

# DESCRIPTION DES EFFETS INDESIRABLES DES IMMUNOSUPPRESSEURS CHEZ UN ECHANTILLON DE PATIENTS TUNISIENS AYANT UNE MALADIE INFLAMMATOIRE CHRONIQUE INTESTINALE

## ADVERSE EFFECTS OF IMMUNOSUPPRESSANTS IN A SAMPLE OF TUNISIAN PATIENTS WITH CHRONIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

K. KSOUDA<sup>1,3,\*</sup>; L. CHTOUROU<sup>2,3</sup>; R. SAHNOUN<sup>1,3</sup>; S. BELFEKI<sup>1,3</sup>; S. HAMMAMI<sup>1,3</sup>;  
N. TAHRI<sup>2,3</sup>; K. ZEGHAL<sup>1,3</sup> ET H. AFFES<sup>1,3</sup>

1 : Laboratoire de pharmacologie, faculté de médecine de Sfax – Tunisie

2 : Service de gastroentérologie, CHU Hedi Chaker de Sfax- Tunisie

3 : Faculté de Médecine, Université de Sfax-Tunisie

\*E-mail de l'auteur correspondant : kamilia\_ksouda@yahoo.fr

### Résumé

L'incidence des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) est en constante augmentation dans le monde. Les immunosuppresseurs (IS), largement utilisés dans le traitement des MICI, représentent une classe thérapeutique bien qu'efficace mais non dénuée de risques, d'effets indésirables (EI). Ainsi, nous avons réalisé une étude rétrospective sur une période de 9 ans allant du janvier 2007 jusqu'à décembre 2015 dont l'objectif était d'étudier les caractéristiques cliniques des patients ayant une MICI sous IS et d'analyser tous les cas d'effets indésirables suspects d'être liés à ces molécules en discutant les mécanismes physiopathologiques probables. 66 patients étaient sous IS dont 25 avaient développé 28 effets indésirables suspects d'être liés à ces médicaments. L'utilisation des IS au cours des MICI est associée à un taux non négligeable d'EI. Devant toute suspicion d'EI il faut avertir le Centre Régional de Pharmacovigilance pour une meilleure prise en charge des patients.

**Mots- clés :** MICI ; Immunosuppresseurs ; Effets indésirables ; Physiopathologie.

### Abstract

**Objective:** Our work was carried out as part of the investigation of active biomolecules produced by four species of algae collected from Tunisian coasts.

**Materials and methods:** A physicochemical characterization was carried out on the collected algal samples, then an extraction and a quantitative study by colorimetric assays for the determination of the phenolic compounds

**Results:** The quantitative study of algal samples in mineral elements showed their high content on wealth in iron, calcium and magnesium, phenolic compounds, flavonoids with low levels of condensed tannins.

**Conclusion:** These studies have shown that these different algae are excellent sources of minerals and phenolic compounds that have the ability to counter the development of certain diseases.

**Key - words:** Marine algae; Pharmaceutical potential; Nutritional value.

### ملخص

يتزايد معدل الإصابة بمرض التهاب الأمعاء المزمن في جميع أنحاء العالم. تستخدم مثبطات المناعة على نطاق واسع في علاج مرض التهاب الأمعاء ولكنها لا تخلو من مخاطر الآثار الجانبية. وبالتالي، فقد أجرينا دراسة بأثر رجعي على مدى 9 سنوات من جانفي 2007 إلى ديسمبر 2015، والهدف منها دراسة الخصائص السريرية للمرضى الذين يعانون من مرض التهاب الأمعاء تحت علاج مثبطات المناعة وتحليل جميع حالات مرض التهاب الأمعاء و التي يشتبه في علاقتها بهذه الجزيئات من خلال مناقشة الآليات الفيزيولوجية المرضية المحتملة. كان 66 مريضاً تحت علاج مثبطات المناعة، 25 منهم طوروا 28 نوعاً من الآثار الجانبية المشتبه في ارتباطها بهذه الأدوية. يرتبط استخدام هذه المثبطات خلال العلاج بظهور معدل كبير من الأعراض الجانبية. ولمواجهة أي اشتباه في ظهور هذه الأعراض الجانبية، يجب إعلام المركز الإقليمي للتبقيط الدوائي لتحسين رعاية المرضى في هذا الجانب العلاجي.

**الكلمات المفاتيح:** التهاب الأمعاء المزمن ; مثبطات المناعة ; أعراض جانبية ; الفيزيولوجيا المرضية.

## 1. INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), sont des affections chroniques caractérisées par une inflammation récidivante des différents segments du tube digestif [1]. Elles se présentent sous forme de trois entités : la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCH), la maladie de Crohn (MC) et les colites inclassées (CI). Elles touchent avec prédilection les sujets jeunes. Leur incidence varie beaucoup dans le monde mais elle est en constante augmentation [2,3].

Ces maladies évoluent par poussées entrecoupées de périodes de rémissions plus au moins longues [2, 4, 5]. La diversité des manifestations digestives et extradiigestives ainsi que le risque inéluctable de complications et de dégénérescence cancéreuse en font des pathologies difficiles à prendre en charge [6,7]. Jusqu'à ce jour, il n'existe pas de traitements curatifs et les traitements utilisés sont simplement symptomatiques suspensifs.

Les immunosuppresseurs (IS), dont les thiopurines (TP), le méthotrexate (MTX) et la ciclosporine, représentent des classes thérapeutiques largement utilisées dans le traitement des MICI. Ces médicaments, bien qu'efficaces, ne sont pas dénués de risques d'effets indésirables (EI) qui peuvent être immunoallergiques ou toxiques, potentiellement sévères imposant dans certaines situations l'arrêt du traitement [8]. Ceci pourrait poser un problème de prise en charge et d'alternative thérapeutique chez certains patients.

Ainsi, nous avons mené une étude rétrospective sur un échantillon de patients ayant une MICI afin de décrire leurs caractéristiques épidémiologiques et cliniques et d'analyser les effets indésirables (EI) suspects d'être liés à l'utilisation des immunosuppresseurs en discutant les mécanismes physiopathologiques possibles.

## 2. PATIENTS ET METHODES

Nous avons mené une étude rétrospective durant la période allant du mois de Janvier 2007 au mois de Décembre 2015, incluant les patients suivis pour une MICI sous immunosuppresseurs (IS) (thiopurines, ciclosporine ou méthotrexate), au Service du Gastroentérologie de l'hôpital Hédi Chaker de Sfax. Le diagnostic de la MICI a été posé dans tous les cas sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques, morphologiques, histologiques et évolutifs. Puis, les patients ont été classés selon la classification de Montréal des MICI (2006).

Au cours de l'utilisation de l'un des IS, tout effet indésirable a été notifié au centre régional de pharmacovigilance de Sfax pour discuter l'imputabilité médicamenteuse et présenter la conduite à tenir.

Au moment de la réalisation de l'étude, nous avons inclus tous les patients suivis au service de gastroentérologie pour MICI et mis sous IS et d'autre part, nous avons recueillis tous les dossiers de pharmacovigilance qui ont été réalisés pour notification d'EI chez ces patients. Dans ces dossiers, nous avons précisé les ATCDs du patient, tous les médicaments pris dans cette période, la molécule de l'IS prescrite, le début de son utilisation, la dose, le délai d'apparition de l'EI, sa nature, l'arrêt du médicament ou non, l'évolution, l'utilisation de traitement symptomatique...L'étude d'imputabilité a été faite par la Méthode Française d'Imputabilité (MFI) qui a été élaborée par Dangoumeau et Al en 1978 et actualisée par Bégaud et Al en 1985. Cette méthode repose sur l'analyse, pour chaque cas, de l'imputabilité intrinsèque et extrinsèque de chaque médicament pris par le patient avant l'apparition de l'événement.

## 3. RESULTATS

### 3.1 Les caractéristiques de la population étudiée

Dans notre série, 37 patients étaient atteints d'une RCH (soit 56,1%), 27 patients (soit 40,9%) d'une maladie de Crohn et finalement 2 patients (soit 3%) d'une colite inclassée. Au cours de la maladie de Crohn, les thiopurines ont été indiqués chez 21 patients pour les raisons suivantes : une poussée inaugurale traitée par corticoïdes chez 12 patients (57,1%), des lésions anopérinéales complexes chez 5 patients (23,8%), en post chirurgie chez 3 patients (14,2%) et une corticodépendance chez un patient (4,76%). Le MTX a été prescrit chez 3 patients devant une corticodépendance dans un cas, une intolérance dans un cas et une inefficacité des thiopurines dans un cas. Au cours de la RCH, les thiopurines ont été prescrites dans 31 cas pour les raisons suivantes : une inefficacité des 5ASA chez 17 patients (54,8 %), des colites aiguës graves chez 8 patients (25,8% des cas), une intolérance au 5-ASA chez 3 patients (9,6 %) et une corticodépendance chez 3 patients (9,6 %). Le MTX a été prescrit chez 5 patients devant une intolérance aux thiopurines. Les caractéristiques de la population étudiée ont été résumées dans le tableau ci-dessous (tableau I).

**Tableau I** : Caractéristiques de la population étudiée

	<b>TOTAL</b>	<b>RCH</b>	<b>MALADIE DE CRHON</b>
<b>Sexe masculin, n(%)</b>	35 (53)	17(25,75)	18(27,27)
<b>Sex-ratio</b>	1,2	0,85	2
<b>Age, moy ±ET, ans</b>	41,42±14,29	42±14,36	39,74±12,15
<b>Tabac, n(%)</b>	21 (31,8)	9 (13,6)	12(18,1)
<b>ATCD pathologique, n(%)</b>	11 (16,6)	6(9)	5(7,6)
<b>HTA, n</b>	5	3	2
<b>Diabète , n</b>	2	1	1
<b>MICI familial , n</b>	3	2	1
<b>Cancer colon familial , n</b>	1	0	1
<b>ATCD d'intolérance médicamenteuse, n</b>	<b>15</b>	<b>9</b>	<b>6</b>
<b>Salazopirine, n</b>	7	4	3
<b>Mésalazine, n</b>	2	2	0
<b>aspirine , n</b>	2	0	2
<b>Pyrazinamide, n</b>	1	1	0
<b>Pénicilline, n</b>	3	2	1
<b>Immunosuppresseurs</b>	66		
<b>Thiopurines, n(%)</b>	52(78,7)	31 (47)	21 (31,8)
<b>AZA, n(%)</b>	44 (66,6)	26 (39,4)	18 (27,27)
<b>6-mercaptopurine, n(%)</b>	8 (12,12)	5 (7,57)	3 (4,54)
<b>Méthotrexate, n(%)</b>	8 (12,12)	5 (7,57)	3 (4,54)
<b>ciclosporine , n(%)</b>	6 (9,1)	6 (9,1)	0

### 3.2 Les effets indésirables :

Dans notre étude, nous avons colligé 28 effets indésirables (EI) suspects d'être liés aux IS chez 25 patients. La plupart de ces EI ont été notifiés chez les patients sous thiopurines (24 cas) soit 85,7% du total des EI. Trois EI ont été notés chez les patients sous MTX (soit 12,7% du total des EI) et un seul EI chez les patients sous ciclosporine (soit 4% du total des EI).

La toxicité hématologique liée aux thiopurines a été observée chez 11 patients (17,4%) avec un délai de survenue supérieur à 6 mois.

Un déficit enzymatique en TPMT a été trouvé dans deux cas. Pour les autres cas, le dosage enzymatique de TPMT n'a pas été fait.

L'atteinte digestive qui a été observée chez 8 patients (12,6%) sous thiopurines, a été mal tolérée par nos patients ; ce qui a nécessité l'arrêt du médicament avec une évolution favorable.

La pancréatite aiguë a été observée chez 3 patients (12,5%) sous thiopurines après un délai moyen de 14 jours. Dans tous les cas, l'évolution à l'arrêt de ce médicament était favorable au bout de 10 jours en moyenne.

L'ensemble de ces effets indésirables ont été détaillés dans le tableau II.

**Tableau II :** Effets indésirables des immunosuppresseurs :

	Total	Thiopurines		Méthotrexate	Ciclosporine
		AZA	6-mercaptopurine		
EI	28	21	3	3	1
<b>EI Hématologique (50%)</b>	<b>14</b>	<b>10</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>0</b>
Anémie	2	2	0	0	0
bicytopénie	4	4	1	0	0
leucopénie	3	2	0	1 (neutropénie)	0
thrombopénie	1	1	0	0	0
pancytopénie	3	1	0	2	0
<b>EI Digestive (28,57%)</b>	<b>8</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
vomissements	3	3	0	0	0
épigastralgies	2	2	0	0	0
vomissements + épigastralgies	3	2	1	0	0
<b>Pancréatite aiguë (10,7%)</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>EI hépatique (7,14%)</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Hépatite mixte	1	1	0	0	0
Cytolyse	1	1	0	0	0
<b>Hypomagnésémie (3,57%)</b>	<b>1</b>			<b>0</b>	<b>1</b>

Une enquête de pharmacovigilance a été réalisée pour tous ces patients.

Les scores d'imputabilité ont été résumés dans le tableau III.

**Tableau III : Score d'imputabilité**

	Score d'imputabilité		
	Vraisemblable C3S2I3B3	Plausible C2S2I2B3	Douteux C1S2I1B3
<b>Azathioprine (AZA)</b>	1 cas	14 cas	6 cas
<b>6 MP</b>	1 cas	2 cas	0 cas
<b>Méthotrexate (MTX)</b>	1 cas	1 cas	1 cas
<b>Ciclosporine</b>	0 cas	0 cas	1 cas

#### 4. DISCUSSION

Plusieurs études ont rapporté une augmentation de l'incidence des MICI ces dernières années. L'incidence de la MC a doublé depuis la moitié du 20ème siècle en Europe. En Tunisie, une large étude rétrospective de A. Ouakaa-Kchaou et al, étendue sur 15 ans, a rapporté une multiplication de la fréquence des MICI par 2 entre 1991 et 2005 avec une élévation plus marquée pour la maladie de Crohn [4].

La prédominance de la RCH par rapport à la maladie de Crohn a été observée dans la plupart des registres européens, à l'exception de certaines régions françaises et de la Belgique, où le rapport RCH / Crohn est inférieur à 1 [9].

Dans notre série, nous avons rapporté une prédominance de la RCH par rapport à la maladie de Crohn et les colites inclassées avec des pourcentages successifs de 56,1%, 40,9% et 3%. Nous ne pouvons cependant pas étudier l'incidence des MICI vu que nous nous sommes intéressés uniquement aux MICI sous IS.

Dans la plupart des études, la tranche d'âge la plus touchée par les MICI est celle entre 20 et 35 ans. Un deuxième pic a été décrit plus tard dans la vie, surtout pour la RCH, situé entre 55 et 60 ans. Une importante recrudescence des formes pédiatriques a été constatée ces dernières années (10 à 15 %). Les MICI apparaissent chez l'enfant après l'âge de 10 ans [10]. Dans notre étude, comportant uniquement les patients sous IS, 51.5%

des patients étaient dans la tranche d'âge entre 20 et 40 ans.

Concernant la RCH, les 2 sexes ont été touchés de façon équivalente dans la majorité des études. Cependant, une prépondérance féminine de la MC a été notée dans la majorité des études [10]. Dans notre série une prédominance masculine a été notée pour la maladie de Crohn alors qu'une prédominance féminine a été notée pour la RCH.

Après la confirmation du diagnostic de MC ou de RCH, un traitement médical est proposé d'emblée. En fonction de la sévérité des lésions, deux types de stratégies médicales peuvent être proposés. La stratégie step-up conventionnelle, qui consiste à une prescription ascendante des traitements commençant par les dérivés salicylés en première intention. S'ils s'avèrent inefficaces ou partiellement efficaces, la prescription concomitante de glucocorticoïdes sera justifiée. Le traitement immunosuppresseurs est utilisé en deuxième ligne et les anti- TNF en troisième ligne. Le traitement chirurgical sera le dernier recours lors des situations graves résistantes à tout traitement médical. Actuellement, la stratégie thérapeutique step-up, reste la prise en charge recommandée dans les MICI, par l'ensemble des collègues et consensus thérapeutiques internationaux [11].

A l'inverse, la stratégie top-down consiste à prescrire d'emblée, un immunosuppresseur et/ou un anti-TNF dans le but d'obtenir une cicatrisation rapide de la muqueuse digestive. Plusieurs études ont démontré un taux de rémission supérieur ainsi qu'un recours moins fréquent aux glucocorticoïdes et à la chirurgie en cas d'utilisation des médicaments anti-TNF $\alpha$  en première intention lors de la première poussée de MC. Ainsi, l'utilisation de ce protocole pourrait influencer l'histoire naturelle de la pathologie [12].

#### 4.1 Les thiopurines

Leur utilisation dans les MICI a été rapportée pour la première fois en 1962. Et depuis, plusieurs études ont montré l'efficacité de ces molécules dans l'induction et le maintien de la rémission clinique, la diminution du recours aux corticoïdes et la prévention des complications, aussi bien dans la MC que dans la RCH [13, 14, 15]. L'AZA et la 6-MP représentent actuellement le traitement de fond de première intention dans la MC. Ils sont indiqués en première intention, parfois associés aux biothérapies, en cas de poussée inaugurale corticorésistante, d'atteinte gastroduodénale, d'atteinte étendue sur l'intestin grêle et d'atteintes anopérinéales complexes [16,17]. En seconde intention, les thiopurines sont indiquées dans la MC en cas de corticodépendance et en cas de rechute précoce. Dans notre étude les thiopurines au cours de la maladie de Crohn ont été indiqués dans 57,1 % des cas pour une poussée inaugurale traitée par corticoïdes, dans 23,8 % des cas pour des lésions anopérinéales complexes, dans 14,2 % des cas en post chirurgie et dans 4,76 % des cas pour une corticodépendance.

Au cours de la RCH, la place des thiopurines est plus limitée. En effet, dans la majorité des cas la RCH est bien contrôlée sous 5-ASA. Les thiopurines trouvent leur place comme traitement de relais à la ciclosporine ou à la corticothérapie intraveineuse en cas de colite aiguë grave ou en cas d'inefficacité des 5-ASA [17]. Dans notre série, les thiopurines ont été prescrites dans 31 cas. Elles ont été indiqués dans la plupart des cas pour inefficacité des 5ASA (54,8 % des cas), dans les colites aiguës graves (25,8% des cas), puis dans 9,6 % des cas pour intolérance au 5-ASA et enfin pour une corticodépendance dans 9,6% des cas.

Chez près d'un tiers des patients, l'efficacité des TP n'est pas obtenue à cause de la survenue d'effets secondaires amenant à l'arrêt du traitement

dans 5,8% à 9,3% des cas [18]. Dans notre étude, 46,1 % des patients (soit 24 patients parmi 52) qui ont été mis sous thiopurines, ont présenté divers effets indésirables.

#### Les effets indésirables des thiopurines

peuvent être regroupés en fonction de leur mécanismes[19]. Certains effets indésirables sont toxiques doses dépendants, liés aux concentrations intracellulaires en métabolites actifs, qui peuvent se manifester durant toute la période du traitement. Parmi ces effets, la toxicité hématologique est la plus fréquente. D'autres EI sont des effets indépendants de la dose, non prévisibles, probablement liés à des phénomènes immuno-allergiques survenant surtout durant les premières semaines de traitement, telles que la pancréatite.

Concernant la toxicité hématologique, divers études rétrospectives ont trouvé une prévalence de la myélotoxicité variant entre 1.7 et 12 % [18, 20]. Elle se traduisait souvent par une leucopénie dont la fréquence variait entre 2.2 et 15 % [19]. La survenue d'une myélosuppression sévère, combinant une leuco-neutropénie, une thrombopénie et parfois même une pancytopenie, a été décrite chez des patients traités par thiopurines pour des MICI ou d'autres maladies inflammatoires [21,22]. De plus, les cas d'aplasie médullaire peuvent avoir une issue fatale chez environ 1% des patients développant une myélotoxicité aux thiopurines [23]. La myélotoxicité des thiopurines est dose dépendante, et corrélée à une augmentation du taux de 6-TGN. En effet, cette augmentation est en rapport avec un déficit de la voie enzymatique de la TPMT qui entraîne une déviation du métabolisme de l'AZA vers la voie HGRPT augmentant ainsi la production des métabolites actifs, les 6-TGN[24, 25]. Il a été retrouvé une surreprésentation supérieure à 6 fois des patients ayant une activité basse parmi les cas de myélotoxicité dus aux thiopurines [26]. Concernant les patients ayant une activité TPMT intermédiaire, une large méta-analyse concernait, 4306 patients, a montré un risque relatif de développer une leucopénie environ 5 fois plus important par rapport aux patients ayant une activité TPMT élevée [27]. Ce déficit constitutif de TPMT qui peut être complet ou partiel, est trouvé successivement chez 0,3% et 11% de la population générale [8].

En plus, certains auteurs ont suggéré que certaines associations médicamenteuses peuvent favoriser cette myélosuppression parmi ces médicaments les inhibiteurs de la xanthine oxydase.

Si ce traitement est prescrit en même temps que l'AZA ou MP, le métabolisme de la TP est dévié vers la production augmentée de métabolites actifs mais également toxiques qui sont notamment responsables de la myélotoxicité (augmentation du taux de 6-TGN) [28]. Cette interaction médicamenteuse potentiellement toxique a été démontrée dans plusieurs études où la myélotoxicité survient quelques semaines après l'association d'allopurinol [29, 30]. Par conséquent, cette association, si elle est nécessaire, nécessite une surveillance stricte de la numération formule sanguine et des métabolites des thiopurines pour détecter à temps une myélotoxicité [31]. Le 5-ASA, qui est fréquemment utilisé dans les MICI pour son effet anti inflammatoire local, parfois en association avec une thiopurine, semble augmenter le risque de myélotoxicité dans certains cas. En effet, une modification du métabolisme des thiopurines induite par le 5-ASA a été décrite, résultant en une augmentation des concentrations en 6-TGN [32,33]. Cependant, aucune recommandation particulière n'est proposée en cas d'ajout d'aminosalicylés ou d'augmentation des doses de 5-ASA.

Dans notre étude, 16,6% de nos patients ont présenté une toxicité hématologique liée aux thiopurines de survenue tardive après 6 mois de l'introduction du médicament. Un déficit enzymatique de TPMT a été trouvé dans deux cas. Pour les autres cas, le dosage enzymatique de TPMT n'a pas été fait.

La myélotoxicité survient principalement dans plus de moitié des cas durant les deux premiers mois et dans deux tiers des cas dans les 4 mois après l'introduction du traitement. Ainsi, une surveillance de l'hémogramme doit être hebdomadaire pendant le premier mois, mensuelle durant 3 mois puis tous les 3 mois [8].

L'atteinte hépatique est un autre effet indésirable des thiopurines dose dépendant. Dans notre série, deux cas d'atteintes hépatiques ont été notifiés : un cas de cytolysse et un cas d'atteinte hépatique mixte. La responsabilité des thiopurines a été retenue dans les 2 cas avec un score d'imputabilité plausible.

Dans la littérature, la prévalence de l'hépatotoxicité liée à l'utilisation des thiopurines dans le traitement des MICI est très variable. Elle varie entre 0,3% et 10% [34]. Elle peut prendre divers aspects. Une augmentation asymptomatique des enzymes hépatiques qui est l'événement le plus fréquent ou une atteinte hépatique clinique à type de

cholestase, d'une hépatite mixte et, plus rarement, une hépatite cytolytique [35, 36, 37].

La toxicité hépatique des thiopurines semble corrélée au taux de 6-MMP. En effet, une activité TPMT élevée entraîne une déviation du métabolisme vers la production de composés inactifs comme les 6-MMP. Il y aura aussi une plus faible production des composés actifs comme les 6-TGN, ainsi ces patients vont présenter un risque accru de résistance au traitement. De plus, ils vont produire davantage de dérivés méthylés potentiellement responsables de toxicité hépatique [38, 39]. Il a été démontré que les patients atteints de MICI traités par AZA ou 6-MP ont un risque trois fois plus élevé de développer une hépatotoxicité si leur taux de 6-MMP est supérieur à  $5700 \text{ pmoL}/8.10^8 \text{ GR}$  [40]. Cependant, d'autres études ont infirmé cette hypothèse [41]. Le niveau de la concentration en 6-MMPN n'est pas le seul déterminant de la toxicité hépatique [18]. L'absence de standardisation dans les méthodes de dosage de 6-MMPN intra-érythrocytaires peut également expliquer une partie de ces discordances [41].

Cette hépatotoxicité pourrait également être liée à l'attaque mitochondriale par des radicaux libres superoxydés générés par la xanthine oxydase [42, 43]. Ainsi, certains auteurs proposent l'association d'allopurinol à dose réduite au traitement par AZA ou 6-MP, afin d'inhiber la production des réactives de l'oxygène [44]. Une autre hypothèse a été évoquée, en 2001 par Lee et Farrel, lors d'un surdosage en AZA, la déplétion en glutathion qui en résulte, pourrait entraîner une hépatotoxicité suite à une lésion mitochondriale par déficit d'ATP [45].

L'intolérance digestive apparaît dans 0,9 à 19 % des patients traités par thiopurines [46, 47,48]. Elle se traduit principalement par des douleurs abdominales, nausées et vomissements, et survient généralement dans les premières semaines de traitement. L'intolérance gastro-intestinale, bien que n'étant pas un effet indésirable grave, est fortement invalidante entraînant l'arrêt du traitement chez plus de 80% des patients traités [49].

Un mécanisme des EI digestifs des thiopurines dose dépendant a été évoqué. En effet, une réintroduction à dose plus faible suite à un arrêt du traitement permet une diminution des symptômes, alors qu'une répartition de la même posologie en deux prises par jour ne semblait pas avoir d'influence [50]. Certains auteurs pensent que le dérivé imidazolé issu de la conversion de l'AZA en

6-MP semble être responsable de la survenue de cet effet secondaire dans la majorité des cas.

Le remplacement de l'AZA par la 6-MP permet d'éviter ces nausées dans 50 à 75% des cas [50,51,52]. Dans notre série, l'atteinte digestive a été observée dans 8 cas (12,6%). Elle a été mal tolérée par nos patients ce qui a nécessité l'arrêt de thiopurines.

Quant aux effets secondaires doses indépendants de mécanisme allergique touchent 5 à 10% des patients. Les réactions les plus fréquentes sont : malaise, fièvre, nausées, rash cutané, douleur abdominale, pancréatite aiguë. Ces réactions surviennent en moyenne 2 à 4 semaines après le début du traitement [49].

La fréquence de la pancréatite était évaluée de 1,3 à 5 % des cas pouvant aller jusqu'à 15 % de tous les patients ayant une MICI traités par AZA/MP. Le sexe féminin est souvent le plus touché. Dans notre étude 3 cas de pancréatite aiguë ont été signalés (12,5%). La responsabilité des thiopurines a été suspectée devant un délai d'apparition de la symptomatologie de 14 jours en moyenne très évocateur d'une origine médicamenteuse et une évolution à l'arrêt favorable en 10 jours en moyenne.

Différents mécanismes (directs ou indirects) peuvent être impliqués dans l'apparition d'une pancréatite aiguë d'origine médicamenteuse. Il peut s'agir d'un effet direct d'origine immuno-allergique, indépendamment de la dose administrée, impliquant très probablement le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II du médicament ou de l'un de ses métabolites [53]. Le médicament peut aussi être indirectement à l'origine de la pancréatite aiguë par un effet secondaire du traitement à type d'hypertriglycéridémie, d'hypercalcémie, d'angio-œdème localisé avec obstruction du canal pancréatique ou de spasme oddien [54].

En raison du mécanisme immunoallergique, les thiopurines ne doivent pas être réadministrés chez un patient ayant déjà présenté une pancréatite. En cas d'authentique pancréatite aiguë sous AZA ou 6-MP, il est inutile de remplacer AZA par la 6-MP et inversement puisqu'une réaction croisée est constante [8]. Pour les patients ayant une réaction immunoallergique à l'azathioprine ou à la 6-MP, telle qu'une pancréatite, la 6-TG a été proposée par certains auteurs [40]. La 6-TG est directement transformée en 6-TGN par l'HPRT, en évitant les autres étapes du métabolisme des thiopurines – notamment la TPMT – et la formation de métabolites intermédiaires.

## 4.2 Le méthotrexate

Il a été introduit dans les années 1980 en tant qu'alternative thérapeutique dans les MC réfractaires aux traitements usuels par analogie avec ses effets bénéfiques observés dans l'arthrite rhumatoïde [55]. Et depuis il a été considéré comme un traitement de fond de seconde ligne dans la maladie de Crohn. En effet, selon le consensus européen les indications potentielles du méthotrexate sont les situations de corticorésistance, de corticodépendance et les rechutes précoces après corticothérapie. Dans tous les cas, le MTX n'est souvent indiqué qu'après échec ou complication des thiopurines [17, 56]. Son efficacité a été prouvée surtout dans la MC. Une étude prospective randomisée contre placebo menée par Feagan *et al* en (2000) a montré un taux de rémission de 65 % sous méthotrexate versus 39 % sous placebo [57]. Pour la RCH, l'efficacité de MTX n'a pas été correctement évaluée. Néanmoins, il est classique de proposer ce traitement après résistance ou intolérance aux thiopurines dans le but d'éviter un traitement chirurgical [46].

Dans notre étude, le MTX a été prescrit chez 3 patients atteints de la maladie de Crohn, devant 1 cas de corticodépendance, 1 cas d'intolérance et 1 cas d'inefficacité des thiopurines. Pour les patients atteints de RCH, le MTX a été prescrit chez 5 patients devant une intolérance aux thiopurines.

Dans la littérature, la fréquence des EI liés au MTX était entre 27 et 34% [58]. Ces EI peuvent être des EI prévisibles, doses dépendantes ; ces EI surviennent précocement et touchent divers tissus principalement les tissus à division rapide dans l'organisme tel que le tissu hématologique, gastro-intestinale et rénale. D'autres effets sont non prévisibles doses –indépendantes [59,60]. Parmi les effets indésirables dose dépendante, la toxicité hématologique, survenant dans 2 à 25% des cas [61], peut aller d'une simple cytopénie, à une pancytopenie potentiellement mortelle. La survenue d'une cytopénie modérée touchant une des lignées était rapportée avec une fréquence allant de 3% à 5%. La prévalence d'une pancytopenie est très faible, estimée à moins de 1% [62]. Dans notre étude la myélototoxicité liée au MTX a été signalée dans 3 cas. L'imputabilité au MTX a été retenue devant un délai moyen d'apparition de la symptomatologie de 13 jours, évocateur d'une origine médicamenteuse et une évolution rapidement favorable à son arrêt au bout de 16 jours.



La toxicité hématologique reste rare en dehors de l'existence de facteurs de risque [61,63], tel que l'insuffisance rénale qui constitue le principal facteur puisque la pharmacocinétique de MTX est corrélée à la filtration rénale et toute diminution de filtration peut retentir sur les taux sériques de MTX [64]. L'âge avancé est également un facteur de risque ainsi que la dénutrition avec hypoalbuminémie qui entraîne une augmentation de la fraction libre sérique du MTX.

En plus, certaines associations médicamenteuses peuvent contribuer à la survenue de la toxicité hématologique. En effet, les salicylés peuvent induire une augmentation significative de la fraction libre du MTX mais sans retentissement clinique [64]. L'ensemble des autres AINS ne modifie pas la fixation protéique du MTX. Cependant, plusieurs études ont rapporté le rôle des AINS dans la diminution de l'élimination rénale du MTX essentiellement par deux mécanismes. Le premier par une inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales par les AINS conduisant à une diminution du flux sanguin rénal et donc à une baisse de la filtration glomérulaire. Le deuxième mécanisme consistait à une compétition au niveau de la sécrétion tubulaire de ces deux médicaments [65]. En plus, certains auteurs ont trouvé que l'élimination rénale de MTX est diminuée en présence de ciprofloxacine. Face à cette association, une surveillance étroite est préconisée [66,67]. D'autre part, l'utilisation concomitante de MTX et sulfaméthoxazole/triméthoprime (TMP-SMX) pourrait entraîner une toxicité systémique grave par le biais de multiples mécanismes. En effet ces deux médicaments inhibent la dihydrofolate réductase, réduisant ainsi le métabolisme de l'acide folique et augmentant le risque de la myélosuppression. En plus, les sulfamides et le MTX ont, tous les deux, le potentiel de provoquer une néphrotoxicité réduisant l'élimination de ces médicaments favorisant leur accumulation. Ainsi, l'association de TMP-SMX augmente les taux sériques libres du MTX d'environ 30% et diminue de moitié l'excrétion de MTX [68]. D'autre part, Certains auteurs ont prouvé qu'une carence préexistante en folates favorise également la survenue d'une toxicité hématologique.

Ajoutant à ces facteurs une susceptibilité individuelle à développer une insuffisance médullaire sous méthotrexate. Récemment plusieurs travaux de recherche ont étudié les gènes codant pour la méthyl-tetrahydrofolate réductase (MTHFR) qui est une enzyme folate dépendante.

Ils ont confirmé que la mutation C677T qui serait à l'origine d'une baisse constitutionnelle de l'activité de cette enzyme dont le rôle est de convertir l'homocystéine en méthionine. Chez les patients présentant cette variante mutée, l'action anti folique acquise du méthotrexate viendrait s'ajouter à cette baisse constitutionnelle de l'activité du MTHFR avec comme conséquence ultime une altération de la maturation des cellules sanguines et une pancytopenie. Les formes homozygotes et hétérozygotes s'accompagnent respectivement d'une baisse de 70 et de 30 à 40% de l'activité du MTHFR [69].

La toxicité hématologique peut être précoce (réaction idiosyncrasique) ou tardive de 4 à 6 semaines en moyenne après l'introduction du MTX ou lors d'une augmentation des doses [70]. Face à cette hématotoxicité, une surveillance doit comporter une NFS toutes les semaines pendant le premier mois de traitement puis tous les mois pendant 2 mois puis tous les 3 mois pendant toute la durée de traitement [8]. cette myélotoxicité est généralement rapidement réversible après l'arrêt du médicament ou suite à une réduction de 50 % de la posologie [63].

### 4.3 La ciclosporine

La ciclosporine est recommandée essentiellement dans les poussées sévères de la RCH, en cas de résistance ou de contre-indication aux corticoïdes intraveineux et si une intervention chirurgicale n'est pas indispensable en urgence [71]. La ciclosporine par voie IV a une efficacité démontrée dans les formes corticorésistantes de RCH. Un essai contrôlé randomisé a montré que la ciclosporine seule était aussi efficace que les corticoïdes mais moins bien toléré [72].

Malgré que divers études montrent une réponse favorable de la ciclosporine dans 73% des cas à court terme mais seuls 47% des patients suivis plus d'un an évitent une colectomie [72]. Dans notre étude, la ciclosporine a été prescrite chez les patients atteints de RCH devant une colite aigue grave corticorésistante.

Les effets secondaires métaboliques incluent une augmentation de la glycémie et l'apparition d'un diabète sucré [72] et une hyperlipidémie notamment une augmentation notable des LDL et des triglycérides [73] aussi bien qu'une hypomagnésémie qui est essentiellement secondaire à une augmentation de la perte rénale du magnésium [74].

Dans notre étude, un seul patient a présenté une hypomagnésémie, survenant dans la première semaine qui a suivi l'introduction de la ciclosporine nécessitant la supplémentation avec une évolution vers l'amélioration.

## 5. CONCLUSION

Les IS sont de plus en plus prescrits au cours des MICI sévères. Bien qu'ils soient efficaces, ils ne sont pas malheureusement dénués de risque d'EI. La survenue de ces EI impose souvent l'arrêt du traitement et pose un vrai problème thérapeutique. D'où la nécessité d'une collaboration avec le service régional de pharmacovigilance pour mieux prendre en charge ces patients et choisir la meilleure alternative thérapeutique.

En perspective, des études pharmacogénétiques peuvent être envisagées pour mieux connaître le profil génétique des patients à risque permettant ainsi de prévenir la survenue de certains EI lié aux IS.

## REFERENCES

- [1] Kihal E, Seddik H, Benelbarhdadi I, Ajana F, Afifi R, Benazzouz M, et al.
- [2] Le concept général de la physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Med. Maghreb* 2006; 141:40-46.
- [3] Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140:1785-1794.
- [4] Gasparetto M, Guariso G. Highlights in IBD Epidemiology and Its Natural History in the Paediatric Age. *ResearchGate* 2013; 2013:2-12.
- [5] Ouakaa-Kchaou A, Gargouri D, Bibani N, Elloumi H, Kochlef A, Kharrat J. Epidemiological evolution of epidemiology of the inflammatory bowel diseases in a hospital of Tunis. *Tunisie Médicale* 2013; 91:70-73.
- [6] Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel J-F, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105:289-297.
- [7] Gillen CD, Andrews HA, Prior P, Allan RN. Crohn's disease and colorectal cancer. *Gut* 1994 ; 35:651-655.
- [8] Palli D, Trallori G, Saieva C, Tarantino O, Edili E, D'Albasio G, et al. General and cancer specific mortality of a population based cohort of patients with inflammatory bowel disease: the Florence study. *Gut* 1998 ; 42:175-179.
- [9] Roblin X, Heluwaert F, Bonaz B. Surveillance des traitements immunosupresseurs au cours des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin. *Hépatogastro Oncol. Dig.* 2005 ; 12:113-121.
- [10] Van Gossum A, Adler M, De Reuck M, Devis G, Fiasse R, Vanheerzverzwijn R, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Brussels' area (1992-1993). *Acta Gastro-Enterol. Belg.* 1996; 59:7-9.
- [11] EL KIHAL L, BENELBARHDADI I, AJANA F.Z, AFIFI R, BENAZZOUZ M, ESSAID A. Epidemiologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Médecine du Maghreb* 2006 ; (140): 21-28
- [12] Filippi J. Rapport bénéfice/risque des stratégies thérapeutiques dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales. *Hépatogastro Oncol. Dig.* 2009 ; 16 :27-33.
- [13] Gonzalez F, Peyrin-Biroulet L. Faut-il abandonner les corticoïdes dans le traitement de la maladie de Crohn au profit d'une stratégie «top down»? *Hépatogastro Oncol. Dig.* 2008; 14:42-48.
- [14] Elion GB, Hitchings GH, Vanderwerff H. Antagonists of Nucleic Acid Derivatives Vi. Purines. *J. Biol. Chem.* 1951; 192:505-518.
- [15] Skipper HE, Thomson JR, Elion GB, Hitchings GH. Observations on the anticancer activity of 6-mercaptopurine. *Cancer Res.* 1954; 14:294-298.
- [16] Sahasranaman S, Howard D, Roy S. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2008 ; 64:753-767.
- [17] Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006 ; 55:36-58.
- [18] Travis SPL, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006 ; 55 Suppl 1:i16-35.
- [19] Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, Targan SR, Sennett D, Théorêt Y, et al
- [20] Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 118:705-713.
- [21] Gilissen LPL. Therapeutic drug monitoring of thiopurine therapy in IBD patients. 2012; 6(6):698-707.
- [22] Lennard L, Van Loon JA, Lilleyman JS, Weinsilboum RM. Thiopurine pharmacogenetics in leukemia: correlation of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity and 6-thioguanine nucleotide concentrations. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1987;41:18-25.
- [23] Lesko LJ, Zineh I. DNA, drugs and chariots: on a decade of pharmacogenomics at the US FDA. *Pharmacogenomics* 2010 ; 11:507-512.
- [24] Cara CJ, Pena AS, Sans M, Rodrigo L, Guerrero-Esteo M, Hinojosa J, et al.
- [25] Reviewing the mechanism of action of thiopurine drugs: towards a new paradigm in clinical practice. *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.* 2004; 10:RA247-254.
- [26] Gisbert JP, Gomollón F. Thiopurine-induced myelotoxicity in patients with inflammatory bowel disease: a review. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103:1783-1800.
- [27] Dilger K, Schaeffeler E, Lukas M, Strauch U, Herfarth H, Müller R, et al.
- [28] Monitoring of thiopurine methyltransferase activity in postsurgical patients with Crohn's disease during 1 year of treatment with azathioprine or mesalazine. *Ther. Drug Monit.* 2007; 29:1-5.
- [29] Ohtsuka Y, Arai K, Aoyagi Y, Fujii T, Yamakawa Y, Ohtani K, et al. Monitoring 6-thioguanine nucleotide concentrations in Japanese children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010;25:1626-1630.
- [30] Evans WE, Hon YY, Bomgaars L, Coutre S, Holdsworth M, Janco R, et al. Preponderance of thiopurine S-methyltransferase deficiency and heterozygosity among

- patients intolerant to mercaptopurine or azathioprine. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2001; 19:2293-2301.
- [31] Higgs JE, Payne K, Roberts C, Newman WG. Are patients with intermediate TPMT activity at increased risk of myelosuppression when taking thiopurine medications? *Pharmacogenomics* 2010; 11:177-188.
- [32] Sparrow MP, Hande SA, Friedman S, Lim WC, Reddy SI, Cao D, et al. Allopurinol safely and effectively optimizes thioguanine metabolites in inflammatory bowel disease patients not responding to azathioprine and mercaptopurine. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 22:441-446.
- [33] Berns A, Rubinfeld S, Rymzo WT, Calabro JJ. Hazard of combining allopurinol and thiopurine. *N. Engl. J. Med.* 1972; 286:730-731.
- [34] Kennedy DT, Hayney MS, Lake KD. Azathioprine and allopurinol: the price of an avoidable drug interaction. *Ann. Pharmacother.* 1996; 30:951-954.
- [35] Dewit O, Starkel P, Roblin X. Thiopurine metabolism monitoring: implications in inflammatory bowel diseases. *Eur. J. Clin. Invest.* 2010; 40:1037-1047.
- [36] Hande S, Wilson-Rich N, Bousvaros A, Zhouldev A, Maurer R, Banks P, et al. 5-aminosalicylate therapy is associated with higher 6-thioguanine levels in adults and children with inflammatory bowel disease in remission on 6-mercaptopurine or azathioprine. *Inflamm. Bowel Dis.* 2006; 12:251-257.
- [37] Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Sulphasalazine inhibition of thiopurine methyltransferase: possible mechanism for interaction with 6-mercaptopurine and azathioprine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 39:456-459.
- [38] Rupert WJ, Leong RBG. Thiopurine hepatotoxicity in inflammatory bowel disease: The role for adding allopurinol. *Expert Opin. Drug Saf.* 2008; 7:607-616.
- [39] TimothyJ Davern. Hepatotoxicity of Immunomodulating Agents and the Transplant Situation. Second Edition. CRC Press; 2007 .
- [40] Larrey D. Hépatotoxicité des immunosuppresseurs. *Conduite diagnostique. Gastroentérologie Clin. Biol.* 2008; 32:S194-204.
- [41] Bastida G, Nos P, Aguas M, Beltrán B, Rubín A, Dasí F, et al. Incidence, risk factors and clinical course of thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005 ; 22:775-782.
- [42] Dubinsky MC, Yang H, Hassard PV, Seidman EG, Kam LY, Abreu MT, et al. 6-MP metabolite profiles provide a biochemical explanation for 6-MP resistance in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122:904-915.
- [43] Nygaard U, Toft N, Schmiegelow K. Methylated metabolites of 6-mercaptopurine are associated with hepatotoxicity. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004; 75:274-281.
- [44] Dubinsky MC, Hassard PV, Seidman EG, Kam LY, Abreu MT, Targan SR, et al. An open-label pilot study using thioguanine as a therapeutic alternative in Crohn's disease patients resistant to 6-mercaptopurine therapy. *Inflamm. Bowel Dis.* 2001; 7:181-189.
- [45] Goldenberg BA, Rawsthorne P, Bernstein CN. The utility of 6-thioguanine metabolite levels in managing patients with inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99:1744-1748.
- [46] Tapner MJ, Jones BE, Wu WM, Farrell GC. Toxicity of low dose azathioprine and 6-mercaptopurine in rat hepatocytes. Roles of xanthine oxidase and mitochondrial injury. *J. Hepatol.* 2004; 40:454-463.
- [47] Menor C, Fernández-Moreno MD, Fueyo JA, Escribano O, Olleros T, Arriaza E, et al. Azathioprine acts upon rat hepatocyte mitochondria and stress-activated protein kinases leading to necrosis: protective role of N-acetyl-L-cysteine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004; 311:668-676.
- [48] Ansari A, Elliott T, Baburajan B, Mayhead P, O'Donohue J, Chocair P, et al. Long-term outcome of using allopurinol co-therapy as a strategy for overcoming thiopurine hepatotoxicity in treating inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 28:734-741.
- [49] Lee AU, Farrell GC. Mechanism of azathioprine-induced injury to hepatocytes: roles of glutathione depletion and mitochondrial injury. *J. Hepatol.* 2001; 35:756-764.
- [50] Xavier Tréton, Carmen Tanasa, Yoram Bouhnik. *Immunosuppresseurs et MICI. Hépatogastro* 2007; 14: 14-25
- [51] Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-Mercaptopurine in Crohn Disease: A Meta-Analysis. *Ann. Intern. Med.* 1995; 123:132-142.
- [52] Hindorf U, Lindqvist M, Hildebrand H, Fagerberg U, Almer S. Adverse events leading to modification of therapy in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 24:331-342.
- [53] McLean LP, Cross RK. Adverse events in IBD: to stop or continue immune suppressant and biologic treatment. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 8:223-240.
- [54] Domènech E, Nos P, Papo M, López-San Román A, Garcia-Planella E, Gassull MA. 6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease and previous digestive intolerance of azathioprine. *Scand. J. Gastroenterol.* 2005; 40:52-55.
- [55] McGovern DPB, Travis SPL, Duley J, Shobowale-Bakre EM, Dalton HR. Azathioprine intolerance in patients with IBD may be imidazole-related and is independent of TPMT activity. *Gastroenterology* 2002; 122:838-839.
- [56] Boulton-Jones JR, Pritchard K, Mahmoud AA. The use of 6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease after failure of azathioprine therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000; 14:1561-1565.
- [57] Heap GA, Weedon MN, Bewshea CM, Singh A, Chen M, Satchwell JB, et al. HLA-DQA1-HLA-DRB1 variants confer susceptibility to pancreatitis induced by thiopurine immunosuppressants. *Nat. Genet.* 2014 ; 46:1131-1134.
- [58] Richard DELCENSERIE. Quels sont les critères d'imputabilité d'une pancréatite aiguë à un médicament? *Gastroentérologie clinique & biologique* 2001; 25: 18-21
- [59] Rubio A, Ruemmele F. Indications et utilisation des immunosuppresseurs dans les MICI. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie* 2011; 14:197-202.
- [60] Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011; 60:571-607.
- [61] 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; 342:1627-1632.
- [62] Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH, et al.
- [63] Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004; 50:1051-1065.
- [64] Lagarce L, Zenut M, Lainé-Cessac P. Pharmacologie du méthotrexate. *J. gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.* 2015; 44:203-211.

- [65] Egan LJ, Sandborn WJ. Methotrexate for inflammatory bowel disease: pharmacology and preliminary results. *Mayo Clin. Proc.* 1996;71:69-80.
- [66] Weinblatt ME. Toxicity of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol. Suppl.* 1985;12 Suppl 12:35-39.
- [67] Beylot-Barry M, Le Maitre M. Méthotrexate. *Ann. Dermatol. Vénérologie* 2011 ; 138:833-835.
- [68] S A, W K, J C, Ja K, De J, Rh S, et al. Methotrexate in Crohn's disease: results of a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Hepatogastroenterology.* 1998; 46:1724-1729.
- [69] Bannwarth B, Péhourcq F, Schaefferbeke T, Dehais J. Clinical pharmacokinetics of low-dose pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin. Pharmacokinet.* 1996; 30:194-210.
- [70] Bourré-Tessier JI. Haraoui B. Methotrexate drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol.* 2010 ;37(7):1416-1421
- [71] Dalle JH, Auvrignon A, Vassal G, Leverger G, Kalifa C. Interaction méthotrexate-ciprofloxacine : à propos de deux cas d'intoxication sévère. *Archives de pédiatrie* 2001; 10: 1078-1081
- [72] Jarfaut A, Santucci R, Levêque D, Herbrecht R. Severe methotrexate toxicity due to a concomitant administration of ciprofloxacin. *Médecine Mal. Infect.* 2013;43:39-41.
- [73] Ferrazzini G, Klein J, Sulh H, Chung D, Griesbrecht E, Koren G. Interaction between trimethoprim-sulfamethoxazole and methotrexate in children with leukemia. *J. Pediatr.* 1990; 117:823-826.
- [74] K. Serraj. L. Federici.F. Maloïsel. M. Alt. E. Andrès. Aplasie médullaire fébrile après deux injections de méthotrexate chez un malade atteint de rectocolite hémorragique. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2007 ; 31:1104-1110
- [75] Laharie D, Terrebonne E, Vergniol J, Chanteloup E, Chabrun E, Couzigou P, et al.
- [76] Foie et méthotrexate. *Gastroentérologie Clin. Biol.* 2008 ; 32:134-142.
- [77] Getaid. ciclosporine. Groupe d'étude thérapeutique de l'affection inflammatoire du tube digestif. 2015:1-2
- [78] Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *FK506 Kidney Transplant Study Group. Transplantation* 1997; 63:977-983.
- [79] Badran A-M, Joly F, Messing B. Hypomagnésémie : causes, manifestations et traitement. *Nutr. Clin. Métabolisme* 18:127-130.
- [80] Brynskov J, Freund L, Rasmussen SN, Lauritsen K, Muckadell OS de, Williams N, et al. A Placebo-Controlled, Double Blind, Randomized Trial of Cyclosporine Therapy in Active Chronic Crohn's Disease. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321:845-850.