J Med Sci*, 1954. 228(4): p. 371-7.
- [16] **Murray JE, Merrill JP, Harrison JH et al.**
Prolonged survival of human-kidney homografts by immunosuppressive drug therapy. *N Engl J Med*, 1963. 268: p. 1315-23.
- [17] **Sahasranaman S , Howard D. , and Roy S.**
Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines. *Eur J Clin Pharmacol*, 2008. 64(8): p. 753-67.
- [18] **Bean RH**
The treatment of chronic ulcerative colitis with 6-mercaptopurine. *Med J Aust*, 1962. 49(2): p. 592-3.
- [19] **Brooke BN, Hoffmann DC, Swarbrick ET**
Azathioprine for Crohn's disease. *Lancet*, 1969. 2(7621): p. 612-4.

[20] Schwab M, Klotz U.

Pharmacokinetic considerations in the treatment of inflammatory bowel disease. *Clin Pharmacokinet*, 2001. 40(10): p. 723-51.

[21] Kurowski V, Iven H.

Plasma concentrations and organ distribution of thiopurines after oral application of azathioprine in mice. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1991. 28(1): p. 7-14.

[22] Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ et al.

Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008. 28(10): p. 1209-13.

[23] Gardiner SJ, Geary RB, Roberts RL et al.

Exposure to thiopurine drugs through breast milk is low based on metabolite concentrations in mother-infant pairs. *Br J Clin Pharmacol*, 2006. 62(4): p. 453-6.

[24] Derijks LJ, Gilissen LP, Engels LG et al.

Pharmacokinetics of 6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease: implications for therapy. *Ther Drug Monit*, 2004. 26(3): p. 311-8.

[25] Hindorf U, Lindqvist M, Peterson C et al.

Pharmacogenetics during standardised initiation of thiopurine treatment in inflammatory bowel disease. *Gut*, 2006. 55(10): p. 1423-31.

[26] Pozler O, Chladek J, Maly J et al.

Steady-state of azathioprine during initiation treatment of pediatric inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*, 2010. 4(6): p. 623-8.

[27] Prefontaine E, Macdonald JK, Sutherland LR

Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(4): p. CD000545.

[28] McGovern DP, Travis SP, Duley J et al.

Azathioprine intolerance in patients with IBD may be imidazole-related and is independent of TPMT activity. *Gastroenterology*, 2002. 122(3): p. 838-9.

[29] Ardizzone S, Bianchi Porro G

Comparative tolerability of therapies for ulcerative colitis. *Drug Saf*, 2002. 25(8): p. 561-82.

[30] Wright S, Sanders DS, Lobo AJ et al.

Clinical significance of azathioprine active metabolite concentrations in inflammatory bowel disease. *Gut*, 2004. 53(8): p. 1123-8.

[31] Lennard L

The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur J Clin Pharmacol*, 1992. 43(4): p. 329-39.

- [32] **Fairchild CR, Maybaum J, Kennedy KA**
Concurrent unilateral chromatid damage and DNA strand breakage in response to 6-thioguanine treatment. *Biochem Pharmacol*, 1986. 35(20): p. 3533-41.
- [33] **Tiede I, Fritz G, Strand S et al.**
CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest*, 2003. 111(8): p. 1133-45.
- [34] **Dervieux T, Blanco JG, Krynetski EY et al.**
Differing contribution of thiopurine methyltransferase to mercaptopurine versus thioguanine effects in human leukemic cells. *Cancer Res*, 2001. 61(15): p. 5810-6.
- [35] **Roblin X, Peyrin-Biroulet L, Phelip JM et al.**
A 6-thioguanine nucleotide threshold level of 400 pmol/8 x 10⁸ erythrocytes predicts azathioprine refractoriness in patients with inflammatory bowel disease and normal TPMT activity. *Am J Gastroenterol*, 2008. 103(12): p. 3115-22.
- [36] **Roblin X, Serre-Debeauvais F, Phelip JM et al.**
6-thioguanine monitoring in steroid-dependent patients with inflammatory bowel diseases receiving azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005. 21(7): p. 829-39.

- [37] **Weinshilboum RM, Sladek SL**
Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet*, 1980. 32(5): p. 651-62.
- [38] **D'Haens G, Baert F, van Assche G et al.**
Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*, 2008. 371(9613): p. 660-7.
- [39] **Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L et al.**
Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut*, 2005. 54(2): p. 237-41.
- [40] **Sandborn W, Sutherland L, Pearson D et al.**
Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000(2): p. CD000545.
- [41] **Pearson DC, May GR, Fick G et al.**
Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000(2): p. CD000067.
- [42] **Timmer A, McDonald JW, Macdonald JK**
Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(1): p. CD000478.

[43] Pearson DC, May GR, Fick GH et al.

Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med*, 1995. 123(2): p. 132-42.

[44] Markowitz J, Grancher K, Kohn N et al.

A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2000. 119(4): p. 895-902.

[45] Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GA et al.

Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut*, 2010. 59(9): p. 1200-6.

[46] Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO et al.

The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*, 2010. 4(1): p. 28-62.

[47] Bouhnik Y, Lemann M, Mary JY et al.

Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet*, 1996. 347(8996): p. 215-9.

[48] Reinisch W, Angelberger S, Petritsch W et al.

Azathioprine versus mesalazine for prevention of postoperative clinical recurrence in patients with Crohn's disease with endoscopic recurrence: efficacy and safety results of a randomised, double-blind, double-dummy, multicentre trial. *Gut*, 2010. 59(6): p. 752-9.

[49] Reenaers C, Louis E, Belaiche J et al.

Does co-treatment with immunosuppressors improve outcome in patients with Crohn's disease treated with adalimumab? *Aliment Pharmacol Ther*, 2012. 36(11-12): p. 1040-8.

[50] Timmer A, McDonald JW, Tsoulis DJ et al.

Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 9: p. CD000478.

[51] Akobeng AK, Gardener E.

Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's Disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(1): p. CD003715.

[52] Adler DJ, Korelitz BI

The therapeutic efficacy of 6-mercaptopurine in refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*, 1990. 85(6): p. 717-22.

[53] Kornbluth A, Sachar DB

Ulcerative colitis practice guidelines in adults. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*, 1997. 92(2): p. 204-11.

[54] Laharie D, Bourreille A, Branche J et al.

Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet*, 2012. 380(9857): p. 1909-15.

- [55] **Panccione R, Ghosh S, Middleton S et al.**
Infliximab, Azathioprine, or Infliximab + Azathioprine for Treatment of Moderate to Severe Ulcerative Colitis: The UC Success Trial. *Gastroenterology*, 2011. **140**(5): p. S-134.
- [56] **Lemann M, Mary JY, Colombel JF et al.**
A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology*, 2005. **128**(7): p. 1812-8.
- [57] **Cassinotti A, Actis GC, Duca P et al.**
Maintenance treatment with azathioprine in ulcerative colitis: outcome and predictive factors after drug withdrawal. *Am J Gastroenterol*, 2009. **104**(11): p. 2760-7.
- [58] **Hindorf U, Lindqvist M, Hildebrand H et al.**
Adverse events leading to modification of therapy in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006. **24**(2): p. 331-42.
- [59] **Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, et al.**
6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short- and long-term toxicity. *Ann Intern Med*, 1989. **111**(8): p. 641-9.
- [60] **Singleton JW, Law DH, Kelley ML et al.**
National Cooperative Crohn's Disease Study: adverse reactions to study drugs. *Gastroenterology*, 1979. **77**(4 Pt 2): p. 870-82.

- [61] **Nogueira JR, Freedman MA**
Acute pancreatitis as a complication of Imuran therapy in regional enteritis. *Gastroenterology*, 1972. **62**(5): p. 1040-1.
- [62] **Kawanishi H, Rudolph E, Bull FE**
Azathioprine-induced acute pancreatitis. *N Engl J Med*, 1973. **289**(7): p. 357.
- [63] **Whisnant JK, Pelkey J.**
Rheumatoid arthritis: treatment with azathioprine (IMURAN (R)). Clinical side-effects and laboratory abnormalities. *Ann Rheum Dis*, 1982. **41 Suppl 1**: p. 44-7.
- [64] **Frick TW, Fryd DS, Goodale RL et al.**
Lack of association between azathioprine and acute pancreatitis in renal transplantation patients. *Lancet*, 1991. **337**(8735): p. 251-2.
- [65] **Thomson SR, Hendry WS, McFarlane GA et al.**
Epidemiology and outcome of acute pancreatitis. *Br J Surg*, 1987. **74**(5): p. 398-401.
- [66] **Lankisch PG, Droge M, Gottesleben F.**
Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. *Gut*, 1995. **37**(4): p. 565-7.

- [67] **Mallory A, Kern F**
Drug-induced pancreatitis. *Baillieres Clin Gastroenterol*, 1988. **2**(2): p. 293-307.
- [68] **Velicia MR, Gonzalez JM, Fernandez P et al.**
Acute azathioprine-induced pancreatitis in a female patient with Crohn's disease]. *Gastroenterol Hepatol*, 1999. **22**(4): p. 186-7.
- [69] **Haber CJ, Meltzer SJ, Present DH et al.**
Nature and course of pancreatitis caused by 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 1986. **91**(4): p. 982-6.
- [70] **Foitzik T, Forgacs B, Ryschich E et al.**
Effect of different immunosuppressive agents on acute pancreatitis: a comparative study in an improved animal model. *Transplantation*,
- [71] **Broe PJ, Cameron JL**
Azathioprine and acute pancreatitis: studies with an isolated perfused canine pancreas. *J Surg Res*, 1983. **34**(2): p. 159-63.
- [72] **Trivedi CD, Pitchumoni CS**
Drug-induced pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol*, 2005. **39**(8): p. 709-16.

- [73] **Sturdevant RA, Singleton JW, Deren JL et al.**
Azathioprine-related pancreatitis in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1979. **77**(4 Pt 2): p. 883-6.
- [74] **Herskowitz LJ, Olansky S, Lang PG**
Acute pancreatitis associated with long-term azathioprine therapy. Occurrence in a patient with systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol*, 1979. **115**(2): p. 179.
- [75] **Burnstein M, Salter D, Cardella C, Hinal HS**
Necrotizing pancreatitis in renal transplant patients. *Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie*, 1982. **25**(5): p. 547-9, 563.
- [76] **Aissaoui M, Mounedji N, Mathelier-Fusade P et al.**
Pancreatitis caused by azathioprine: immuno-allergy?. *Presse Med*, 1996. **25**(34): p. 1650.
- [77] **Delcenserie R, Grange JD, Laugier R et al.**
Definition and criteria of imputability of drug-induced acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin Biol*, 1992. **16**(10): p. 761-3.
- [78] **Hindorf U, Johansson M, Eriksson A et al.**
Mercaptopurine treatment should be considered in azathioprine intolerant patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009. **29**(6): p. 654-61.

- [79] **Dominguez Ortega J, Robledo T, Martinez-Cocera C et al.**
Desensitization to azathioprine. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, 1999. **9(5)**: p. 337-338.
- [80] **Lavaud F, Abdelli N, Thieffin G**
Successful desensitization for azathioprine skin rash in a patient with severe Crohn's disease. *Dig Dis Sci*, 1997. **42(4)**: p. 823.
- [81] **Korelitz BI, Zlatanic J, Goel F et al.**
Allergic reactions to 6-mercaptopurine during treatment of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*, 1999. **28(4)**: p. 341-4.
- [82] **Dubinsky MC, Feldman EJ, Abreu MT et al.**
Thioguanine: a potential alternate thiopurine for IBD patients allergic to 6-mercaptopurine or azathioprine. *Am J Gastroenterol*, 2003. **98(5)**: p. 1058-63.
- [83] **Boulton-Jones JR, Pritchard K, Mahmoud AA. Mahmoud**
The use of 6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease after failure of azathioprine therapy. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000. **14(12)**: p. 1561-5.
- [84] **Bowen DG, Selby WS**
Use of 6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease previously intolerant of azathioprine. *Dig Dis Sci*, 2000. **45(9)**: p. 1810-3.

[85] Domenech E, Nos P, Papo M et al.

6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease and previous digestive intolerance of azathioprine. *Scand J Gastroenterol*, 2005. **40**(1): p. 52-5.

[86] Lees CW, Maan AK, Hansoti B et al.

Tolerability and safety of mercaptopurine in azathioprine-intolerant patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008. **27**(3): p. 220-7.

[87] Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK et al.

Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. *Gut*, 1993. **34**(8): p. 1081-5.

[88] Gisbert JP, Gomollon F.

Thiopurine-induced myelotoxicity in patients with inflammatory bowel disease: a review. *Am J Gastroenterol*, 2008. **103**(7): p. 1783-800.

[89] Kirschner BS

Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 1998. **115**(4): p. 813-21.

[90] **Bernstein CN, Artinian L, Anton PA et al.**

Low-dose 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease is associated with minimal hematologic toxicity. *Dig Dis Sci*, 1994. **39(8)**: p. 1638-41.

[91] **Mardini HE, Arnold GL.**

Utility of measuring 6-methylmercaptopurine and 6-thioguanine nucleotide levels in managing inflammatory bowel disease patients treated with 6-mercaptopurine in a clinical practice setting. *J Clin Gastroenterol*, 2003. **36(5)**: p. 390-5.

[92] **Tanis AA.**

Azathioprine in inflammatory bowel disease, a safe alternative? *Mediators Inflamm*, 1998. **7(3)**: p. 141-4.

[93] **Nielsen OH, Vainer B, Rask-Madsen J.**

Review article: the treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001. **15(11)**: p. 1699-708.

[94] **Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ et al.**

Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ*, 1992. **305(6844)**: p. 20-2.

- [95] **Glazier KD, Palance AL, Griffel LH, Das KM.**
The ten-year single-center experience with 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*, 2005. **39**(1): p. 21-6.
- [96] **Kader HA, Wenner WJ, Jr., Telega GW et al.**
Normal thiopurine methyltransferase levels do not eliminate 6-mercaptopurine or azathioprine toxicity in children with inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*, 2000. **30**(4): p. 409-13.
- [97] **Martinez F, Nos P, Pastor M et al.**
Adverse effects of azathioprine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig*, 2001. **93**(12): p. 769-78.
- [98] **O'Brien JJ, Bayless TM, Bayless JA Bayless.**
Use of azathioprine or 6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1991. **101**(1): p. 39-46.
- [99] **Rayner CK, Hart AL, Hayward CMM et al.**
Azathioprine dose escalation in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2004. **20**(1): p. 65-71.
- [100] **Winter JW, Gaffney D, Shapiro D et al.**
Assessment of thiopurine methyltransferase enzyme activity is superior to genotype in predicting myelosuppression following azathioprine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007. **25**(9): p. 1069-77.

[101] Candy S, Wright J, Gerber M et al.

A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut*, 1995. **37**(5): p. 674-8.

[102] O'Donoghue DP, Dawson AM, Powell-Tuck J et al.

Double-blind withdrawal trial of azathioprine as maintenance treatment for Crohn's disease. *Lancet*, 1978. **2**(8097): p. 955-7.

[103] Lichtenstein GR, Sbreu MT, Cohen R et al.

American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Rev Gastroenterol Mex*, 2006. **71**(3): p. 351-401.

[104] De Jong DJ, Goulet M, Naber THJ.

Side effects of azathioprine in patients with Crohn's disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2004. **16**(2): p. 207-212.

[105] Bastida G, Nos P, Aguas M et al.

Incidence, risk factors and clinical course of thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005. **22**(9): p. 775-82.

[106] Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J.

Thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol*, 2007. **102**(7): p. 1518-27.

- [107] **Dubinsky MC, Vasiliauskas EA, Singh H et al.**
6-thioguanine can cause serious liver injury in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology*, 2003. **125**(2): p. 298-303.
- [108] **Seksik P, Mary JY, Beaugerie L et al.**
Incidence of nodular regenerative hyperplasia in inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine. *Inflamm Bowel Dis*, 2011. **17**(2): p. 565-72.
- [109] **Nahon S, Cadranel JF, Chazouilleres O et al.**
Liver and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin Biol*, 2009. **33**(5): p. 370-81.
- [110] **Vernier-Massouille G, Cosnes J, Lemann M et al.**
Nodular regenerative hyperplasia in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine. *Gut*, 2007. **56**(10): p. 1404-9.
- [111] **Russmann S, Zimmermann A, Krahenbuhl S et al.**
Veno-occlusive disease, nodular regenerative hyperplasia and hepatocellular carcinoma after azathioprine treatment in a patient with ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2001. **13**(3): p. 287-90.
- [112] **Kane S, Cohen SM, Hart J.**
Acute sinusoidal obstruction syndrome after 6-thioguanine therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2004. **10**(5): p. 652-4.

[113] Cattan S, Wendum D, Chazouilleres O et al.

Hepatocellular carcinoma and focal hepatic glycogenosis after prolonged azathioprine therapy. *Hum Pathol*, 2000. **31**(7): p. 874-6.

[114] Chen SC, Cummings OW, Hartley MP et al.

Hepatocellular carcinoma occurring in a patient with Crohn's disease treated with both azathioprine and infliximab. *Dig Dis Sci*, 2006. **51**(5): p. 952-5.

[115] Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM et al.

Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*, 2009. **374**(9701): p. 1617-25.

[116] Baecklund E, Iliadou A, Askling J et al.

Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2006. **54**(3): p. 692-701.

[117] Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F et al.

Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. **141**(5): p. 1621-28 e1-5.

[118] Connell WR, Kamm MA, Dickson M et al.

Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet*, 1994. **343**(8908): p. 1249-52.

[119] Bermas BL, Hill JA.

Effects of immunosuppressive drugs during pregnancy. *Arthritis Rheum*, 1995. **38**(12): p. 1722-32.

[120] Roubenoff R, Hoyt J, Petri M et al.

Effects of antiinflammatory and immunosuppressive drugs on pregnancy and

[121] Willis FR, Findlay CA, Gorrie MJ et al.

Children of renal transplant recipient mothers. *J Paediatr Child Health*, 2000. **36**(3): p. 230-5.

[122] Hutson JR, Matlow JN, Moretti ME et al.

The fetal safety of thiopurines for the treatment of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Obstet Gynaecol*, 2013. **33**(1): p. 1-8.

[123] Rajapakse RO, Korelitz BI, Zlatanic J et al.

Outcome of pregnancies when fathers are treated with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 2000. **95**(3): p. 684-8.

[124] Van Assche G, Dignass A, Reinisch W et al.

The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis*, 2010. **4**(1): p. 63-101.

[125] Zelinkova Z, Derijks LJ, Stokkers PC et al.

Inosine triphosphate pyrophosphatase and thiopurine S-methyltransferase genotypes relationship to azathioprine-induced myelosuppression. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006. **4**(1): p. 44-9.

[126] Higgs JE, Payne K, Roberts C et al.

Are patients with intermediate TPMT activity at increased risk of myelosuppression when taking thiopurine medications? *Pharmacogenomics*, 2010. **11**(2): p. 177-88.

[127] Regueiro M, Mardini H.

Determination of thiopurine methyltransferase genotype or phenotype optimizes initial dosing of azathioprine for the treatment of Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*, 2002. **35**(3): p. 240-4.

[128] Kaskas BA, Louis E, Hindorf U et al.

Safe treatment of thiopurine S-methyltransferase deficient Crohn's disease patients with azathioprine. *Gut*, 2003. **52**(1): p. 140-2.

[129] Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H et al.

Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology*, 2000. **118**(6): p. 1025-30.

[130] Evans WE, Hon YY, Bomgaars L et al.

Preponderance of thiopurine S-methyltransferase deficiency and heterozygosity among patients intolerant to mercaptopurine or azathioprine. *J Clin Oncol*, 2001. **19**(8): p. 2293-301.

[131] Gearry RB, Barclay ML.

Azathioprine and 6-mercaptopurine pharmacogenetics and metabolite monitoring in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*, 2005. **20**(8): p. 1149-57.

[132] Ansari A, Hassan C, Duley J et al.

Thiopurine methyltransferase activity and the use of azathioprine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002. **16**(10): p. 1743-50.

[133] Dubinsky MC, Yang H, Hassard PV et al.

6-MP metabolite profiles provide a biochemical explanation for 6-MP resistance in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2002. **122**(4): p. 904-15.

[134] Schaeffeler E, Fischer C, Brockmeier D et al.

Comprehensive analysis of thiopurine S-methyltransferase phenotype-genotype correlation in a large population of German-Caucasians and identification of novel TPMT variants. *Pharmacogenetics*, 2004. **14**(7): p. 407-17.

[135] Chocair PR, Duley JA, Simmonds HA et al.

The importance of thiopurine methyltransferase activity for the use of azathioprine in transplant recipients. *Transplantation*, 1992. **53**(5): p. 1051-6.

[136] Mircheva J, Legendre C, Soria-Royer C et al.

Monitoring of azathioprine-induced immunosuppression with thiopurine methyltransferase activity in kidney transplant recipients. *Transplantation*, 1995. **60**(7): p. 639-42.

[137] Ford L, Prout C, Gaffney D et al.

Whose TPMT activity is it anyway? *Ann Clin Biochem*, 2004. **41**(Pt 6): p. 498-500.

[138] Cuffari C, Theoret Y, Latour S et al.

6-Mercaptopurine metabolism in Crohn's disease: correlation with efficacy and toxicity. *Gut*, 1996. **39**(3): p. 401-6.

[139] Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY et al.

Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2000. **118**(4): p. 705-13.

[140] Lowry PW, Franklin CL, Weaver AL et al.

Measurement of thiopurine methyltransferase activity and azathioprine metabolites in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*, 2001. **49**(5): p. 665-70.

[141] Belaiche J, Desager JP, Horsmans Y et al.

Therapeutic drug monitoring of azathioprine and 6-mercaptopurine metabolites in Crohn disease. *Scand J Gastroenterol*, 2001. **36**(1): p. 71-6.

[142] Dubinsky MC.

Optimizing immunomodulator therapy for inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*, 2003. **5**(6): p. 506-11.

[143] Hindorf U, Peterson C, Almer S.

Assessment of thiopurine methyltransferase and metabolite formation during thiopurine therapy: results from a large Swedish patient population. *Ther Drug Monit*, 2004. **26**(6): p. 673-8.

[144] Venkat Raman G, Sharman VL, Lee HA.

Azathioprine and allopurinol: a potentially dangerous combination. *J Intern Med*, 1990. **228**(1): p. 69-71.

[145] Kennedy DT, Hayney MS, Lake KD.

Azathioprine and allopurinol: the price of an avoidable drug interaction. *Ann Pharmacother*, 1996. **30**(9): p. 951-4.

[146] Serre-Debeauvais F, Bayle F, Amirou M et al.

Hematotoxicity caused by azathioprine genetically determined and aggravated by xanthine oxidase deficiency in a patient following renal transplantation. *Presse Med*, 1995. **24**(21): p. 987-8.

[147] Elion GB, Callahan S, Nathan H et al.

Potential by inhibition of drug degradation : 6-substituted purines and xanthine oxidase. *Biochemical Pharmacology*, 1963. **12**(1): p. 85-93.

[148] Ansari A, Patel N, Sanderson J et al.

Low-dose azathioprine or mercaptopurine in combination with allopurinol can bypass many adverse drug reactions in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010. **31**(6): p. 640-7.

[149] Chocair P, Duley J, Simmonds HA et al.

Low-dose allopurinol plus azathioprine/cyclosporin/prednisolone, a novel immunosuppressive regimen. *Lancet*, 1993. **342**(8863): p. 83-4.

[150] Sparrow MP, Hande SA, Friedman S et al.

Allopurinol safely and effectively optimizes tioguanine metabolites in inflammatory bowel disease patients not responding to azathioprine and mercaptopurine. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005. **22**(5): p. 441-6.

[151] Dewit O, Starkel P, Roblin X.

Thiopurine metabolism monitoring: implications in inflammatory bowel diseases. *Eur J Clin Invest*, 2010. **40**(11): p. 1037-47.

[152] Leong RW, Garry RB, Sparrow MP.

Thiopurine hepatotoxicity in inflammatory bowel disease: the role for adding allopurinol. *Expert Opin Drug Saf*, 2008. **7**(5): p. 607-16.

[153] Szumlanski CL, Weinshilboum RM.

Sulphasalazine inhibition of thiopurine methyltransferase: possible mechanism for interaction with 6-mercaptopurine and azathioprine. *Br J Clin Pharmacol*, 1995. **39**(4): p. 456-9.

[154] Gilissen LPL, Bierau J, Derijks LJJ et al.

The pharmacokinetic effect of discontinuation of mesalazine on mercaptopurine metabolite levels in inflammatory bowel disease patients. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2005. **22**(7): p. 605-611.

[155] Stocco G, Martelossi S, Malusa N et al.

Interruption of Mesalamine and Reduction of the Blood Concentration of the Active Metabolites of Azathioprine: Possible Causes of Ulcerative Colitis Relapse. *Digestive Diseases and Sciences*, 2008. **53**(12): p. 3246-3249.

[156] de Boer NK, Wong DR, Jharap B et al.

Dose-dependent influence of 5-aminosalicylates on thiopurine metabolism. *Am J Gastroenterol*, 2007. **102**(12): p. 2747-53.

[157] Hande S, Wilson-Rich N, Bousvaros A et al.

5-aminosalicylate therapy is associated with higher 6-thioguanine levels in adults and children with inflammatory bowel disease in remission on 6-mercaptopurine or azathioprine. *Inflamm Bowel Dis*, 2006. **12**(4): p. 251-7.

[158] Roblin X, Serre-Debeauvais F, Phelip JM et al.

Drug interaction between infliximab and azathioprine in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003. **18**(9): p. 917-25.

[159] Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ et al.

A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med*, 2000. **342**(22): p. 1627-32.

[160] Woodson LC, Ames MM, Selassie CD et al.

Thiopurine methyltransferase. Aromatic thiol substrates and inhibition by benzoic acid derivatives. *Mol Pharmacol*, 1983. **24**(3): p. 471-8.

[161] Oselin K, Anier K.

Inhibition of human thiopurine S-methyltransferase by various nonsteroidal anti-inflammatory drugs in vitro: a mechanism for possible drug interactions. *Drug Metab Dispos*, 2007. **35**(9): p. 1452-4.

[162] Feagins LA, Cryer BL.

Do non-steroidal anti-inflammatory drugs cause exacerbations of inflammatory bowel disease? *Dig Dis Sci*, 2010. **55**(2): p. 226-32.

[163] Bernstein CN, Singh S, Graff LA et al.

A prospective population-based study of triggers of symptomatic flares in IBD. *Am J Gastroenterol*, 2010. **105**(9): p. 1994-2002.

[164] Klemetsdal B, Straume B, Wist E et al.

Identification of factors regulating thiopurine methyltransferase activity in a Norwegian population. *Eur J Clin Pharmacol*, 1993. **44**(2): p. 147-52.

[165] Lysaa RA, Giverhaug T, Wold HL et al.

Inhibition of human thiopurine methyltransferase by furosemide, bendroflumethiazide and trichlormethiazide. *Eur J Clin Pharmacol*, 1996. **49**(5): p. 393-6.

[166] Bergan S.

Optimisation of azathioprine immunosuppression after organ transplantation by pharmacological measurements. *BioDrugs*, 1997. **8**(6): p. 446-56.

[167] Ng HJ, Crowther MA.

Azathioprine and inhibition of the anticoagulant effect of warfarin: evidence from a case report and a literature review. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2006. **4**(1): p. 75-7.

[168] Rotenberg M, Levy Y, Shoenfeld Y et al.

Effect of azathioprine on the anticoagulant activity of warfarin. *Ann Pharmacother*, 2000. **34**(1): p. 120-2.

[169] Singleton JD, Conyers L.

Warfarin and azathioprine: an important drug interaction. *Am J Med*, 1992. **92**(2): p. 217.

- [170] **Rivier G, Khamashta MA, Hughes GR.**
Warfarin and azathioprine: a drug interaction does exist. *Am J Med*, 1993. **95**(3): p. 342.
- [171] **Lesko LJ, Zineh I.**
DNA, drugs and chariots: on a decade of pharmacogenomics at the US FDA. *Pharmacogenomics*, 2010. **11**(4): p. 507-12.
- [172] **Travis SP, Stange EF, Lemann M et al.**
European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut*, 2006. **55 Suppl 1**: p. i16-35.
- [173] **Cara CJ, Pena AS, Sans M et al.**
Reviewing the mechanism of action of thiopurine drugs: towards a new paradigm in clinical practice. *Med Sci Monit*, 2004. **10**(11): p. RA247-54.
- [174] **Dubinsky MC, Reyes E, Ofman J et al.**
A cost-effectiveness analysis of alternative disease management strategies in patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol*, 2005. **100**(10): p. 2239-47.
- [175] **Kitiyakara T, Hayat J, McIntyre AS.**
Cost-effectiveness of thiopurine methyltransferase genotype screening in IBD. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005. **21**(6): p. 790-1; author reply 791-2.

- [176] **Priest VL, Begg EJ, Gardiner SJ et al.**
Pharmacoeconomic analyses of azathioprine, methotrexate and prospective pharmacogenetic testing for the management of inflammatory bowel disease. *Pharmacoeconomics*, 2006. **24**(8): p. 767-81.
- [177] **Sayani FA, Prosser C, Bailey RJ et al.**
Thiopurine methyltransferase enzyme activity determination before treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine: effect on cost and adverse events. *Can J Gastroenterol*, 2005. **19**(3): p. 147-51.
- [178] **Winter J, Walker A, Shapiro D et al.**
Cost-effectiveness of thiopurine methyltransferase genotype screening in patients about to commence azathioprine therapy for treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004. **20**(6): p. 593-9.
- [179] **Seidman EG.**
Clinical use and practical application of TPMT enzyme and 6-mercaptopurine metabolite monitoring in IBD. *Rev Gastroenterol Disord*, 2003. **3 Suppl 1**: p. S30-8.
- [180] **Sparrow MP, Irving PM, Hanauer SB.**
Optimizing conventional therapies for inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*, 2009. **11**(6): p. 496-503.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

➤ Je m'y engage librement et sur mon honneur.

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- < وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 192

سنة: 2014

**الآثار الجانبية لكابتات المناعة من زمرة الثيوبورين
عند المرضى المصابين بأمراض التهاب الأمعاء المزمن:
تجربة مطحة " الطب ب "**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيدة: سكيئة الرايس

المودادة في 07 أكتوبر 1987 بشفاون

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الأزابورين - المراكبتوبورين - كرون - إلتهاب القولون القرحي -
الآثار الجانبية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيدة: حورية الشاهد الوزاني

مشرف

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي

السيدة: إكرام الرايح

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي

السيدة: نادية بنزبير

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي

أعضاء

السيد: عزيز أوراغ

أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي