



# Traitements immunosuppresseurs pendant la grossesse et vaccination du nourrisson

Marie-Aliette Dommergues  
Versailles

Hervé Haas  
Nice

# Liens d'intérêts

## Dr Marie-Aliette Dommergues

► Je déclare les liens d'intérêt potentiels suivants :  
(disponibles sur <https://www.transparence.sante.gouv.fr/>)

Intérêts financiers dans une entreprise	Dirigeant Employé Organe décisionnel dans une entreprise	Etudes cliniques Investigateur Coordonnateur	Conférences	Participations à des <u>Boards</u>	Invitations congrès	Proche parent salarié
NON	NON	MSD	GSK SANOFI PASTEUR MSD PFIZER	GSK SANOFI PASTEUR MSD PFIZER	GSK MSD PFIZER	NON

## Dr Hervé Haas

Intérêt financier dans une entreprise	Dirigeant employé, Organe décisionnelle dans une entreprise	Etude clinique investigateur coordonateur	Conférences	Participation à des boards	Invitation congrès	Proche parents salarié
NON	NON					NON

# De plus en plus d'enfants concernés

## Biothérapies

Anti-TNF  
Anti-IL1  
Anti-IL6  
Anti-CD20

## Corticoïdes

Tacrolimus  
Ciclosporine

M.Rhumatismales  
inflammatoires

MICI

Greffe  
d'organe

Traitements  
maintenus  
pendant la grossesse?

Azathioprine

Inflammasomopathies

Colchicine

Hydroxychloroquine

# Antenatal Exposure to Biological Treatments and Infant Infection Risk: A National Cohort Study

Yoav Kalron<sup>1</sup>, Guy Hazan<sup>1,2</sup>, David Greenberg<sup>1,3</sup>,  
Ilan Youngster<sup>4,5</sup>, Dana Danino<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Health Sciences, Ben Gurion University, Beer Sheva, Israel

<sup>2</sup>Pediatric Pulmonary Unit, Saban Children Hospital, Soroka University Medical Center, Beer Sheva, Israel

<sup>3</sup>Pediatric Infectious Diseases Unit, Saban Children Hospital, Soroka University Medical Center, Beer Sheva, Israel

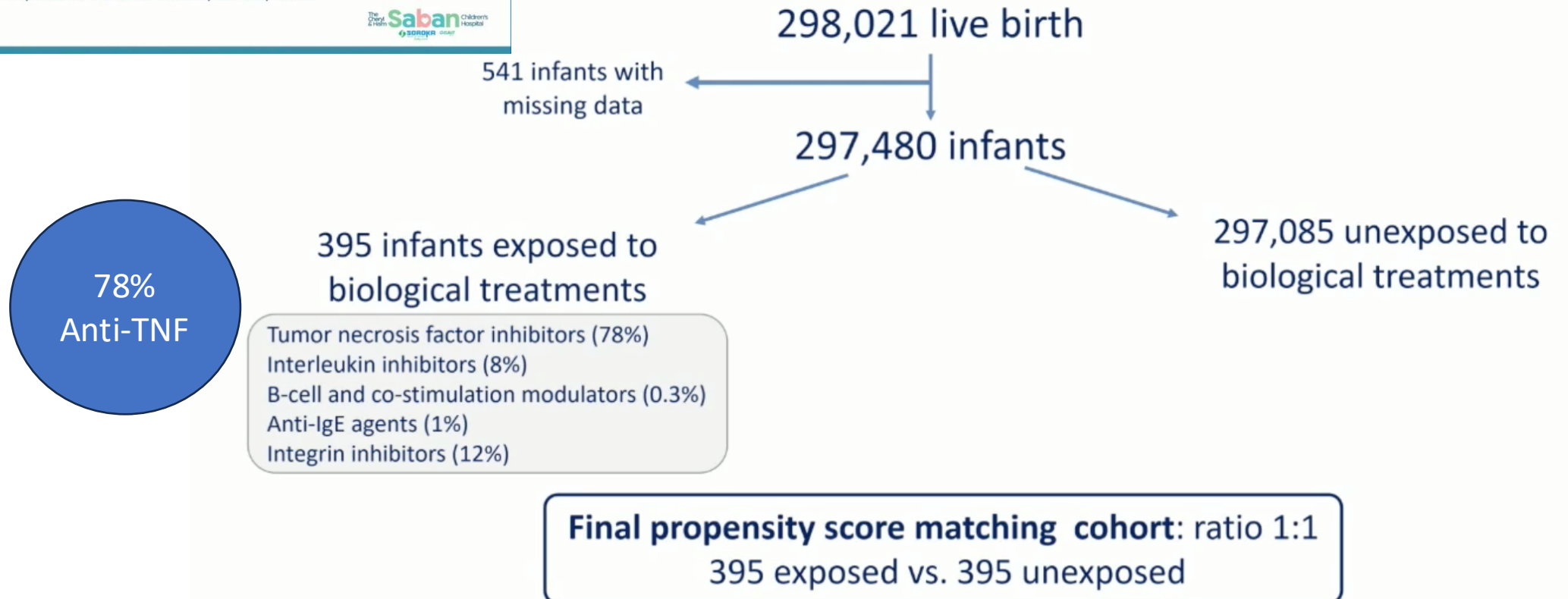
<sup>4</sup>Faculty of Medical & Health Sciences, Tel Aviv University, Ramat Aviv, Israel

<sup>5</sup>Pediatric Infectious Disease Unit, Shamir Medical Center, Zerifin, Israel

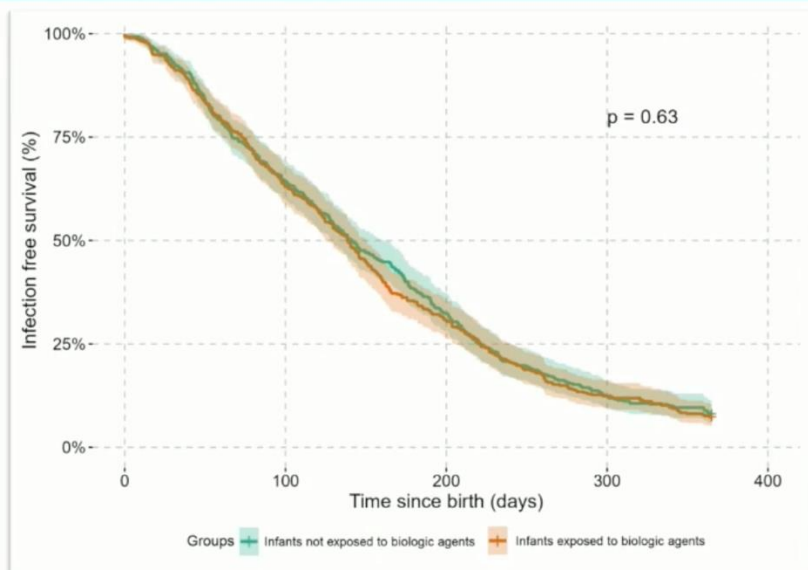


## AUGMENTATION DU RISQUE INFECTIEUX ???

### Study Population



# Infection free survival in infant during the first year of life



Cox regression HR: 1.04 (95% CI: 0.90–1.20), p= 0.6

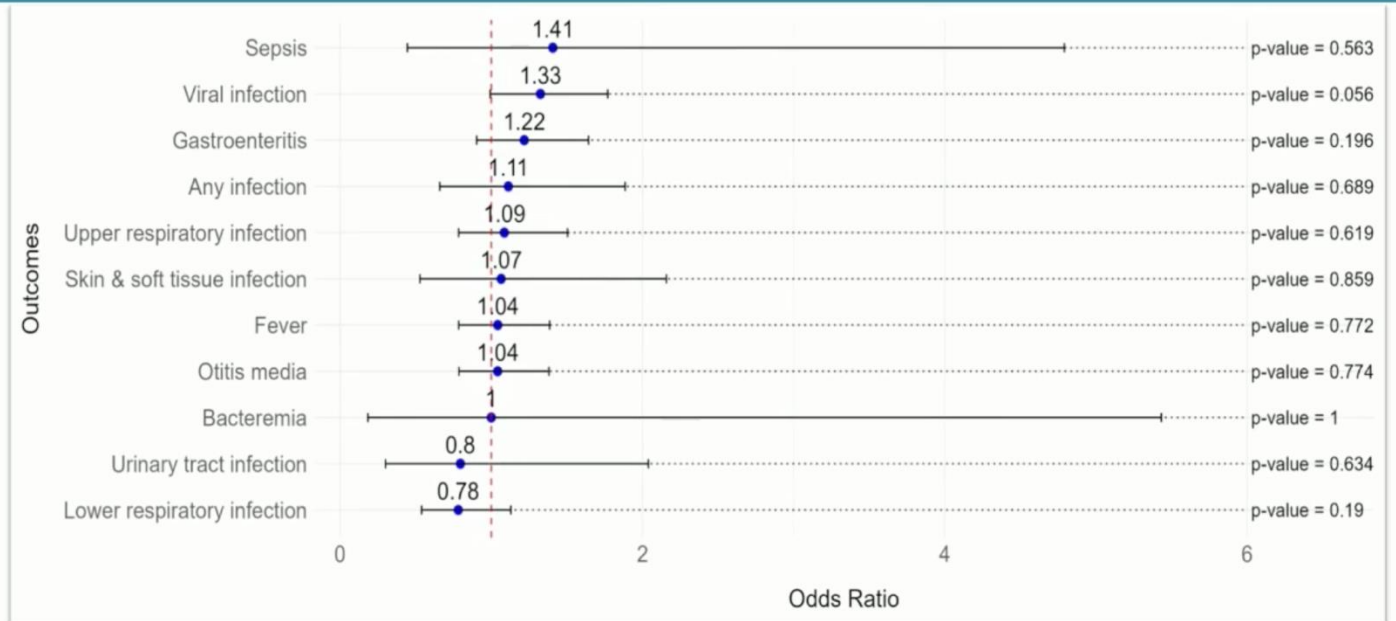
# Antenatal Exposure to Biological Treatments and Infant Infection Risk: A National Cohort Study

Yoav Kalron<sup>1</sup>, Guy Hazan<sup>1,2</sup>, David Greenberg<sup>1,3</sup>,  
Ilan Youngster<sup>4,5</sup>, Dana Danino<sup>1,3</sup>

- <sup>1</sup>Faculty of Health Sciences, Ben Gurion University, Beer Sheva, Israel
- <sup>2</sup>Pediatric Pulmonary Unit, Saban Children Hospital, Soroka University Medical Center, Beer Sheva, Israel
- <sup>3</sup>Pediatric Infectious Diseases Unit, Saban Children Hospital, Soroka University Medical Center, Beer Sheva, Israel
- <sup>4</sup>Faculty of Medical & Health Sciences, Tel Aviv University, Ramat Aviv, Israel
- <sup>5</sup>Pediatric Infectious Disease Unit, Shamir Medical Center, Zerinin, Israel



# Infection type



# Vaccins inactivés

## The Effect of Maternal Peripartum Anti-TNF $\alpha$ Use on Infant Immune Response

Sarah Sheibani<sup>1,2</sup>, Russell Cohen<sup>3</sup>, Sunanda Kane<sup>4</sup>, Marla Dubinsky<sup>5</sup>, Joseph A Church<sup>6</sup>, Uma Mahadevan<sup>7</sup>

*Sheibani S, Dig Dis Sci 2016*

## Use of Biologic Therapy by Pregnant Women with Inflammatory Bowel Disease Does Not Affect Infant Response to Vaccines

Dawn B. Beaulieu<sup>1,\*</sup>, Ashwin N. Ananthakrishnan<sup>2,\*</sup>, Christopher Martin<sup>3</sup>, Russell D. Cohen<sup>4</sup>, Sunanda V. Kane<sup>5</sup>, and Uma Mahadevan<sup>6</sup>

*Beaulieu DB. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16:99-105*

## Hepatitis B Vaccination Effective in Children Exposed to Anti-Tumour Necrosis Factor Alpha *in Utero*

Alison de Lima,<sup>a</sup> Shannon L. Kanis,<sup>a</sup> Johanna. C. Escher,<sup>b</sup> C. Janneke van der Woude<sup>a</sup>

*De Lima A. Journal of Crohn's and colitis 2018;948-953*



# Reco Australie

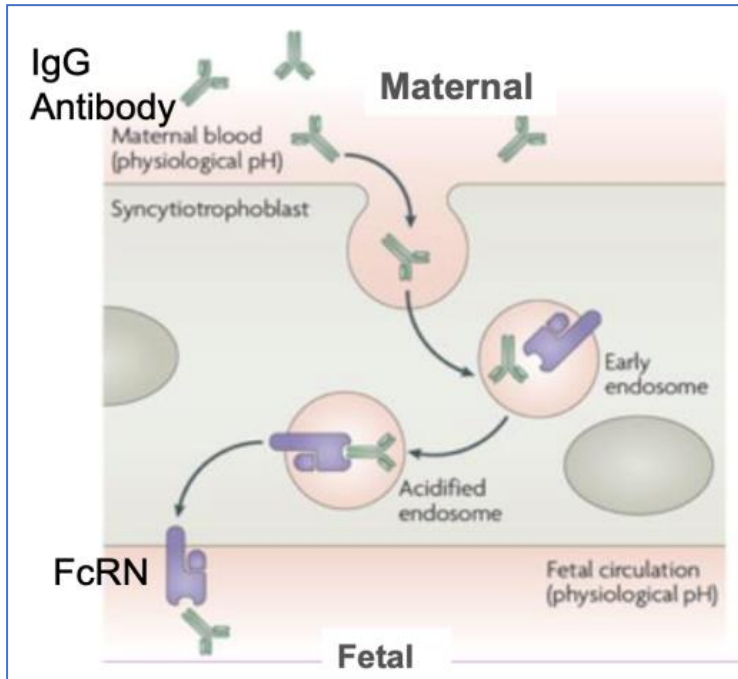


## Vaccination recommendations for infants exposed to maternal immunosuppression

- Schéma normal pour les vaccins inactivés  
SAUF
- Dose additionnelle de vaccin pneumo (PCV) à M6  
si exposition in utero > 1 médicament immunosuppresseur  
(ex: anti-TNF + Azathioprine)

Registre PIANO (Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease and Neonatal Outcome):  
Augmentation des infections respiratoires chez NRS exposés à une bithérapie  
(anti-TNF + azathioprine ou 6-mercaptopurine)

# Transmission des anticorps maternels in utero



**Transfert actif des IgG** via récepteur fragment Fc des Ig (FcRn) des cellules du syncytiotrophoblaste

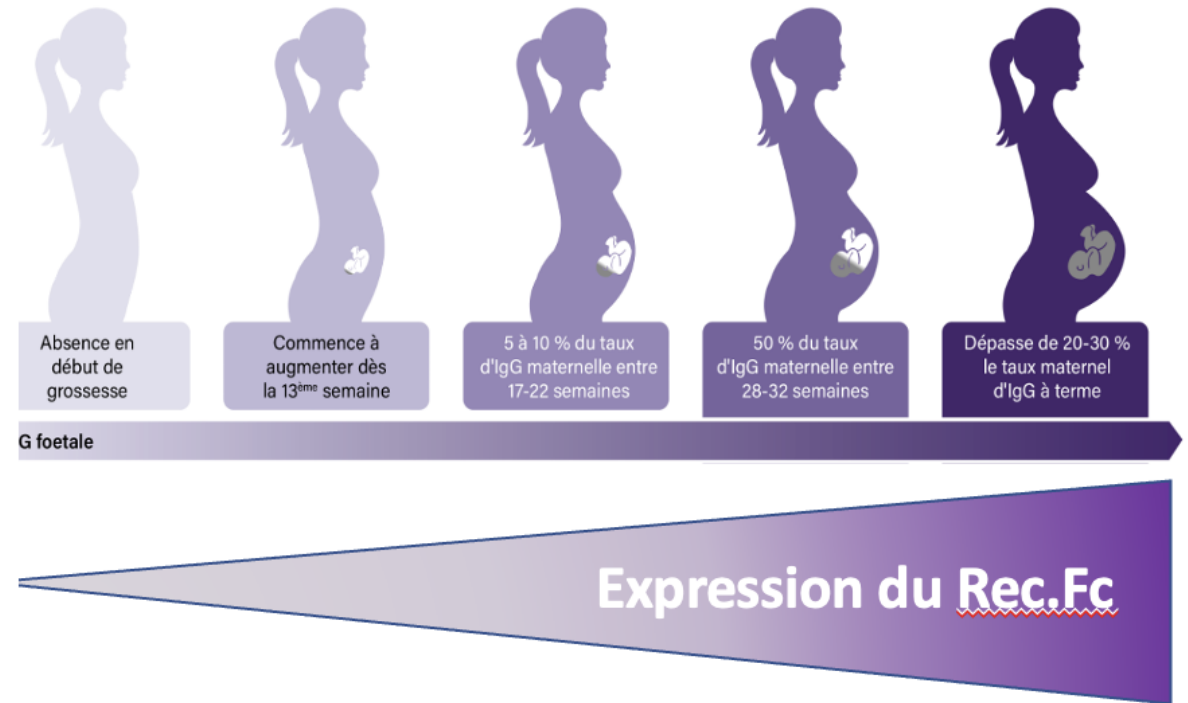
- Nécessite placenta sain
- Transfert IgG sélectif
  - IgG1 > IgG4 > IgG3 > IgG2

À partir de 13 SA

**Augmente avec l'AG**

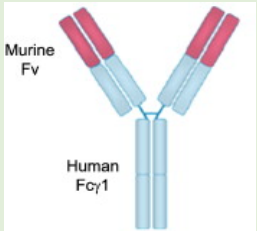
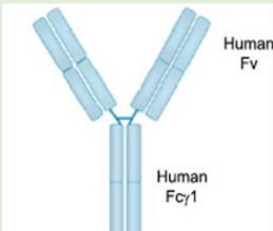
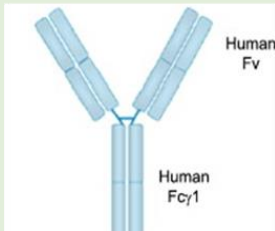
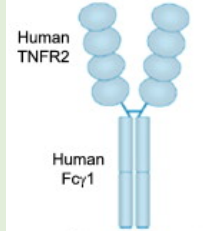
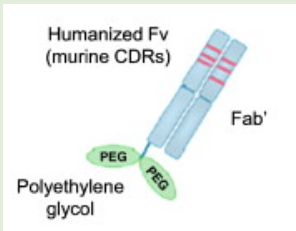
Niveaux IgG à 33SA: % maternel = % foetal

à 40 SA: % maternel < % foetal





# Transfert transplacentaire de différents anti-TNF $\alpha$

	Infliximab	Adalimumab	Golimumab	Etanercept	Certolizumab
<b>Structure</b>					
<b>Type</b>	IgG1 chimérique	IgG1k	IgG1	TNF-Receptor p75/ IgG1	Fragment Fab'
<b>T ½ vie</b>	10 jours	14 jours	14 jours	3 jours	14 jours
<b>Passage placentaire</b>	<b>[cc néonatales] ≥ [cc maternelles]</b>	<b>[cc néonatales] ≥ [cc maternelles]</b>	<b>[cc néonatales] ≥ [cc maternelles]</b>	[cc au cordon] < 8% [cc maternelles]	[cc néonatales] non détectables ou < 3% [cc maternelles]

Passage placentaire faible

Enfants considérés comme immunodéprimés pendant les 6 mois suivant la dernière injection maternelle, vie foetale comprise

Si traitement poursuivi au 3ème trimestre

Différer l'administration des vaccins vivants au-delà des 15 1<sup>ers</sup> jours de vie (se basant sur la ½ vie)

Différer l'administration des vaccins vivants au-delà de 2 mois ½ après la dernière injection maternelle



# Et les anti-IL1 ?

## ANAKINRA

- Antagoniste du récepteur de l'IL-1, voie SC
- Pas de donnée sur le passage placentaire de l'Anakinra chez l'homme, très faible ( $\approx 1\%$ ) chez le singe (PM très élevé)
- Demi-vie d'élimination courte (4-6h), soit une élimination complète en 24-30h
- Peu de données publiées chez femmes enceintes exposées à l'Anakinra à T2 et/ou T3: aucun effet fœtal et/ou néonatal particulier signalé à ce jour.
- Utilisation envisageable en cours de grossesse (suivi de 57 femmes enceintes /Anakinra, 19/ canakinumab): pas d'EIG

« Les intervenants prenant en charge le nouveau-né seront avertis de principe du traitement maternel »

## CANAKINUMAB

- Anticorps de type IgG1, anti-IL-1 $\beta$
- Passage placentaire: concentrations plasmatiques néonatales > concentrations maternelles  $\rightarrow$  privilégier l'Anakinra
- Demi-vie d'élimination longue (26 j en moy), soit une élimination complète en environ 4 mois
- Peu de données publiées chez femmes enceintes exposées au Canakimumab à T2 et/ou T3: aucun effet fœtal et/ou néonatal particulier signalé à ce jour.

Nourrisson à considérer comme immunodéprimé  
dans les 4 mois qui suivent la dernière injection maternelle  
+/- réaliser dosage plasmatique du canakinumab

## Anti-IL6: Tocilizumab

Utilisation envisageable en cours de grossesse (dernière injection au début de T3 si possible)

- Anticorps monoclonal de type IgG1, voie SC et IV
- Demi-vie d'élimination plasmatique longue = 8 à 14 jours
- Par analogie avec IgG1 natives: probable passage placentaire à partir de 14 SA
- Peu de données publiées chez femmes enceintes exposées au tocilizumab à T2 et/ou T3:  
aucun effet fœtal ou néonatal particulier signalé à ce jour.

Vaccins vivants  
(BCG, rotavirus...) :

**Enfants à considérer  
comme immunodéprimés  
pendant 10 semaines  
après la dernière  
injection maternelle  
(vie fœtale comprise)**

# Rituximab (RTX)

Si indispensable: utilisation envisageable en cours de grossesse  
(dernière inj. vers 25 SA si possible)

- Anticorps monoclonal de type IgG1, agissant sur les lympho pré-B et B matures
- Passage placentaire: concentrations néonatales > mère
- Demi-vie d'élimination : 3 sem
  - Elimination du compartiment plasmatique en 3,5 mois
  - mais **effet persistant du RTX sur les lymphocytes jusqu'à 6 - 12 mois après l'arrêt du traitement**
- Peu de données publiées au 2<sup>ème</sup> et/ou 3<sup>ème</sup> trimestres:
  - Chez le n-né: **lymphopénie B** le + souvent sans conséquence clinique, et/ou thrombopénie
  - Retour à la normale en 4 à 6 mois après la dernière injection maternelle

Prélever chez le n-né : NFS, numération des LB, dosage des immunoglobulines

Vaccins vivants (BCG, rotavirus...):  
**Prendre en compte l'immunosuppression de l'enfant pendant les 4 à 6 mois après la dernière injection maternelle et la numération des lymphocytes B**

# Belimumab

Si indispensable: utilisation envisageable en cours de grossesse

- Anticorps monoclonal de type IgG1 anti BLYS,
- Inhibe la survie des lymphocytes B et diminue leur différenciation en plasmocytes
- Passage placentaire: concentrations néonatales > mère
- Demi-vie d'élimination: 19 j, élimination en 13-14 sem
- Peu de données publiées au 2<sup>ème</sup> et/ou 3<sup>ème</sup> trimestre:
  - lymphopénie B réversible chez un n-né à terme, 14 sem après la dernière injection maternelle de Belimumab
  - augmentation infections néonatales*(pharmacovigilance VigiBase 2022)*

Prélever chez le n-né : NFS, numération des LB, dosage des immunoglobulines

Vaccins vivants (BCG, rotavirus...):  
**différer l'administration**  
**(au moins 14 semaines) en fonction**  
**de la date de la dernière**  
**injection maternelle et de la**  
**numération des lymphocytes B**

# Corticoïdes

- Les corticoïdes peuvent être utilisés chez la femme enceinte, quelles que soient la voie d'administration, la posologie, la durée du traitement et le terme de la grossesse
- Conversion significative des corticostéroïdes synthétiques à courte durée d'action en métabolites inactifs (activité 11 $\beta$ HSD2 au niveau du placenta)
- Concentrations de prednisolone fœtale 8 à 10 fois inférieures à celles de la mère après administration intraveineuse maternelle
- Pas de conséquence sur la réponse immune du n-né/NRS ?
- Majoration du risque infectieux? registre prospectif des grossesses sur MICI en Italie, n:1490, utilisation de corticostéroïdes au 2<sup>ème</sup> et/ou 3<sup>ème</sup> trimestre associée à des infections graves à 9 et 12 mois (4 % contre 2 % et 5 % contre 2 %, respectivement, p = 0,03 et p = 0,001)



# Hydroxychloroquine, Colchicine

## Immunomodulateurs

- Pour le bénéfice de la mère, du fœtus et du nouveau-né, dans certaines pathologies comme le lupus, l'hydroxychloroquine doit être poursuivie en cours de grossesse
- L'utilisation de la colchicine est possible quel que soit le terme de la grossesse
- Pas d'effet immunosuppresseur: calendrier vaccinal normal

# Azathioprine

- Atteinte réversible des lignées hématologiques du n-né, en particulier en cas de polymorphisme génétique favorisant
- Pas d'EI particulier signalé chez enfants ayant reçu des vaccins vivants ou inactivés, dont la mère a reçu de l'azathioprine jusqu'à l'accouchement
- Pas d'augmentation des infections ayant nécessité une hospitalisation ou la prise d'antibiotiques (1000 enfants dont 240 sous AZA; suivi jusqu'à l'âge de 5 ans)<sup>1</sup>
- Suivi prospectif de 30 enfants (340 contrôles) pendant 6 ans: pas d'augmentation des infections <sup>2</sup>
- Revue de la littérature <sup>2</sup> 2020 sur exposition in utero à l'AZA: risque accru d'infection materno-fœtale à CMV
- 87 enfants de mère lupique exposés in utero à AZA: augmentation (x2) des infections nécessitant une prise en charge hospitalière<sup>3</sup>

# Tacrolimus

- Voie orale, injectable et cutanée
- **Passage placentaire : concentrations sanguines néonatales = 50 à 70%** des concentrations maternelles
- **Demi-vie d'élimination longue** et variable: en moy 43 h chez les sujets sains
- **Effets néonataux parfois rapportés** lors de traitements par voie générale chez les enfants de mères greffées recevant du tacrolimus : troubles transitoires de la fonction rénale néonatale et/ou hyperkaliémies

# Ciclosporine

- Voie orale, injectable
  - Passage placentaire : **concentrations sanguines néonatales = 30%** des concentrations maternelles
  - Aucune répercussion rénale rapportée parmi plusieurs centaines d'enfants exposés in utero
- « Prévenir les intervenants prenant en charge le nouveau-né si la ciclosporine par voie générale est poursuivie jusqu'à l'accouchement »

Altération développement et maturation des cellules T, B et NK  
Effets encore présents à 1 an

# Décès après vaccination par BCG



NRS d'une mère traitée par Infliximab, vacciné par BCG à 3 mois : décès à 4 mois ½ d'une BCGite disséminée



4 autres cas de décès chez NRS exposés *in utero* à anti-TNF (Infliximab, Adalimumab)

➡ **CI des vaccins vivants pendant 6 à 12 mois** chez les NRS exposés *in utero* à une biothérapie ou si molécule détectable dans le sang du NRS

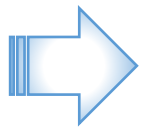
- France: « **Nourrissons exposés à l'infliximab pendant la grossesse**: les vaccins vivants (tels que le BCG) ne doivent pas être administrés aux nourrissons **pendant 12 mois** après la naissance. Possibilité d'envisager l'administration d'un vaccin vivant avant si les taux sériques d'infliximab chez le nourrisson sont indétectables »
- USA : AAP **12 mois**; American College of Rheumatology **6 mois**
- UK : **6 mois**
- Canada: **6 mois** (rotavirus seulement en l'absence de programme national)
- Australie: **6 mois – rotavirus schéma normal** (sauf si Rituximab).

# Délai avant BCG?

## Safety and Optimal Timing of BCG Vaccination in Infants Born to Mothers Receiving Anti-TNF Therapy for Inflammatory Bowel Disease

Sang Hyoung Park, Hyo Jong Kim, Chang Kyun Lee, Eun Mi Song, Sang-Bum Kang, Byung Ik Jang, Eun Soo Kim, Kyeong Ok Kim, Yoo Jin Lee, Eun Young Kim ... [Show more](#)

- Exposition anténatale à un anti-TNF
  - de 90 NRS à un âge gestationnel médian de 30 SA
- Vaccination BCG entre 0.25 et 11 mois (médiane 6 mois)
- 3 effets indésirables locaux dont 2 adénopathies axillaires:
  - spontanément résolutifs
  - Aucun EI si vacciné > 6 mois
- Taux d'EI similaire si anti-TNF avant T3 (n=35) ou à T3 (n=55): 2,9% vs 3,6%



**BCG après l'âge de 6 mois sécuritaire**

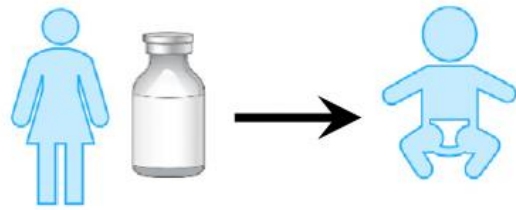
## Vaccin rotavirus bien toléré chez NRS exposés in utero à biothérapies

- 191 NRS
- Infliximab (35%), Adalimumab (26%), Ustekinumab (9%), Vedolizumab (19%)
- Ttt au 3<sup>ème</sup> trimestre (93%)
- Aucun ELG après vaccination rotavirus
- Cs médicale pour 2% (vomissements, diarrhée, éruption)

Rapport bénéfice / risque favorable de la vaccination rotavirus sous anti-TNF, anti-IL12/23



## Live Rotavirus Vaccination Appears Low-risk In Infants Born To Mothers With Inflammatory Bowel Disease on Biologics



n=52

Maternal IBD



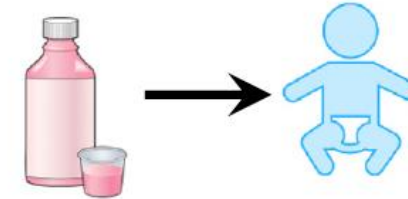
n=57

Infants exposed in utero to:

Infliximab (n=21)  
Adalimumab (n=19)  
Vedolizumab (n=10)  
Ustekinumab (n=7)



57 normal clinical and immunologic assessments at the Special Immunization Clinic (despite infant detectable mAb concentration)



Rotavirus vaccine

n=50

No adverse events at 7 days, 1 month and 9 months after vaccination

Clinical Gastroenterology and Hepatology

Dosage chez le NRS  
à 10.7 semaines (9.4-12.4)  
Taux détectable:  
19/19 Adalimumab  
19/21 Infliximab  
2/7 Ustekinumab  
0/10 Vedolizumab

NFS  
Dosage Ig  
Phénotypage lympho  
Cellules T régulatrices  
RTE  
Test prolifération lympho  
TRECs

Vaccination à âge médian de 13 semaines

## Safe administration of rotavirus vaccine in a cohort of infants exposed to immunosuppressive drugs during gestation

Maria Isabel S. Dinelli, Amélia M. N. dos Santos, Lily Y. Weckx, Maria Isabel de Moraes-Pinto ✉

### Vaccins rotavirus et autres immunosuppresseurs

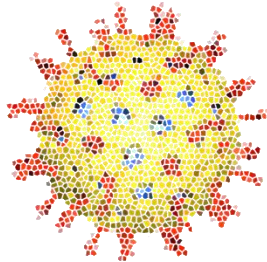
- 24 NRS nés de mères transplantées rénales / 31 NRS témoins non exposés
- NRS exposés à 3 immunosuppresseurs pendant la grossesse:  
**prednisone, azathioprine et tacrolimus ou ciclosporine**
- Aucune différence concernant les effets indésirables après vaccination antirotavirus à 2 et 4 mois



# Vaccins vivants ?

## Balance bénéfice/risque

De principe contre-indiqués, mais confronter  
le risque de la vaccination et celui de la maladie infectieuse



### ROTAVIRUS



Faible couverture vaccinale  
**Forte circulation virale**  
Infection rotavirus quasi-obligatoire  
chez le NRS



Exposition in utero  
Infliximab, Adalimumab  
Ustekinumab, Vedolizumab

**NRS vaccinés / rotavirus**  
**Pas d'augmentation des EI**

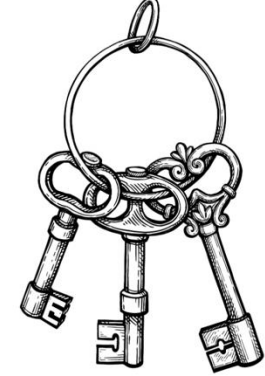


# Encore beaucoup de questions...

- L'exposition à des immunomodulateurs peut-elle influencer le développement immunitaire du fœtus?
- Evaluation des modifications immunitaires néonatales quasi-inexistantes
- Très peu de données cliniques chez le NRS (risque infectieux, réponse vaccinale) pour les autres traitements que les anti-TNF
- ET toujours de nouvelles thérapies...



# Messages clés en attendant d'en savoir plus...



- Schéma normal pour les vaccins inactivés
  - ✓ probablement suffisant
  - ✓ sauf si exposition in utero au Rituximab ou Belimumab ou association d'immunosuppresseurs
  - ✓ dans ce cas, envisager schéma renforcé et dosage des anticorps anti-T après la dose de rappel ?
- Vaccins vivants avant 12 mois ?
  - Rotavirus autorisé
  - BCG contre-indiqué avant 6 mois (12 mois pour Rituximab) si passage placentaire du ttt immunosuppresseur (quelle que soit sa ½ vie)
  - Si nécessité ROR avant 12 mois: NFS, phénotypage, dosage Ig
- Pour les nouvelles thérapies: **Approche individuelle**
  - Site lecrat.fr
  - Passage placentaire et ½ vie d'élimination
  - Effet attendu sur le système immunitaire selon le mécanisme d'action ?