

# Quelle place actuelle des immunosuppresseurs dans les MICI ?

 **Mathurin FLAMANT**

 Clinique Jules Verne 2-4 route de Paris 44300 Nantes (France)  
 [mathurinflamant@hotmail.com](mailto:mathurinflamant@hotmail.com)

## OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les indications d'un immunosuppresseur en mono ou combothérapie
- Connaître les contre-indications absolues et relatives des immunosuppresseurs
- Connaître l'efficacité des immunosuppresseurs en mono ou combothérapie
- Connaître leurs effets secondaires à court et long terme et les modalités de surveillance
- Savoir quand et comment arrêter un traitement immunosuppresseur

## LIENS D'INTÉRÊT

Conseils, interventions et transports auprès de Abbvie, Biogen, Celltrion, Ferring, Fresenius Kabi, Lilly, Janssen, Mylan, Pfizer, Sandoz, Takeda, Tillots Pharma

## MOTS-CLÉS

immunosuppresseurs ; azathioprine ; methotrexate ; maladie de Crohn ; rectocolite hémorragique

## ABRÉVIATIONS

MICI : maladies inflammatoires chroniques intestinales ; MC : maladie de Crohn ; RCH : rectocolite hémorragique ; 6-MP : 6-mercaptopurine ; 6-TGN : 6-thioguanine ; EBV : Epstein Barr Virus ; CMV : Cytomegalovirus ; VZV : virus varicelle zona ; HSV : Herpes Simplex Virus.

## Introduction

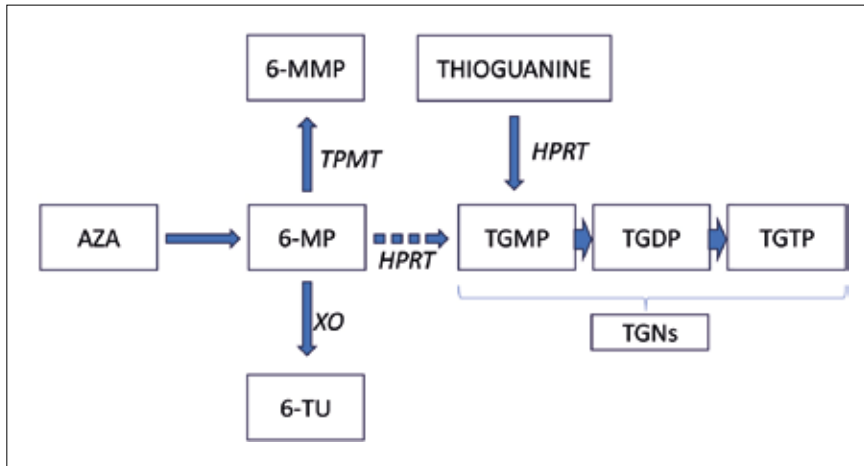
Les immunosuppresseurs, utilisés pendant de nombreuses années en monothérapie au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), sont essentiellement représentés par l'azathioprine, la 6-mercaptopurine (6-MP) et le méthotrexate (MTX). L'avènement des biothérapies depuis 2000, notamment des anti-TNF alpha, a conduit à les utiliser également en association avec ces molécules sous la forme d'une combothérapie. En effet, au-delà de leur action pharmacologique sur l'inflammation, il leur est reconnu un potentiel à réduire l'apparition d'anticorps anti-médicaments et ainsi minimiser la perte de réponse, fréquente sous biothérapie anti-TNF alpha. De plus, l'utilisation des immunosuppresseurs sous la forme d'une combothérapie est devenue l'option la plus utilisée ces dernières années étant donné leur délai d'action lent et donc peu compatible avec l'obtention d'une rémission rapide, recommandée dans les objectifs de prise en charge des MICI à l'heure actuelle.

## Connaître les indications d'un immunosuppresseur en mono ou en combothérapie

L'azathioprine et la 6-MP font partie de la famille des thiopurines. Ces molécules, découvertes par Gertrude Elion et Georges Hitchings dans les années 1950, ont été utilisées initialement pour la leucémie de l'enfant. Le métabolisme de l'azathioprine mène vers la production de métabolismes actifs appelés thioguanines nucléotides (TGNs) mais aussi inactifs comme la methylmercaptopurine (MMP) ou l'acide thiourique (figure 1). L'azathioprine est utilisée au cours des MICI à une posologie de 2 à 2,5 mg/kg/j et la 6-MP à une posologie de 1 à 1,5 mg/kg/j. L'azathioprine est la seule molécule à avoir une indication validée pour le traitement des MICI.

Les thioguanines sont des molécules différentes, de métabolisme plus simple que l'azathioprine et qui mènent

Figure 1 : Métabolisme simplifié de l'azathioprine



(AZA : azathioprine ; MP : mercaptopurine ; MMP : methylmercaptopurine ; TGNs : thioguanine ; TU : thio-urique ; HGPRT : hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transférase ; TPMT : thiopurine-méthyltransférase ; XO : xanthine oxydase ; TGMP,DP,TP : thioguanine mono, di, tri phosphate

également vers la production de TGNs via la hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (HPRT). Elles ne sont plus utilisées de façon courante dans les MICI depuis la mise en évidence du risque d'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) avec ces molécules.

### Induction de la rémission

Jusqu'à l'arrivée des anti-TNF alpha en 2000, l'azathioprine a largement été utilisée en monothérapie après échec de la corticothérapie pour le traitement des MICI. Au cours de la dernière décennie, le positionnement des thiopurines pour induire une rémission d'une MC modérée à sévère a changé. Dans le dernier consensus ECCO, après échec d'une corticothérapie, l'azathioprine et la 6-MP en monothérapie sont clairement déconseillés en première intention dans cette situation (1). Il est admis qu'un anti-TNF alpha est supérieur dans cette indication et doit être privilégié.

La situation est similaire pour la RCH, où un traitement par thiopurines seul en induction n'est pas recommandé (2). L'un des rares essais contrôlés randomisés comparant l'azathioprine au placebo n'a pas permis de démontrer une efficacité supérieure dans cette indication et en association avec la corticothérapie (3).

### Maintenance

La situation apparaît différente en situation de maintenance, lorsque la rémission de la MICI a été obtenue. En particulier, il reste possiblement une place pour les thiopurines en cas de MICI modérée et corticodépendante à faible seuil (< 20 mg/j) si l'on veut éviter de recourir à une biothérapie. L'efficacité de l'azathioprine en maintenance est réelle puisque plusieurs études ont démontré un risque de rechute significativement supérieur lors de l'arrêt du traitement chez un patient en rémission en comparaison à la poursuite du traitement (4, 5). La difficulté que l'on pourra alors rencontrer est celle de la prise d'un immunosuppresseur au long cours avec le sur-risque infectieux ou carcinologique, raison pour laquelle le

rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement après plusieurs années devra être considéré au cas par cas.

### En combothérapie avec un anti-TNF

Avec l'arrivée des anti-TNF alpha à la fin des années 1990, deux essais randomisés au cours de la MC (SONIC) et de la RCH (SUCCESS) ont comparé l'efficacité de l'infliximab pris soit en monothérapie, soit en combothérapie avec de l'azathioprine (6, 7). Pour les deux pathologies, la combothérapie apparaît supérieure à la monothérapie, en termes de réponse clinique et de réponse endoscopique et est conseillée lors de toute initiation d'infliximab [hors contre-indications, recommandation 1.7 ECCO (1)].

À la différence de l'infliximab, il n'existe pas d'essai randomisé comparant l'adalimumab en mono ou en combothérapie. Il existe des données rétrospectives de cohortes de patients naïfs ou en échec préalable des immunosuppresseurs débutant l'adalimumab mais les données sont contradictoires (8, 9). L'intérêt d'une combothérapie avec l'adalimumab semble moins évident qu'avec l'infliximab mais il est admis qu'indépendamment de l'anti-TNF utilisé, la combothérapie peut avoir un intérêt pharmacocinétique en optimisant la concentration sérique de l'anti-TNF.

Tableau 1 : Indications des immunosuppresseurs en 2023

Indications indiscutables des immunosuppresseurs en 2023
• En combothérapie à l'initiation d'un traitement par infliximab
• En cas de switch d'un anti TNF vers un autre anti TNF pour échappement secondaire
Indications intéressantes des immunosuppresseurs en 2023
• En monothérapie chez un patient en rémission (poursuite du traitement)
• En combothérapie à l'initiation d'un traitement par adalimumab
• En combothérapie avec un anti TNF pour le traitement de lésions anopérinéales
• En monothérapie en prévention de la récurrence post-opératoire
• En combothérapie si perte de réponse d'un anti TNF monothérapie par un effet immunogène

**Tableau 2 : Algorithme de Bendtzen adapté (15)**

Perte de réponse à l'anti TNF		Anticorps anti anti TNF (ADA)	
		Négatif	Forte concentration
Taux sériques	Faible	Augmentation de dose	Switch pour un autre anti TNF ou ajouter un IS
	Normaux ou élevé	Autre classe thérapeutique	Autre classe thérapeutique

### Action sur l'immunogénicité

Outre l'effet additif pharmacologique de deux cibles thérapeutiques différentes lors d'une combothérapie anti-TNF-azathioprine, l'association conduit à une amélioration du profil pharmacocinétique de l'anti-TNF. Une analyse post-hoc de 4 essais randomisés a démontré que l'utilisation d'immunosuppresseur avec l'infliximab était associée à une élévation du taux résiduel d'infliximab (10). Or, il existe une relation démontrée entre la concentration sérique de l'anti-TNF et son efficacité au cours de la MC (11, 12) et de la RCH (13). La concentration de l'anti-TNF dépend de sa vitesse d'élimination, et l'accélération de cette clairance est principalement conditionnée par la présence ou non d'anticorps anti-médicament, appelé ADA pour « anti-drug antibody ». L'utilisation d'un immunosuppresseur en combothérapie avec un anti-TNF réduit le risque d'apparition d'ADA (14). L'intérêt de la combothérapie sur un plan pharmacologique peut donc se comprendre à plusieurs niveaux : 1) en induction, pour éviter un échec immunogène avec l'apparition d'ADA, et particulièrement sous traitement infliximab, le risque étant majoré par l'utilisation de cet anti-TNF (6, 7) ; 2) en cas de perte de réponse d'un anti-TNF en monothérapie liée à la présence d'ADA puisque l'ajout d'un immunosuppresseur dans cette situation pourrait permettre à l'anti-TNF de retrouver son efficacité en diminuant la concentration d'ADA (15, 16). L'algorithme de Bendtzen *et al.* conseille cette association chez les patients ayant un taux sérique d'anti-TNF bas et un taux d'ADA élevé (tableau 2) (17, 18). Il faut toutefois reconnaître que cette combothérapie « de rattrapage » n'est envisageable que chez des patients peu sévères uniquement et n'ayant pas un taux d'anticorps trop élevé. L'efficacité de cette stratégie est parfois longue, de plusieurs semaines, et n'est pas systématique, entre 50 et 75 % des patients (19) ; 3) en cas de switch d'un anti-TNF (quel qu'il soit) vers un autre anti-TNF (quel qu'il soit) motivé par une perte de réponse liée à la présence d'ADA, pour éviter l'apparition de nouveaux anticorps anti-médicament sur le deuxième anti-TNF (20).

### Situation post-opératoire

Les thiopurines sont utilisées en prévention de la récurrence post-opératoire de la MC. Un effet modeste mais significatif a été démontré dans la méta-analyse de la Cochrane pour prévenir la récurrence clinique (vs. placebo, 408 patients, RR= 0,79 ; 95 % CI 0,67–0,92) et endoscopique (21). L'effet des thiopurines dans cette indication semble cependant inférieur à celui des anti-TNF puisque le risque de récurrence clinique à 12-24 mois est de 43 % des patients traités par azathioprine et 14 % des patients traités par anti-TNF dans la même méta-analyse (RR= 2,89, 95 % CI 1,50–5,57) (21).

Le methotrexate (MTX) est un autre immunosuppresseur utilisés dans la MC. Son efficacité est bien démontrée dans

cette maladie, (22, 23), mais les laboratoires le commercialisant n'ont pas fait les démarches pour obtenir une indication spécifique dans les MICI. Il est couramment prescrit par voie sous cutanée à des doses de 25 mg/semaine en induction et 15 mg/semaine en entretien, à des doses plus faibles que celles employées dans d'autres affections comme les leucémies (d'où moins d'effets secondaires que ceux indiqués dans la fiche médicament). Il peut également être utilisé par voie orale à la même dose mais semble moins efficace peut-être du fait d'une mauvaise absorption et est moins souvent utilisée chez les patients atteints de MICI. On associe au MTX un traitement oral par l'acide folique (5 mg, 4 cp à 48 h de l'injection) pour compenser l'action anti folique du MTX.

Le MTX est en capacité de réduire le taux d'ADA en cas de combothérapie au même titre que les thiopurines (14). Il peut donc être utilisé en association avec un anti-TNF pour éviter un échec immunogène, en cas de perte de réponse d'un anti-TNF ou de switch d'un anti-TNF vers un autre (cf. ci-dessus).

Le MTX n'est pas conseillé pour le traitement de la rectocolite hémorragique puisque 2 essais randomisés contrôlés se sont révélés négatifs (24, 25).

### Connaître les contre-indications absolues et relatives des immunosuppresseurs

La présence d'une mutation homozygote du gène codant pour la S-thiopurine méthyltransférase (TPMT) est une contre-indication absolue à l'introduction d'azathioprine ou de 6-MP. La mutation entraîne une inhibition de l'activité de la TPMT, ce qui oriente le métabolisme de l'azathioprine vers la voie HPRT et peut entraîner une hématotoxicité majeure par une accumulation de TGNs (figure 1). Un génotypage de la TPMT peut être effectué mais n'est pas obligatoire préalablement à son introduction. La mutation homozygote de ce gène entraînant une activité indétectable de l'enzyme est rare puisqu'elle ne concerne que 0,01 % des sujets asiatiques et 0,6 % des sujets caucasiens (26). Dans une étude prospective, Coenen *et al.* ont démontré toutefois l'intérêt d'analyser le génotypage de la TPMT et d'adapter la dose de thiopurines en fonction de la présence ou non d'une mutation (50 % de la dose habituelle en cas de mutation hétérozygote et 10 % en cas de mutation homozygote). L'adaptation de la dose dans cette étude permettait de diminuer le risque de complications hématologiques d'un facteur dix comparativement à l'administration d'une dose habituelle (27). Quel que soit le résultat du génotypage de la TPMT si celui-ci a été fait, il n'empêche pas l'obligation de faire un bilan biologique hebdomadaire

le premier mois (à la recherche d'une leucopénie majeure) puis mensuel une fois par mois pendant 2 mois puis tous les 3 mois.

L'administration récente d'un vaccin vivant atténué (dans les 3 mois) contre-indique l'introduction d'un traitement immunosuppresseur, au risque de contracter la maladie à vacciner. Sont concernés les vaccinations contre la rougeole-oreillons-rubéole, la fièvre jaune, la grippe (sauf vaccin inerte), la poliomyélite sous une forme orale, la varicelle-zona, le rotavirus, le BCG.

Une sérologie EBV négative est une contre-indication relative à l'introduction de thiopurines, du fait du risque de lymphome EBV induit (cf. ci-dessous).

La grossesse n'est pas une contre-indication à la prise de thiopurines. Les thiopurines sont tératogènes chez l'animal et un passage transplacentaire parfois important est possible. De ces données, la source Vidal suggère de ne pas utiliser le traitement chez la femme enceinte ou ayant un désir de grossesse sans considérer sa réelle nécessité ou une alternative thérapeutique plus sûre. Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) est en désaccord avec cette position et autorise son utilisation quel que soit le terme de la grossesse si le traitement est nécessaire à l'équilibre maternel. En pratique, le traitement est utilisable pendant la grossesse mais il peut être conseillé de réduire sa posologie de moitié lors du dernier mois de grossesse pour réduire le risque d'infections materno-fœtales à l'accouchement. L'allopurinol parfois associé à l'azathioprine (cf. ci-dessous, en cas d'activité forte de la TPMT) est contre-indiqué pendant la grossesse car fortement suspect de tératogénicité (CRAT).

Le MTX est un puissant agent « tératogène » humain, associé à un risque accru d'avortements spontanés, de retard de croissance intra-utérine et de malformations congénitales en cas d'exposition pendant la grossesse. Tout projet de procréation chez des sujets masculins ou féminins est contre-indiqué sous traitement. En cas de survenue accidentelle d'une grossesse sous MTX, il convient de proposer l'arrêt immédiat du traitement, de fournir aux parents une information médicale sur les risques évolutifs et réaliser des échographies rapprochées afin de confirmer le développement normal du fœtus. En prévision d'une grossesse, le délai à respecter entre l'arrêt du MTX et la conception varie selon le sexe ; une journée chez une femme traitée et 3 mois chez un homme exposé (correspondant à un cycle de spermatogénèse).

Parmi les autres contre-indications relatives du MTX, on retient l'insuffisance hépatique, l'abus d'alcool, l'insuffisance rénale sévère, ou une cytopénie pré-existante. Le MTX est également contre-indiqué en association avec la triméthoprine/sulfaméthoxazole (Bactrim®). Toutefois, cet antibiotique couramment prescrit pour éviter la pneumocystose lors de la prise d'un triple traitement immunosuppresseur pourra être remplacé par des aérosols mensuels de pentamidine.

---

## Connaître l'efficacité des immunosuppresseurs en mono ou combothérapie

---

### Efficacité des immunosuppresseurs en monothérapie

En induction après échec d'une corticothérapie, l'utilisation des thiopurines en monothérapie est déconseillée en première intention (1). Les premières études avaient pourtant démontré leur efficacité à la fois en induction et en maintenance dans la MC (28, 29) mais une revue récente de la Cochrane (30) colligeant 13 études poolées (1 211 patients) n'a pas permis de démontrer une supériorité de l'azathioprine comparativement au placebo à induire une réponse clinique (43 % et 27 % respectivement [RR :1,87 95 % CI : 0,44–7,96]), une rémission clinique (48 % et 34 % respectivement [RR :1,23 ;95% CI : 0,97-1,55]) ou une rémission biologique (CRP et vitesse de sédimentation). Il faut toutefois souligner que dans la plupart de ces études, les métabolites des thiopurines n'étaient pas dosés alors que l'efficacité thérapeutique est directement dépendante de leur concentration. De même, ces études évaluaient la réponse au traitement dans un délai relativement court (entre 12 et 17 semaines pour la plupart) alors que l'on connaît un délai d'action assez lent des thiopurines. Deux études française et espagnole (RAPID et AZTEC) n'ont pas permis de démontrer une efficacité supérieure de l'azathioprine en induction chez des patients ayant une MC précoce (diagnostiquée dans les 6 mois précédents pour l'étude RAPID et dans les 8 semaines précédant l'introduction d'azathioprine pour l'étude AZTEC) (31, 32).

En cas de RCH réfractaire aux salicylés et/ou à la corticothérapie, l'utilisation des thiopurines en monothérapie pour induire une rémission n'est pas recommandée (2). Un premier essai contrôlé randomisé n'a pas permis de démontrer une efficacité supérieure de l'azathioprine comparativement au placebo en association avec la corticothérapie dans cette indication (3). Un deuxième essai randomisé retrouve des résultats discordants avec une supériorité des thiopurines sur les 5-ASA en induction (à 6 mois, 53 % vs. 19 %,  $p=0,006$ ) (33).

*A contrario*, les thiopurines peuvent avoir un intérêt en situation de maintenance. Dans l'analyse poolée de la Cochrane (30), il existe un effet significatif mais modeste des thiopurines pour le maintien de la rémission au cours de la MC comparativement au placebo ([RR, 1,28 ; 95 % CI, 1,15–1,43]). Une méta-analyse (4 études) a comparé l'arrêt ou la poursuite du traitement chez 215 patients MC ayant reçu entre 6 et 42 mois de traitement immunosuppresseur préalablement. Après un suivi de 12 à 18 mois, le risque de rechute se révèle supérieur dans le bras arrêt comparativement au bras maintien du traitement avec un risque relatif de 2,39 [95 % CI : 1,38–4,13] (1). Le consensus ECCO recommande donc la poursuite du traitement immunosuppresseur dans cette situation (1). Des données d'arrêt à long terme manquent, comme la possibilité de diminuer la posologie d'immunosuppresseurs sans les arrêter totalement. Dans une situation de prise d'immunosuppresseurs au long cours, le rapport bénéfice/risque de poursuivre ou non le traitement devra être considéré.

Les données d'efficacité de l'azathioprine pour le maintien de la rémission au cours de la RCH sont limitées même si l'azathioprine a été utilisée dans cette indication pendant de nombreuses années. Un essai randomisé (34) et une méta-analyse (35) ont toutefois démontré une supériorité des thiopurines sur les 5-ASA et le placebo pour le maintien de la rémission, et là encore, le rapport bénéfice/risque doit être considéré avant d'envisager une désescalade thérapeutique dans cette situation.

### **Efficacité des immunosuppresseurs en combothérapie avec un anti-TNF**

L'efficacité de l'azathioprine en combothérapie avec un traitement anti-TNF alpha (infliximab) a été démontrée dans la MC avec l'essai SONIC (6). Dans cette étude randomisée, contrôlée, menée chez 508 patients ayant une MC active et n'ayant jamais reçu d'immunosuppresseurs ou d'anti-TNF alpha, trois stratégies ont été comparées : azathioprine en monothérapie (2,5 mg/kg), infliximab en monothérapie (5 mg/kg aux semaines 0, 2, et 6 puis toutes les 8 semaines) ou combothérapie associant azathioprine et infliximab (mêmes posologies). À la 26<sup>e</sup> semaine, l'induction de la rémission clinique sans corticoïdes était supérieure dans le bras combothérapie (57 %) comparativement aux bras infliximab monothérapie (45 %,  $p < 0,05$ ) et azathioprine monothérapie (30 %,  $p < 0,01$ ). La cicatrisation muqueuse endoscopique, définie par l'absence d'ulcère était également supérieure dans le bras combothérapie (43,9 %) comparativement aux deux groupes monothérapie (infliximab 30,1 % ; azathioprine 16,5 %). À 52 semaines, la rémission sans corticoïdes restait significativement supérieure dans le bras combothérapie comparativement au bras infliximab seul (61,5 % et 42,2 % respectivement,  $p = 0,028$ ). Les taux d'événements indésirables étaient similaires dans les 3 bras, voire même inférieurs dans le bras combothérapie pour les événements indésirables sévères (RR= 0,56 ; 95 % CI : 0,32-0,97). À ce jour, sur ces données d'efficacité, une combothérapie paraît préférable en cas d'initiation d'un traitement par infliximab (36).

Le pendant de l'essai SONIC dans la RCH est l'étude SUCCESS (7). Au cours de cet essai, 239 patients atteints de RCH réfractaire naïfs d'anti-TNF alpha et majoritairement naïfs d'immunosuppresseurs (près de 10 % des patients avaient été exposés dans le passé à une thiopurine) ont été randomisés en 3 bras, azathioprine monothérapie, infliximab monothérapie ou combothérapie. La proportion de malades ayant une RCH en rémission sans corticoïdes à la semaine 16 était significativement plus importante chez les patients traités par combothérapie (40 %) en comparaison aux deux autres groupes (22 % sous infliximab en monothérapie ;  $p = 0,017$  et 24 % sous azathioprine en monothérapie ;  $p = 0,032$ ). La combothérapie permettait également une cicatrisation muqueuse significativement supérieure comparativement au bras azathioprine (62,8 % vs. 36,8 %,  $p = 0,001$ ). Il faut néanmoins souligner que le choix d'évaluer la cicatrisation endoscopique dès la semaine 16 – et non à la semaine 26 comme dans l'essai SONIC – a pu pénaliser les résultats du groupe azathioprine. Dans les études SONIC et SUCCESS, l'azathioprine pris en combothérapie permettait une diminution importante de la formation d'anticorps anti-infliximab (SONIC 0,9 % vs. 14,6 % et SUCCESS 3 % vs. 19 %) avec un retentissement sur les taux résiduels d'infliximab.

À l'inverse, l'étude DIAMOND n'a pas réussi à démontrer l'intérêt de l'azathioprine en combothérapie avec l'adalimumab comparativement à une monothérapie azathioprine à la fois pour la rémission clinique à 26 semaines et la rémission endoscopique à 1 an (37)

Ces données font poser la question de l'intérêt de la combothérapie avec l'adalimumab et celle-ci n'est pas forcément recommandée dans le dernier consensus ECCO (1). Cependant, une étude canadienne portant sur 11 244 patients en 2020 démontrait que l'utilisation d'un immunosuppresseur (azathioprine ou MTX) à l'initiation d'un anti TNF (infliximab ou adalimumab) était associée à une réduction significative de l'échec thérapeutique. Elle ne mettait pas en évidence de différence quant à l'immunosuppresseur utilisé pour les patients MC alors que l'azathioprine apportait de meilleur résultat en cas de RCH. Cette étude de vraie vie renforce l'idée qu'une combothérapie, quel que soit l'anti-TNF utilisé, paraît intéressante au moins pour les premiers mois de traitement (38).

En pratique, il n'y a pas de doute de la supériorité de la combothérapie à la fois par un effet additif pharmacologique de l'immunosuppresseur et par un effet sur l'immunogénicité. La limite de l'utilisation d'une combothérapie systématique en cas d'initiation d'un anti-TNF repose sur les risques de celle-ci comparativement à la monothérapie. Il paraît ainsi intéressant d'évaluer ces risques au cas par cas (avec une attention particulière aux risques infectieux, de lymphomes et de cancers cutanés) et en cas de combothérapie d'expliquer au patient l'intérêt d'une surveillance rigoureuse afin de les prévenir.

Les immunosuppresseurs peuvent également avoir une place en combothérapie pour les formes anopérinéales de la MC. Dans une étude rétrospective, la combothérapie immunosuppresseur/anti TNF (vs. monothérapie) apparaissait comme un facteur significativement associé à la fermeture des trajets fistuleux (39). La combothérapie n'a toutefois pas été validée dans le dernier consensus ECCO dans cette indication, qui attend de nouvelles études prospectives pour la confirmer (1).

### **Efficacité des immunosuppresseurs en combothérapie avec une autre biothérapie**

Les études évaluant l'intérêt d'une combothérapie avec une biothérapie autre qu'un anti-TNF sont beaucoup plus rares. Une méta-analyse de la Cochrane rapporte un taux d'ADA beaucoup plus faible chez les patients traités par une biothérapie autre que l'infliximab comme l'ustekinumab ou le vedolizumab (respectivement 5,45 % et 8,4 % vs. 22,2 % pour l'infliximab). À ce jour, il n'est pas recommandé d'associer un traitement immunosuppresseur à une biothérapie autre qu'un anti TNF (40).

---

## **Dosage des métabolites et cibles thérapeutiques**

---

Le taux sérique des métabolites de l'azathioprine peut être évalué (TGNs et MMP) et apporter différentes recommandations en fonction des résultats. Lorsque les thiopurines sont utilisées en monothérapie, un dosage de TGNs de 230-250 pmol/ $8 \times 10^8$ RBC est un objectif à atteindre car il est associé

**Tableau 3 : Dosage métabolites des thiopurines**

6TGN	6MMP	Cause	Conséquence/risque	Recommandation
Normal ou élevé	Faible	Dose thérapeutique Réfractaire (si absence de réponse)	Maladie contrôlée Maladie non contrôlée	Poursuite traitement Changement traitement
Elevé	Elevé	Surdosage Réfractaire (si absence de réponse)	Myelo/Hepatotoxicité Maladie non contrôlée	Réduction de dose Changement traitement
Elevé	Faible	Activité TPMT faible Réfractaire (si absence de réponse) Réponse	Myelotoxicité Maladie non contrôlée Maladie contrôlée	Réduction de dose Changement traitement
Faible	Elevé	Hyperméthylation	Maladie non contrôlée Hépatotoxicité	Réduction de dose (25-50%) et ajout Allopurinol
Faible	Faible	Sous dosage	Maladie non contrôlée	Augmentation de dose Vérifier observance

TGNs faible: < 230pmol/8x10<sup>8</sup> RBC; 6TGN normal: 230-450pmol/8x10<sup>8</sup> RBC; 6TGN élevé: > 450pmol/8x10<sup>8</sup> RBC;  
MMP, taux faibles : <5700 pmol/8x10<sup>8</sup>; élevés: >5700 pmol/8x10<sup>8</sup>

à une réponse clinique ; en revanche, un taux supérieur à 450 pmol/8x10<sup>8</sup> RBC est à risque de myélotoxicité (41). Lorsque les thiopurines sont utilisées en combothérapie, avec pour objectif la diminution d'une immunogénicité liée à un anti TNF alpha, un taux de TGNs ≥ 125 pmol/8x10<sup>8</sup>RBC en phase de traitement d'entretien semble suffisant pour réduire significativement la production d'anticorps anti-anti-TNF (42).

Lorsque les TGNs sont faibles (< 230 pmol/8x10<sup>8</sup>RBC) et les MMP élevés, le risque d'hépatotoxicité est réel. Cette situation correspondant à un profil d'hyperméthylation de la TPMT (activité forte). Le *cut-off* de MMP au-delà duquel le risque hépatotoxique est important est débattu, souvent au-delà de > 5 700pmol /8x10<sup>8</sup>RBC (43). Dans cette situation, il est possible de réduire les doses de thiopurines de 25 à 50 % et d'associer de petites doses d'allopurinol-un inhibiteur de la Xanthine Oxydase- pour orienter le métabolisme vers la voie de l'HPRT (figure 1) (44) et sous couverture d'une surveillance biologique et des TGNs. Le tableau 3 résume les recommandations à adopter en fonction des métabolites des thiopurines.

## Connaître leurs effets secondaires à court et long terme et les modalités de surveillance

### Effets secondaires à court terme

À l'initiation d'un traitement par thiopurines, il faut prévenir le patient du risque d'effets indésirables survenant le plus souvent au cours du premier mois de traitement. Des fiches médicaments informatives pour le patient sont disponibles sur le site getaid.org. Certaines manifestations immuno-allergiques surviennent précocement, souvent au cours des quinze premiers jours et se manifeste par de la fièvre, une éruption cutanée, des douleurs musculaires (réalisant un syndrome « pseudo-grippal »). Le risque de pancréatite aiguë lié au traitement est rare (3 % des cas environ) et survient le plus souvent à la fin du premier mois. Dans

ces deux situations, l'arrêt du traitement est impératif et la résolution des symptômes généralement rapide, sans séquelles. Sa réintroduction est contre-indiquée à vie. Dans certains cas, notamment de symptômes peu spécifiques (hors pancréatite avérée), on pourra tenter d'utiliser la 6-MP en remplacement de l'azathioprine car généralement mieux tolérée (absence de récurrence d'effets indésirables environ une fois sur deux).

Une surveillance biologique est importante, hebdomadaire au cours du 1<sup>er</sup> mois de traitement puis mensuel pendant 2 mois puis trimestrielle par la suite. Elle comprend le dosage de l'hémogramme et du bilan hépatique. Une altération de la fonction hépatique peut être en rapport avec de multiples causes : une hyperactivité de l'enzyme TPMT (produisant des dérivés MMP hépatotoxiques (figure 1), une réaction d'hypersensibilité, ou plus rarement la survenue de manifestations graves comme un lymphome hépatosplénique, une hypertension portale (par hépatopathies veino-occlusives, péliose hépatique, hyperplasie nodulaire régénérative).

À l'initiation d'un traitement par MTX, il convient de signaler au patient les risques de troubles digestifs en particulier de nausées suivant la prise, de douleurs abdominales, de dyspepsie, de perte d'appétit. Il peut être conseillé la prise du traitement le soir d'autant que les patients relatent souvent une asthénie dans les 24 h suivant la prise du traitement. Comme pour les thiopurines, une surveillance biologique est requise, à la recherche d'une leucopénie, d'une thrombopénie, voire d'une anémie. Une NFS est recommandée toutes les semaines pendant le premier mois de traitement puis tous les mois pendant 2 mois puis trimestriellement pendant toute la durée de traitement. Devant un risque d'altération de la fonction hépatique, un bilan hépatique est recommandé comprenant le taux des transaminases (ASAT et ALAT) et des gamma-GT (à faire préférentiellement dans les 48 h précédant une prise).

### Effets secondaires à moyen et long terme

Les principaux risques à moyen et long terme des immunosuppresseurs classiques sont d'une part les infections (en particulier opportunistes), et d'autre part, les lymphomes et les cancers.

Figure 2 : Degré d'immunosuppression en fonction des molécules utilisées (et leur posologie)

Traitement	Immunosuppression	Commentaires
Aminosalicylés		Pas d'effets systémiques
Stéroïdes topiques		Nulle ou modérée si Budésonide > 6 mg
Stéroïdes systémiques		Modérée ou sévère si corticoïdes ≥ 20mg au-delà de 2 semaines
Vedolizumab		Effet sélectif intestinal; pas de risques systémiques mais d'infections intestinales
Méthotrexate		Modérée à sévère si > 20mg par semaine
Azathioprine, 6-MP		Modérée à sévère si > 3mg/kg/j (AZA), ou >1,5 mg/kg/j (6-MP)
Ciclosporine		Il existe des nuances de degré d'immunosuppression pour ce groupe en particulier en cas de combinaison avec une corticothérapie, l'azathioprine ou le méthotrexate. Le degré d'immunosuppression est probablement plus élevé avec les anti TNF en comparaison avec l'ustekinumab ou le tofacitinib
Anti TNF		
Ustekinumab		
Tofacitinib		

Degré d'immunosuppression :

- Nul
- Modéré
- Sévère
- Immunosuppression sélective

### Risques infectieux

Il faut rappeler en préambule que le risque infectieux et en particulier d'infections opportunistes au cours des MICI n'est pas toujours uniquement lié au traitement. Une dénutrition, un âge avancé, un surpoids, une MICI active, une immunodéficiência congénitale ou acquise par le virus de l'immunodéficiência humaine (VIH), un diabète ou d'autres maladies chroniques sont des facteurs de risques associés également. De même, des facteurs liés à des traitements autres que médicamenteux représentent un risque comme une nutrition parentérale, une intervention chirurgicale ou l'association à d'autres immunosuppresseurs (45). Le risque relatif d'infection opportuniste est augmenté avec l'accumulation d'immunosuppresseur, particulièrement chez les patients de plus de 50 ans (46). Il est difficile de connaître l'imputabilité réelle d'un traitement immunosuppresseur sur un risque infectieux particulier, mais il est admis d'une manière générale que la corticothérapie majore le risque d'infections fongiques, les anti-TNF celui d'infections bactériennes et les immunosuppresseurs classiques celui d'infections virales. Le risque d'infection est par ailleurs dépendant du degré d'immunosuppression qui peut varier selon les molécules. L'immunosuppression est considérée comme modérée à importante au-delà de 3 mg/kg pour l'azathioprine, de 1,5 mg/kg pour la 6-MP et de 20 mg par semaine pour le MTX. Les degrés d'immunosuppression pour les autres thérapeutiques sont rapportés sur la figure 2.

Dans les dernières recommandations ECCO publiée en 2021 (47), il est conseillé de détecter et prévenir une possible infection virale latente avant l'introduction de toute thérapeutique immunosuppressive. Jusque-là étaient conseillée la réalisation des sérologies d'hépatite virale B, C, le VIH, le bilan hépatique, la NFS-Plaquettes, les anticorps antinucléaires et le test Quantiféron. Sont désormais proposés en complément, les sérologies d'hépatite virale A, EBV, CMV, VZV, de la rougeole, et un frottis cervical chez les femmes à la recherche du virus HPV. Une vaccination contre l'hépatite A et l'hépatite B est recommandée chez les sujets séro-négatifs.

Le vaccin inerte contre le virus VZV n'est toujours pas disponible en France, seule la vaccination avec le vaccin vivant atténuée peut être conseillée avant le début du traitement immunosuppresseur.

La prise de thiopurines ou de MTX est un facteur de risque d'infection CMV à la différence de l'anti-TNF (48, 49). En cas de suspicion d'infection (fièvre aiguë, cytolyse, lymphocytose) elle peut être recherchée sur de simples biopsies coliques par immunohistochimie en anatomopathologie (présence d'inclusions intranucléaires en œil de Hibou) et éventuellement confirmée par PCR sanguine (50).

En présence d'une infection virale non sévère par les virus VZV, CMV, HSV, le traitement immunosuppresseur doit être généralement poursuivi. Son arrêt temporaire, voire définitif, est à considérer pour les formes sévères en prenant en compte du rapport bénéfice-risque du traitement et en considérant l'histoire du patient et de sa maladie.

La vaccination anti grippale annuelle est recommandée en cas de prise d'immunosuppresseurs car même s'ils ne sont pas associés à un sur-risque de contamination (à l'inverse des corticoïdes), ils exposent à des formes plus sévères.

La vaccination contre le virus HPV est conseillée à la fois chez les jeunes garçons et filles en utilisant un vaccin contre les papillomavirus humains à base de VLP (Virus Like Particles ou pseudo particules virales).

### Risques néoplasiques

Les thiopurines sont associées à une augmentation du risque de néoplasie, en particulier de lymphomes. L'étude CESAME a rapporté 23 cas de lymphomes (22 lymphomes non hodgkiniens, 1 maladie de Hodgkin) dans une cohorte de près de 20 000 patients MICI suivis et dont la moitié recevaient ou avaient reçu des thiopurines. Dans cette étude, il est estimé à 0,9 pour 1 000 patients-années chez les patients recevant des thiopurines et revient similaire à ceux n'ayant pas pris de thiopurines à l'arrêt du traitement (51). Si le risque de lymphome est globalement estimé comme 6 fois plus impor-

tant en cas de prise de thiopurines chez les patients MICI, il faut souligner que le risque absolu individuel reste rare (52). Comparativement aux patients MICI non traités, le risque de lymphome est aussi majoré par la prise d'anti-TNF en monothérapie (RR : 1,52 ; 95 % CI : 1,0 6-2,19 ; P= 0,023) ou en combinaison (RR : 2,23 ; 95 % CI : 1,79-2,79 ; P< 0,001) (53). Il est aussi majoré après l'âge de 50 ans et par la durée de prise de traitement (52). L'Epstein Barr Virus (EBV) est un virus hautement impliqué dans la survenue de lymphomes associés aux thiopurines. En particulier, des lymphomes post-infection mononucléosique peuvent survenir avec une séroconversion EBV, ce qui limite la prescription de thiopurines chez les patients séronégatifs. Ainsi, les jeunes hommes (< 35 ans) séronégatifs pour l'EBV ont un risque non négligeable en cas d'exposition à l'EBV sous thiopurines de développer une lymphoprolifération fatale dans les suites immédiates de la mononucléose infectieuse (51). Il convient donc de tester la sérologie EBV chez les hommes jeunes avant mise sous thiopurines, et discuter un traitement de fond alternatif aux thiopurines (monothérapie par anti-TNF) en cas de négativité. Le lymphome T hépatosplénique est un autre type de lymphome, non lié au virus EBV, rare mais fatal que l'on peut rencontrer chez des patients prenant des thiopurines, en particulier chez des sujets masculins jeunes traités en combinaison avec un anti-TNF (moins de 1 patient traité sur 20 000 patients-années).

Une augmentation du risque de cancers cutanés (hors mélanome) est également bien établie chez les patients sous thiopurines et les conseils de prévention et surveillance essentiels notamment chez les patients à risque (phototype clair) sont les suivants : limiter l'exposition solaire, aux ultraviolets, protection cutanée (54, 55). Une large méta-analyse (55) de Xiao *et al.* comprenant 13 études regroupant près de 150 000 patients rapporte un risque relatif de cancers cutanés (hors mélanome) de 1,88 (95 % CI : 1,48-2,38, P< 0,001). Ce risque semble être dépendant de la durée d'exposition aux thiopurines avec un risque relatif se majorant progressivement de 5,8 à 13,6 pour 1 000 patients années après 1 à 5 ans d'exposition dans la méta-analyse de Abbas *et al.* portant sur 14 527 patients traités par azathioprine pour une RCH (56). Les données sur le risque de cancers cutanés après interruption des thiopurines sont contradictoires. Certaines études de cohortes indiquent un risque revenant à celui de la population générale (56) alors que les données provenant de l'étude française CESAME rapporte une persistance du risque de cancers cutanés (hors mélanome) même après l'arrêt du traitement par thiopurines, et d'autant plus importante que l'âge du patient est élevé, particulièrement après 50 ans (57). Le risque de mélanome chez des patients traités par thiopurines n'a pas été démontré dans plusieurs méta-analyses (55, 58, 59).

Un effet protecteur vis-à-vis du cancer colorectal a été identifié chez des patients traités par thiopurines au cours des MICI dans plusieurs méta-analyses. Cependant, de multiples facteurs confondants comme la durée et l'extension de la maladie ou la prise d'autres traitements concomitants dans des études non contrôlées émanant de ces méta-analyses peuvent interférer avec cet effet protecteur rendant les conclusions difficiles sur un effet propre aux thiopurines (60).

Le risque de cancer gynécologique en particulier du col utérin est possible, mais n'a pas été clairement démontré chez les patientes traitées par thiopurines d'autant que d'autres

facteurs pourraient le majorer (statut tabagique, infection HPV). La stratégie de surveillance doit être rappelée et commune à la population générale par un frottis du col de l'utérus à partir de 25-29 ans puis tous les 3 à 5 ans jusqu'à 65 ans avec détection des virus HPV à Haut Risque (source Ameli).

D'autres types de cancers ont été décrits chez des patients traités par thiopurines incluant des cancers du tractus urinaire notamment en présence de facteurs de risques associés comme le tabagisme et un âge > 65 ans (61), des leucémies myéloïdes aiguës (ainsi que les syndromes myélo-dysplasiques) sans que l'on ait pu clairement identifier un lien entre l'exposition et la survenue de tels risques (62).

Les risques de néoplasie avec le MTX chez les patients MICI sont beaucoup plus limités. Par extrapolation en rhumatologie, sur une population différente de celle observée en gastroentérologie, une étude randomisée et contrôlée a rapporté une augmentation du risque de cancers cutanés (hors mélanomes) avec un odds ratio de 2,05 (95 % CI : 1,28-3,28) (63).

### **Risque d'hépatotoxicité**

La prise de thiopurines expose à un risque rare de survenue d'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR). L'HNR est une affection pouvant entraîner une hypertension portale majeure (64). La fréquence de l'HNR chez les patients atteints de MICI traités par 6-thioguanine a conduit à suspendre l'utilisation de ce médicament au cours des MICI. Cette complication est dose-dépendante pour cette molécule puisque de fortes doses (au-delà de 40 mg/j) ont été associées à ce risque hépatotoxique contrairement à des doses plus faibles (20 mg/j) (65) qui pourtant présentent une efficacité similaire (66). Concernant l'azathioprine, une large étude rétrospective française rapporte un risque rare de 15/1 288 patients atteints d'HNR, après une durée médiane de traitement de 52 mois. Le risque cumulé d'HNR dans cette étude était de 1,26 % ± 0,45 % dix ans après le début de l'azathioprine. L'analyse multivariée sélectionnait deux facteurs significativement associés, le sexe masculin (p= 0,0001, hazard ratio [HR] 8,5 ; 95 % CI 1,9-37,9) et un antécédent de résection étendue du grêle ≥ 50 cm (p= 0,0001, [HR] 6,6 ; 95 % CI 2,2-20,0) (67).

---

## **Savoir quand et comment arrêter un traitement immunosuppresseur**

---

La désescalade thérapeutique ou l'arrêt d'un traitement immunosuppresseur est une demande fréquente des patients en consultation mais ne peut pas être réalisée en l'absence d'une rémission profonde et durable. Elle nécessite au préalable de s'assurer de la rémission clinique, biologique, endoscopique, voire morphologique. La décision de désescalade thérapeutique doit également prendre en considération le risque de rechute, l'histoire du patient et celle des traitements antérieurement reçus.

Peu d'études randomisées contrôlées ont évalué le risque de rechute à l'arrêt d'un traitement immunosuppresseur en monothérapie. Lemann *et al.* ont évalué ce risque en comparant le taux de rechute en cas d'arrêt ou de poursuite d'un traitement



par azathioprine chez 83 patients ayant une MC en rémission clinique. Les patients avaient reçu le traitement immunosuppresseur pendant 42 mois minimum préalablement. Le risque de rechute à 18 mois était estimé à 8 % en cas de poursuite du traitement et 21 % des patients en cas d'arrêt (68). Les auteurs concluaient à l'intérêt de poursuivre le traitement même après 3,5 années de prise. Deux autres études antérieures et sur des effectifs plus réduits de patients avec une MC retrouvaient un risque de rechute à 12 mois en cas de poursuite ou d'arrêt de l'azathioprine, de 5 % et 45 %, respectivement pour l'une (51 patients,  $p < 0,01$ ) et de 15 % et 53 %, respectivement pour l'autre (29 patients,  $p = 0,043$ ) (69). Le risque de rechute paraît augmenter avec le temps comme l'ont rapporté Treton *et al.* avec une probabilité cumulée de 14 %, 53 % et 63 % à 1, 3, et 5 ans de l'arrêt de l'azathioprine chez des patients atteints de MC (4). Ces données ne plaident donc pas en faveur d'une interruption d'azathioprine en monothérapie. Cependant, en cas de rechute après une interruption de traitement, l'efficacité semble être retrouvée chez 75 % des patients (70).

En cas de RCH, le risque de rechute à l'arrêt de l'azathioprine a fait l'objet d'une seule étude randomisée contrôlée et apparaît également important. Dans cette étude, 67 patients en rémission clinique avaient reçu de l'azathioprine depuis au moins 6 mois. Le risque de rechute à 1 an après poursuite ou arrêt était de 36 % et 59 % respectivement ( $p = 0,04$ ), ce qui n'incite pas à proposer une interruption thérapeutique en cas de RCH stabilisée (34).

La situation peut paraître différente pour les patients recevant une combothérapie puisqu'en cas d'interruption de l'immunosuppresseur classique, la biothérapie est poursuivie (le plus souvent un anti-TNF alpha). L'étude SPARE, multicentrique prospective internationale publiée récemment a évalué chez des patients avec une MC en rémission sous combothérapie infliximab + azathioprine le risque de rechute à l'arrêt soit de l'azathioprine soit de l'infliximab, ou après maintien de la combothérapie. Deux-cent-onze patients ont été randomisés dans 3 bras : poursuite de la combothérapie (67 patients), poursuite de l'infliximab seul (69 patients), poursuite de l'azathioprine seule (71 patients). Après 2 ans de suivi, une rechute clinique associée à une élévation de la CRP ( $> 5$  mg/L) ou de la calprotectine fécale ( $> 250$  µg/g) était observée chez 12 % des patients poursuivant la combothérapie, 9 % poursuivant l'infliximab seul et 35 % poursuivant l'azathioprine seule (71). Cette étude démontre clairement le poids de l'infliximab dans l'efficacité de la combothérapie car l'arrêt de l'infliximab exposait les patients à un risque de rechute important. L'arrêt de l'immunosuppresseur paraît donc largement préférable dans une stratégie de désescalade comparé à l'interruption de l'anti-TNF alpha.

Faut-il pour donc poursuivre l'immunosuppresseur en cas de combothérapie ? Van Assche *et al.* ont démontré en 2008 que prolonger une combothérapie au-delà de 6 mois n'apportait pas de bénéfice clinique, mais un bénéfice pharmacocinétique

(taux d'infliximab supérieur comparativement à la monothérapie anti TNF seule) (72). On ne sait pas si la posologie d'azathioprine nécessaire à éviter un effet immunogène, c'est à dire la formation d'anticorps anti médicaments, est similaire à celle utilisée pour sa propriété pharmacologique sur l'inflammation. Selon Yarur *et al.*, un taux de TGNs de 125 pmol / $8.10^8$  RBC permettrait de maintenir un taux sérique d'infliximab suffisant et éviter l'apparition d'anticorps anti-infliximab (42). Dans cette même optique, dans une étude prospective, Roblin *et al.* ont évalué le risque de rechute de patients avec une MC en phase d'entretien sous combothérapie avec une posologie d'azathioprine réduite comparativement à la poursuite d'une combothérapie classique ou d'un arrêt de l'azathioprine. Quarante-vingt-un patients recevant de l'azathioprine en combothérapie (avec infliximab) ont été inclus dans 3 bras : posologie d'azathioprine stable (2- 2,5 mg/kg), posologie d'azathioprine réduite (1-1,25 mg/kg/j), ou arrêt d'azathioprine. Le taux de rechute à 1 an n'était pas statistiquement différent entre les groupes mais le taux de TGNs restait suffisamment élevé dans le groupe de patients avec une dose d'azathioprine réduite (128 pmol/ $8.10^8$  RBC) pour éviter des taux sériques d'infliximab infrathérapeutiques (un taux de TGNs inférieur à 105 pmol/ $8.10^8$  RBC était associé à une évolution défavorable). La diminution de moitié de l'azathioprine après 6 mois de combothérapie est certainement une option intéressante qui reste néanmoins à être validée formellement par une étude prospective de plus grande envergure.

La décision d'arrêter ou de diminuer le traitement est souvent réfléchi au cas par cas. Si la rémission profonde est un facteur essentiel à la désescalade thérapeutique, il n'est pas suffisant et il sera indispensable de prendre en considération d'autres facteurs pronostiques qui nous orienteraient vers la poursuite du traitement ; un âge jeune, une localisation iléale ou anopérinéale, une maladie antérieurement sévère ou difficile à équilibrer, un recours antérieur fréquent à la corticothérapie. Dans toutes ces situations, il conviendra d'expliquer au patient que le bénéfice à poursuivre le traitement immunosuppresseur est supérieur à son arrêt et permet d'éviter un risque d'évolution péjorative.

---

## Conclusion

---

La place des immunosuppresseurs est moins importante aujourd'hui depuis l'avènement des biothérapies. Cependant, ces traitements ne doivent pas être oubliés car leur efficacité sur un plan pharmacologique est reconnue pour le traitement des MICI. Ils ont également un rôle important en combothérapie avec un anti-TNF car ils améliorent le profil pharmacocinétique et l'efficacité de la biothérapie. Hors contre-indications, il est donc conseillé de les prescrire systématiquement à l'introduction d'un anti-TNF, ce qui n'est pas le cas aujourd'hui avec d'autres biothérapies.

---

## Références

---

1. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, *et al.* ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis.* 2020;14(1):4-22.
2. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, *et al.* ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis.* 2022;16(1):2-17.
3. Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. *Br Med J.* 1974;4(5945):627-30.
4. Treton X, Bouhnik Y, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, *et al.* Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission: a high risk of relapse. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(1):80-5.
5. Cassinotti A, Actis GC, Duca P, Massari A, Colombo E, Gai E, *et al.* Maintenance treatment with azathioprine in ulcerative colitis: outcome and predictive factors after drug withdrawal. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(11):2760-7.
6. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, *et al.* Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1383-95.
7. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Marquez JR, Scott BB, Flint L, *et al.* Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146(2):392-400 e3.
8. Kariyawasam VC, Ward MG, Blaker PA, Patel KV, Goel R, Sanderson JD, *et al.* Thiopurines Dosed to a Therapeutic 6-Thioguanine Level in Combination with Adalimumab Are More Effective Than Subtherapeutic Thiopurine-based Combination Therapy or Adalimumab Monotherapy During Induction and Maintenance in Patients with Long-standing Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(9):1555-65.
9. Reenaers C, Louis E, Belaiche J, Seidel L, Keshav S, Travis S. Does co-treatment with immunosuppressors improve outcome in patients with Crohn's disease treated with adalimumab? *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(11-12):1040-8.
10. Lichtenstein GR, Diamond RH, Wagner CL, Fasanmade AA, Olson AD, Marano CW, *et al.* Clinical trial: benefits and risks of immunomodulators and maintenance infliximab for IBD-subgroup analyses across four randomized trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(3):210-26.
11. Maser EA, Villela R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(10):1248-54.
12. Chiu YL, Rubin DT, Vermeire S, Louis E, Robinson AM, Lomax KG, *et al.* Serum adalimumab concentration and clinical remission in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(6):1112-22.
13. Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut.* 2010;59(1):49-54.
14. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut.* 2007;56(9):1226-31.
15. Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, Yavzori M, Picard O, Fudim E, *et al.* Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(4):444-7.
16. Ungar B, Kopylov U, Engel T, Yavzori M, Fudim E, Picard O, *et al.* Addition of an immunomodulator can reverse antibody formation and loss of response in patients treated with adalimumab. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(2):276-82.
17. Bendtzen K, Ainsworth M, Steenholdt C, Thomsen OO, Brynskov J. Individual medicine in inflammatory bowel disease: monitoring bioavailability, pharmacokinetics and immunogenicity of anti-tumour necrosis factor-alpha antibodies. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44(7):774-81.
18. Flamant M, Roblin X. Inflammatory bowel disease: towards a personalized medicine. *Therap Adv Gastroenterol.* 2018;11:1756283X17745029.
19. Strik AS, van den Brink GR, Ponsioen C, Mathot R, Lowenberg M, D'Haens GR. Suppression of anti-drug antibodies to infliximab or adalimumab with the addition of an immunomodulator in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(8):1128-34.
20. Roblin X, Williet N, Boschetti G, Phelip JM, Del Tedesco E, Berger AE, *et al.* Addition of azathioprine to the switch of anti-TNF in patients with IBD in clinical relapse with undetectable anti-TNF trough levels and antidrug antibodies: a prospective randomized trial. *Gut.* 2020;69(7):1206-12.
21. Gjuladin-Hellon T, Iheozor-Ejiofor Z, Gordon M, Akobeng AK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;8(8):CD010233.
22. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, *et al.* Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med.* 1995;332(5):292-7.
23. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, *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):1627-32.
24. Carbonnel F, Colombel JF, Filippi J, Katsanos KH, Peyrin-Biroulet L, Allez M, *et al.* Methotrexate Is Not Superior to Placebo for Inducing Steroid-Free Remission, but Induces Steroid-Free Clinical Remission in a Larger Proportion of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2016;150(2):380-8 e4.
25. Herfarth H, Barnes EL, Valentine JF, Hanson J, Higgins PDR, Isaacs KL, *et al.* Methotrexate Is Not Superior to Placebo in Maintaining Steroid-Free Response or Remission in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2018;155(4):1098-108 e9.
26. Schaeffeler E, Fischer C, Brockmeier D, Wernet D, Moerike K, Eichelbaum M, *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):407-17.
27. Coenen MJ, de Jong DJ, van Marrewijk CJ, Derijks LJ, Vermeulen SH, Wong DR, *et al.* Identification of Patients With Variants in TPMT and Dose Reduction Reduces Hematologic Events During Thiopurine Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2015;149(4):907-17 e7.
28. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med.* 1980;302(18):981-7.
29. Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1):CD000067.
30. Chande N, Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10(10):CD000545.
31. Panes J, Lopez-Sanroman A, Bermejo F, Garcia-Sanchez V, Esteve M, Torres Y, *et al.* Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2013;145(4):766-74 e1.
32. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, Nahon S, Bouhnik Y, Carbonnel F, *et al.* Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2013;145(4):758-65 e2; quiz e14-5.

33. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut*. 2006;55(1):47-53.
34. Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, Foster PN, Axon AT, Swarbrick ET, *et al*. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ*. 1992;305(6844):20-2.
35. Timmer A, Patton PH, Chande N, McDonald JW, MacDonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(5):CD000478.
36. Gomollon F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, *et al*. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3-25.
37. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, *et al*. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. *J Crohns Colitis*. 2016;10(11):1259-66.
38. Targownik LE, Benchimol EI, Bernstein CN, Singh H, Tennakoon A, Zubieta AA, *et al*. Combined Biologic and Immunomodulatory Therapy is Superior to Monotherapy for Decreasing the Risk of Inflammatory Bowel Disease-Related Complications. *J Crohns Colitis*. 2020;14(10):1354-63.
39. Bouguen G, Siproudhis L, Gizard E, Wallenhorst T, Billioud V, Bretagne JF, *et al*. Long-term outcome of perianal fistulizing Crohn's disease treated with infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(8):975-81 e1-4.
40. Bots SJ, Parker CE, Brandse JF, Lowenberg M, Feagan BG, Sandborn WJ, *et al*. Anti-Drug Antibody Formation Against Biologic Agents in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs*. 2021;35(6):715-33.
41. Gargallo-Puyuelo CJ, Laredo V, Gomollon F. Thiopurines in Inflammatory Bowel Disease. How to Optimize Thiopurines in the Biologic Era? *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:681907.
42. Yarur AJ, Kubiliun MJ, Czul F, Sussman DA, Quintero MA, Jain A, *et al*. Concentrations of 6-thioguanine nucleotide correlate with trough levels of infliximab in patients with inflammatory bowel disease on combination therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(6):1118-24 e3.
43. Wong DR, Coenen MJ, Derijks LJ, Vermeulen SH, van Marrewijk CJ, Klungel OH, *et al*. Early prediction of thiopurine-induced hepatotoxicity in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(3):391-402.
44. Smith MA, Blaker P, Marinaki AM, Anderson SH, Irving PM, Sanderson JD. Optimising outcome on thiopurines in inflammatory bowel disease by co-prescription of allopurinol. *J Crohns Colitis*. 2012;6(9):905-12.
45. Toruner M, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, *et al*. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;134(4):929-36.
46. Naganuma M, Kunisaki R, Yoshimura N, Takeuchi Y, Watanabe M. A prospective analysis of the incidence of and risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2013;48(5):595-600.
47. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, Rahier JF, Verstockt B, Abreu C, *et al*. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2021;15(6):879-913.
48. Shukla T, Singh S, Tandon P, McCurdy JD. Corticosteroids and Thiopurines, But Not Tumor Necrosis Factor Antagonists, are Associated With Cytomegalovirus Reactivation in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(5):394-401.
49. McCurdy JD, Jones A, Enders FT, Killian JM, Loftus EV, Jr., Smyrk TC, *et al*. A model for identifying cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(1):131-7; quiz e7.
50. Gilmore RB, Taylor KM, Morrissey CO, Gardiner BJ. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: a clinical approach. *Intern Med J*. 2022;52(3):365-8.
51. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lemann M, Cosnes J, *et al*. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009;374(9701):1617-25.
52. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, Tierney A, Brensinger CM, Gisbert JP, *et al*. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):847-58 e4; quiz e48-50.
53. Chupin A, Perduca V, Meyer A, Bellanger C, Carbonnel F, Dong C. Systematic review with meta-analysis: comparative risk of lymphoma with anti-tumour necrosis factor agents and/or thiopurines in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(8):1289-97.
54. Ariyaratnam J, Subramanian V. Association between thiopurine use and nonmelanoma skin cancers in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(2):163-9.
55. Huang SZ, Liu ZC, Liao WX, Wei JX, Huang XW, Yang C, *et al*. Risk of skin cancers in thiopurines-treated and thiopurines-untreated patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(3):507-16.
56. Abbas AM, Almkhatar RM, Loftus EV, Jr., Lichtenstein GR, Khan N. Risk of melanoma and non-melanoma skin cancer in ulcerative colitis patients treated with thiopurines: a nationwide retrospective cohort. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(11):1781-93.
57. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, Bouvier AM, Chevaux JB, Simon T, *et al*. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1621-28 e1-5.
58. Kopylov U, Vutcovici M, Kezouh A, Seidman E, Bitton A, Afif W. Risk of Lymphoma, Colorectal and Skin Cancer in Patients with IBD Treated with Immunomodulators and Biologics: A Quebec Claims Database Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1847-53.
59. Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS, Kappelman MD. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2012;143(2):390-9 e1.
60. Gordon H, Biancone L, Fiorino G, Katsanos KH, Kopylov U, Al Sulais E, *et al*. ECCO Guidelines on Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis*. 2023;17(6):827-54.
61. Bourrier A, Carrat F, Colombel JF, Bouvier AM, Abitbol V, Marteau P, *et al*. Excess risk of urinary tract cancers in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(2):252-61.
62. Khan N, Patel D, Trivedi C, Kavani H, Pernes T, Medvedeva E, *et al*. Incidence of Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome in Patients With Inflammatory Bowel Disease and the Impact of Thiopurines on Their Risk. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(4):741-7.
63. Solomon DH, Glynn RJ, Karlson EW, Lu F, Corrigan C, Colls J, *et al*. Adverse Effects of Low-Dose Methotrexate: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020;172(6):369-80.
64. Ferlitsch A, Teml A, Reinisch W, Ulbrich G, Wrba F, Homoncik M, *et al*. 6-thioguanine associated nodular regenerative hyperplasia in patients with inflammatory bowel disease may induce portal hypertension. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(11):2495-503.
65. Dubinsky MC, Vasiliauskas EA, Singh H, Abreu MT, Papadakis KA, Tran T, *et al*. 6-thioguanine can cause serious liver injury in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology*. 2003;125(2):298-303.
66. Taylor KM, Ward MG, Blaker PA, Sparrow MP. Is there a role for thioguanine therapy in IBD in 2017 and beyond? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(5):473-86.

67. Seksik P, Mary JY, Beaugerie L, Lemann M, Colombel JF, Vernier-Massouille G, *et al.* Incidence of nodular regenerative hyperplasia in inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(2):565-72.
68. Lemann M, Mary JY, Colombel JF, Ducloux B, Soule JC, Lerebours E, *et al.* A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology.* 2005;128(7):1812-8.
69. Vilien M, Dahlerup JF, Munck LK, Norregaard P, Gronbaek K, Fallingborg J. Randomized controlled azathioprine withdrawal after more than two years treatment in Crohn's disease: increased relapse rate the following year. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(11):1147-52.
70. Kennedy NA, Kalla R, Warner B, Gambles CJ, Musy R, Reynolds S, *et al.* Thiopurine withdrawal during sustained clinical remission in inflammatory bowel disease: relapse and recapture rates, with predictive factors in 237 patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(11-12):1313-23.
71. Louis E, Resche-Rigon M, Laharie D, Satsangi J, Ding N, Siegmund B, *et al.* Withdrawal of infliximab or concomitant immunosuppressant therapy in patients with Crohn's disease on combination therapy (SPARE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8(3):215-27.
72. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, Baert F, Noman M, Vermeire S, *et al.* Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology.* 2008;134(7):1861-8.

# 5

## Les cinq points forts

- Les immunosuppresseurs en monothérapie ne sont pas indiqués pour induire une rémission dans les MICI en poussée modérée à sévère corticorésistante mais gardent une place limitée dans le maintien de la rémission.
- Une surveillance biologique régulière est indispensable dès l'initiation d'un traitement immunosuppresseur.
- Quand ils sont associés à un anti-TNF alpha, les immunosuppresseurs ont un effet favorable sur le profil pharmacocinétique de l'anti-TNF en plus de leur propre action pharmacologique.
- Le risque de lymphome lié à la prise de thiopurines est majoré après l'âge de 50 ans et dépendant de la durée d'exposition au traitement.
- Le méthotrexate est à éviter chez l'homme comme chez la femme en cas de projet de procréation à court terme.