

## **Recommandations CEREVANCE pour les indications et l'utilisation pratique de l'azathioprine (Imurel®) chez les enfants et adolescents atteints de PTI**

*L'azathioprine (Imurel®) est le plus ancien des immunosuppresseurs (IS) utilisé dans le traitement de nombreuses maladies autoimmunes en monothérapie, et dans la prévention du rejet de greffe d'organe en association à d'autres IS.*

*Dans le PTI il est le seul IS à avoir une AMM pour cette indication, et a longtemps été l'IS de premier choix compte tenu de sa bonne tolérance en monothérapie*

### **RECOMMANDATIONS DU CEREVANCE**

L'azathioprine peut être discutée en seconde ligne chez un enfant atteint de PTI persistant (PTIP) ou chronique (PTIC), confirmé, avec des signes de gravité cliniques ou hématologiques, après avoir réactualisé l'enquête étiologique à la recherche d'un diagnostic différentiel ou d'un PTI secondaire.

#### **Bons candidats pour l'azathioprine (Imurel®)**

PTIC en l'absence d'argument pour utiliser un autre traitement de deuxième ligne

#### **Contre-indications de l'azathioprine (Imurel®) (VIDAL)**

- Hypersensibilité à la 6-mercaptopurine
- Vaccins vivants atténués : pas d'injection vaccinale pendant le traitement par Imurel et au cours des 6 mois qui suivent son arrêt
- Inhibiteurs de la xanthine oxydase (allopurinol)

#### **Modalités d'utilisation de l'azathioprine (Imurel®)**

##### **Bilan pré-thérapeutique :**

- Hémogramme
- ASAT-ALAT, bilirubine, gamma-GT, PAL
- Sérologie VZV (avant immunoglobulines polyvalentes)
- **Etude du polymorphisme génétique de la TPMT**

L'intérêt du dépistage des rares patients à risque de myélotoxicité sévère par le génotypage pré-thérapeutique de la TPMT a été établi dans les MICI. Dans ce contexte, les concentrations élevées de 6-TGN sont fortement associées à la toxicité hématologique (de la neutropénie à la myélosuppression) et de 6-MMP à la toxicité hépatique. Un seuil minimal de 6-TGN de 100 à 200 pmol / 8,10<sup>8</sup> globules rouges semble associé à l'efficacité clinique (Chouchana, Pharmacogenomics. 2014, Woillard, Therapie 2017, Guillotin, Rev Med Int 2018)

- Si déficit complet en TPMT (homozygote ou double hétérozygote): ne pas utiliser l'AZA et choisir une alternative thérapeutique

- Si déficit partiel en TPMT (hétérozygote), 2 options : réduire la posologie initiale d’AZA à 50-70 % de la posologie standard ou choisir un autre immunosuppresseur type MMF.

**Présentation :** CP 25 mg, 50 mg

**Posologie :** 2 à 3 mg/kg/j en 1 prise PO quotidienne, à heure fixe. Débuter à 2mg/kg/j. Augmenter de 0.5mg/kg selon la tolérance hématologique, par paliers de 3 semaines  
A prendre à distance d’une prise de laitage (1h minimum)  
En cas de troubles gastro-intestinaux, il est possible de prendre l’AZA avec des aliments (non lactés), ou de l’administrer en 2 prises quotidiennes.

**Précautions :** Avant début du traitement : Etude du polymorphisme génétique de la TPMT. Adaptation selon les métabolites 6-TGN et 6-MMP et l’activité TPMT (1/2 vie 4-5 semaines). Cf *Surveillance spécifique*.

Dans le PTIC, l’azathioprine ne doit pas être associée à un autre immunosuppresseur (MMF, sirolimus, ciclosporine...)

Exposition au VZV, chez les patients non immunisés :

- En cas de contage VZV : immunisation passive Ig anti-VZV
- En cas d’infection VZV : traitement antiviral
- Proposer la vaccination à la fratrie (Varilrix®)

Prévention de la pneumocystose (sulfaméthoxazole-triméthoprine)

- Inutile en monothérapie
- Indispensable si corticothérapie prolongée associée
- A discuter si déficit immunitaire sous-jacent

**Délai de réponse :** 3-6 mois, arrêt si inefficacité à 4 mois après ajustement sur la PK

**Durée de traitement :** Après 12 mois de RC persistante à l’équilibre, tenter une diminution progressive en 6-12 mois, pour une durée totale d’environ 2 ans. Après 12 mois de RP avec impression de réponse maximale obtenue, malgré ajustement de la posologie sur la PK, il est licite de tenter une baisse progressive avec arrêt en 3 mois

### **Surveillance spécifique sous azathioprine (Imurel®)**

Enregistrement dans la cohorte observationnelle OBS’CEREVANCE

Recommandation de suivi M1, M3, M6, M12 puis tous les 6 mois si le traitement est prolongé avec relai après la transition dans l’équipe d’adultes.

Déclaration des effets indésirables en pharmacovigilance

- **Suivi thérapeutique pharmacologique**

- **Surveillance du taux des métabolites (6-TGN, 6-MMP) et de l'activité TPMT**

- A l'équilibre (1/2 vie 4-5 semaines), dans le mois qui suit l'initiation, après chaque modification ou en cas d'effet indésirable.

- Il n'existe pas chez l'enfant de corrélation posologie/concentration définie en fonction de l'âge, ni de cible efficace et non toxique validée dans l'indication PTI. Le suivi des dosages permet d'éviter les concentrations toxiques. En cas d'inefficacité associée à une concentration faible, le raisonnement pour optimiser la posologie peut se baser sur les cibles validées pour les MICI (taux de 6-TGN de 100 à 200 pmol /  $8,10^8$  globules rouges).

- **Surveillance des effets indésirables**

- Hématologiques (leucopénie, anémie) : contrôler l'hémogramme avant traitement puis à un rythme mensuelle. Consulter en urgence en cas de fièvre
  - Hépatique : contrôler le bilan hépatique avant traitement, puis tous les deux mois. Consulter en urgence en cas d'ictère
  - Pancréas : des pancréatites aiguës ont été rapportées sous AZA chez des patients traités pour maladie de Crohn mais à notre connaissance pas chez des enfants traités pour PTI. Se méfier de principe en cas de douleurs abdominales.
  - Penser à réaliser un dosage des 6-TGN, des 6-MMP et de l'activité TPMT en cas d'effet indésirable pour documenter une corrélation concentration / toxicité

- **Vaccinations (voir fiche Recommandations vaccinales CEREVANCE, Mai 2020)**

- Contre-indication vaccins vivants, mise à jour des vaccins non vivants au cas par cas

## **ASPECTS REGLEMENTAIRES**

### **AMM pour l'indication PTI chez l'enfant et chez l'adulte, Avril 2004**

Maladies dysimmunitaires de l'adulte ou de l'enfant : dont traitement du purpura thrombopénique idiopathique, de l'anémie hémolytique acquise auto-immune

AZA est indiqué dans les formes sévères de ces maladies, chez les patients intolérants aux corticoïdes ou corticodépendants ou dont la réponse thérapeutique est insuffisante en dépit de fortes doses de corticoïdes

## **COUT**

Pour 1 mois, pour un enfant de  $1m^2=30$  kg : 20 euros

Rédacteur : V. Barlogis

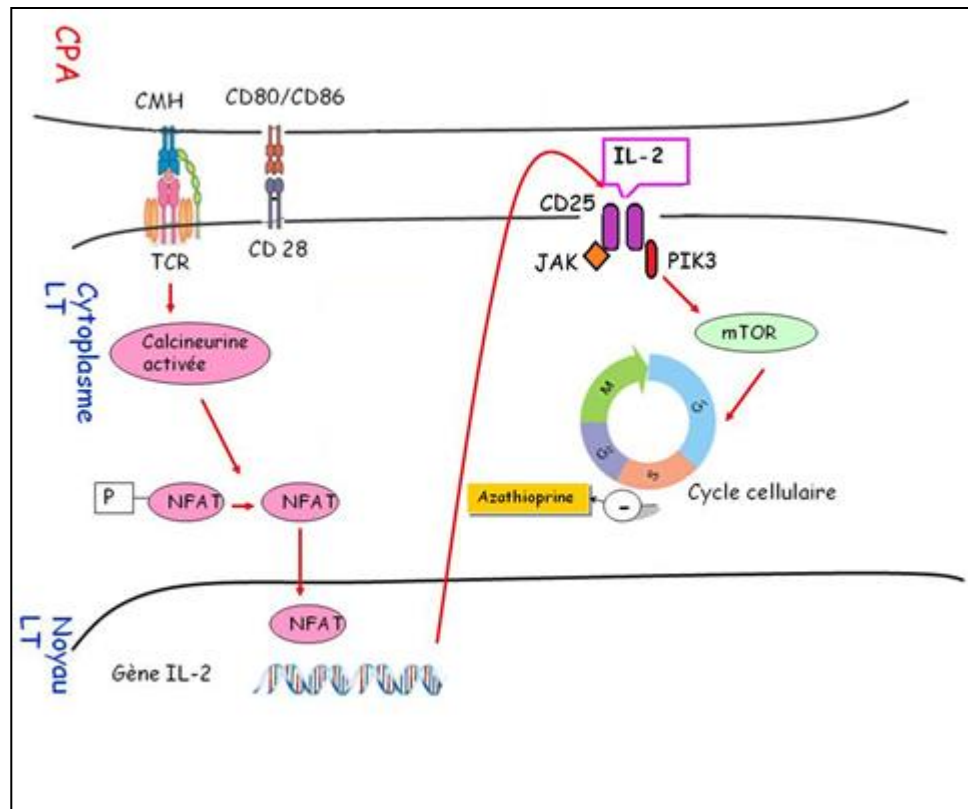
Relecteurs : N. Aladjidi, S. Ducassou, M. Fahd, S. Héritier, T. Leblanc, G. Leverger, M. Pasquet.

30/03/2021

## Annexe 1

### MECANISME D'ACTION DE L'AZATHIOPRINE

L'azathioprine est un immunosuppresseur analogue des purines qui inhibe la synthèse d'ADN et d'ARN, bloquant le cycle cellulaire en phase S. il en résulte une inhibition de la prolifération des lymphocytes T, B et NK



## Annexe 2 : BIBLIOGRAPHIE

- L'efficacité de l'azathioprine (AZA) est validée depuis les années 1970, chez l'adulte et chez l'enfant, dans plusieurs maladies auto-immunes : maladies inflammatoires chroniques du tube digestif (MICI), hépatites auto-immunes, lupus.
- De rares séries rapportent son efficacité dans le PTI de l'adulte. Il n'existe pas d'étude prospective ou récente dans le PTIC de l'enfant. Il est cependant le seul immunosuppresseur à avoir l'AMM dans le PTI de l'enfant, d'administration orale peu contraignante, il est peu coûteux, et son rapport bénéfice/risque favorable dans plusieurs maladies auto-immunes plus fréquentes en fait un immunosuppresseur de 1<sup>er</sup> rang dans le PTIC de l'enfant.

Référence	Nb patients	Age (années)	R : réponse RC : réponse complète	Délai réponse	Commentaires
<b>Quinquandon et al, 1990</b>	53	Adultes	62%R dont 45%RC	4 mois (2-6)	41% réponses > 12 mois
<b>Vesely et al, 2004</b>	109	Adultes	47%R, 17%RC		
Boruchov et al, 2007	30	Adultes	76% RC		multi-thérapies incluant l'AZA
Arnold et al, 2010	19	Adultes	73% RP		multi-thérapies incluant l'AZA pendant 36 mois
<b>Depre et al, 2018</b>	90	Adultes	54%R	ND	Parmi les répondeurs : 41% effets indésirables

- L'intérêt de multi-thérapies incluant l'AZA dans le PTIC a été évoqué dans 2 études rétrospectives (Boruchov 2007, Arnold2010)
- AZA et risque de lymphome : Une méta-analyse a évalué ce risque de lymphome pour des patients porteurs d'une MICI traitée par AZA, mais la maladie sous-jacente est là un co-facteur probable, contrairement au contexte des PTIC isolés (Kandiel et al, Gut 2005).

### REFERENCES

- Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, Pagniez D, Huart JJ, Bauters F. Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases. *Br J Haematol* 1990;74:223–8.
- Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, Terrell DR, George JN. Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:112–20.
- Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005;54:1121–5.
- Boruchov DM, Gururangan S, Driscoll MC, Bussel JB. Multiagent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2007;110:3526–31.
- Depré F, Aboud N, Mayer B, Salama A. Efficacy and tolerability of old and new drugs used in the treatment of immune thrombocytopenia: Results from a long-term observation in clinical practice. *PLoS ONE* 2018;13:e0198184.