

Métabolisme et suivi thérapeutique de l'azathioprine en gastroentérologie et hépatologie

Dr DAVIDE BIANCHETTI^a, Dr LUIS SALVADOR NUNES^a, Dr PASCAL ANDRÉ^b,
Pr ALAIN SCHOEPFER^a, Pr DARIUS MORADPOUR^a et Dr HAITHAM CHTIOUI^b

Rev Med Suisse 2022; 18: 1588-93 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.793.1588

L'azathioprine garde actuellement une place importante dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et de l'hépatite auto-immune. Il s'agit d'une molécule à marge thérapeutique étroite, associée à un risque de toxicité, notamment hématologique et hépatique. Son métabolisme complexe est influencé par des polymorphismes génétiques qui sont reflétés dans la variabilité interindividuelle observée dans la réponse au traitement et le profil de tolérance. Son utilisation nécessite donc une bonne connaissance de cette molécule. L'instauration du traitement se fait après un bilan préalable, puis une titration progressive des posologies, tout en surveillant étroitement les éventuelles toxicités. Le monitoring des concentrations sanguines des métabolites (notamment actifs) permet de guider l'adaptation personnalisée des posologies.

Metabolism and therapeutic monitoring of azathioprine in gastroenterology and hepatology

Azathioprine keeps an important place in the treatment of inflammatory bowel disease and autoimmune hepatitis. This molecule has a narrow therapeutic margin, associated with a risk of toxicity, particularly hematological and hepatic. Its complex metabolism is subject to genetic polymorphisms that are reflected in the inter-individual variability observed in the response to treatment and its tolerance profile. Hence, its use requires a good knowledge of this molecule. Treatment is initiated after a preliminary workup, followed by a progressive titration of the dosage while closely monitoring possible toxicities. Monitoring of blood levels of metabolites (including active ones) helps guide personalized dose adjustment.

INTRODUCTION

L'azathioprine (AZA) est un antimétabolite de la famille des thiopurines qui agit en inhibant la prolifération cellulaire, en particulier celle des lymphocytes. Bien qu'utilisée depuis plus de 60 ans, ses propriétés d'immunomodulation lui préservent encore aujourd'hui une place dans l'arsenal thérapeutique. En gastroentérologie, l'AZA garde des indications importantes, en particulier dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) ou dans la prise en charge de l'hépatite auto-immune (HAI) et permet une épargne des traitements corticostéroïdes.¹⁻³

Il s'agit cependant d'une molécule dont le maniement nécessite une certaine expertise clinique, qui se base, notamment, sur quelques notions de pharmacologie des thiopurines. L'AZA est un promédicament qui subit plusieurs transformations avant d'aboutir à la forme active de ses métabolites. Par ailleurs, son utilisation peut être associée à la survenue d'effets indésirables parfois sévères avec, en particulier, des atteintes hématologiques ou une toxicité hépatique. De plus, ce traitement est caractérisé par une grande variabilité interindividuelle du niveau d'exposition aux métabolites thiopuriques dont les concentrations servent de reflet de l'efficacité de l'AZA et de son risque de toxicité. Une meilleure connaissance du métabolisme de l'AZA, des polymorphismes génétiques des enzymes impliquées ainsi que des modalités pratiques de monitoring thérapeutique peut permettre de mieux appréhender ce traitement, d'optimiser son efficacité et de tenter de limiter ses risques de toxicité.⁴⁻⁶

UN MÉTABOLISME COMPLEXE

Après administration orale, l'AZA est rapidement et presque entièrement résorbée au niveau digestif.⁷ Il s'agit d'un promédicament qui subit des étapes successives de métabolisme (figure 1). L'AZA est d'abord rapidement convertie en 6-mercaptopurine (6-MP) dans le foie et les érythrocytes, après la libération d'un dérivé imidazole (potentiellement hépatotoxique).⁵ La 6-MP se retrouve alors à un carrefour où elle peut emprunter 3 principales voies de métabolisme (intracellulaire). Ainsi, la thiopurine S-méthyltransférase (TPMT), enzyme clé de ce métabolisme, la xanthine oxydase (XO) et l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transférase (HGPRT) sont en concurrence pour déterminer la fraction du 6-MP qui sera transformée en métabolites 6-thioguanine nucléotides (6-TGN; actifs) et celle qui formera les 6-méthylmercaptopurine ribonucléotides (6-MMPR; inactifs). Les 6-MMPR sont impliqués dans la toxicité hépatique de l'AZA. Les 6-TGN (mono ou diphosphates) subissent différentes étapes de phosphorylation intracellulaire aboutissant à leur forme triphosphate active. Ils sont un reflet de l'efficacité mais aussi du risque de myélotoxicité associé à l'AZA.^{7,8}

DES POLYMORPHISMES GÉNÉTIQUES MODULENT L'EFFICACITÉ ET LA TOLÉRANCE

Le niveau d'activité de l'enzyme TPMT est donc un déterminant majeur du métabolisme de l'AZA. Cette activité varie

^aService de gastroentérologie et d'hépatologie, Centre hospitalier universitaire vaudois

1011 Lausanne, ^bService de pharmacologie clinique, Centre hospitalier universitaire

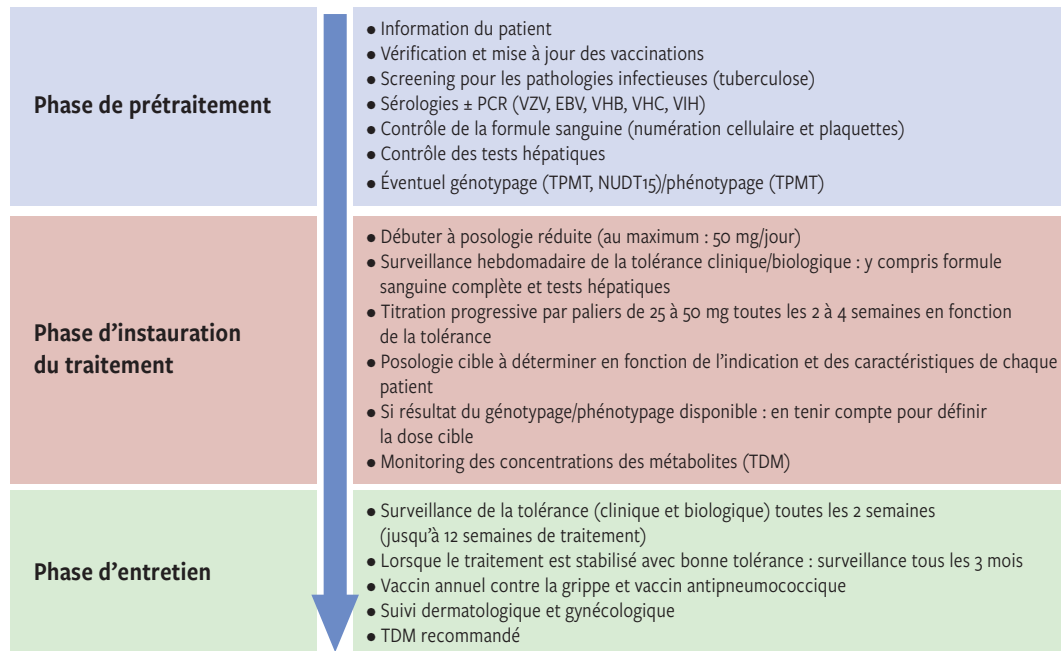
vaudois, 1011 Lausanne

davide.bianchetti@chuv.ch | luis-carlos.salvador-nunes@chuv.ch | pascal.andre@chuv.ch

alain.schoepfer@chuv.ch | darius.moradpour@chuv.ch | haitham.chtiooui@chuv.ch

FIG 2 Différentes étapes du traitement

EBV: virus d'Epstein-Barr; NUDT15: nudix hydrolase 15; MPK: monophosphate kinase; TDM: monitoring thérapeutique des médicaments (Therapeutic Drug Monitoring); TPMT: thiopurine S-méthyltransférase; VHB: virus de l'hépatite B; VZV: virus varicelle-zona.



Le traitement d'AZA est généralement débuté à faible posologie, avec titration très progressive sur quelques semaines, selon la tolérance, sous surveillance clinique et biologique (paliers de 2-4 semaines) jusqu'à la posologie cible.

Lorsque le profil d'activité de la TPMT est connu, plusieurs sources suggèrent d'adapter d'emblée les posologies cibles d'AZA. Pour un profil TPMT de métaboliseur intermédiaire, ne seront administrés que 30 à 50% des doses cibles initialement prévues.

Pour un profil de métaboliseur lent ou une activité TPMT déficiente, les recommandations sont de ne pas administrer d'AZA. Si l'indication à l'AZA est jugée impérieuse, il s'agira de n'administrer que 10% de la dose initialement prévue, soit 0,2 à 0,3 mg/kg 1 x/jour ou 3 x/semaine (selon les sources). Là encore, une surveillance stricte de la tolérance est impérative.

Tout au long de cette phase, les contrôles de formule sanguine et des tests hépatiques seront effectués de façon hebdomadaire au moins durant le premier mois et jusqu'à atteindre la posologie cible. Par la suite, les contrôles pourront être réalisés toutes les 2 semaines durant cette phase.^{1,4}

Traitement d'entretien

La phase d'entretien débute lorsque les doses cibles sont atteintes, la posologie stable et que la tolérance est satisfaisante. La surveillance clinique et biologique (y compris monitoring des taux) est poursuivie en général tous les 3 mois.¹ À chaque nouvelle modification posologique, des contrôles rapprochés sont à nouveau indiqués.

Exemples d'effets indésirables à surveiller

Une surveillance des effets indésirables est nécessaire pour ce traitement à faible marge thérapeutique.⁷ Outre la toxicité hématologique (jusqu'à l'agranulocytose) et le risque d'hépatotoxicité déjà mentionnés, l'AZA est associée à un risque accru d'infections (virales, fongiques, bactériennes) ainsi qu'un risque rare mais néanmoins décrit de néoplasies (par exemple, maladies lymphoprolifératives, néoplasies cutanées, etc.). L'AZA est aussi associée à un risque de réactions d'hypersensibilité (notamment de réactions cutanées sévères), de pneumonie interstitielle ainsi que de troubles digestifs (colite, diverticulite, diarrhée sévère, etc.) ou de pancréatite.

La prévention d'éventuelles interactions fait aussi partie de la surveillance du traitement (**tableau 1**).⁷

MONITORING THÉRAPEUTIQUE DES CONCENTRATIONS SANGUINES: 6-TGN, 6-MMPR

Pour une même dose d'AZA, une grande variabilité inter-individuelle dans la réponse thérapeutique, la tolérance et les niveaux d'exposition aux différents métabolites a été observée.^{4,8}

Une fois le traitement instauré, la mesure des concentrations sanguines des métabolites 6-TGN et 6-MMPR pourra guider le traitement en s'assurant que les 6-TGN atteignent un seuil suffisant pour garantir l'efficacité du traitement, sans dépasser les limites supérieures exposant à un risque accru de myélotoxicité, et que les 6-MMPR n'exposent pas à un risque accru d'hépatotoxicité.^{4,6,15,16}

TABLEAU 1 Exemples d'interactions à prévenir⁷

6-TGN: 6-thioguanine nucléotides; AZA: azathioprine; TPMT: thiopurine S-méthyltransférase; XO: xanthine oxydase.

| | |
|--------------------------------------|---|
| Allopurinol | L'allopurinol (inhibiteur de la XO) expose à une interaction potentiellement sévère. Sa coadministration avec l'AZA réoriente le métabolisme vers la formation accrue de métabolites 6-TGN exposant ainsi à un risque significatif de toxicité (notamment myélotoxicité sévère). Plusieurs sources considèrent cette association comme contre-indiquée. Dans des situations particulières, cette interaction peut être utilisée par des prescripteurs expérimentés pour une modulation du métabolisme de l'AZA après réduction drastique des posologies des 2 molécules (voir monitoring) |
| Dérivés salicylés | Les dérivés salicylés (inhibiteurs in vitro de la TPMT) peuvent exposer à un risque accru de toxicité hématologique. Leur administration avec l'AZA nécessite une surveillance rapprochée |
| Myorelaxants | L'AZA peut potentialiser le blocage neuromusculaire provoqué par les substances dépolarisantes (par exemple, suxaméthonium) et au contraire réduire le blocage provoqué par des substances non dépolarisantes (par exemple, dérivés du curare) |
| Traitements myélosuppresseurs | L'association d'AZA à d'autres traitements myélosuppresseurs expose à un risque accru d'infections et nécessite une surveillance. En fonction du contexte, des traitements prophylactiques peuvent être discutés |

Les concentrations des métabolites 6-TGN et 6-MMPR reflètent donc l'impact des polymorphismes génétiques et des facteurs environnementaux sur l'activité de la TPMT. Actuellement, les mesures effectuées intègrent dans le même résultat les concentrations d'un métabolite sans distinguer les niveaux de phosphorylation. Ces analyses fournissent donc une valeur correspondant aux concentrations de l'ensemble des métabolites 6-MMPR et une autre pour l'ensemble des métabolites 6-TGN. Ainsi, le polymorphisme du NUDT15 ne pourra pas se refléter dans le résultat de concentration issu de la somme des métabolites 6-TGN.⁹

Ces taux de 6-TGN et 6-MMPR correspondent à des prélèvements effectués en fin d'intervalle de dosage (minimum 6 heures postdose). Il s'agit de mesures de concentrations intraérythrocytaires (généralement exprimées en pmol/8 x 10⁸

érythrocytes), ce qui nécessite donc la détermination concomitante d'une numération sanguine.¹⁵

Le **tableau 2** illustre de façon pratique les principales constellations de résultats rencontrées pour ces métabolites.¹⁷ Nous ne retrouvons pas de recommandations claires fixant le timing et la fréquence pour ces contrôles, qui sont donc à adapter à la situation clinique de chaque patient. Bien que pour l'AZA l'état d'équilibre ne soit atteint qu'après 3 à 4 semaines à posologie constante, un monitoring thérapeutique des médicaments (TDM, Therapeutic Drug Monitoring) précoce permettra de s'assurer de l'absence de risque accru de toxicité, surtout chez les patients avec un profil génétique à risque.^{6,16,18}

Ainsi, le monitoring des métabolites de l'AZA permettra de s'assurer de la compliance médicamenteuse, de décider plus rapidement des modifications posologiques en cas de réponse incomplète et d'optimiser le traitement chez des patients présentant un métabolisme particulier des thiopurines, tout en limitant les risques de toxicité.^{6,17}

Les différents seuils de concentration pour ces métabolites ont été généralement déterminés dans des études relativement anciennes et sont parfois encore controversés.^{4,19} Les concentrations représentant un seuil de toxicité sont généralement admises indépendamment de l'indication au traitement: un taux de 6-MMPR > 5700 pmol/8 x 10⁸ érythrocytes expose à un risque accru de toxicité hépatique alors qu'un taux de métabolites 6-TGN > 450 pmol/8 x 10⁸ érythrocytes est suggestif d'un risque accru de toxicité hématologique.^{6,15} En revanche, les seuils à considérer pour s'assurer de l'efficacité du traitement font encore l'objet de débats et devraient être discutés en fonction de l'indication thérapeutique. Dans les études conduites chez des patients avec des MICI, un taux de 6-TGN supérieur à des concentrations de l'ordre de 230 à 260 pmol/8 x 10⁸ érythrocytes était associé à une probabilité plus importante d'obtenir une rémission (ces chiffres pouvant varier en fonction des méthodes de dosage). Les seuils à considérer pour l'HAI ne sont pas clairement établis.^{20,21} Quelques publications récentes ont suggéré des seuils soit comparables, soit inférieurs à ceux proposés pour les MICI.^{2,22,23}

TABLEAU 2 Exemples de situations rencontrées en pratique

^aEn cas de métabolisme préférentiel vers les métabolites 6-MMPR en défaveur des 6-TGN, avec comme conséquence une diminution de l'efficacité et une augmentation du risque d'hépatotoxicité, une réorientation du métabolisme utilisant l'interaction avec l'allopurinol peut être discutée avec des spécialistes qui ont l'expérience de cette association et après réduction drastique des posologies des 2 traitements (interaction à très haut risque de toxicité): introduction d'une faible dose d'allopurinol (25 mg-maximum 100 mg) avec diminution très significative de la posologie d'AZA de l'ordre de 75 à 80% (et donc n'administrer que 20-25% de la posologie initiale d'AZA) sous couvert d'une surveillance clinique et biologique rapprochée.
6-MMPR: 6-méthylmercaptopurine ribonucléotides; 6-TGN: 6-thioguanine nucléotides; AZA: azathioprine; TDM: monitoring thérapeutique des médicaments (Therapeutic Drug Monitoring); TPMT: thiopurine S-méthyltransférase.

| Constellations de résultats du TDM, causes possibles et propositions d'attitude | | | | | |
|---|--------------------------|---|---|---|------------------------|
| 6-TGN | Très bas ou indétectable | Bas | Bas | Dans la norme | Élevé |
| 6-MMPR | Bas ou indétectable | Bas/dans la norme | Élevé | Dans la norme | Dans la norme ou élevé |
| Cause possible | Manque de compliance | Sous dosage (si l'état d'équilibre est atteint) | Métabolisme particulier | - | Activité TPMT diminuée |
| Proposition | Éducation du patient | Possibilité de majorer la posologie (si l'état d'équilibre est atteint et que la tolérance est bonne) | Tentative de réorienter le métabolisme ^a | Posologie adéquate, évaluer réponse clinique et tolérance | Diminuer la posologie |

CONCLUSION

L'azathioprine reste une molécule importante dans l'arsenal thérapeutique en gastroentérologie. Son utilisation est cependant limitée par une étroite marge thérapeutique avec de possibles toxicités et un profil d'efficacité soumis à une importante variabilité interindividuelle qui se reflète en partie dans les mesures des concentrations sanguines des métabolites. Une meilleure connaissance des profils métaboliques, l'instauration prudente du traitement sous surveillance de la tolérance ainsi que le monitoring des concentrations des métabolites permettent de guider l'individualisation de l'adaptation posologique.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les polymorphismes génétiques interférant avec le métabolisme de l'azathioprine (AZA) se traduisent par une variabilité interindividuelle ayant un impact sur la réponse au traitement et le profil de tolérance
- L'instauration du traitement d'AZA nécessite un bilan préalable
- L'instauration du traitement se fait par une titration progressive des posologies sur plusieurs semaines
- Une surveillance clinique et biologique rapprochée de la tolérance (surtout myélotoxicité et hépatotoxicité) est nécessaire
- Le monitoring des concentrations sanguines des métabolites 6-TGN et 6-MMPR guide l'adaptation des posologies

- 1 **Mottet C, Schoepfer AM, Juillerat P, et al. Experts Opinion on the Practical Use of Azathioprine and 6-Mercaptopurine in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(11):2733-47.
- 2 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63(4):971-1004.
- 3 Boyle BM, Kappelman MD, Colletti RB, et al. Routine use of thiopurines in maintaining remission in pediatric Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(27):9185-90.
- 4 *Frick S, Muller D, Kullak-Ublick GA, Jetter A. Do clinical and laboratory parameters predict thiopurine metabolism and clinical outcome in patients with inflammatory bowel diseases? *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(3):335-42.
- 5 Simsek M, Meijer B, Mulder CJJ, van Bodegraven AA, de Boer NKH. Analytical Pitfalls of Therapeutic Drug Monitoring of Thiopurines in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Ther Drug Monit.* 2017;39(6):584-8.
- 6 *Bayoumy AB, Mulder CJJ, Loganayagam A, et al. Relationship Between Thiopurine S-Methyltransferase Genotype/Phenotype and 6-Thioguanine Nucleotide Levels in 316 Patients With Inflammatory Bowel Disease on 6-Thioguanine. *Ther Drug Monit.* 2021;43(5):617-23.
- 7 Swissmedic. (page consultée le 20/04/2022) Information professionnelle. Disponible sur : www.swissmedicinfo.ch/
- 8 Derijks LJJ, Wong DR, Hommes DW, van Bodegraven AA. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(9):1075-106.
- 9 *Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT15 Genotypes: 2018 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(5):1095-105.
- 10 Kang B, Kim TJ, Choi J, et al. Adjustment of azathioprine dose should be based on a lower 6-TGN target level to avoid leucopenia in NUDT15 intermediate metabolisers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(3):459-70.
- 11 Schaeffeler E, Jaeger SU, Klumpp V, et al. Impact of NUDT15 genetics on severe thiopurine-related hematotoxicity in patients with European ancestry. *Genet Med.* 2019;21(9):2145-50.
- 12 Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2009;3(2):47-91.
- 13 Posthuma EF, Westendorp RG, van der Sluys Veer A, et al. Fatal infectious mononucleosis: a severe complication in the treatment of Crohn's disease with azathioprine. *Gut.* 1995;36(2):311-3.
- 14 N'Guyen Y, Andreoletti L, Patey M, et al. Fatal Epstein-Barr virus primo infection in a 25-year-old man treated with azathioprine for Crohn's disease. *J Clin Microbiol.* 2009;47(4):1252-4.
- 15 *Wusk B, Kullak-Ublick GA, Rammer C, et al. Therapeutic drug monitoring of thiopurine drugs in patients with inflammatory bowel disease or autoimmune hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(12):1407-13.
- 16 Wong DR, Coenen MJ, Vermeulen SH, et al. Early Assessment of Thiopurine Metabolites Identifies Patients at Risk of Thiopurine-induced Leukopenia in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2017;11(2):175-84.
- 17 Wilson L, Tuson S, Yang L, Loomes D. Real-World Use of Azathioprine Metabolites Changes Clinical Management of Inflammatory Bowel Disease. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2021;4(3):101-9.
- 18 Lennard L. Implementation of TPMT testing. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77(4):704-14.
- 19 *Boekema M, Horjus-Talabur Horje CS, Roosenboom B, Roovers L, van Luin M. Therapeutic drug monitoring of thiopurines: Effect of reduced 6-thioguanine nucleotide target levels in inflammatory bowel disease patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2022.
- 20 Sheiko MA, Sundaram SS, Capocelli KE, et al. Outcomes in Pediatric Autoimmune Hepatitis and Significance of Azathioprine Metabolites. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(1):80-5.
- 21 Dhaliwal HK, Anderson R, Thornhill EL, et al. Clinical significance of azathioprine metabolites for the maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2012;56(4):1401-8.
- 22 Candels LS, Rahim MN, Shah S, Heneghan MA. Towards personalised medicine in autoimmune hepatitis: Measurement of thiopurine metabolites results in higher biochemical response rates. *J Hepatol.* 2021;75(2):324-32.
- 23 Heneghan MA, Allan ML, Bornstein JD, Muir AJ, Tandler DA. Utility of thiopurine methyltransferase genotyping and phenotyping, and measurement of azathioprine metabolites in the management of patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2006;45(4):584-91.

* à lire

** à lire absolument