

AZATHIOPRINE

IMUREL®

6-MERCAPTOPURINE

PURINETHOL®

Cette fiche médicament vise à aider le patient à mieux comprendre le traitement qui lui est proposé. Elle s'adresse aux personnes atteintes de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique), en tenant compte des modalités particulières d'utilisation des traitements dans ces pathologies. Elle vient en complément de la notice légale fournie avec chaque médicament.

Elle peut être téléchargée gratuitement sur le site du GETAID (www.getaid.org).
Éditée en 2008 par les gastroentérologues du GETAID. Mise à jour le 14 janvier 2026.

INDICATIONS ET EFFICACITÉ

L'Azathioprine (Imurel®) et la 6-mercaptopurine (Purinéthol®) sont des médicaments qui freinent l'immunité qui est excessive dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales. Ils appartiennent donc à la classe des **immunosuppresseurs**. Ils sont **indiqués dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique**, modérées à sévères chez les patients chez qui une corticothérapie a été nécessaire. La réponse à ces médicaments est souvent lente : elle prend en moyenne 3 mois, parfois davantage. Ce ne sont donc pas des médicaments susceptibles de résoudre une situation urgente.

Le Purinéthol® est un dérivé de l'Imurel® (l'azathioprine est transformée en 6-mercaptopurine dans l'organisme) et l'action des deux médicaments est considérée équivalente (mais la dose administrée est différente). On utilise en France plutôt l'Imurel®, car le laboratoire qui le commercialise a fait des démarches pour obtenir des autorités de santé une indication spécifique du produit dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, alors que cela n'a pas été fait pour le Purinéthol®. Ce dernier peut néanmoins être utilisé à la place de l'Imurel®, en particulier lorsque l'Imurel® a entraîné certains effets indésirables.

En raison de leur efficacité modérée dans l'entretien de la rémission et de la disponibilité d'alternatives thérapeutiques plus efficaces, l'Imurel® et le Purinéthol® sont le plus souvent prescrits en association à une biothérapie (anticorps monoclonaux). On parle alors de « combo-thérapie » dont les objectifs sont à la fois d'ajouter l'effet anti-inflammatoire des deux traitements, et de réduire le développement d'anticorps dirigés contre les biothérapies, qui diminuent leur efficacité.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI - GROSSESSE

Comme avec tous les immunosuppresseurs, **les vaccins vivants sont contre-indiqués** : fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose (BCG), varicelle. En revanche, les vaccins inactivés, comme celui de la grippe, peuvent être utilisés.

L'association avec l'allopurinol (Zyloric®) est possible mais doit être très prudente et nécessite une diminution de dose car elle augmente le risque d'effets secondaires.

Les études de toxicologie chez l'animal ont conclu à un risque pour le fœtus, dans certaines espèces. Toutefois, **des études menées chez l'homme ou la femme n'ont pas montré d'augmentation significative du risque de malformation du fœtus ou d'autres complications de la grossesse par rapport au risque naturel**. Aussi, si le traitement est nécessaire pour contrôler la maladie, on doit envisager sa poursuite au moment de la conception (chez l'homme et chez la femme) et tout au long de la grossesse.

L'attitude à adopter vis-à-vis du traitement est discutée au cas par cas avec le spécialiste, en cas de désir de grossesse. Les dernières recommandations françaises et du groupe ECCO (European Crohn's Colitis Organization) ainsi que les préconisations du CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes), soulignent l'intérêt qu'il y a à poursuivre ce traitement pendant la grossesse quand son indication de départ est indiscutable, **les bénéfices l'emportant largement sur les risques**. L'allaitement est autorisé car la quantité de produit passant chez l'enfant via le lait est très faible (moins de 0,6% de la dose maternelle) et les risques pour l'enfant probablement nuls.

DOSE - EFFETS INDÉSIRABLES - SUIVI MÉDICAL

La dose initiale est adaptée au poids de la personne et est habituellement comprise entre 2 et 2,5 mg/kg/j pour l'Imurel® et 1 et 1,5 mg/kg/j pour le Purinéthol®. Cette dose peut être augmentée ou diminuée selon l'efficacité, la tolérance et les résultats des dosages sanguins.

Les effets secondaires de ces médicaments sont variés et bien connus (ces médicaments sont utilisés depuis les années 1960). Beaucoup d'entre eux peuvent être évités ou minimisés par une surveillance rigoureuse de la prise de sang.

1. Ces médicaments entraînent souvent une baisse des globules blancs, plus rarement des plaquettes et des globules rouges.
 - La détermination du génotypage TPMT, avant institution d'un traitement par Imurel®, peut avoir un intérêt pour savoir quels sont les patients susceptibles de faire un accident hématologique sous Imurel®.
 - Cet effet peut se manifester dès les premiers jours : certaines personnes (moins de 1%) sont en effet très sensibles au médicament et il est fondamental de s'en apercevoir vite. C'est pour cette raison qu'**une surveillance de la Numération Formule Sanguine (NFS) est nécessaire toutes les semaines pendant les quatre premières semaines de traitement, puis tous les mois jusqu'au 3^{ème} mois**.
 - Par la suite, **il est nécessaire de maintenir pendant toute la durée du traitement une surveillance trimestrielle de la NFS**. En effet, on observe d'abord généralement une baisse lente des globules blancs, en particulier des lymphocytes, qui se stabilise en général après plusieurs mois.
 - Mais même après plusieurs années, une baisse des globules blancs reste possible, justifiant de ne pas relâcher la surveillance de la NFS. Cette baisse tardive des globules blancs est généralement causée par des facteurs associés, comme une infection virale, la prise d'un autre médicament (allopurinol...) ou un manque en certaines vitamines...

La chute des globules blancs, lorsqu'elle est profonde, peut être responsable de fièvre et d'infections. La surveillance de la Numération Formule Sanguine (NFS) doit donc être stricte et les résultats doivent être communiqués au médecin.

On peut observer sous traitement une augmentation de la taille des globules rouges (baisse modérée du nombre et augmentation du volume globulaire moyen ou VGM) qui témoigne de l'action du médicament et ne prête pas à conséquences.

Le tableau ci-dessous peut vous aider à interpréter les résultats de la NFS et donne les éléments d'alerte.

Globules blancs (leucocytes) < 3000/mL ou Polynucléaires neutrophiles < 1500/mL ou Lymphocytes < 600/mL ou Plaquettes (thrombocytes) < 100.000/mL ou Hémoglobine < 10 g/dL	Appelez votre médecin pour décider ou non d'un changement de posologie. Si vous ne parvenez pas à le joindre, vous pouvez interrompre l'Imurel® ou le Purinethol® en attendant sa réponse.
Globules blancs (leucocytes) < 1500/mL ou Polynucléaires neutrophiles < 1000/mL ou Lymphocytes < 200/mL ou Plaquettes (thrombocytes) < 70.000/mL ou Hémoglobine < 8 g/dL	Arrêtez immédiatement l'Imurel® ou le Purinethol® Appelez impérativement votre médecin notamment pour qu'il vous prescrive une surveillance biologique adaptée, et dans tous les cas avant de tenter de reprendre le traitement.

2. Certaines manifestations d'intolérance sont d'origine allergique, survenant habituellement précocement (premier mois) après le début du traitement : fièvre, éruption cutanée, douleurs des articulations, syndrome grippal. Deux d'entre elles doivent être signalées car elles peuvent faire croire à tort à des symptômes de la maladie : les pancréatites aiguës (3 % des cas), responsables de douleurs fortes et permanentes dans la partie haute de l'abdomen, ne ressemblant pas aux spasmes habituels des MICI ; leur diagnostic repose sur la mise en évidence d'une augmentation importante de la lipase sanguine ; des troubles digestifs intenses (moins de 1 % des cas) avec diarrhée, douleurs abdominales, vomissements, parfois un malaise et une chute de la tension. L'arrêt du traitement doit être immédiat et définitif et permet la disparition complète des symptômes, sans séquelles. Dans certains cas, on peut tenter d'utiliser le Purinethol® en remplacement de l'Imurel® car il peut être toléré environ une fois sur deux (sauf en cas de pancréatite).

3. Une toxicité hépatique (pour le foie) est possible (1-3 % des cas) et ne donne le plus souvent aucun symptôme. Il faut faire un dosage des enzymes hépatiques (transaminases ASAT et ALAT, gamma-GT) avant le traitement, tous les mois pendant les trois premiers mois puis tous les trois mois. Ces anomalies sont habituellement rapidement réversibles après diminution ou arrêt du médicament. Une complication hépatique particulière, l'hyperplasie nodulaire régénérative, atteindrait préférentiellement les patients de sexe masculin ayant eu une résection intestinale étendue. Le dépistage de cette complication nécessite également la surveillance régulière du taux de plaquettes, dont la diminution progressive et tardive doit rendre vigilant. Les atteintes sévères du foie sont exceptionnelles mais doivent être repérées précocement par la prise de sang.

4. La baisse modérée de l'immunité provoquée par ces médicaments accroît légèrement le risque d'infection (environ 1% des cas). Ces infections sont surtout dues à des virus (infection à cytomégalovirus, mononucléose infectieuse, herpès, zona...); elles se manifestent surtout plus intensément, certaines d'entre elles seraient passées inaperçues sans le traitement, et sont parfois d'évolution plus prolongée. Elles sont favorisées par l'association à d'autres traitements immunodépresseurs (corticoïdes, ciclosporine, biothérapies). **L'apparition subite d'une fièvre, d'une fatigue ou de ganglions inexpliqués, doit être signalée rapidement au médecin.**

5. Une perte inhabituelle des cheveux est parfois constatée; elle est le plus souvent due à autre chose que le traitement et ne doit donc que très rarement conduire à son arrêt.

6. Le risque de lymphome (proliférations tumorales à partir de certaines cellules appartenant au tissu lymphoïde des ganglions, de la moelle et de certains organes induites notamment par le virus d'Epstein-Barr) est réel mais très rare. La fréquence rapportée dans plusieurs séries de patients ayant une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique traitée par Imurel® ou Purinéthol® est en moyenne chaque année de 1 cas pour 1000 patients. Ce risque est plus important chez les sujets âgés (> 65 ans) et de sexe masculin. Deux types particuliers de lymphomes, extrêmement rares, mais potentiellement très graves, sont à connaître et atteignent préférentiellement les patients jeunes (< 30 ans) de sexe masculin. Il s'agit du lymphome induit par une primo-infection à virus Epstein-Barr (virus responsable de la mononucléose infectieuse) et du lymphome T hépatosplénique, observé le plus souvent en cas d'association prolongée (plus de 2 ans) de l'immunosuppresseur avec un anti-TNF. Une sérologie négative pour l'EBV sur le bilan pré-thérapeutique doit faire envisager l'utilisation d'un autre traitement.

7. Ces médicaments provoquent une sensibilité inhabituelle au soleil. De plus, l'Imurel® et le Purinéthol® augmentent le risque de cancers de la peau (en dehors des mélanomes), pendant le traitement et peut-être aussi après son arrêt. Ces cancers non mélanocytaires de la peau ne menacent pas habituellement la vie. Néanmoins, les patients sont invités à respecter scrupuleusement les règles universelles de protection solaire (notamment éviter toute exposition solaire aux heures où les rayons ultraviolets sont les plus dangereux et d'utiliser une crème de protection solaire efficace). Une surveillance régulière par un dermatologue est aussi souhaitable, le rythme de surveillance étant proposé par le dermatologue, en intégrant les autres facteurs de risque de cancer de la peau, tels que le type de pigmentation de la peau.

8. Chez l'homme de plus de 65 ans, il existe un risque plus important de développer certains types de cancers (cancers des voies urinaires, lymphomes, hémopathies) en cas de prescription prolongée d'Imurel® ou de Purinéthol® ce qui justifie une décision au cas par cas.

9. L'Imurel® et le Purinéthol® n'ont pas d'effet connu sur la fertilité, chez l'homme et chez la femme. Ils ne modifient pas la qualité du sperme.

Compte tenu de la sévérité de certains des effets secondaires, même s'ils sont très rares, les indications et la durée d'utilisation du traitement doivent être posées et réévaluées par un spécialiste averti. La disponibilité d'options thérapeutiques plus efficaces et présentant un meilleur profil de tolérance et de sécurité doit être mise en perspective dans la décision de recourir aux thiopurines en monothérapie. Le patient doit être bien informé des risques du traitement et des contraintes qu'il impose.

Informations importantes

Pour toute question concernant votre traitement ou l'évolution de votre maladie, consultez votre gastroentérologue. Il sera en mesure d'adapter votre prise en charge à votre situation personnelle.

La prise régulière et scrupuleuse de votre traitement est nécessaire à son efficacité. Si vous éprouvez des difficultés dans ce domaine, parlez-en à votre gastroentérologue.

Déclarer les effets indésirables : les effets indésirables liés au traitement – et même s'ils sont mentionnés dans cette fiche ou dans la notice du médicament - doivent être déclaré à l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) directement sur le site www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir d'avantage d'informations sur la sécurité du médicament et permettez une veille permanente.

Cette fiche a une vocation strictement informative et pédagogique. Elle ne se substitue ni à la notice officielle du médicament, ni au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) en vigueur, ni à une consultation médicale. Les décisions thérapeutiques relèvent exclusivement de votre médecin.