

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### <sup>Pr</sup> **Comprimés de mercaptopurine, USP**

Comprimés de 50 mg

Antileucémique

SteriMax Inc.  
2770 Portland Drive,  
Oakville, ON  
L6H 6R4

Date de préparation :  
Le 8 février 2016

Numéro de contrôle de la soumission : 179475

## Table des matières

<b>I<sup>re</sup> PARTIE : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	12
SURDOSE .....	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	17
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	17
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	17
<b>II<sup>e</sup> PARTIE : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>19</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	20
TOXICOLOGIE .....	21
RÉFÉRENCES .....	31
<b>III<sup>e</sup> PARTIE : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>38</b>

## Pr COMPRIMÉS DE MERCAPTOPURINE USP

### I<sup>RE</sup> PARTIE : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimé de 50 mg	Lactose <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes pharmaceutiques, Composition et Conditionnement.</i>

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

LES COMPRIMÉS DE MERCAPTOPURINE USP sont indiqués pour :

- le traitement d'entretien de la leucémie lymphatique aiguë (leucémies lymphocytaire ou lymphoblastique) dans le cadre d'un traitement d'association.

**Les COMPRIMÉS DE MERCAPTOPURINE USP (mercaptopurine) ne devraient être utilisés que si un diagnostic de leucémie lymphatique aiguë a reçu une confirmation adéquate et que si le médecin responsable a de l'expérience face aux risques inhérents aux COMPRIMÉS DE MERCAPTOPURINE USP et s'il est capable d'évaluer la réaction au traitement de la chimiothérapie.**

La réaction à cet agent dépend de la sous-classification particulière de la leucémie aiguë (lymphatique, myélogène, indifférenciée, etc.) et de l'âge du patient (enfant ou adulte).

#### **Leucémie**

La leucémie lymphatique aiguë chez les enfants répond, en général, plus favorablement à la mercaptopurine que chez les adultes. Le traitement d'association avec des agents multiples a produit des résultats supérieurs à ceux obtenus avec la mercaptopurine administrée en monothérapie. L'efficacité de la mercaptopurine, en ce qui concerne les traitements d'entretien chez les adultes atteints de leucémie lymphatique aiguë, n'a pas été établie.

#### **Leucémie du système nerveux central**

La mercaptopurine n'est pas efficace pour la prophylaxie ou le traitement de la leucémie du système nerveux central.

#### **Autres néoplasmes**

La mercaptopurine n'est pas efficace contre la leucémie myélogène aiguë, la leucémie lymphocytaire chronique, les lymphomes (y compris la maladie de Hodgkin) ou les tumeurs solides.

**Personnes âgées :** Aucune donnée n'est disponible.

**Enfants :** En règle générale, les enfants souffrant de leucémie lymphatique aiguë répondent mieux à la mercaptopurine que les adultes.

## **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement de la monographie de produit.
- Les COMPRIMÉS DE MERCAPTOPYRINE USP ne devraient pas être utilisés à moins qu'on ait bien établi un diagnostic de leucémie aiguë et que le médecin responsable soit capable d'évaluer la réaction au traitement de chimiothérapie. La mercaptopurine ne doit pas être administrée aux patients qui ont déjà été résistants à ce médicament. Chez les animaux et les humains, il existe habituellement une résistance croisée complète entre la mercaptopurine et la thioguanine.

## **Immunsation**

L'immunsation par un vaccin vivant peut entraîner une infection chez les sujets immunodéprimés. Or, l'immunsation par un vaccin vivant est contre-indiquée chez les patients traités par les COMPRIMÉS DE MERCAPTOPYRINE USP.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

L'utilisation sûre et efficace des COMPRIMÉS DE MERCAPTOPYRINE USP nécessite une bonne connaissance de l'histoire naturelle de la maladie à traiter. Après le choix d'un schéma posologique initial, le traitement devra souvent être changé selon la réaction du patient et les signes de toxicité.

L'effet toxique grave le plus fréquent de la mercaptopurine est la myélosuppression, qui entraîne la leucopénie, la thrombocytopénie et l'anémie. Que ces manifestations nécessitent ou non la modification ou l'interruption du traitement ou de la posologie dépend de la réaction de la maladie sous-jacente et de la considération bien pesée des traitements de soutien existants (transfusions granulocytaire et plaquettaire). À la suite d'une granulocytopénie et d'une thrombocytopénie provoquées par la mercaptopurine, on a observé des saignements et des infections mettant la vie des patients en danger. Une toxicité hématologique grave pourrait nécessiter un traitement de soutien et des transfusions plaquettaires pour les saignements, ainsi que des transfusions granulocytaires et des antibiotiques si l'on a établi la présence d'une septicémie.

Il est important d'interrompre temporairement le traitement dès les premiers signes de chute anormale de la numération leucocytaire et plaquettaire ou de la concentration d'hémoglobine, car les numérations leucocytaire ou plaquettaire continuent de baisser après l'interruption du traitement. Chez plusieurs patients souffrant de dépression grave des éléments figurés du sang provoquée par la mercaptopurine, l'aspiration ou la biopsie révèlent que la moelle osseuse est hypoplasique, alors que chez d'autres, elle est normocellulaire. La transformation qualitative des éléments du sang en lignée mégaloblastique qui caractérise habituellement les antagonistes de l'acide folique et quelques autres antimétabolites ne se produit pas avec ce médicament.

On recommande une évaluation hebdomadaire de l'hémoglobine ou de l'hématocrite, de la numération et de la formule leucocytaires totales et de la numération plaquettaire quantitative tant et aussi longtemps que le patient prend de la mercaptopurine. Pour les cas où l'on ne peut identifier l'origine des fluctuations des éléments figurés du sang périphérique, il pourrait être utile d'effectuer un examen de la moelle osseuse pour en évaluer l'état. La décision d'augmenter, de diminuer, de continuer ou d'interrompre une posologie donnée de mercaptopurine doit se fonder non seulement sur des valeurs hématologiques absolues, mais également sur la rapidité à laquelle les changements se produisent. Dans plusieurs cas, il sera nécessaire d'effectuer des numérations globulaires complètes plus qu'une fois par semaine (souvent quotidiennement) afin d'évaluer l'effet du traitement. Il faudra peut-être réduire la dose de mercaptopurine lorsqu'on l'associe à d'autres agents dont la toxicité primaire est la myélosuppression.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Les COMPRIMÉS DE MERCAPTOPYRINE USP, comme d'autres antimétabolites, provoquent des aberrations chromosomiques chez la souris, le rat et l'humain, et entraînent des mutations dominantes létales chez les souris mâles. Il existe un potentiel carcinogène pour l'humain, documenté par des cas de leucémie non lymphocytaire, de leucémie myélogène aiguë et de leucémie myéloïde chronique chez des patients traités par de la 6-mercaptopurine après sa commercialisation. Ces données incluent les patients qui ont reçu de la 6-mercaptopurine dans le traitement de troubles non néoplasiques.

De plus, durant la pharmacovigilance, de rares cas de lymphome T hépatosplénique de nature très agressive et dont l'issue est habituellement fatale ont été signalés chez des patients traités par la mercaptopurine (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

### **Hématologie**

#### **Toxicité pour la moelle osseuse**

La toxicité la plus fréquente reliée à la dose de mercaptopurine est la suppression de la moelle osseuse. Cette dernière peut se manifester par une anémie, une leucopénie, une thrombocytopénie ou une combinaison de ces réactions. L'apparition d'une de ces réactions peut également indiquer que la maladie sous-jacente évolue. Les patients doivent donc être informés de la nécessité de consulter leur médecin dès les premiers signes de fièvre, de mal de gorge, d'infection locale, de saignement quelconque ou de symptômes d'anémie. Étant donné que la mercaptopurine peut avoir un effet retardé, il est important d'arrêter provisoirement l'administration du médicament dès les premiers signes d'une chute anormale de tout élément

figuré du sang. On doit obtenir tous les jours la formule sanguine complète au cours de l'induction de la rémission et effectuer une surveillance rigoureuse des paramètres hématologiques au cours du traitement d'entretien.

La 6-MP est principalement inactivée par le métabolisme moyennant la thiopurine S-méthyltransférase (TPMT), enzyme dont l'activité peut être hautement variable en raison du polymorphisme du gène qui la code. Environ 0,3 % des Caucasiens et des Afro-américains présentent un déficit partiel ou complet en TPMT, en raison du fait que les deux allèles du gène qui code cette enzyme ne sont pas fonctionnels chez ces sujets (déficit homozygote). Chez 10 % des patients, un seul allèle est fonctionnel, aussi l'activité de la TPMT est-elle intermédiaire dans leur cas. Pour les quelque 90 % restants toutefois, les deux allèles étant fonctionnels, l'activité de la TPMT est normale. Les patients chez qui l'activité de la TPMT est faible ou intermédiaire accumulent davantage de métabolites toxiques issus de la dégradation de la 6-MP que les patients chez qui elle est normale. Bien que certains tests phénotypiques ou génotypiques permettent de vérifier si un sujet présente un déficit en TPMT, ces examens ne sont pas pratiqués systématiquement au Canada.

Les personnes homozygotes ayant une anomalie héréditaire dans le gène de la thiopurine S-méthyltransférase (TPMT) présentent normalement une hypersensibilité inhabituelle aux effets myélosuppresseurs de la mercaptopurine et sont plus portées à la suppression rapide de la moelle osseuse suite à l'amorce du traitement. Les analyses biochimiques sont disponibles (génotypiques et phénotypiques) pour déterminer l'état de la TPMT. En général, il faut administrer aux patients homozygotes présentant un déficit en carence en TPMT (deux allèles non fonctionnels) des réductions de doses substantielles pour éviter le développement d'une suppression de la moelle osseuse qui mettrait le pronostic vital en danger (voir Pharmacocinétique). Bien que les patients hétérozygotes dont l'activité intermédiaire de la TPMT comporte un taux de toxicité accru de la mercaptopurine, ceci demeure variable et la majorité des patients tolèrent des doses normales des **COMPRIMÉS DE MERCAPTOPURINE USP**. Si un patient manifeste des preuves cliniques ou biochimiques de toxicité grave, notamment la myélosuppression, on devrait alors envisager des analyses de la TPMT. Chez les patients qui présentent une myélosuppression excessive due à la 6-mercaptopurine, il sera peut-être possible d'ajuster la dose de mercaptopurine et d'administrer la dose habituelle d'une autre forme de chimiothérapie myélosuppressive selon les impératifs du traitement (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). La toxicité de la moelle osseuse peut s'avérer plus profonde chez les patients traités simultanément avec de l'allopurinol (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Ce problème pourrait s'exacerber par la co-administration de médicaments qui inhibent la TPMT, comme l'olsalazine, la mésalazine ou la sulphasalazine.

Un lien possible entre l'activité de la TPMT et les leucémies secondaires et la myélodysplasie a été signalé chez les personnes recevant la 6-mercaptopurine en association avec d'autres agents cytotoxiques.

### **Appareil hépato-biliaire et pancréatique**

Les COMPRIMÉS DE MERCAPTOPURINE USP sont hépatotoxiques chez les animaux et les humains; on a signalé des décès causés par la nécrose hépatique. Des lésions hépatiques peuvent se produire à n'importe quelle posologie, mais elles semblent plus fréquentes lorsqu'on dépasse la dose de 2,5 mg/kg/jour. Sur le plan histologique, l'hépatotoxicité de la mercaptopurine englobe les caractéristiques de la cholestase intrahépatique et de la nécrose des cellules parenchymateuses, l'une ou l'autre pouvant être prédominante. On n'a pas établi à quel point la toxicité directe du médicament est responsable des lésions hépatiques ni à quel point une réaction d'hypersensibilité entre en jeu. Chez certains patients, l'ictère a disparu après l'interruption du traitement, mais il est réapparu après qu'on leur eut administré de nouveau de la mercaptopurine.

Une grande variation existe dans l'incidence d'hépatotoxicité franche rapportée dans les comptes rendus publiés; selon plusieurs rapports, la fréquence de l'ictère peut atteindre 10 à 40 % chez les patients souffrant de leucémie aiguë traitée par la mercaptopurine.

En règle générale, l'ictère est cliniquement détectable dès le début du traitement (1<sup>er</sup> ou 2<sup>e</sup> mois). Toutefois, si des cas ont été signalés après une semaine seulement après le début du traitement par la mercaptopurine, d'autres ont pris jusqu'à 8 ans pour se déclarer.

La surveillance des taux sériques des transaminases, de la phosphatase alcaline et de la bilirubine peut permettre une détection précoce de l'hépatotoxicité. Il est recommandé d'effectuer ces tests de la fonction hépatique à intervalles hebdomadaires au début du traitement, et une fois par mois par la suite. On recommande que des tests de la fonction hépatique soient effectués plus fréquemment chez les patients ont une maladie hépatique préexistante ou qui reçoivent de la mercaptopurine en concomitance avec d'autres médicaments hépatotoxiques.

L'administration concomitante de mercaptopurine avec d'autres agents hépatotoxiques nécessite une surveillance clinique et biochimique étroite de la fonction hépatique. Le traitement associant la mercaptopurine à d'autres médicaments que l'on ne considère pas hépatotoxiques doit quand même être envisagé avec beaucoup de prudence. L'association de mercaptopurine et de doxorubicine a été hépatotoxique chez 19 des 20 patients qui suivaient un traitement d'induction de la rémission (indication non autorisée) d'une leucémie résistante au traitement précédent.

Dans certains cas, l'hépatotoxicité a été accompagnée d'anorexie, de diarrhée, d'ictère et d'ascites. Des cas d'encéphalopathie hépatique sont également survenus. L'apparition d'un ictère clinique, d'une hépatomégalie ou d'anorexie avec sensibilité de l'hypochondre droit indique qu'il faut immédiatement cesser l'administration de la mercaptopurine jusqu'à ce que l'étiologie exacte soit identifiée. Il faut également interrompre le traitement aussitôt que se manifestent des troubles de la fonction hépatique, une hépatite toxique ou une stase biliaire. Ensuite, il faut chercher à identifier l'étiologie de l'hépatotoxicité.

## **Système immunitaire**

### **Immunisation**

L'immunisation par un vaccin vivant peut entraîner une infection chez les sujets immunodéprimés. Or, l'immunisation par un vaccin vivant est contre-indiqué chez les patients traités par la 6-MP.

### **Immunosuppression**

Les personnes traitées par la mercaptopurine peuvent présenter une hypersensibilité cellulaire réduite et être moins sujettes au rejet d'allogreffe. Chez ces patients, l'induction de l'immunité aux agents infectieux ou aux vaccins est plus faible qu'en temps normal; le degré d'immunosuppression dépendra de la dose de l'antigène et du moment où le médicament a été administré. Cet effet du médicament est semblable à celui de l'azathioprine et devrait être considéré avec beaucoup de prudence à cause des infections intercurrentes et du risque de néoplasie subséquente.

### **Fonction rénale**

On sera sans doute bien avisé de commencer le traitement à de plus faibles doses chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, car il se peut que l'élimination du médicament soit plus lente et l'effet cumulatif plus grand.

## **Fonction sexuelle/reproduction**

### **Tératogénèse**

Il a été démontré que la mercaptopurine était embryotoxique chez le rat à des doses qui n'étaient pas toxiques pour la mère. La substance s'est également avérée létale pour l'embryon lorsqu'elle était administrée à plus fortes doses au cours de la première moitié de la période de gestation. Les femmes qui prennent de la mercaptopurine au cours du premier trimestre de la grossesse présentent une incidence accrue d'avortements; le risque de malformation chez les fœtus qui ont survécu au premier trimestre d'exposition n'est pas bien connu. Chez 28 femmes ayant reçu de la mercaptopurine après le premier trimestre de grossesse, 3 mères sont mortes avant l'accouchement, une a accouché d'un enfant mort-né et une a avorté; l'examen macroscopique n'a révélé aucun fœtus anormal.

Le cas de ces femmes montre qu'on ne peut exclure le risque d'atteinte fœtale, aussi la mercaptopurine ne devrait-elle être utilisée pendant la grossesse que si les avantages l'emportent sur les risques pour le fœtus. Il faut faire particulièrement attention lorsqu'on utilise la mercaptopurine au cours du premier trimestre de la grossesse.

### **Effets sur la fécondité**

L'effet de la mercaptopurine sur la fécondité humaine est inconnu tant pour les hommes que pour les femmes ; toutefois, on a signalé le cas de personnes ayant réussi à devenir père ou mère après avoir reçu un traitement au cours de l'enfance ou de l'adolescence.

## **Populations particulières**

### **Grossesse :**

Comme pour tous les autres agents de chimiothérapie cytotoxiques, on doit conseiller l'emploi d'un moyen de contraception approprié si l'un des partenaires reçoit les COMPRIMÉS DE MERCAPTOPYRINE USP (voir la section Fonction sexuelle/reproduction).

### **Allaitement :**

La 6-mercaptopurine a été décelée dans le lait maternel de patientes recevant un traitement immunosuppresseur par l'azathioprine, promédicament de la 6-mercaptopurine, en raison d'une greffe de rein. Les mères recevant les COMPRIMÉS DE MERCAPTOPYRINE USP ne devraient pas allaiter.

**Enfants :** Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

**Personnes âgées :** Aucune étude spécifique n'a été menée chez les personnes âgées. Cependant, il est recommandé de surveiller les fonctions rénale et hépatique chez ces patients et, en cas de dysfonctionnement, il faudra envisager de diminuer la dose des COMPRIMÉS DE MERCAPTOPYRINE USP.

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

La toxicité la plus fréquente reliée à la dose de mercaptopurine est la suppression de la moelle osseuse. Cette dernière peut se manifester par une anémie, une leucopénie, une thrombocytopénie ou une combinaison de ces réactions. Étant donné que la mercaptopurine peut avoir un effet retardé, il est important d'arrêter provisoirement l'administration du médicament dès les premiers signes de chute anormale de tout élément figuré du sang. On doit obtenir tous les jours la formule sanguine complète au cours de l'induction de la rémission et effectuer une surveillance rigoureuse des paramètres hématologiques au cours du traitement d'entretien.

Si un patient manifeste des preuves cliniques ou biochimiques de toxicité grave de la moelle osseuse, notamment la myélosuppression, on devrait alors envisager des analyses de la TPMT.

### *Analyses de la TPMT*

Bien que disponibles, les tests phénotypiques et génétiques de dépistage ciblant les déficits de la TPMT ne sont pas uniformes à l'heure actuelle au Canada pour le traitement des patients. Les tests génotypiques peuvent déterminer la tendance des allèles chez un patient. Actuellement trois allèles—TPMT\*2, TPMT\*3A et TPMT\*3C—représentent environ 95 % des personnes dont les niveaux d'activité de la TPMT sont réduits. Les personnes homozygotes pour ces allèles présentent un déficit en TPMT et les personnes hétérozygotes pour ces allèles ont une activité variable de la TPMT (faible ou intermédiaire). Les tests phénotypiques déterminent les concentrations de thiopurine nucléotidique ou de l'activité de la TPMT dans les érythrocytes et peuvent s'avérer informatifs. Il faut user de prudence lors du phénotypage car certains médicaments co-administrés peuvent influencer sur la mesure de l'activité de la TPMT dans le sang et les transfusions sanguines récentes déformeront le portrait véritable de l'activité réelle de la TPMT chez le patient.

La surveillance des concentrations plasmatiques de mercaptopurine au cours du traitement est d'une utilité douteuse. En effet, il est techniquement difficile de déterminer des concentrations plasmatiques dépassant rarement 1 à 2 µg/mL après l'administration d'une dose thérapeutique par voie orale.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

#### **Hématologie**

La réaction indésirable la plus fréquemment associée à la mercaptopurine est la myélosuppression. Les patients sans activité de l'enzyme de la TPMT, qui présentent un déficit homozygote, sont particulièrement sensibles à la toxicité hématologique et certains patients dont l'activité enzymatique de la TPMT est faible ou intermédiaire sont plus susceptibles à la toxicité hématologique que les patients dont l'activité de la TPMT est normale, bien que ceux-ci éprouvent parfois une toxicité grave. L'entretien de la rémission se fait généralement au moyen de multiples schémas médicamenteux dont les composants causent une myélosuppression. On observe souvent des cas d'anémie, de leucopénie et de thrombocytopénie. La posologie et le schéma doivent être ajustés de manière à prévenir une cytopénie qui pourrait mettre en danger la vie du patient (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

#### **Néoplasmes bénins, malins et non spécifiques (y compris les kystes et les polypes) (2 à 6 %)**

Très rare : Leucémie et myélodysplasie secondaires (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

Durant la pharmacovigilance, des cas de lymphome T hépatosplénique ont été signalés chez des patients recevant de la mercaptopurine pour le traitement d'une maladie inflammatoire intestinale (une indication non approuvée).

#### **Fonction gastro-intestinale (3 %)**

On a signalé de très rares cas d'ulcération intestinale. Les nausées, les vomissements et l'anorexie sont peu fréquents durant l'administration initiale, mais ils peuvent se produire durant la toxicité. Une diarrhée légère et des symptômes spruiformes ont été observés à l'occasion, mais on n'a pas pu déterminer s'ils étaient causés par le médicament. Les lésions buccales sont rares et lorsqu'elles se produisent, elles ressemblent davantage à du muguet qu'à des ulcérations provoquées par les antifoliques. De rares cas d'ulcération buccale ont été signalés.

Les cas de pancréatite sont rares chez les personnes ayant reçu la mercaptopurine pour une indication reconnue, mais ils sont courants chez les sujets atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin (une indication non reconnue).

#### **Fonction rénale**

L'hyperuricémie se manifeste souvent chez les patients qui prennent de la mercaptopurine, à cause de la lyse rapide des cellules qui accompagne l'effet antinéoplasique. On peut atténuer les

effets indésirables en augmentant l'hydratation du patient, en alcalinisant son urine et en lui administrant un inhibiteur de la xanthine oxydase à titre prophylactique, comme l'allopurinol. La posologie de la mercaptopurine devrait être réduite à un tiers ou un quart de la dose habituelle si l'allopurinol est administré en concomitance.

### **Troubles du système immunitaire (2,0 à 2,7 %)**

Des réactions d'hypersensibilité manifestées par les symptômes suivants ont été signalées :

Rare : Arthralgie; éruptions cutanées, fièvre médicamenteuse

Avant de conclure que la fièvre est causée par la mercaptopurine, il faut s'assurer d'écarter la possibilité de causes plus courantes de pyrexie, comme la septicémie, chez les patients atteints de leucémie aiguë.

Très rare : Œdème facial

### **Troubles dermatologiques et hypodermatologiques (< 2 %)**

Rare : Alopécie

### **Autres**

On a signalé des cas d'oligospermie transitoire.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Il pourrait convenir de réduire la posologie de la mercaptopurine lorsque cet agent est administré en association avec d'autres médicaments dont la toxicité principale est la myélosuppression. L'administration concomitante de la mercaptopurine avec d'autres agents hépatotoxiques exige une surveillance clinique et biochimique judicieuse de la fonction hépatique. Un traitement d'association comprenant l'usage de la mercaptopurine avec d'autres agents qui ne sont pas censés être hépatotoxiques devrait cependant faire l'objet de prudence. On a signalé des cas d'hépatotoxicité associés à l'emploi combiné de la mercaptopurine et de la doxorubicine chez 19 à 20 patients subissant un traitement de rémission induite pour la leucémie résistante au traitement antérieur.

*Azathioprine* : Le métabolite actif de l'azathioprine est la 6-mercaptopurine.

*Allopurinol* : Lorsque l'allopurinol et la mercaptopurine sont administrés en concomitance, il faut absolument que la dose de mercaptopurine soit réduite à un tiers ou un quart de la dose habituelle, sans quoi le catabolisme de la mercaptopurine sera retardé, ce qui pourrait entraîner une grave intoxication.

*Warfarine* : On a noté une inhibition de l'effet anticoagulant de la warfarine administrée en concomitance avec la mercaptopurine.

*Vaccination* : L'immunisation par un vaccin vivant n'est pas recommandée chez les sujets immunodéprimés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

*Thioguanine* : Il y a habituellement une résistance croisée complète entre la mercaptopurine et la thioguanine.

*Triméthoprim-sulfaméthoxazole* : Il peut être nécessaire de réduire la dose de mercaptopurine lorsqu'elle est associée à d'autres médicaments dont la toxicité primaire ou secondaire est la myélosuppression. Une myélosuppression plus profonde a été observée chez certains patients ayant reçu de la mercaptopurine en concomitance avec du triméthoprim-sulfaméthoxazole.

*Dérivés de l'aminosalicylate* : Étant donné qu'il existe des preuves *in vitro* selon lesquelles les dérivés de l'acide aminosalicylique (p. ex., olsalazine, mésalazine ou sulfasalazine) inhibent la TPMT, ces médicaments doivent être administrés avec prudence aux patients qui reçoivent un traitement concomitant par la mercaptopurine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### **Interactions médicament-aliment**

On ignore s'il existe une interaction entre la mercaptopurine et les aliments.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

On ignore s'il existe une interaction entre la mercaptopurine et les herbes médicinales.

### **Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

On ignore s'il existe une interaction entre la mercaptopurine et les épreuves de laboratoire.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

Après la réalisation d'une rémission hématologique complète grâce à des thérapies d'induction et de consolidation, on pourrait envisager un traitement d'entretien par les COMPRIMÉS DE MERCAPTOPYRINE USP administré en association avec d'autres agents. Ce traitement est indiqué chez les enfants atteints de leucémie lymphatique aiguë. On n'a pas établi l'efficacité de la mercaptopurine à titre de traitement d'entretien chez les adultes atteints de leucémie aiguë. Une fois la rémission atteinte, les doses d'entretien varient d'un patient à l'autre. Une dose d'entretien quotidienne habituelle de mercaptopurine est de 1,5 à 2,5 mg/kg/jour en dose unique. Il faut insister sur le fait que chez les enfants atteints de leucémie lymphatique aiguë en rémission, des résultats supérieurs ont été obtenus lorsque la mercaptopurine a été associée à d'autres agents (surtout au méthotrexate) pour l'entretien de la rémission. La mercaptopurine ne peut que rarement être utilisée comme agent unique pour l'entretien de rémissions induites chez les patients atteints de leucémie aiguë.

Il faut insister sur le fait que chez les enfants atteints de leucémie lymphatique aiguë en rémission, des résultats supérieurs ont été obtenus lorsque la mercaptopurine a été associée à d'autres agents (surtout au méthotrexate) pour l'entretien de la rémission. On ne devrait pas

compter sur la mercaptopurine comme agent unique pour l'entretien de rémissions induites chez les patients atteints de leucémie aiguë.

### **Posologie chez les patients présentant un déficit en TPMT**

Les patients ayant une activité héréditaire de la TPMT minimale ou non existante présentent un risque accru de toxicité grave associée aux COMPRIMÉS DE MERCAPTOPYRINE USP provenant de doses conventionnelles de la mercaptopurine et nécessitent, en général, une réduction substantielle de la dose. La dose initiale optimale pour les patients présentant un déficit homozygote n'a pas été établie. (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE)

La plupart des patients présentant un déficit hétérozygote en TPMT avaient toléré les doses recommandées de COMPRIMÉS DE MERCAPTOPYRINE USP, mais certains nécessitaient une réduction de la dose. Les tests génotypiques et phénotypiques de l'état de la TPMT sont disponibles. (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE)

### **Posologie chez les personnes âgées**

Aucune étude spécifique n'a été menée chez les personnes âgées. En général, il faut user de prudence en choisissant la dose destinée aux patients âgés, en commençant par la partie inférieure de l'intervalle posologique qui reflète la plus grande fréquence de baisse de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et d'une maladie concomitante ou d'un traitement par d'autres médicaments. Il est recommandé de surveiller les fonctions rénale et hépatique chez ces patients et, en cas de dysfonctionnement, il faudra envisager de diminuer la dose des COMPRIMÉS DE MERCAPTOPYRINE USP.

### **Dose oubliée**

Le patient doit savoir qu'en cas d'oubli d'une dose, il doit continuer de prendre son médicament comme d'habitude, à l'heure prévue. Il ne doit pas doubler la prochaine dose.

## **SURDOSE**

Pour la prise en charge d'une surdose suspectée, veuillez communiquer avec votre centre antipoison.

Les signes et les symptômes du surdosage peuvent être immédiats comme l'anorexie, les nausées, les vomissements et la diarrhée, ou encore ils peuvent se produire plus tard, comme la myélosuppression, le dysfonctionnement hépatique ou la gastro-entérite. On ne connaît aucun antagoniste pharmacologique de la mercaptopurine. Il faut interrompre immédiatement l'administration du médicament si une intoxication imprévue survient pendant le traitement. Si un patient est examiné immédiatement après un surdosage accidentel, il peut être utile de provoquer des vomissements. Les mesures actives (comme l'administration de charbon activé ou le lavage gastrique) seront probablement inefficaces si l'intervention n'est pas amorcée dans les 60 minutes suivant l'ingestion. On ne peut s'attendre à ce que la dialyse élimine la mercaptopurine. On croit que l'hémodialyse ne serait que d'une utilité marginale à cause de l'incorporation intracellulaire rapide de la mercaptopurine en métabolites actifs très persistants.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

Antimétabolite cytotoxique, la 6-mercaptopurine est un analogue de l'hypoxanthine, base purique à laquelle a été greffé un groupement sulfhydryle.

La 6-mercaptopurine est un promédicament inactif qui se comporte comme une antipurine, mais qui doit d'abord être incorporé dans la cellule puis métabolisé en nucléotides de la thioguanine pour être cytotoxique. Les métabolites de la 6-mercaptopurine inhibent la synthèse *de novo* des purines ainsi que les réactions d'interconversion des nucléotides puriques. Les nucléotides de la thioguanine sont également incorporés dans les acides nucléiques, ce qui contribue aux effets cytotoxiques du médicament.

La 6-mercaptopurine est transformée en nucléotides de la thioguanine actifs par l'hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransférase. Cette biotransformation de la 6-mercaptopurine en nucléotides de la thioguanine actifs se déroule par étapes et comprend la production d'acide thioinosinique. La 6-mercaptopurine peut également être soumise à une méthylation par la thiopurine méthyltransférase, réaction qui produit des nucléotides S-méthylés, qui sont également cytotoxiques.

La mercaptopurine entre en compétition avec l'hypoxanthine et la guanine pour occuper l'hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransférase (GHPRTase) et est elle-même convertie en acide thioinosinique (TIMP). Ce nucléotide intracellulaire inhibe plusieurs réactions concernant l'acide inosinique (IMP), y compris la conversion de l'IMP en acide xanthylque (XMP) et la conversion de l'IMP en acide adénylique (AMP) via l'adénylosuccinate (SAMP). De plus, le 6-méthylthioinosinate (MTIMP) est formé par la méthylation du TIMP. On a signalé que le TIMP ainsi que le MTIMP inhibent la glutamine-5-phosphoribosyl-pyrophosphate amidotransférase, première enzyme de la synthèse *de novo* des ribonucléotides puriques, exclusive à cette voie.

Des expériences nous apprennent que la mercaptopurine radiomarquée peut être récupérée de l'ADN sous forme de désoxythioguanosine. Une fraction de mercaptopurine est convertie en nucléotides dérivés de la 6-thioguanine (6-TG) par les actions séquentielles de l'inosinate (IMP) déshydrogénase et de la xanthylate (XMP) aminase, qui convertissent le TIMP en acide thioguanilylique (TGMP).

Les tumeurs animales qui résistent à la mercaptopurine ont perdu leur aptitude à convertir cette dernière en TIMP. Cependant, il est clair que la résistance à la mercaptopurine peut également être acquise autrement, surtout dans les cas de leucémie humaine.

On ne sait pas exactement lequel ou lesquels des effets biochimiques de la mercaptopurine et de ses métabolites sont directement ou principalement responsables de la mort des cellules.

### Pharmacodynamie

L'effet cytotoxique de la 6-mercaptopurine peut être relié à la concentration érythrocytaire de nucléotides thioguanidiques dérivés de la 6-mercaptopurine, mais non à la concentration plasmatique de 6-mercaptopurine comme telle.

La surveillance des concentrations plasmatiques de mercaptopurine au cours du traitement est donc d'une utilité douteuse. En outre, il est techniquement difficile de déterminer des concentrations plasmatiques dépassant rarement 1 à 2 µg/mL après l'administration d'une dose thérapeutique par voie orale. Plus important encore, la mercaptopurine entre rapidement dans les voies anaboliques et cataboliques des purines et les métabolites intracellulaires actifs ont une demi-vie sensiblement plus longue que celle de la molécule mère. Les effets biochimiques d'une dose unique de mercaptopurine demeurent visibles longtemps après que la molécule mère a disparu du plasma. Comme la mercaptopurine est rapidement métabolisée en dérivés intracellulaires actifs, on croit que l'hémodialyse ne réduirait pas de façon appréciable la toxicité du médicament. On ne connaît aucun antagoniste pharmacologique des effets biochimiques de la mercaptopurine *in vivo*.

## **Pharmacocinétique**

### **Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la mercaptopurine dans une population de patients**

	<b>C<sub>max</sub></b>	<b>T<sub>1/2</sub> (h)</b>	<b>ASC<sub>0-(x)</sub></b>	<b>Clairance (mL/min/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Volume de distribution (L/kg)</b>
<b>Dose unique moyenne</b>	-	90 ± 30	-	4832 ± 2562	0,9

**Absorption :** La biodisponibilité de la 6-mercaptopurine par voie orale présente des variations interindividuelles considérables. Après administration à 7 patients à une dose de 75 mg/m<sup>2</sup>, la biodisponibilité moyenne de la 6-mercaptopurine a été de 16 % de la dose administrée (fourchette de 5 % à 37 %). La variation de la biodisponibilité est probablement causée par le métabolisme d'une partie importante de la 6-mercaptopurine au cours du métabolisme de premier passage hépatique.

**Distribution :** Le temps moyen pour obtenir la concentration plasmatique maximale est de 2,2 heures (fourchette de 0,5 à 4 heures).

Une quantité négligeable de mercaptopurine pénètre dans le liquide céphalo-rachidien. La fixation aux protéines plasmatiques se chiffre à 19 % environ pour l'intervalle de concentrations allant de 10 à 50 µg/mL (concentration atteinte uniquement par l'administration intraveineuse de doses de mercaptopurine dépassant 5 à 10 mg/kg).

**Métabolisme :** Le catabolisme de la mercaptopurine et de ses métabolites est complexe. La principale méthode d'élimination de la 6-mercaptopurine se fait par altération métabolique. Les reins éliminent environ 7 % de la 6-mercaptopurine sous forme inchangée dans les 12 heures suivant l'administration du médicament.

La variabilité du métabolisme de la mercaptopurine constitue l'une des principales causes des différences entre les individus en ce qui concerne l'exposition généralisée au médicament et à ses métabolites actifs. L'activation de la mercaptopurine a lieu par la HGPRT (hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transférase) et par plusieurs enzymes pour former des 6-thioguanine nucléotidiques (6-TGN). La cytotoxicité de la mercaptopurine s'attribue, en partie, à l'incorporation des 6-TGN dans l'ADN. La mercaptopurine est inactivée par deux voies principales : la thiolméthylation, catalysée par la TPMT pour former le métabolite inactif méthyl-6-MP. L'activité de la TPMT est hautement variable chez les patients en raison du polymorphisme génétique du gène de la TPMT. Chez les personnes de race caucasienne et les Afro-Américains, environ 0,3 % (1:300) des patients avaient deux allèles non fonctionnels (déficit homozygote) du gène de la TPMT et avaient une activité enzymatique détectable minimale ou non existante. Environ 10 % des patients ont un allèle non fonctionnel de la TPMT (hétérozygote) entraînant une activité faible ou intermédiaire de la TPMT et 90 % des patients ont une activité normale de la TPMT avec deux allèles fonctionnels. Si on administre des doses usuelles de mercaptopurine aux patients présentant un déficit homozygote (deux allèles non fonctionnels), ils accumulent des concentrations cellulaires excessives de la thioguanine nucléotique active, les prédisposant à la toxicité du chlorhydrate de la mercaptopurine. Les patients hétérozygotes présentant une activité faible ou intermédiaire de la TPMT accumulent de plus fortes concentrations de la thioguanine nucléotique active que les patients dont l'activité de la TPMT est normale et qui sont plus enclins à subir une toxicité de la mercaptopurine. Le génotypage ou le phénotypage de la TPMT (activité de la TPMT – globules rouges) permet de déceler les patients qui ont un déficit homozygote ou une activité faible ou intermédiaire de la TPMT. Une autre voie d'inactivation est l'oxydation, catalysée par la xanthine-oxydase (XO); elle assure la formation de l'acide 6-thiourique excrété dans l'urine.

Chez l'humain, après l'administration orale de <sup>35</sup>S-6-mercaptopurine, l'urine contient de la mercaptopurine intacte, de l'acide thiourique (formé par l'oxydation directe du produit par la xanthine oxydase, probablement par l'intermédiaire de la 6-mercaptopurine-8-hydroxypurine) et un grand nombre de thiopurines 6-méthylées. Les méthylthiopurines libèrent d'importantes quantités de sulfate inorganique. L'importance de l'action métabolique de la xanthine oxydase se rapporte au fait que l'allopurinol inhibe cette enzyme et retarde le catabolisme de la mercaptopurine et de ses métabolites actifs. Une importante réduction de la posologie de mercaptopurine est essentielle si un inhibiteur puissant de la xanthine oxydase et la mercaptopurine sont administrés simultanément à un patient (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

**Excrétion :** La demi-vie d'élimination de la 6-mercaptopurine est de  $90 \pm 30$  minutes, mais la demi-vie des métabolites actifs est plus longue. La clairance corporelle apparente est de  $4832 \pm 2562$  mL/min/m<sup>2</sup>.

### **Populations et états pathologiques particuliers**

**Pédiatrie :** La pharmacocinétique de la mercaptopurine n'a pas été étudiée chez les enfants.

**Gériatrie :** La pharmacocinétique de la mercaptopurine n'a pas été étudiée chez les personnes âgées.

**Sexe :** Aucune étude n'a examiné si la pharmacocinétique de la mercaptopurine est semblable chez l'homme et chez la femme.

**Race :** Aucune étude n'a examiné si la pharmacocinétique de la mercaptopurine varie d'une race à l'autre.

**Insuffisance hépatique :** La pharmacocinétique de la mercaptopurine n'a pas été étudiée auprès des sujets atteints d'insuffisance hépatique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatotoxicité).

**Insuffisance rénale :** L'élimination de la mercaptopurine pourrait être plus lente et il pourrait donc y avoir un plus grand effet cumulatif (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal).

**Polymorphisme génétique :** Les effets du polymorphisme génétique sur la pharmacocinétique de la mercaptopurine n'ont pas été étudiés.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Les COMPRIMÉS DE MERCAPTOPYRINE USP doivent être conservés dans un endroit sec à une température de 15 à 25 °C.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Les comprimés doivent être retournés au fabricant pour être détruits. Prendre des précautions adéquates pour emballer ces produits en vue de leur transport.

Tout matériel ayant été en contact avec les médicaments cytotoxiques doit être isolé et incinéré à une température d'au moins 1000 °C. Les contenants fermés hermétiquement peuvent exploser.

Le personnel dont les tâches régulières comprennent la préparation et la manipulation d'agents cytotoxiques devrait subir des analyses sanguines deux fois par année.

Des précautions doivent être prises pour ne pas se contaminer les mains ni inhaler le médicament lorsqu'on manipule les comprimés ou qu'on les divise en deux.

## **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Chaque comprimé sécable contient 50 mg de mercaptopurine et les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, hypromellose, lactose monohydraté, lactose, glycolate sodique d'amidon, stéarate de magnésium, amidon de pomme de terre et acide stéarique.

Les COMPRIMÉS DE MERCAPTOPURINE USP de 50 mg sont sécables, biconvexes, de couleur jaune pâle et portent l'identifiant du produit « 54 420 » d'un côté. Les flacons contiennent 25 et 250 comprimés.

## II<sup>e</sup> PARTIE : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

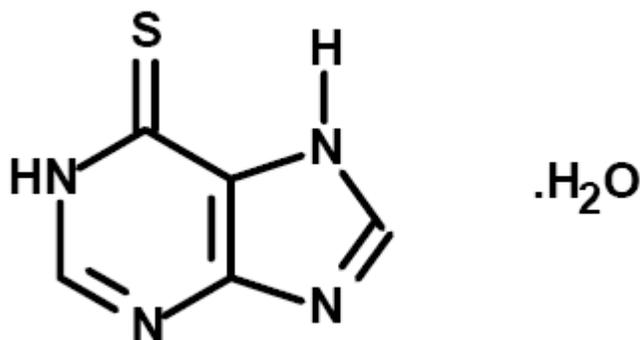
Nom propre : Mercaptopurine

Nom chimique : 1,7-dihydro-6H-purine-6-thione monohydratée

Formule moléculaire : C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>S•H<sub>2</sub>O

Masse moléculaire : 170,20

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : pKa : 7,8 et 11,2

La mercaptopurine est une poudre cristalline jaune inodore.

### ESSAIS CLINIQUES

#### Études comparatives de biodisponibilité

Une étude de bioéquivalence, unicentrique, à répartition aléatoire, à dose unique, à double insu, croisée en deux phases portant sur les COMPRIMÉS DE MERCAPTOPYRINE USP, 50 mg, par rapport au produit canadien de référence, Purinéthol<sup>®</sup>, comprimés de 50 mg (Novopharm Ltée), administrés à 61 sujets de sexe masculin en bonne santé, à jeun. Un résumé des données de la biodisponibilité est présenté dans le tableau ci-dessous.

6-Mercaptopurine (1 x 50 mg) À partir de données mesurées <b>Non corrigées pour tenir compte de leur puissance</b> Estimation par les moindres carrés Moyenne arithmétique (% coefficient de variation)				
Paramètre	Comprimés de mercaptopurine *	Comprimés de Purinéthol <sup>®†</sup>	Rapport des moyennes (%)	Intervalle de confiance 90 %
ASC <sub>0-t</sub> (h·ng/mL)	126,677 134,072 (35,28)	124,983 130,804 (31,25)	101,36	96,14; 106,85
ASC <sub>0-∞</sub> (h·ng/mL)	127,340 134,171 (35,51)	126,297 132,115 (31,09)	100,83	95,52; 106,43
C <sub>max</sub> (ng/mL)	61,499 67,36 (44,58)	62,748 69,918 (44,63)	98,01	88,49; 108,55
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1,500 (0,500- 3,000)	1,000 (0,500 -4,000)		
T <sub>1/2</sub> <sup>€</sup> (h)	2,143 (127,03)	2,235 (74,29)		

\* Comprimés de mercaptopurine, 50mg, Laboratoires Roxane pour SteriMax Inc.

† Purinéthol (comprimés de mercaptopurine, 50 mg), fabriqué par Novopharm Ltée, Canada

§ Valeur exprimée comme médiane (intervalle) seulement

€ Valeur exprimée en moyenne arithmétique (% CV) seulement

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Étant donné que la mercaptopurine est un analogue de l'hypoxanthine, elle est d'abord activée en 6-thioinosinate via l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase. À l'occasion, il peut se produire une résistance à cet agent ainsi qu'à la 6-thioguanine, résistance qui a été associée à l'absence de cette enzyme dans les tumeurs expérimentales. Le 6-thioinosinate est capable d'inhiber plusieurs enzymes du métabolisme des purines. Ces enzymes comprennent la phosphoribosyl-pyrophosphate amidotransférase, l'inosinate déshydrogénase et l'adénylosuccinate synthétase, ainsi que d'autres enzymes dont l'inhibition a peu d'effet.

Le 6-thioinosinate est ensuite métabolisé en acide 6-thioxanthilyque qui est ensuite incorporé dans l'ADN et l'ARN sous forme de 6-thioguanilate. Jusqu'à présent, on n'a détecté aucun dérivé du 6-thioinosinate dans les acides nucléiques cellulaires. On a observé que des niveaux semblables d'incorporation de thioguanilate se produisent dans les acides nucléiques après une exposition des cellules à des concentrations équitoxiques de 6-mercaptopurine ou de 6-thioguanine. De même, la cytotoxicité de la mercaptopurine a été bloquée par des inhibiteurs de la synthèse de l'ADN comme la thymidine ou l'arabinosylcytosine. C'est sur ces observations que se fonde l'hypothèse selon laquelle l'incorporation de métabolites mercaptopuriques dans l'ADN est le principal mécanisme à l'origine de la cytotoxicité cellulaire.

## TOXICOLOGIE

Études de toxicité aiguës LD <sub>50</sub>	6-mercaptopurine	Azathioprine
	(mg/kg)	(mg/kg)
Souris (oral)	480	2500
Rat (oral)	-	400
Souris (i.p.)	-	650
Souris (sans germes) (i.p.)	-	750
Souris (sans germes) (oral)	-	2500
Rat (i.p.)	-	310
Rat (oral)	-	400
Cochon d'Inde (i.m.)	25 à 50	-

Les études de toxicité aiguë, publiées ou non, sur la mercaptopurine sont vraiment rares. Toutefois, étant donné que la mercaptopurine est le principal métabolite de l'azathioprine, il serait bon de prendre en considération la toxicologie de l'azathioprine, cette dernière ayant fait l'objet d'un bon nombre d'essais. On peut en effet supposer que l'origine première de la toxicité de l'azathioprine réside dans ses métabolites, y compris la mercaptopurine.

L'administration de doses toxiques d'environ 25 mg/kg à des chiens, des chats, des rats et des souris a produit de l'anorexie (accompagnée de perte de poids), une réticulopénie, une leucopénie et de la diarrhée. Les lésions observées au microscope comprennent l'hypoplasie de la moelle osseuse et des modifications dégénératives de l'épithélium intestinal et du foie.

Des doses uniques d'azathioprine administrées à des animaux étaient relativement non toxiques, mais à des doses répétées, on a observé une toxicité sensiblement accrue, principalement une dépression de la moelle. On a également noté une déplétion des tissus lymphoïdes lors de l'administration chronique. Les chiens étaient plus sensibles que les rongeurs aux effets toxiques de l'azathioprine. L'administration de 10 mg/kg pendant 10 jours a entraîné des décès causés en fait par une agranulocytose de la moelle. On a également observé des ulcères aigus dans la région rectale.

### **Études de toxicité subaiguë**

*Administration intraveineuse à des singes* : Une étude de toxicité a été effectuée avec des doses répétées de mercaptopurine : 20, 40 ou 80 mg/kg pendant 7 ou 15 jours, administrés par voie intraveineuse à 4 singes, 2 mâles et 2 femelles. Des signes pharmacotoxiques ont été observés. On a noté leur présence durant l'administration du produit, mais ils disparaissaient habituellement moins d'une semaine après l'interruption des injections. Parmi ces signes, citons une anorexie modérée, une activité légèrement réduite et une faible horripilation. Deux singes ayant reçu de la 6-mercaptopurine pendant 15 jours consécutifs, à la posologie la plus faible (20 mg/kg), ont présenté les symptômes cités plus haut ainsi que des selles molles et une diarrhée occasionnelle durant l'administration du produit.

Les résultats biochimiques et hématologiques révèlent de légères augmentations de l'azote uréique du sang et de la transaminase sérique, et une réduction faible à modérée du volume cellulaire ainsi que de l'hémoglobine et de la numération érythrocytaire. De plus, on a noté une réduction marquée de la numération leucocytaire chez les singes ayant reçu le médicament pendant 15 jours consécutifs, et une réduction faible à modérée de la numération leucocytaire chez les singes ayant reçu le médicament pendant 7 jours. En général, ces valeurs sont revenues à la normale pendant les périodes d'observation qui suivaient l'administration. Les résultats de l'examen macroscopique lors de l'autopsie n'ont révélé que certains changements pathologiques dans les poumons et les reins. Les autres données n'étaient ni constantes, ni importantes.

*Administration intraveineuse à des rats et à des chiens (azathioprine)* : L'azathioprine sodique a été injectée par voie intraveineuse pendant 5 jours consécutifs à 3 groupes de 6 rats chacun, et pendant 10 jours consécutifs à 6 chiens bâtards. Aux doses de 25, 50, 100 et 200 mg/kg, tous les rats injectés à l'azathioprine ont survécu à la semaine de traitement et à la période d'observation de 2 semaines. Aucune réaction n'a été notée, si ce n'est une horripilation et une légère sédation aux doses les plus fortes seulement. À l'autopsie, un examen macroscopique des organes et des tissus des animaux traités n'a révélé aucun changement pathologique.

Les chiens ont reçu des doses de 2,5, 5,0 et 7,5 mg/kg. Un chien ayant reçu la dose la plus élevée est mort 2 semaines après le début du traitement. On n'a pu établir ni éliminer avec certitude le rapport entre le décès et le traitement médicamenteux. Les numérations leucocytaires et plaquettaires sont demeurées normales, durant et après le traitement. Cependant, la présence de valeurs faibles durant la troisième ou la quatrième semaine après le début du traitement laisse entrevoir la possibilité d'une légère dépression temporaire de la fonction médullaire.

### **Études de toxicité chronique (azathioprine)**

*Rats* : Des groupes de 10 jeunes rats CFN mâles ont reçu de l'azathioprine dans les aliments pendant un maximum de 6 mois. À la dose de 2000 mg/kg administrée avec de la nourriture, les 10 animaux sont morts en moins de 16 jours et à la dose de 700 mg/kg, 7 rats sont morts à différentes périodes allant jusqu'à 5 mois. Trois des rats qui recevaient la dose de 200mg/kg sont morts. On a noté une réduction de la croissance et de la consommation de nourriture chez les 3 survivants qui prenaient 700 mg/kg. Pour ceux qui ont reçu 2000 mg/kg et 700 mg/kg, on n'a observé aucun changement pathologique au niveau du foie, des reins, du pancréas, du myocarde, des glandes surrénales, du SNC ou de l'intestin. Cependant, un bon nombre d'animaux présentaient une cryptorchidie et on a noté une insuffisance de la maturation de la

spermatogénèse et la présence de cellules atypiques. Une déplétion granulocytaire a été observée dans la moelle osseuse et une déplétion des éléments lymphoïdes a été notée dans la rate des animaux. Les poumons présentaient des foyers œdématisés, des foyers hémorragiques ainsi que des zones de pneumonie. Les thyroïdes présentaient une déplétion colloïdale.

Chez les rats n'ayant reçu que 70 et 200 mg/kg, les coupes de moelle osseuse, de testicules, de thyroïde, de rate, de poumons et de tous les autres organes étaient normales.

*Chiens* : De jeunes beagles ont reçu des capsules d'azathioprine 5 jours par semaine pendant 18 semaines. Deux mâles et deux femelles ont reçu chacun des doses quotidiennes de 1, 2 ou 4 mg/kg. La dose de 4 mg/kg a produit des signes évocateurs d'une infection respiratoire, une légère anorexie et une réduction de la croissance. On a aussi noté une importante diarrhée et des vomissements à toutes les doses. Seule une des femelles ayant reçu la dose de 4 mg/kg a présenté des changements pathologiques. Cette dernière est morte au bout de 16 semaines. Elle présentait une certaine dépression de la moelle osseuse et une pneumonie avancée.

*Singes* : Vingt-quatre singes Patas ont été divisés en 4 groupes comprenant chacun 3 mâles et 3 femelles. Les groupes ont reçu des doses respectives de 0, 1,5, 3,0 et 6,0 mg/kg/jour d'azathioprine pendant 90 jours. Les singes faisaient l'objet d'une surveillance quotidienne. Des échantillons sanguins ont été prélevés avant le début de l'administration, puis aux jours 6, 13 et 20 de l'étude, et à diverses autres reprises. Les paramètres suivants ont été évalués : taux d'hémoglobine, numération érythrocytaire, numération leucocytaire totale, formule leucocytaire, numération plaquettaire, hématocrite, numération réticulocytaire, vitesse de sédimentation globulaire, nombre de corps d'Ehrlich-Heinz, concentration en méthémoglobine, teneur moyenne des hématies en hémoglobine, azote uréique du sang, glycémie, concentrations sodiques et potassiques, activité de la phosphatase alcaline, concentration en bilirubine, activité de l'aspartate aminotransférase sérique, réaction de floculation d'une suspension colloïdale d'or dans le liquide céphalo-rachidien et turbidité du thymol. Tous les animaux ont subi une autopsie et les tissus suivants ont été examinés au microscope classique : cerveau, œil, hypophyse, surrénale, thyroïde, rein, foie, rate, poumon, cœur, estomac, intestin grêle, côlon, vessie, pancréas, thymus, moelle osseuse, langue, glande salivaire, ovaire ou testicule, utérus et vésicule biliaire.

Seule une femelle ayant reçu la faible dose (1,5 mg/kg/jour) a survécu à l'expérience. Les décès étaient causés par la dose et, en général, les femelles mourraient en premier. Aucun comportement anormal n'a été noté, mais aucun des singes n'a pris du poids. Les singes qui ont reçu les doses les plus élevées ont même perdu un peu de poids.

La réduction de la numération érythrocytaire, de la concentration d'hémoglobine et de l'hématocrite était reliée à la durée d'administration et à la posologie : plus la durée d'administration était longue, plus les valeurs baissaient. Les numérations totales des leucocytes, des neutrophiles, des plaquettes et des lymphocytes ont également diminué. On a noté une légère modification sans importance statistique des proportions du rapport albumine/globuline chez les singes traités. Les autres paramètres hématologiques et données biologiques n'ont pas été modifiés de manière significative.

On a conclu que le médicament était responsable des lésions suivantes : hypoplasie marquée de la moelle osseuse chez tous les singes traités; hypoplasie lymphocytaire de la rate caractérisée par une réduction de la taille, du nombre et des caractéristiques cellulaires des centres germinatifs; atrophie du thymus; nécrose hépatique, focale, centrolobulaire et nécrose de coagulation. Ces foyers de nécrose n'étaient pas entourés de cellules inflammatoires. Une coloration au rouge O en solution huileuse a révélé un changement dans les tissus adipeux au niveau de la région centrolobulaire du foie.

### **Études de carcinogénèse (azathioprine)**

*Rats* : L'azathioprine a été administrée par voie orale dans la nourriture à des doses de 0, 3 ou 10 mg/kg/jour à des groupes de rats Sprague-Dawley comprenant 70 mâles et 70 femelles, pendant des périodes respectives de 90 et 97 semaines consécutives. Le but de cette étude était de déterminer le potentiel carcinogène de l'azathioprine. Les rats étaient examinés quotidiennement dans le but de déceler des signes de toxicité clinique, et une fois par semaine, afin de déterminer l'incidence, la taille et l'emplacement des tumeurs. Le poids corporel ainsi que la consommation de nourriture ont été mesurés chaque semaine.

On n'a noté aucun signe clinique qui puisse clairement être relié à l'administration d'azathioprine. Une analyse a révélé une survie cumulative comparable entre le groupe témoin et le groupe de femelles qui recevaient 3 mg/kg/jour. À partir du 600<sup>e</sup> jour, la survie du groupe de mâles recevant 3 mg/kg/jour a commencé à diverger par rapport au groupe témoin. On a noté une réduction respective de la survie cumulative des groupes de mâles et de femelles qui prenaient 10 mg/kg/jour à partir du 450<sup>e</sup> jour et du 350<sup>e</sup> jour par rapport au groupe témoin. Il n'y a eu aucun effet sur la consommation de nourriture, mais on a observé un changement de poids corporel chez les mâles qui recevaient 10 mg/kg. Le poids moyen de ce groupe était inférieur à la moyenne du groupe témoin non traité.

Une déplétion marquée du tissu adipeux des rats qui recevaient 10 mg/kg/jour était, hormis les tumeurs soupçonnées, la seule donnée macroscopique de l'étude qui ait été reliée à l'administration d'azathioprine.

Une incidence accrue de néoplasmes de la peau, du canal auditif (y compris la glande sébacée ou de Zymbal) et de la glande préputiale a été associée à l'administration d'azathioprine. La présence de quelques néoplasmes de l'estomac non glandulaire chez les mâles traités était assez significative en raison de leur rare apparition spontanée. Cependant, le corps humain ne comprenant pas la portion non glandulaire qui se trouve dans l'estomac des rats et les néoplasmes étant inexistant dans la portion glandulaire de l'estomac, l'importance de ces données chez l'humain est incertaine. Deux adénocarcinomes mucineux du duodénum qui ont été observés dans le groupe de mâles recevant 3 mg/kg/jour ont été considérés comme possiblement importants. Cependant, il serait inapproprié d'associer avec certitude ces néoplasmes à l'administration d'azathioprine.

Des changements histologiques supplémentaires notés sur la peau, le conduit auditif externe, la glande préputiale et l'estomac non glandulaire ont été considérés comme des changements préneoplasiques de tissus qui sont probablement des tissus cibles oncogènes. Chez les femelles

qui recevaient 10 mg/kg/jour, on a noté une incidence réduite de tumeurs pituitaires et mammaires et de l'hyperplasie endométriale cystique utérine et des polypes utérins par rapport au groupe témoin.

*Souris* : L'étude avait pour but de déterminer les effets carcinogènes de l'azathioprine administrée par voie orale dans les aliments des souris durant 18 mois. Cette étude portait sur 600 souris Charles River (300 mâles et 300 femelles) de 21 jours, cliniquement saines. Après une période d'acclimatation de 21 jours, des souris ont été placées dans des cages individuelles et ont été assignées au hasard à l'un des trois groupes posologiques suivants de 100 mâles et 100 femelles : 0, 3 ou 10 mg/kg/jour. Chacun des groupes posologiques a été divisé en deux parties égales placées respectivement dans deux pièces dont l'environnement était contrôlé. Toutes les souris ont reçu de l'eau et un mélange d'aliments et de médicament ou d'aliments et de cellulose à volonté.

L'azathioprine était mélangée à la nourriture en se basant sur le poids des souris, à l'aide d'un mélangeur à double paroi Patterson-Kelly. On a pesé les souris et évalué leur consommation alimentaire une fois par semaine pour calculer la quantité de médicament mélangé à du Wayne Lab Blox broyé pour obtenir les doses quotidiennes proposées. Les doses quotidiennes moyennes étaient de 0 mg/kg/jour pour les mâles et les femelles des groupes témoin, de 2,99 et 10,12 mg/kg/jour pour les mâles traités, et de 2,98 et 9,99 mg/kg/jour pour les femelles traitées.

En raison du taux élevé de mortalité provoquée par la toxicité médicamenteuse, l'administration d'azathioprine a été interrompue dans le groupe recevant des doses élevées (10 mg/kg/jour) entre la 21<sup>e</sup> et la 38<sup>e</sup> semaine du traitement. Pour les autres, le médicament mélangé aux aliments a été administré jusqu'à ce que l'on obtienne un taux de survie de 10 % à 20 % de chaque sexe dans l'un ou l'autre des groupes de traitement. Les femelles qui survivaient étaient sacrifiées après 524 à 530 jours d'étude et les mâles après 600 à 602 jours d'étude.

Les souris faisaient l'objet d'une surveillance quotidienne et étaient palpées toutes les semaines pour déceler la présence de tumeurs. Le poids corporel et la consommation de nourriture ont été mesurés avant l'essai, puis une fois par semaine par la suite. Des autopsies complètes ont été pratiquées sur chaque souris décédée ou sacrifiée. On a fixé, préparé et examiné histologiquement des coupes de tous les principaux organes et de toutes les tumeurs provenant des groupes qui recevaient des doses élevées (10 mg/kg/jour) et des souris témoins. On a examiné les principaux organes et toutes les tumeurs provenant des souris qui recevaient des doses faibles (3 mg/kg/jour). L'azathioprine ajoutée à l'alimentation a significativement réduit la survie des femelles recevant 3 mg/kg/jour et des mâles et femelles recevant 10 mg/kg/jour. Le seul signe clinique qui pourrait être relié au médicament était une pâleur des muqueuses probablement provoquée par de l'anémie. Tout au long de l'étude, on a observé périodiquement, mais pas régulièrement, des différences significatives dans la consommation de nourriture et dans le poids corporel.

Le nombre de nodules cliniquement palpables était similaire dans le groupe témoin et les groupes traités. Les autopsies ont révélé une hypertrophie du thymus, des ganglions lymphatiques et de la rate, surtout dans le groupe qui recevait des doses élevées. On a observé une hyperplasie

glandulokystique de l'endomètre chez la plupart des femelles du groupe témoin et des groupes traités.

Du point de vue histologique, les mâles et les femelles présentaient une incidence accrue de lymphosarcomes, associée à la dose ( $p < 0,01$ ). Cette particularité chez les femelles traitées avec de l'azathioprine se traduisait aussi par une importante augmentation ( $p < 0,01$ ) du nombre de tumeurs malignes ou bénignes, ou des deux. Chez les souris mâles traitées, l'incidence des tumeurs malignes ou bénignes, ou des deux à la fois, n'a pas augmenté de façon significative.

La leucémie spontanée des souris (lymphosarcome) est causée par un rétrovirus (virus leucémique de Friend) auquel les souris sont sensibles, leur sensibilité étant contrôlée par plusieurs gènes, principalement le gène FU-1. La plupart des souris adultes sont porteuses et les nouveau-nés ont été ou sont exposés au virus lorsqu'ils sont tout jeunes. Le virus de la leucémie murine déclenche la prolifération des lymphocytes néoplasiques « T ». Les essais révèlent que les jeunes souris sont plus sensibles que les souris plus âgées. Le traitement immunodépresseur est une technique expérimentale appliquée fréquemment en oncogenèse virale et chimique. L'utilisation d'un sérum antilymphocytaire, pour déprimer le système immunitaire de souris DBA/2 porteuses du virus leucémique de Friend a provoqué une leucémie semblable à celle décelée lors du présent essai avec l'azathioprine, un agent immunosuppresseur.

L'immunosuppression provoquée par un sérum antilymphocytaire a également augmenté l'incidence des réticulosarcomes chez les souris SJL/J, ainsi que l'incidence des tumeurs chez les souris résistantes infectées à la naissance par un virus du polyome. L'immunosuppression synergique déclenchée par la N-nitrosobutylurée et l'azathioprine a provoqué une leucémie dont la période de latence moyenne était de 189 jours chez 14 souris C57 BL sur 24 (58 %). Chez les souris NZB X NZW qui avaient eu un lupus néphrétique, l'immunosuppression provoquée par l'azathioprine a également entraîné une augmentation de l'incidence des lymphosarcomes. Compte tenu de ces faits, les lymphosarcomes détectés chez les souris traitées au cours de cette étude pourraient découler de l'immunosuppression par l'azathioprine.

Un nombre accru de carcinomes spinocellulaires ont été observés dans la région préputiale des souris traitées. Dans le cadre d'une comparaison statistique, on a considéré qu'ils provenaient des glandes préputiales. Bien que le nombre total de ces tumeurs dans tous les groupes de souris mâles n'ait pas été significativement plus élevé que dans le groupe témoin, on a enregistré une réaction proportionnelle à la dose, significative sur le plan statistique. L'incidence des carcinomes spontanés des glandes préputiales signalée dans la documentation médicale est faible. Par conséquent, ces tumeurs pourraient avoir été provoquées par l'azathioprine. Une autre étude sur des rats à qui on avait administré de l'azathioprine a donné des résultats semblables, appuyant cette possibilité.

### **Études de fécondité (azathioprine)**

*Souris mâles* : Dix souris mâles Swiss-Webster de 47 à 57 jours ont reçu 20 mg/kg/jour d'azathioprine par voie intrapéritonéale, 5 jours par semaine, pour un total de 19 injections. Cinq de ces mâles ont été accouplés à des femelles vierges de 13 à 15 semaines et les 5 autres à des femelles dont la fertilité était éprouvée. On a continué à administrer l'azathioprine aux mâles

jusqu'à la formation d'un bouchon vaginal. Quatre des mâles ont alors été traités par de l'azathioprine pendant 30 à 40 jours supplémentaires, et chacun a été accouplé à 4 autres femelles. Cinq petits de chaque mère ont été élevés jusqu'à l'âge adulte. Les fœtus de 8 portées ont été sacrifiés à la naissance et colorés au rouge d'alizarine S, afin d'évaluer les anomalies squelettiques.

Pour le premier accouplement, 9 des 10 mâles étaient fertiles (les gestations étaient normales) et un mâle était stérile. Les 4 mâles traités pendant 30 à 40 jours supplémentaires étaient tous fertiles. On n'a observé aucune anomalie chez les souriceaux élevés jusqu'à l'âge adulte ni chez les fœtus sacrifiés à la naissance, chez qui on a cherché des anomalies squelettiques.

*Souris femelles* : Dix-huit souris vierges Swiss-Webster de 7 à 15 semaines ont reçu 20 mg/kg d'azathioprine par voie intrapéritonéale, 5 jours par semaine, pour un total de 19 injections. Chacune a été placée avec un mâle fertile et on a continué l'administration jusqu'à la formation d'un bouchon vaginal.

Après la parturition, deux portées ont été élevées jusqu'à l'âge adulte, une portée a été sacrifiée et examinée dans le but de détecter des anomalies squelettiques (d'après la technique de la coloration au rouge d'alizarine S) et les autres portées n'ont pas été étudiées.

Quatorze des 18 femelles (78 %) ont présenté un bouchon vaginal durant le premier œstrus par rapport à 43 femelles sur 70 (63 %) du groupe témoin, ce qui indique que l'azathioprine n'affecte pas la reproduction. Neuf des 14 femelles accouplées (64 %) étaient gravides. Les valeurs obtenues au cours des expériences antérieures sur l'accouplement se situaient entre 62 % et 83 %. On n'a décelé aucune anomalie chez les fœtus examinés.

### **Études de tératologie (azathioprine)**

*Souris* : Deux ou trois doses quotidiennes consécutives d'azathioprine ont été administrées par voie intrapéritonéale à des souris Swiss-Webster gravides. Des doses de 4, 10, 20 et 30 mg/kg de poids corporel ont été administrées aux jours 0-2, 3-5, 6-8, 9-11, 12-14 ou 15-17 de la gestation. Certaines souris témoins n'ont rien reçu et d'autres ont reçu une injection par voie intrapéritonéale de NaOH dilué aux jours correspondants de la gestation.

Les fœtus sont nés par hystérectomie au 17<sup>e</sup> ou au 18<sup>e</sup> jour de gestation et l'on a évalué la résorption, la mort fœtale et la chétivité (fœtus pesant au moins 2 écarts types de moins que le poids moyen des animaux témoins). Dans le cadre d'une étude plus poussée, les fœtus vivants ont été divisés en 3 groupes : (1) examen des anomalies squelettiques - 988 fœtus de 108 portées; (2) conservation dans du formol à 10 % et dissection pour déceler la présence d'anomalies externes et viscérales - 722 fœtus de 73 portées; et (3) évaluation des modifications hématologiques par aspiration de sang du cœur pour vérifier l'hématocrite et la morphologie cellulaire; examen des altérations histologiques du foie et de la moelle osseuse au microscope classique et examen des calques d'organe.

Résorption, mort et chétivité : Plusieurs fœtus sont morts lorsque l'azathioprine a été administrée après le deuxième jour de gestation; la résorption embryonnaire constituait une donnée caractéristique. Plusieurs fœtus vivants étaient chétifs. Chez les souris gravides traitées entre le 12<sup>e</sup> et le 14<sup>e</sup> jour de gestation, il s'est produit une anarsaque fœto-placentaire, qui a rendu impossible l'évaluation de la chétivité.

Anomalies squelettiques : Les anomalies notées chez les fœtus des souris traitées entre le 3<sup>e</sup> et le 5<sup>e</sup> jour de gestation comprenaient l'encéphalocèle et la méningocèle. Chez les fœtus des souris traitées entre le 6<sup>e</sup> et le 8<sup>e</sup> jour de gestation, on a noté des queues anormales, des côtes soudées, des hémivertèbres et des anomalies de l'arc neural.

Pour les fœtus des souris traitées entre le 9<sup>e</sup> et le 12<sup>e</sup> jour de gestation, on a observé entre autres des cas d'oligodactylie, d'anomalies scapulo-humérales, de micrognathie, d'anomalies de l'os frontal et de l'os pariétal, et une constriction des péronés.

Anomalies externes et viscérales : On a observé un grand nombre de fentes palatines chez les fœtus vivants des souris qui avaient reçu le médicament durant les 9<sup>e</sup> et 10<sup>e</sup> jours de gestation. Chez les petits des souris ayant reçu 10 mg/kg ou plus d'azathioprine entre le 9<sup>e</sup> et le 10<sup>e</sup> jour ou entre le 9<sup>e</sup> et le 11<sup>e</sup> jour de gestation, on a noté une réduction du volume du thymus. Un œdème généralisé marqué, une pâleur, une léthargie, une apnée et la mort après quelques respirations faibles se sont produits chez une grande partie des fœtus (18 sur 45) de souris qui avaient reçu 30 mg/kg entre le 12<sup>e</sup> et le 14<sup>e</sup> jour de gestation.

Un examen du sang des fœtus a révélé une importante réduction de l'hématocrite (anémie) et un nombre accru de globules rouges nucléés. Les moelles osseuses étaient hypoplasiques et l'hématopoïèse hépatique était accrue. Les paramètres hématologiques d'un groupe témoin de souris mères n'ont pas changé, ce qui indique que les fœtus sont plus sensibles à l'azathioprine que les femelles gravides.

*Rats* : Douze rats Wistar femelles ont reçu 50 mg/kg d'azathioprine *per os* entre le 8<sup>e</sup> et le 16<sup>e</sup> jour de gestation. Les femelles ont été pesées quotidiennement durant le test. Elles ont été sacrifiées 20 jours après l'accouplement, puis l'abdomen et l'utérus ont été ouverts. Le nombre de fœtus vivants, de fœtus morts et de sites de résorption a été calculé. Les utérus, les membranes fœtales et les placentas ont été fixés avec du formol en vue d'un examen détaillé. Les fœtus ont été pesés et on a examiné les anomalies morphologiques; certains fœtus ont été colorés au rouge d'alizarine S, afin de faciliter l'examen du squelette.

L'administration de 50 mg/kg d'azathioprine entre le 8<sup>e</sup> et le 16<sup>e</sup> jour de gestation a entraîné la mort de 3 des 12 femelles et une réduction marquée du gain pondéral des survivantes. Le nombre de décès des fœtus était très important : 95 % des fœtus étaient morts et résorbés. L'examen macroscopique a révélé que les fœtus viables étaient normaux, bien que pesant moins que les fœtus viables du groupe témoin.

*Lapins* : Des lapins blancs de Nouvelle-Zélande ont été accouplés et l'insémination a été confirmée par l'examen de frottis vaginaux, révélant la présence de sperme. Après l'accouplement, les lapines ont été pesées et affectées à un groupe expérimental. Les lapines ont été observées et pesées quotidiennement tout au long de l'étude. L'azathioprine a été administrée

à l'aide d'une sonde gastrique, quotidiennement, entre le 8<sup>e</sup> et le 16<sup>e</sup> jour de gestation. Six femelles ont reçu la dose de 10 mg/kg/jour, 6 autres la dose de 50 mg/kg/jour et 2 la dose de 30 mg/kg/jour. Un autre groupe de lapines gravides a reçu 20 mg/kg/jour d'azathioprine pendant 3 jours consécutifs de gestation : 5 lapines entre le 8<sup>e</sup> et le 10<sup>e</sup> jour, 3 lapines entre le 10<sup>e</sup> et le 12<sup>e</sup> jour, 3 lapines entre le 12<sup>e</sup> et le 14<sup>e</sup> jour et 4 lapines entre le 14<sup>e</sup> et le 16<sup>e</sup> jour. Un troisième groupe de lapines a reçu une dose unique de 50 mg/kg d'azathioprine : 2 lapines au 8<sup>e</sup> jour, 2 lapines au 9<sup>e</sup> jour, 3 lapines au 10<sup>e</sup> jour, 3 lapines au 11<sup>e</sup> jour, 3 lapines au 12<sup>e</sup> jour, 2 lapines au 13<sup>e</sup> jour, 2 lapines au 14<sup>e</sup> jour, 2 lapines au 15<sup>e</sup> jour et 3 lapines au 16<sup>e</sup> jour de gestation. Un quatrième groupe a reçu une dose orale de différentes quantités d'azathioprine au 11<sup>e</sup> jour de gestation : 4 lapines ont reçu la dose de 6,25 mg/kg, 4 lapines la dose de 10 mg/kg, 4 lapines la dose de 12,5 mg/kg, 2 lapines la dose de 25 mg/kg et 3 lapines la dose de 50 mg/kg.

Les lapines ont été sacrifiées au 28<sup>e</sup> jour de gestation et l'utérus et les fœtus ont été examinés selon les techniques décrites plus haut.

L'administration de 50 mg/kg/jour entre le 8<sup>e</sup> jour et le 16<sup>e</sup> jour de gestation a entraîné la mort de 2 des 6 lapines et on a noté une importante perte de poids chez les 4 survivantes. La plupart des fœtus étaient morts et résorbés. Le seul fœtus viable n'avait ni pattes ni queue et souffrait de phocomélie, d'une fente palatine et d'un bec-de-lièvre bilatéral.

L'administration d'une dose de 30 mg/kg/jour entre le 8<sup>e</sup> et le 16<sup>e</sup> jour a entraîné la mort d'une des 5 lapines et 44 % de tous les fœtus étaient morts et résorbés. Tous les fœtus survivants souffraient de phocomélie ou d'oligodactylie.

Aucune lapine n'est morte après l'administration de 10 mg/kg/jour d'azathioprine entre le 8<sup>e</sup> et le 16<sup>e</sup> jour de gestation et le gain de poids chez les lapines traitées était semblable à celui du groupe témoin. On a noté peu de morts ou de résorptions fœtales, mais 22 des 51 fœtus viables présentaient des malformations. Un fœtus souffrait d'amélie, 10 de phocomélie et 11 d'oligodactylie.

Après l'administration de 20 mg/kg d'azathioprine entre le 8<sup>e</sup> et le 10<sup>e</sup> jour, 15 % des fœtus présentaient des malformations : 4 avaient la queue courte et 3 souffraient de polydactylie. La même dose administrée entre le 10<sup>e</sup> et le 12<sup>e</sup> jour a provoqué une amélie ou une phocomélie (ou les deux à la fois) dans 71 % des cas et une oligodactylie chez 7 fœtus. Certains fœtus n'avaient pas de queue, d'autres souffraient de fente palatine ou de bec-de-lièvre, ou même les deux à la fois. À la dose de 20 mg/kg/jour administrée entre le 12<sup>e</sup> et le 14<sup>e</sup> jour de gestation, 85 % des fœtus étaient malformés. Douze fœtus souffraient de phocomélie et 10 d'oligodactylie. À la dose de 20 mg/kg/jour administrée entre le 14<sup>e</sup> et le 16<sup>e</sup> jour de gestation, on n'a observé aucune malformation chez les fœtus.

Au cours d'une autre série d'essais, on a administré des doses uniques de 50 mg/kg d'azathioprine à des lapines gravides. L'administration au 8<sup>e</sup> jour a causé la résorption de tous les fœtus. La plupart des fœtus dont la mère avait été traitée au 9<sup>e</sup> jour ont survécu, mais 17 des 18 fœtus présentaient des malformations. L'administration au 10<sup>e</sup> jour a provoqué la mort, la résorption, mais moins de malformations fœtales. Toutefois, ces malformations étaient plus graves que celles du groupe précédent. Les 13 fœtus n'avaient pas de queue, souffraient de fente

palatine, de phocomélie ou d'amélie accompagnée de diverses associations d'anomalies aux yeux, aux oreilles et au crâne, de scoliose, de bec-de-lièvre et d'oligodactylie. Tous les fœtus de lapines traitées le 11<sup>e</sup> ou le 12<sup>e</sup> jour étaient malformés, mais les difformités étaient moins graves pour les fœtus dont la mère avait été traitée au 12<sup>e</sup> jour. L'administration au 13<sup>e</sup> jour a causé des malformations chez 81 % des fœtus. Le pourcentage des difformités a baissé à 48 % chez les lapines traitées au 14<sup>e</sup> jour et on n'a noté aucune anomalie chez les lapines traitées au 15<sup>e</sup> ou au 16<sup>e</sup> jour de gestation. Cette série d'essais a révélé que les effets tératogènes les plus graves se produisaient lorsque l'azathioprine était administrée à des lapines gravides au 11<sup>e</sup> jour de gestation.

L'essai suivant a été conçu pour déterminer les effets de différentes doses d'azathioprine au 11<sup>e</sup> jour de gestation. À la dose de 25 ou 50 mg/kg, les fœtus viables souffraient de phocomélie, d'amélie, de doigts et de queue difformes, d'une fente palatine, de plusieurs anomalies aux yeux et aux oreilles et d'une oligodactylie. L'incidence des malformations a baissé à 44 % à la dose de 12,5 mg/kg, à 42 % à la dose de 10 mg/kg et à 19 % à la dose de 6,25 mg/kg lorsqu'on administrait l'azathioprine à des lapines gravides au 11<sup>e</sup> jour de gestation. Pour tous ces essais, les difformités principales étaient la phocomélie ou l'amélie, et la difformité des doigts et de la queue. De nombreux fœtus présentaient également des associations de fente palatine, de bec-de-lièvre, de scoliose et d'anomalies aux yeux, aux oreilles et au crâne.

## RÉFÉRENCES

1. Allan NC, Duvall E, Stockdill G.: Combination Chemotherapy for Chronic Granulocytic Leukaemia. *Lancet* 1978; 2 (8088): 523.
2. Allison J. Methotrexate and small pox vaccination (letter). *Lancet* 1968; 2:1250.
3. American Academy of Pediatrics. [Immunization in Special Clinical Circumstances]. In: Pickering LK ed. 2000 Red Book of Reports of the Committee on Infectious Diseases. 25<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2000:60,636-637.
4. Arseneau KO et al. The incidence of lymphoid and myeloid malignancies among hospitalized Crohn's disease patients. *IBD* 2001; 7(2):106-12.
5. Aur RJ, Simone JV, Verzosa MS, Hustu HO, Barker LF, Pinkel, DP et al.: Childhood Acute Lymphocytic Leukaemia. *Cancer* 1978; 42: 2123-2134.
6. Blanc, A-P. et al., 1977. Malignant hemopathies occurring after immunosuppressive treatment. Four new observations. *Nouvelle Presse Medicale*, 6, 2503-2509.
7. Bonaz B, et al. Thioguanine in patients with Crohn's disease intolerant or resistant to azathioprine/mercaptopurine. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2003; 18(4):401-8.
8. Bostrom B and Erdmann G.: Cellular Pharmacology of 6-Mercaptopurine in Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Am J Pediatr Oncol* 1993; 15(1): 80-86.
9. Bragonier JR, Roesky N, Carver MJ.: Teratogenesis: Effects of substituted purines and the influence of 4-hydroxypyrazolopyrimidine in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1964; 116: 685-8.
10. Burchenal JH.: Clinical effects of purines. *Med Clin North Am* 1956; 40: 935-949.
11. Cassileth PA, Anderson JW, Bennett JM, Hoagland HC, Mazza JJ, O'Connell MC et al.: Adult acute lymphocytic leukaemia: The Eastern Cooperative Oncology Group experience. *Leukaemia* 1992; 6 (Suppl.2): 178-181.
12. Chessells JM.: Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia: The late effects of treatment. *Br. J Haematol* 1983; 53: 369-378.
13. Clark PA, Hsia YE, Huntsman RG: Toxic complications of treatment with 6-mercaptopurine. *Br Med J* 1:393-395, 1960.
14. *Clinical Courier* 2002:20(8):1-8 (Extraintestinal Manifestations and Long-Term Complications of Inflammatory Bowel Disease).
15. Coulam CB, Moyer TP, Jiang HS, Zincke H.: Breast-Feeding after Renal Transplantation. *Transplant Proc* 1982; 14(3): 605-609.

16. Cuffari C, et al. 6-Mercaptopurine metabolism in Crohn's disease: correlation with efficacy and toxicity. *Gut* 1996; 39(3):401-6.
17. Cuttner J, Mick R, Budman DR, Mayer RJ, Lee EJ, Henderson ES et al.: Phase III trial of brief intensive treatment of adult acute lymphoblastic leukaemia comparing daunorubicin and mitoxantrone – A CALB study. *Leukaemia* 1991; 5: 425-431.
18. Darbyshire P et al. Pneumonitis in Lymphoblastic Leukaemia of Childhood. *Eur Paediatr Haematol Oncol* 1985; 2:141-147.
19. Dawson I *et al.* Secondary T-acute lymphoblastic leukaemia mimicking blast crisis in chronic myeloid leukaemia. *Brit J Haematology* 1999; 106:104-6.
20. De Jong DJ, et al. Safety of thiopurines in the treatment of inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2003; 239:69-72.
21. Doll DC, Ringenberg S, Yabro JW.: *Antineoplastic Agents and Pregnancy*. *Semin Oncol* 1989; 16: 337-346.
22. Elion GB: Biochemistry and pharmacology of purine analogues. *Fed Proc* 26:898-904, 1967.
23. Elion GB, Callahan S, Nathan H, Bieber S, Rundles RW, Hitchings GH.: Potentiation by inhibition of drug degradation: 6-substituted purines and xanthine oxidase. *Biochem Pharmacol* 1963; 12: 85-93.
24. Elion GB, Hitchings GH: Azathioprine. In: Sartorelli AC, Johns DG, eds. *Handbook of Experimental Pharmacology*. Vol. 38/2. New York, 1975, Springer Verlag.
25. Ellison RR and Burchenal JH.: Treatment of chronic granulocytic leukaemia with 6-substituted purines 6-mercaptopurine, thioguanine, and chlorpurine. *Clin Pharmacol Ther* 1960; 1(5): 631-644.
26. Esterhay RJ, Alsner J, Levi JA, Wiernik PH.: High-dose 6-Mercaptopurine in Advanced Refractory Cancer. *Cancer Treatment Reports* 1978; 62(8): 1229-1231.
27. Feczko PJ. Malignancy complicating IBD. *Radiology of IBD* 1987; 25(1):157-74.
28. Fedortzeva, R.F. et al., 1973. Cytogenetical analysis of the effect of 6-mercaptopurine on human chromosomes. 1. Effect on blood cells of acute leukaemia patients. *Cytologia*, 15, 1172-1176.
29. Geary RB, et al. Thiopurine S-methyltransferase (TPMT) genotype does not predict adverse drug reactions to thiopurine drugs in patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2003; 18(4):395-400.

30. Geiger R, Fink FM, Solder B, Sailer M, Enders G. Persistent rubella infection after erroneous vaccination in an immunocompromised patient with acute lymphoblastic leukaemia in remission. *J Med Virol.* 1995; 47(4):442-4.
31. Gionchetti P et al. Standard treatment of ulcerative colitis. *Digestive Diseases* 2003; 21(2):157-67.
32. Green DM, Zevon MA, Lowrie G, Seigelstein N, Hall B.: Congenital anomalies in children of patients who received chemotherapy for cancer in childhood and cancer. *N Engl J Med* 1991; 325:141-146.
33. Greenstein AJ et al. Extraintestinal cancers in IBD. *Cancer* 1985; 56:2914-21.
34. Haber CJ, et al. Nature and course of pancreatitis caused by 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1986; 91:982-6.
35. Hoelzer D, Thiel E, Loffler H, Bodenstein H, Plaumann L, Buchner T et al.: Intensified Therapy in Acute Lymphoblastic and Acute Undifferentiated Leukaemia in Adults. *Blood* 1984; 64 (1): 38-47.
36. Hollard, D. et al., 1966. Hodgkin's disease terminating in acute leukosis. *Lyon Medicale*, 215, 1373-1377.
37. Humphrey JH, Turk JL: Immunological unresponsiveness in guinea pigs. I. Immunological unresponsiveness to heterologous serum proteins. *Immunology* 4:301-309, 1961.
38. Hutchison DJ: Cross resistance and collateral sensitivity studies in cancer chemotherapy. *Adv Cancer Res* 7:235-350, 1963.
39. Hutter JJ, Hays T, Holton CP, Mayer CMH, Baum ES, Chapman KE et al.: Acute lymphoblastic leukaemia of childhood. Results of combination chemotherapy. *Rocky Mountain Medical Journal* 1974; 71(11): 645-649.
40. Innocenti F, Iyer L, Ratain MJ. Pharmacogenetics: A tool for individualizing antineoplastic therapy. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39:315-25.
41. Jeshion WC, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the treatment of perianal Crohn's disease in children. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2000; 30(3):294-8.
42. Kader HA, et al. Normal thiopurine methyltransferase levels do not eliminate 6-mercaptopurine or azathioprine toxicity in children with inflammatory bowel disease. 2000; 30(4):409-13.
43. Kader HA, et al. Experiences with 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in pediatric patients with severe ulcerative colitis. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 1999; 28(1):54-8.

44. Kirschner BS. Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998; 115(4):813-21.
45. Korelitz BI et al. Allergic Reactions to 6-Mercaptopurine During Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology* 1999; 28(4):341-344.
46. Korelitz BI et al. Malignant neoplasms subsequent to treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterology* 1999; 94(11):3249-3253.
47. Lamers CB, et al. Azathioprine: an update on clinical efficacy and safety in inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1999; 230:111-5.
48. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, Lee EJ, Stone RM, Schulman P et al.: A five-drug remission induction regimen with Intensive consolidation for Adults with Acute Lymphoblastic Leukaemia: Cancer and Leukaemia Group B Study 8811. *Blood* 1995; 85(8): 2025-2037.
49. Lennard L, Keen D, Lilleyman JS.: Oral 6-mercaptopurine in childhood leukaemia: Parent drug pharmacokinetics and active metabolite concentrations. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40(3): 287-292.
50. Lin RL, Stein RJ, Schaffer MI.: A Purinethol (6-mercaptopurine) Fatality in a case of prescription negligence: A gas chromatographic determination of 6-mercaptopurine. *Journal of Forensic Sciences JFSCA*, 1982; 27(2): 454-460.
51. Lluesma-Goñalons M, Pavlovsky S, Santarelli MT, Eppinger-Helft M, Bavea D, Corrado C et al.: Improved Results of an intensified therapy in adult acute lymphocytic leukaemia. *Ann Oncol* 1991; 2: 33-39.
52. Loo TL, Luce JK, Sullivan MP, Frei E: Clinical pharmacologic observations on 6-mercaptopurine and 6-methylthiopurine ribonucleoside. *Clin Pharmacol Ther* 9:180-194, 1968.
53. Mack DR, et al. Methotrexate in patients with Crohn's disease after 6-mercaptopurine. *Journal of Pediatrics* 1998; 132(5):830-5.
54. Maldonado N, Torres VM, Mendez-Cashion D, Perez-Santiago E, de Costas MC.: Pyoderma gangrenosum treated with 6-mercaptopurine and followed by acute leukaemia. *J Paediatr* 1968; 72:409-414.
55. Marion JF. Toxicity of 6-mercaptopurine/azathioprine in patients with inflammatory bowel diseases 1998; 42(2):116-7.
56. Markowitz JF. Therapeutic efficacy and safety of 6-mercaptopurine and azathioprine in patients with Crohn's disease. *Reviews in Gastroenterological Disorders* 2003; 1:S23-9.

57. Martinez F, et al. Adverse effects of azathioprine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas* 2001; 93(12):769-78.
58. McLeod HL, Siva C. The thiopurine S-methyltransferase gene locus – implications for clinical pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 2002; 3:89-98.
59. Medical Research Council.: Improvement in treatment for Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia. The Medical Research Council UKALL Trials 1972-1984. *Lancet* 1986; i: 408-411.
60. Moore GE, Bross IDJ, Ausman R, Nadler S, Jones R Jr, Slack N, Rimm AA: Effects of 6-mercaptopurine (NSC-755) in 290 patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Rep (Part I)* 52(6): 655-660 (October) 1968.
61. Morbidity and Mortality weekly Report. General recommendations on immunization. *MMWR* 1989; 38:205-214,219-227.
62. Morbidity and Mortality weekly Report. General recommendations on immunization. *MMWR* 1993; 42(RR-4):1-19.
63. Mosesso, P. & Palitti, F.: The genetic toxicology of 6-mercaptopurine. *Mutation Research* 1993; 296: 279-294.
64. Nasjleti, C.E. & Spencer, H.H., 1966. Chromosome damage and polyploidization induced in human peripheral lymphocytes in vivo and in vitro with nitrogen mustard, 6-mercaptopurine and A649. *Cancer Research*, 26, 2437-2443.
65. Nathwani AC, Goldman JM.: Management of chronic myeloid leukaemia in lymphoid blast transformation. *Haematologica* 1993; 78: 162-166.
66. Nelson JA, Carpenter JW, Rose LM, Adamson DJ: Mechanisms of action of 6-thioguanine, 6-mercaptopurine, and 8-azaguanine. *Cancer Res* 35:2872-2878, 1975.
67. Offman J *et al.* Defective DNA mismatch repair in acute myeloid leukaemia/myelodysplastic syndrome after organ transplantation. *Blood* 2004;104(3):822-828.
68. Oxford Textbook of Medicine, Third edition (Ed. Weatherall DJ et al). Chapters 14.10 and 14.11.
69. Paterson ARP, Tidd DM: 6-Thiopurines. In: Sartorelli AC, Johns DG, eds. *Antineoplastic and Immunosuppressive Agents, Part II*. Berlin, Springer-Verlag, 1975, pp. 384-403.
70. Pedersen, B.: Chromosome aberrations in blood, bone marrow and skin from a patient with acute leukaemia treated with 6-mercaptopurine. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica* 1964; 61:261-267.

71. Persley KM, et al. Neutropenia is not required for clinical remission during azathioprine therapy in inflammatory bowel disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2001; 13(9):1053-5.
72. Pirofski LA, Casadevall A. Use of licensed vaccines for active immunization of the immunocompromised host. *Clin Microbiol Rev.* 1998; 11(1):1-26.
73. Present DH et al. 6-Mercaptopurine in the Management of Inflammatory Bowel Disease: short and long-term toxicity. *Ann Intern Med* 1989; 111:641-649.
74. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS: Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. *New Eng J Med* 302(18):981-987, 1980.
75. Reimers, T.J. & Sluss, P.M.: Impaired reproduction in female offspring of 6-mercaptopurine treated mice. *Federation Proceedings* 1978; 37:2766.
76. Rosenbaum EH, Cohen RA & Glatstein HR. Vaccination of a patient receiving immunosuppressive therapy for lymphosarcoma. *JAMA* 1966; 198:737-740.
77. Rosenkrantz JG, Githens JH, Cox SM, Kellum DL: Azathioprine (IMURAN) and pregnancy. *Am J Obstet Gynec* 97:387-394, 1967.
78. Rutgeerts PJ. Conventional treatment of Crohn's disease: objectives and outcomes. *Inflammatory Bowel Diseases* 2001 (May):1:S2-8.
79. Sandborn W, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000(2):CD000545.
80. Sandborn WJ. Azathioprine:state of the art in inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1998; 225:92-9.
81. Scannell JP, Hitchings GH: Thioguanine in deoxyribonucleic acid from tumors of 6-mercaptopurine-treated mice. *Proc Soc Exp Biol Med* 122:627-629, 1966.
82. Schuler D, Dobos M, Fekete G, Miltenyi M, Kalmar L.: Chromosome mutations and chromosome stability in children treated with different regimes of immunosuppressive drugs. *Human Hereditary* 1979; 29: 100-105.
83. Schwab M, et al. Azathioprine therapy and adverse drug reactions in patients with inflammatory bowel disease: impact of thiopurine S-methyltransferase polymorphism. *Pharmacogenetics* 2002;12(6):429-36.
84. Sheibani K, Bukowski RM, Tubbs RR, Savage RA, Sebek BA and Hoffman GC.: Acute nonlymphocytic leukaemia in patients receiving chemotherapy for non-malignant diseases. *Human Pathology* 1980; 11: 173-179.

85. Sieber, S.M. & Adamson, R.H.: Toxicity of antineoplastic agents in man: chromosomal aberrations antifertility effects, congenital malformations, and carcinogenic potential. *Advances in Cancer Research* 1975; 22, 57-155.
86. Smith SM, LeBeau MM, Huo D, Karrison T *et al.* Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukaemia : the University of Chicago series. *Blood* 2003; 102:43-52.
87. Stein RB, et al. Comparative tolerability of treatments for inflammatory bowel disease. *Drug Safety* 2000; 23(5):429-48.
88. Tanis AA. Azathioprine in inflammatory bowel disease, a safe alternative? *Mediators of Inflammation* 1998; 7(3):141-4.
89. Thomsen JB *et al.* Possible carcinogenic effect of 6-mercaptopurine on bone marrow stem cells. *Cancer* 1999; 86(6):1080-86.
90. Wallace TM, et al. Frequency of use and standards of care for the use of azathioprine and 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease: a systemic review of the literature and a survey of Canadian gastroenterologists. *Canadian Journal of Gastroenterology* 2001; 15(1):21-8.
91. Wallace WHB, Shalet SM, Tetlow LJ, Morris-Jones PH.: Ovarian Function following the treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21: 333-339.
92. Wanders, J. et al., 1981. Chronic myeloid leukaemia in myasthenia gravis after long-term treatment with 6-mercaptopurine. *Acta Medica Scandinavica*, 210/3, 235-238.
93. Warman JJ, et al. Cumulative experience with short- and long-term toxicity to 6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2003; 37(3):220-5.
94. Weinshilboum R. Thiopurine pharmacogenetics: clinical and molecular studies of thiopurine methyltransferase. *Drug Metab Dispos* 2001; 29:601-05.
95. Zimm S, Collins JM, Riccardi R, O'Neill D, Narang PK, Chabner B et al.: Variable bioavailability of oral mercaptopurine: Is Maintenance chemotherapy in acute lymphoblastic leukaemia being optimally delivered? *N Engl J Med* 1983; 308:1005-1009.
96. Zimm S, Reaman G, Murphy RF, Poplack DG.: Biochemical Parameters of Mercaptopurine Activity in Patients with Acute Lymphoblastic Anaemia. *Cancer Research* 1986; 46: 1495-1498.
97. Monographie de produit : Purinéthol<sup>®</sup> (comprimés de mercaptopurine). Novopharm Ltée, Toronto. Numéro de contrôle de la soumission 174318; date de révision : le 16 juillet 2014.

### III<sup>e</sup> PARTIE : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### Pr **COMPRIMÉS DE MERCAPTOPURINE USP** mercaptopurine

Le présent dépliant constitue la troisième partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente des **COMPRIMÉS DE MERCAPTOPURINE USP** au Canada et s'adresse particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé du produit et ne fournit pas de renseignements complets concernant les **COMPRIMÉS DE MERCAPTOPURINE USP**. Pour toute question que vous pourriez avoir au sujet de ce médicament, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

**Formes posologiques :**  
Comprimés de 50 mg

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser les COMPRIMÉS DE MERCAPTOPURINE USP si :**

- vous avez déjà présenté une réaction allergique ou indésirable quelconque à la mercaptopurine ou à tout autre ingrédient contenu dans les **COMPRIMÉS DE MERCAPTOPURINE USP** (liste ci-dessous).
- vous avez l'intention d'avoir un enfant (cette question s'applique aux hommes et aux femmes).
- vous prenez d'autres médicaments (voir Interactions avec ce médicament).
- vous souffrez d'une maladie du foie ou des reins.
- vous souffrez d'un déficit en thiopurine-méthyltransférase (TPMT), maladie héréditaire rare caractérisée par une production insuffisante de cette enzyme naturelle. En cas d'incertitude, demandez à votre médecin.
- vous prévoyez l'immunisation avec un vaccin vivant.

Dans la mesure du possible, on devrait éviter l'utilisation des **COMPRIMÉS DE MERCAPTOPURINE USP** pendant la grossesse, en particulier durant le premier trimestre. Si vous êtes enceinte ou prévoyez une grossesse, parlez d'abord à votre médecin pour déterminer si les avantages associés aux **COMPRIMÉS DE MERCAPTOPURINE USP** emportent sur le risque de problèmes pour votre grossesse, avant d'entamer un traitement par les **COMPRIMÉS DE MERCAPTOPURINE USP**.

Les mères traitées par les **COMPRIMÉS DE MERCAPTOPURINE USP** ne doivent pas allaiter. Pour en savoir plus long sur les autres méthodes d'allaitement possibles, consultez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.

Comme pour tout agent cytotoxique, des mesures contraceptives doivent être prises si l'un des deux partenaires suit un traitement par les **COMPRIMÉS DE MERCAPTOPURINE USP**. Les **COMPRIMÉS DE MERCAPTOPURINE USP** peuvent augmenter le risque du cancer, notamment certains types de leucémie ou de lymphome.

#### INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Informez votre médecin de tous les autres médicaments que vous prenez, y compris ceux qui peuvent interagir avec les **COMPRIMÉS DE MERCAPTOPURINE USP**, comme l'allopurinol, l'azothioprine, la méasalazine, l'olsalazine, la sulphasalazine et la warfarine.

Si vous prenez d'autres médicaments comme de l'allopurinol, il se peut que votre médecin soit obligé de diminuer votre dose de **COMPRIMÉS DE MERCAPTOPURINE USP**.

#### À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

##### Pourquoi utiliser ce médicament ?

Les **COMPRIMÉS DE MERCAPTOPURINE USP** sont indiqués pour le traitement d'entretien de la leucémie lymphatique aiguë (leucémies lymphocytaire ou lymphoblastique) en association avec d'autres médicaments. La réaction à ce médicament dépend du type particulier de leucémie lymphatique aiguë et de l'âge du patient (enfants ou adultes).

Les **COMPRIMÉS DE MERCAPTOPURINE USP** font partie de la classe de médicaments appelés « antileucémiques » et utilisés pour le traitement de la leucémie, un cancer qui touche certaines cellules du sang. Les **COMPRIMÉS DE MERCAPTOPURINE USP** sont utilisés pour le traitement de types particuliers de cellules sanguines.

##### Comment ce médicament agit-il ?

Les **COMPRIMÉS DE MERCAPTOPURINE USP** sont convertis en une substance active qui s'introduit à l'intérieur des cellules cancéreuses et en perturbe la croissance. Toutefois, comme la mercaptopurine peut également perturber la croissance des cellules saines, des effets indésirables peuvent se produire.

##### Quand ne faut-il pas utiliser ce médicament ?

Si vous avez déjà présenté une réaction allergique ou indésirable à la mercaptopurine ou à tout autre ingrédient contenu dans les **COMPRIMÉS DE MERCAPTOPURINE USP** (liste ci-dessous).

Vous ne devriez pas vous faire immuniser par un vaccin vivant si vous prenez les **COMPRIMÉS DE MERCAPTOPURINE USP**.

##### Ingrédient médicinaux :

La mercaptopurine est également connue sous le nom de 6-mercaptopurine ou de 6-MP.

##### Ingrédients non médicinaux importants :

Amidon de maïs, hypromellose, lactose monohydraté, lactose, glycolate sodique d'amidon, stéarate de magnésium, amidon de pomme de terre et acide stéarique.

## UTILISATION DE CE MÉDICAMENT

### Dose habituelle :

- Il est important de prendre votre médicament aux heures prévues et de la manière prescrite par votre médecin. L'étiquette du produit vous indique le nombre de comprimés que vous devez prendre et combien de fois par jour que vous devez les prendre. Si l'étiquette ne fournit pas ces renseignements ou, en cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.
- La posologie étant très variable, il se peut que votre médecin modifie occasionnellement la dose. Si vous n'êtes pas sûr de la posologie ou que la dose figurant sur l'étiquette a changé sans raison apparente, consultez votre médecin.
- La dose initiale habituelle pour les adultes et les enfants est déterminée par le médecin en fonction de votre poids – 2,5 mg par kg de masse corporelle par jour – ou de votre surface corporelle – 50 à 75 mg par mètre carré de surface corporelle par jour. Les personnes âgées doivent passer une épreuve de la fonction rénale et de la fonction hépatique; s'il le faut, la dose sera réduite.
- Votre médecin peut réduire la dose des COMPRIMÉS DE MERCAPTOPYRINE USP si vous souffrez d'une maladie rénale ou hépatique, ou encore si vous prenez des médicaments pouvant diminuer la production de globules blancs et de plaquettes, comme d'autres agents cytotoxiques.
- Avalez vos comprimés avec un peu d'eau.

Au cours du traitement par les COMPRIMÉS DE MERCAPTOPYRINE USP, votre médecin exigera des analyses de sang périodiques. Ces analyses ont pour but d'évaluer le nombre de globules présents dans votre sang et de déterminer s'il est nécessaire de modifier la dose.

Les COMPRIMÉS DE MERCAPTOPYRINE USP font partie d'une classe de médicaments appelés « cytotoxiques »; ces agents peuvent irriter les yeux et la peau. De plus, pour prévenir l'irritation, il est important de vous laver les mains immédiatement après avoir manipulé les comprimés ou les avoir divisés en deux; prenez également soin d'éviter tout contact avec les yeux et de ne pas inhaler les débris des comprimés.

### Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, les services d'urgence de votre hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose, continuez de prendre votre médicament comme d'habitude à l'heure prévue et informez-en votre médecin. Ne doublez pas la dose suivante.

## EFFETS SECONDAIRES GRAVES : LEUR FRÉQUENCE ET LA MARCHÉ À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament ou appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Commun	Troubles sanguins ou hépatiques : nausée, vomissements, perte d'appétit, diarrhée grave ou prolongée, douleurs abdominales, ulcères buccaux, jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux)		✓	✓
	Réaction d'hypersensibilité comme de l'œdème, des éruptions cutanées ou de la fièvre.		✓	✓
	Contusions (bleus) ou saignements inattendus (présence de sang dans l'urine ou les selles, les gencives)		✓	✓

Les COMPRIMÉS DE MERCAPTOPYRINE USP peuvent causer des effets indésirables chez certaines personnes, notamment une diminution de la production de cellules sanguines par la moelle osseuse.

Au cours du traitement, votre médecin vous administrera des analyses de sang pour évaluer la fonction de votre foie. D'autres analyses de sang et d'urine pourraient s'avérer nécessaires pour surveiller votre taux d'acide urique, un composé naturel présent dans l'organisme, qui pourrait connaître des concentrations élevées pendant votre traitement par les COMPRIMÉS DE MERCAPTOPYRINE TABLETS USP. Comme il en est de tous les agents cytotoxiques, il y a un risque accru de lésion aux gènes de certaines cellules. Certains types de leucémie et de lymphome T hépatosplénique (HSTCL) ont été signalés chez des patients traités par la mercaptopurine.

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise des COMPRIMÉS DE MERCAPTOPYRINE USP, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

## COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les COMPRIMÉS DE MERCAPTOPYRINE USP dans un endroit sec et sécuritaire, hors de la vue et de la portée des enfants.

- Les COMPRIMÉS DE MERCAPTOPYRINE USP devraient être conservés dans un endroit sec entre 15 et 30 °C.
- Ne prenez pas les comprimés après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.
- Si votre médecin interrompt votre traitement, retournez le reste de vos comprimés à la pharmacie pour en assurer l'élimination en toute sécurité. Ne les conservez que si votre médecin vous dit de le faire.

Ce médicament n'est destiné qu'à vous. Seul un médecin peut le prescrire. Ne le donnez jamais à une autre personne car cela pourrait lui être nuisible, même si cette personne présente les mêmes symptômes que vous.

### **DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation d'un produit de santé auprès de Santé Canada  
Vigilance en procédant d'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, sans frais, au 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
  - par télécopieur, sans frais, au 1-866-678-6789, ou
  - par la poste, au Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701E  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

*REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant d'en aviser le Programme Canada Vigilance. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

### **POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut consulter le présent document, y compris la monographie du produit, préparé à l'intention des professionnels de la santé, en cliquant sur <http://www.sterimaxinc.com> ou en communiquant avec SteriMax Inc, le promoteur du produit, au 1-800-881-3550.

Ce dépliant a été préparé par SteriMax Inc.

Dernière révision : Le 8 février 2016