

Azathioprine et grossesse : Surveiller les métabolites maternels pour limiter la toxicité foetale

Les données cliniques disponibles à ce jour étant rassurantes, il est licite de poursuivre un traitement maternel par azathioprine (Imurel®) pendant la grossesse si la pathologie maternelle le justifie. Cependant, comme pour de nombreux autres médicaments, l'impact de la grossesse sur le métabolisme des thiopurines, dont l'azathioprine est peu connu. Or, on sait que la myélotoxicité de l'azathioprine dépend de la quantité formée de l'un de ses métabolites, la 6-thioguanine (6-TGN) et que son hépatotoxicité est quand à elle liée à la quantité de 6-méthylmercaptopurine (6-MMP) formée.

Cette petite étude prospective a évalué l'influence de la grossesse sur le métabolisme des thiopurines et a comparé les concentrations maternelles et fœtales des métabolites à la naissance. Ont été incluses des patientes traitées pour une maladie inflammatoire chronique du tube digestif depuis au moins 8 semaines par azathioprine (ou mercaptopurine) entre 2006 et 2011. Les concentrations en 6-TGN et 6-MMP ont été déterminées avant la grossesse, dès la confirmation de celle-ci, à la fin du 1er et 2ème trimestres, au cordon à l'accouchement et 3 mois après la naissance (méthode de Lennard and Singleton et Dervieux).

Sur les 30 patientes ayant mené leur grossesse à terme, 28 étaient traitées par azathioprine (moyenne 1,93 mg/kg) et 2 par mercaptopurine (1,32 mg/kg et 0,94 mg/kg), les posologies n'ayant pas été modifiées pendant la grossesse. A partir du 2ème trimestre, une diminution significative (115 vs 82 pmol/8x10⁸ GR) de la concentration maternelle en 6-TGN a été observée, les concentrations retournant aux valeurs pré-conceptionnelles 3 mois après l'accouchement. En revanche, la concentration en 6-MMP augmentait légèrement pendant la grossesse (mais différence non significative) avec, là aussi, un retour aux valeurs pré-conceptionnelles en post partum.

Chez les 25 nouveau-nés ayant bénéficié d'un prélèvement à l'accouchement, la concentration moyenne en 6-TGN au cordon représentait environ 50% de la concentration maternelle (42 vs 92 pmol/8x10⁸ GR, p= 0,01) et était corrélée à cette dernière. En revanche, la 6-MMP n'était détectable que chez 1 seul des 25 nouveau-nés.

Dix des 16 (63 %) nouveau-nés ayant bénéficié d'un hémogramme à la naissance, avaient une anémie (moyenne Hb 9,25 mmol/l), dont 2 associée à une thrombopénie. Ces nouveau-nés avaient une concentration moyenne en 6-TGN plus élevée que ceux sans anémie (100 versus 35 pmol/8x10⁸ GR).

Cette étude permet de conclure que la grossesse induit probablement une modification de l'activité enzymatique maternelle (en particulier de la TPMT ?) se traduisant par un métabolisme préférentiel vers la 6-MMP, expliquant la diminution du taux de 6-TGN maternel pendant la grossesse. Elle montre également que le placenta contribue à diminuer l'exposition fœtale aux métabolites de l'azathioprine, en particulier aux 6-TGN. Enfin, elle confirme que les atteintes hématologiques (anémie, thrombopénie et plus rarement leucopénie) sont présentes chez plus de la moitié des nouveau-nés exposés jusqu'à l'accouchement, et que ces atteintes dose-dépendantes, s'expliquent probablement par une concentration maternelle en 6-TGN élevée au 3ème trimestre. Ainsi, outre la surveillance de la NFS maternelle au 3ème trimestre (la leucopénie maternelle étant prédictive d'anomalies hématologiques chez le nouveau-né), et celle du nouveau-né à la naissance, une surveillance de la concentration de 6-TGN maternelle au 3ème trimestre pourrait également être proposée, une valeur élevée étant prédictive d'une toxicité hématologique fœtale.

Gut 2014 Mar;63(3):451-7.