

Quelle place pour les immunosuppresseurs en monothérapie dans les MICI ?

➔ **Edouard Louis**

(✉) Service de gastroentérologie, CHU de Liège 4000 Liège, Belgique.

E-mail : edouard.louis@ulg.ac.be

Introduction

Les objectifs du traitement des MICI sont devenus plus ambitieux avec une meilleure compréhension de leur histoire naturelle et avec l'avènement des biothérapies. Plusieurs études de cohortes et de populations ont montré l'impact de la cicatrisation muqueuse, tant dans la rectocolite hémorragique (RCH) que dans la maladie de Crohn (MC), sur le devenir à plus long terme des malades et notamment sur la nécessité d'avoir recours à une chirurgie de résection. En parallèle, les biothérapies, essentiellement anti-TNF et plus récemment anti-intégrine, ont montré une capacité de cicatrisation muqueuse jusqu'ici non encore obtenue avec les traitements conventionnels. Ces deux éléments ont fait reconsidérer le degré d'efficacité des traitements immunosuppresseurs, considérés jusqu'au début des années 2000 comme la pierre angulaire du traitement de maintenance des formes modérées à sévères de MICI. En outre, de très larges études de cohortes et des études de suivi à très long terme ou dans des sous-populations particulières ont confirmé ou mis à jour des risques, graves pour certains d'entre eux, associés à l'utilisation de ces traitements, en particulier les purines. Une question a dès lors logiquement fait surface : y-a-t-il encore une place pour ces traitements aujourd'hui dans les MICI ? Tandis que leur impact et leur utilité dans le contexte d'une combinaison avec les anti-TNF se sont vu confirmés, leur place en monothérapie dans l'arsenal et les stratégies de traitement des MICI est de plus en plus questionnée. Dans cette mise au point, nous verrons les évidences concernant leur efficacité, leur impact sur l'histoire naturelle des MICI ainsi que leur sécu-

rité d'utilisation. Ensuite nous tenterons de dégager une proposition d'utilisation pratique.

Évidences sur l'efficacité des IS dans les MICI

Les immunosuppresseurs utilisés dans les MICI sont essentiellement le méthotrexate et les purines (azathioprine et mercaptopurine), aussi appelés antimétabolites. À l'exception du méthotrexate dans la RCH, leur efficacité a été démontrée par plusieurs études randomisées comparatives, des études de cohorte et des méta-analyses.

Dans la maladie de Crohn, le méthotrexate a démontré son efficacité en induction de la rémission à la dose de 25 mg/semaine en intra-musculaire et en maintenance de la rémission à la dose de 15 mg/sem en intra-musculaire [1]. Le passage à la voie orale s'accompagne souvent d'une perte d'efficacité. L'impact sur la cicatrisation muqueuse n'a pas été largement étudié mais il semble plus faible qu'avec les anti-TNF. Il n'y a pas non plus de données sur la progression de la maladie, le risque chirurgical ou le dommage tissulaire. Dans la RCH, après plusieurs études ouvertes discordantes utilisant des doses inférieures à la dose recommandée dans la maladie de Crohn, une étude récente du GETAID, contrôlée contre placebo, a montré une absence d'efficacité quant à la rémission complète clinique et endoscopique [2]. Il y avait toutefois un impact significatif sur un critère de jugement secondaire qui était la rémission clinique sans corticoïde.

Les purines ont montré leur efficacité à la fois dans la maladie de Crohn et la RCH, à travers plusieurs études contrô-

Objectifs pédagogiques

- Connaître les données qui sous-tendent l'efficacité et les limites de l'utilisation des immunosuppresseurs dans les MICI
- Connaître les principes d'optimisation du traitement par purine dans les MICI
- Connaître les effets secondaires principaux des immunosuppresseurs dans les MICI
- Connaître les principales indications actuelles des immunosuppresseurs en monothérapie dans les MICI

lées et méta-analyses. Cette efficacité est surtout démontrée dans la maintenance de la rémission et beaucoup moins dans l'induction, où la lenteur d'action du traitement est un problème. Les doses optimales sont de 2-2.5 mg/Kg avec l'azathioprine et 1-1.5 mg/Kg pour la mercaptopurine. Une méta-analyse Cochrane a conclu que les purines maintenaient efficacement la rémission dans la maladie de Crohn avec un odd ratio de 2 à 3 [3]. La cicatrisation muqueuse a été initialement étudiée chez des patients en rémission au long cours sans corticoïde. Dans cette situation, une cicatrisation muqueuse était obtenue dans 54 % des iléites et 70 % des colites. Les autres patients avaient pour la plupart au moins une cicatrisation partielle et l'absence complète de cicatrisation était rare. Cette capacité de cicatrisation a été confirmée ensuite dans une étude comparant l'azathioprine au budesonide. Quand les patients atteignent une rémission soutenue sans corticoïde sous azathioprine, celle-ci est habituellement stable et durable. Une étude contrôlée du GETAID a montré une rémission soutenue au-delà de 5 ans chez plus de 80 % des patients alors que le chiffre n'était que d'environ 40 % chez ceux qui stoppaient cette médication [4]. Une efficacité intéressante des purines a aussi été montrée dans la prévention des rechutes post-opératoires de la maladie de Crohn. Dans cette situation, la récurrence endoscopique est de l'ordre de 80 % à un an. Les purines amènent ce taux de récurrence aux alentours des 50 % et semblent supérieures à la mesalazine, lorsque la tolérance permet la poursuite du traitement. Les résultats des purines sont toutefois inférieurs à ceux des anti-TNF lorsqu'on compare les études faites avec ces différents produits et également dans une étude récente de comparaison directe [5].

Les évidences dans la RCH sont moins fortes. Néanmoins, une étude contrôlée comparant l'azathioprine à la mesalazine dans la RCH cortico-dépendante a clairement démontré la supériorité de l'azathioprine avec un odd ratio de 4.8 (95 % CI 1.6-14.5). Ce bénéfice a été confirmé dans une méta-analyse [6]. De surcroît, une étude d'arrêt de traitement, bien que non contrôlée, a montré un taux de rechute de la RCH de l'ordre de 60 % dans les 5 ans après l'arrêt de l'azathioprine. Plusieurs études ont également montré l'impact

positif du traitement par azathioprine dans la maintenance du bénéfice obtenu par les inhibiteurs de calcineurine dans les colites aiguës sévères. Malgré ces données sur l'efficacité, les purines n'ont pas été clairement associées à une diminution du risque global de cancer du côlon dans les MICI [7].

Récemment l'efficacité des purines a été remise en question suite d'une part à la comparaison directe à l'infliximab dans les essais SONIC (Crohn) et SUCCESS (RCH) [8, 9] et d'autre part aux résultats négatifs de ces drogues dans les essais de stratégie thérapeutique dans la maladie de Crohn, RAPID et AZTEC [10, 11]. Ces résultats doivent être interprétés en les replaçant dans leur contexte et ne remettent pas en question l'efficacité démontrée des purines. Dans l'étude SONIC la différence entre la monothérapie infliximab et la monothérapie par azathioprine était significative. Néanmoins les patients n'ont pas été optimisés sur le plan de l'azathioprine et une analyse post-hoc montre des résultats proches de ceux obtenus avec l'infliximab lorsqu'on considère le sous-groupe de malades ayant sous azathioprine une augmentation significative du volume globulaire, traduisant généralement une bonne imprégnation en azathioprine [12]. Dans l'étude SUCCESS, l'efficacité sur la rémission clinique sans stéroïde à 6 mois, était similaire pour l'azathioprine et l'infliximab. Les études AZTEC et RAPID concernaient la maladie de Crohn précoce. L'étude AZTEC a inclus des maladies de Crohn en rémission, de profil probablement particulièrement bénin, comme en témoignent les résultats du placebo qui n'étaient pas différents de ceux de l'azathioprine avec plus d'un tiers des malades en rémission soutenue sans stéroïde. L'étude RAPID ne visait pas à étudier l'efficacité de l'azathioprine mais plutôt l'impact de son utilisation précoce chez des patients à risque de progression en comparaison à une introduction plus tardive. L'absence de différence observée dans ces deux groupes montrait le caractère non urgent à introduire l'azathioprine et remettaient en question la validité des prédicteurs utilisés.

En outre, dans la maladie de Crohn un nombre non négligeable d'études ont maintenant montré l'impact d'un traitement précoce ou prolongé par purine sur le devenir de la maladie, en parti-

culier le risque chirurgical et ce aussi bien en pédiatrie que chez l'adulte [13-17]. Ces études montrent une réduction de la fréquence des chirurgies et une réduction des maladies péri-anales complexes, ce qui était d'ailleurs également le cas dans l'étude RAPID du GETAID. De façon similaire, dans la RCH, une large étude anglaise de population a montré une diminution du risque de colectomie de 70 % chez les patients ayant une prise soutenue (au moins 12 mois) d'azathioprine [18]. Cet impact sur la chirurgie n'a toutefois pas été unanimement retrouvé, puisqu'une large étude de population danoise ne retrouvait pas d'impact significatif des purines malgré une diminution dans les périodes correspondantes du recours à la chirurgie [19].

Nécessité d'optimisation

Les purines sont des pro-drogues. Leur métabolisation par un appareil enzymatique aboutit à la production des différentes catégories de métabolites, parmi lesquels les métabolites méthylés, et les 6-thioguanine. Plusieurs études ont montré une corrélation entre les taux de 6-thioguanine et l'efficacité des purines et quelques études ont montré une corrélation entre les métabolites méthylés et certains effets secondaires, notamment la toxicité hépatique [20-25]. Toutefois, les études faites pour démontrer l'intérêt d'une optimisation systématique des doses de purines pour obtenir des taux de métabolite actif optimum n'ont pas montré de supériorité de cette stratégie. Ces études sont handicapées par des problèmes de conception ou des tailles faibles d'échantillon [26, 27]. Il est donc difficile de conclure. De surcroît, plusieurs analyses post-hoc des études récentes comportant un bras de traitement avec des purines, montrent un impact net de l'imprégnation en purine sur le résultat. Une des plus récentes est une analyse post-hoc de l'étude SONIC (comparant infliximab monothérapie, azathioprine monothérapie et combothérapie dans des formes réfractaires à la cortico-thérapie). Dans cette analyse, l'effet de l'azathioprine en monothérapie chez les patients qui présentaient une augmentation > 7 microm³ du volume de leurs globules rouges témoignant d'une bonne imprégnation en purine, était proche de celui de l'infliximab en

monothérapie [12]. Si on veut donner toutes ses chances aux purines de montrer leur efficacité, il convient d'optimiser précocement le traitement (dans les 12 semaines qui suivent sa mise en route) chez les non-répondeurs. La possibilité d'ajouter 100 mg d'allopurinol en diminuant la purine à 25-30 % de la dose recommandée sur la base du poids doit également être discutée dans ce contexte. Cette stratégie permet de diminuer les métabolites méthylés toxiques, d'augmenter les 6-thioguanine et d'augmenter l'efficacité clinique chez les patients ayant une activité élevée de l'enzyme 6-méthylemercaptapurine transférase (appelés « shunteurs »). Cette stratégie est toutefois associée à un risque de toxicité médullaire si le patient ne respecte pas strictement les consignes concernant les doses des deux médicaments et impose un suivi régulier des métabolites des purines [28-32].

Toxicité et restriction d'utilisation

Les effets secondaires mineurs du méthotrexate sont fréquents, imposant parfois l'arrêt du traitement ou une réduction de dose. Par contre la toxicité grave est rare, la fibrose hépatique autrefois rapportée semblant plus liée à des co-morbidités méconnues (NASH, hépatite C...) et le risque néoplasique semblant globalement faible ou nul. Il existe néanmoins un risque faible d'hépatotoxicité et les tests hépatiques doivent être suivis. Comme avec tout immunosuppresseur, il existe un accroissement du risque d'infections.

Environ 15-20 % des patients ne tolèrent pas les purines. Cette intolérance, généralement précoce et survenant dans les 3 premiers mois de traitement, peut prendre des formes très variables mais ne représente qu'un problème mineur et qui ne doit pas décourager l'utilisation. Les effets secondaires graves précoces sont rares, et ce d'autant plus que la surveillance hématologique appropriée est réalisée. Lorsqu'une intolérance survient, le médicament doit être rapidement arrêté et l'amélioration du patient qui s'en suit est habituellement très rapide. Ce qui est plus préoccupant, ce sont les effets secondaires infectieux ou néoplasiques pouvant survenir n'importe quand durant l'utilisation du produit.

Tableau I. Situations où le traitement par purine est inadapté ou inefficace

Induction de la rémission dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique
Maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique cortico-résistante
Utilisation précoce, concomitantes à la mise en route de la cortico-thérapie dans la maladie de Crohn

Les infections opportunistes ou sévères sont finalement assez rares, et probablement plus rares qu'avec les anti-TNF. En revanche, le risque de lymphome est clairement établi (risque relatif de 4) [34]. Deux situations particulières doivent être soulignées : [1] le lymphome grave pouvant survenir chez l'homme jeune au décours d'une séroconversion pour EBV survenant sous purine (dans cette situation, il existe aussi un risque grave de syndrome d'activation macrophagique), [2] et chez les personnes de plus de 60 ans, un risque de 5/1000 par année soit un risque à 5 % pour 10 années de traitement. D'autres formes de cancer dont la prévalence est nettement influencée par l'âge et l'utilisation des purines ont été identifiées plus récemment : les cancers cutanés baso- et spino-cellulaires, les néoplasies du col utérin, les leucémies myéloïdes aiguës (ainsi que les syndromes myélodysplasiques) et les cancers des voies urinaires [35-38]. Compte tenu de ces risques, il est probablement préférable d'éviter les purines chez les hommes jeunes séro-négatifs pour EBV et chez des personnes de plus de 60 ans. Ces situations doivent bien sûr être discutées en fonction des autres options thérapeutiques. A noter que le risque accru de cancers cutanés baso- et spino-cellulaires persiste au-delà de l'arrêt éventuel du traitement et nécessite la poursuite d'une surveillance particulière.

Proposition d'utilisation pratique

En pratique, et en tenant compte de l'ensemble des données disponibles et décrites précédemment, il semble raisonnable sur le plan du rapport bénéfice/risque d'utiliser les immunosuppresseurs et préférentiellement les purines qui peuvent aussi être poursuivies durant la grossesse (une partie significative des patients MICI étant constituée de femmes en âge de procréer), dans les formes légères à modérées cortico-dépendantes des MICI ainsi que chez les patients récidivant dans

Tableau II. Néoplasies dont risque est accru sous purine

Néoplasies cutanées baso- et spino-cellulaires
Lymphomes
Leucémies myéloïdes aiguës
Cancers des voies urinaires
Cancers du col utérin

l'année suivant une corticothérapie. La définition de la sévérité des MICI se base ici, non pas tant sur l'intensité des symptômes mais bien sur la nature des lésions présentes et d'autres facteurs prédictifs de mauvais pronostic. Les formes légères à modérées de MICI comprennent principalement les rectocolites ne cumulant pas les facteurs initiaux de mauvais pronostic (âge < 40 ans, pancolite, VS augmentée, corticoïdes d'emblée), les maladies de Crohn, peu étendues, sans lésion creusante, sans complications et sans lésion péri-anale fistulisante. Clairement, il n'y a pas de place pour la monothérapie par immunosuppresseur en cas de cortico-résistance car le délai d'action est trop long. Il n'y a pas non plus de place pour la monothérapie par immunosuppresseur dans les formes modérées à sévères dans lesquelles une biothérapie doit être utilisée. Enfin, il n'y a pas de bénéfice à une utilisation précoce des purines, avant le diagnostic d'une cortico-dépendance. En revanche, cette utilisation doit être accompagnée d'une réévaluation rapide à 3-6 mois avec passage à une biothérapie si une rémission profonde n'est pas obtenue. Il y a peu de place pour un second essai d'immunosuppresseur (méthotrexate) en monothérapie en cas d'échec ou d'intolérance aux purines. Une monothérapie par méthotrexate en première intention pourrait s'envisager dans la maladie de Crohn, chez un jeune homme n'ayant jamais été en contact avec l'EBV. Néanmoins, un biologique sera souvent dans ce cas préféré. Une autre indication possible du méthotrexate est la maladie de Crohn cortico-dépendante légère à modérée de la personne âgée, chez qui le risque néo-

Tableau III. Indications acceptables de la monothérapie par purine en 2016 dans les MICI

Maladie de Crohn cortico-dépendante sans lésion étendue ou sévère.

Rectocolite hémorragique cortico-dépendante ne cumulant pas les facteurs de mauvais pronostic (âge < 40 ans, pancolite, VS augmentée, corticoïdes d'emblée).

Prévention de la récurrence post-opératoire clinique chez un patient présentant après une première résection intestinale limitée, une récurrence endoscopique de grade i2 de Rutgeerts.

Prévention primaire de la récurrence post-opératoire endoscopique chez un patient à haut risque, avec contrôle endoscopique à 6 mois.

plasique sous purine devient significatif.

Le traitement de la prévention de la récurrence post-opératoire est également une situation où les purines peuvent avoir leur place. Les purines sont supérieures à la mesalazine chez les patients qui peuvent les tolérer. Elles semblent néanmoins inférieures aux anti-TNF. En fonction du risque individuel de récurrence, des co-morbidités et des préférences des patients, elles peuvent encore avoir une place dans cette indication. En particulier, les purines pourraient être utilisées dans la prévention des récurrences cliniques chez les malades présentant 6 mois après une première chirurgie, une récurrence endoscopique modérée (Rutgeerts i2). Les patients ne présentant pas de récurrence ou récurrences légères (Rutgeerts i1) ne semblent pas justifier de traitement préventif vu leur risque faible de rechute clinique ; alternativement la mesalazine pourrait être discutée. Les récurrences endoscopiques plus sévères (Rutgeerts i3 ou 4) devraient probablement être traitées par un anti-TNF. Les purines pourraient aussi être proposées en prévention primaire en cas de résection chirurgicale multiple ou d'emblée étendue, avec un contrôle à 6 mois, permettant de mettre en route un anti-TNF en cas de récurrence endoscopique significative malgré la purine.

Références

1. Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Aug 26;8:CD006884. doi: 10.1002/14651858.CD006884.pub3.
2. Carbonnel F, Colombel JF, Filippi J, Katsanos KH, Peyrin-Biroulet L, Allez M, Nachury M, Novacek G, Danese S, Abitbol V, Bossa F, Moreau J, Bommelaer G, Bourreille A, Fumery M, Roblin X, Reinisch W, Bouhnik Y, Brixi H, Seksik P, Malamut G, Färkkilä M, Coulibaly B, Dewit O, Louis E, Deplanque D, Michetti P, Sarter H, Laharie D, ECCO & the GETAID. Methotrexate is not Superior to

Placebo in Inducing Steroid-free Remission, but Induces Steroid-free Clinical Remission in a Larger Proportion of Patients with Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2015, in press.

3. 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.
4. Treton X, Bouhnik Y, Mary JY, *et al.* Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission: a high risk of relapse. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:80-5.
5. Gordon M, Taylor K, Akobeng AK, Thomas AG, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Aug 1;8:CD010233. doi: 10.1002/14651858.CD010233.pub2.
6. Timmer A, McDonald JW, Tsoulis DJ, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD000478.
7. Jess T, Lopez A, Andersson M, Beaugerie L, Peyrin-Biroulet L. Thiopurines and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1793-1800.
8. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, *et al.* Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2013;145:758-65.
9. Panés J, López-Sanromán A, Bermejo F, *et al.* Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013;145:766-74.
10. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, *et al.* Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-95.
11. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, *et al.* Combination Therapy With Infliximab and Azathioprine Is Superior to Monotherapy With Either Agent in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2013 Oct 25. pii: S0016-5085(13)01526-6. doi: 10.1053/j.gastro.2013.10.052. [Epub ahead of print].
12. Bouguen post-hoc sonic.
13. Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GA, Williams GT, Hawthorne AB. 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;59:1200-6.

14. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, *et al.* Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008;135:1106-13.
15. Chhaya V, Saxena S, Cecil E, Subramanian V, Curcin V, Majeed A, Pollok RC. Impact of timing and duration of thiopurine treatment on first perianal surgery in Crohn's disease: UK population-based study (1995-2009). *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:385-91.
16. Kariyawasam VC, Selinger CP, Katelaris PH, Jones DB, McDonald C, Barr G, Chapman G, Collivshaw J, Lunney PC, Middleton K, Wang RR, Huang T, Andrews J, Leong RW. Early use of thiopurines or methotrexate reduces major abdominal and perianal surgery in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:1382-90.
17. Chatu S, Saxena S, Subramanian V, Curcin V, Yadegarfar G, Gunn L, Majeed A, Pollok RC. The impact of timing and duration of thiopurine treatment on first intestinal resection in Crohn's disease: national UK population-based study 1989-2010. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:409-16.
18. Chhaya V, Saxena S, Cecil E, Chatu S, Subramanian V, Curcin V, Majeed A, Pollok RC. The impact of timing and duration of thiopurine treatment on colectomy in ulcerative colitis: a national population-based study of incident cases between 1989-2009. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:87-98. doi: 10.1111/apt.13017. Epub 2014 Nov 10.
19. Rungoe C, Langholz E, Andersson M *et al.* Changes in medical treatment and surgery rates in inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study 1979-2011. *Gut* 2013 Sep 20. doi:10.1136/gutjnl-2013-305607. [Epub ahead of print].
20. Moreau AC, Paul S, Del Tedesco E, *et al.* Association Between 6-Thioguanine Nucleotides Levels and Clinical Remission in Inflammatory Disease: A Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:464-71.
21. Smith M, Blaker P, Patel C, *et al.* The impact of introducing thioguanine nucleotide monitoring into an inflammatory bowel disease clinic. *Int J Clin Pract* 2013;67:161-9.
22. Wright S, Sanders DS, Lobo AJ, Lennard L. Clinical significance of azathioprine active metabolite concentrations in inflammatory bowel disease. *Gut* 2004;53:1123-8.
23. Hindorf U, Lyrenas E, Nilsson A, Schmiegelow K. Monitoring of long-term thiopurine therapy among adults with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:1105-12.
24. Gupta P, Gokhale R, Kirschner BS. 6-mercaptopurine metabolite levels in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:450-4.
25. Haines ML, Ajlouni Y, Irving PM, *et al.* Clinical usefulness of therapeutic drug monitoring of thiopurines in patients with inadequately controlled inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1301-7.
26. Reinshagen M, Schutz E, Armstrong VW, *et al.* 6-thioguanine nucleotide-adapted azathioprine therapy does not lead to higher remission rates than standard therapy in chronic active crohn disease: results from a randomized, controlled, open trial. *Clin Chem* 2007;53:1306-14.

27. Dassopoulos T, Dubinsky MC, Bentsen JL, *et al*. Randomised clinical trial: individualised vs. weight-based dosing of azathioprine in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:163-75.
28. Blaker PA, Arenas-Hernandez M, Smith MA, *et al*. Mechanism of allopurinol induced TPMT inhibition. *Biochem Pharmacol* 2013;86:539-47.
29. 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 Crohn Colitis* 2012;6:905-12.
30. Sparrow MP, Hande SA, Friedman S, Cao D, Hanauer SB. Effect of allopurinol on clinical outcomes in inflammatory bowel disease nonresponders to azathioprine or 6-mercaptopurine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:209-14.
31. Hoentjen F, Seinen ML, Hanauer SB, *et al*. Safety and effectiveness of long-term allopurinol-thiopurine maintenance treatment in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:363-9.
32. Ansari A, Patel N, Sanderson J, O'Donohue J, Duley JA, Florin TH. 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;31:640-7.
33. 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;374:1617-25.
34. Pasternak B, Svanstrom H, Schmiegelow K, Jess T, Hviid A. Use of azathioprine and the risk of cancer in inflammatory bowel disease. *Am J Epidemiol* 2013;177:1296-305.
35. 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;143:390-9.
36. 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* 2011;141:1621-8.
37. Kane S. Abnormal Pap smears in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1158-60.
38. Lopez A, Mounier M, Bouvier AM, *et al*. Increased risk of acute myeloid leukemias and myelodysplastic syndromes in patients with past exposure to thiopurines for Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014 Feb 25. pii: S1542-3565(14)00311-5. doi: 10.1016/j.cgh.2014.02.026. [Epub ahead of print].

LES SIX POINTS FORTS

Les purines ont une efficacité bien démontrée dans le maintien de la rémission de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique.

Le methotrexate a une efficacité bien démontrée dans le maintien de la rémission de la maladie de Crohn.

Le traitement par purines est associé à une diminution du risque de colectomie dans la rectocolite hémorragique. Dans la maladie de Crohn, il diminue le risque de maladie ano-périnéale et le recours à la chirurgie.

L'utilisation précoce des purines n'augmente pas le taux de rémission clinique.

Les purines sont indiquées en cas de cortico-dépendance.

Le rapport bénéfice-risque de leur utilisation doit être évalué, particulièrement après 60 ans, du fait du risque accru de lymphome et d'autres néoplasies.

Questions à choix unique

Question 1

L'utilisation des purines en monothérapie dans la maladie de Crohn :

- A. Permet de réduire le risque de chirurgie de résection
 - B. Doit être précoce pour être pleinement efficace
 - C. Est indiquée en cas de cortico-résistance
 - D. Est obsolète depuis l'avènement des biothérapies
-

Question 2

L'utilisation des purines en monothérapie dans la rectocolite hémorragique :

- A. Semble réduire le taux de colectomie en cas d'utilisation d'au moins 1 an
 - B. N'a pas sa place dans le maintien de la rémission après traitement des poussées de colite aiguë grave par ciclosporine
 - C. A une efficacité inférieure à la mesalazine dans les formes cortico-dépendantes
 - D. Est réservée au traitement des pancolites
-

Question 3

L'utilisation des purines est associée à un risque augmenté de :

- A. Lymphome
- B. Cancer du poumon
- C. Cancer du côlon
- D. Mélanome