



# 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 Boards	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 investigator 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

## Azathioprine

## Corticoïdes

MICI

...

Inflamasomopathies

## Hydroxychloroquine

## Traitements maintenus

pendant la grossesse?

## Tacrolimus Ciclosporine

Greffé  
d'organe

## Colchicine

# 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>

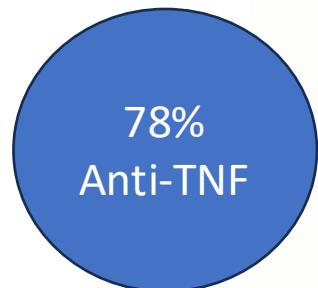
<sup>1</sup>Faculty of Health Sciences, Ben Gurion University, Beer Sheva, Israel

<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



395 infants exposed to biological treatments

Tumor necrosis factor inhibitors (78%)  
Interleukin inhibitors (8%)  
B-cell and co-stimulation modulators (0.3%)  
Anti-IgE agents (1%)  
Integrin inhibitors (12%)

# AUGMENTATION DU RISQUE INFECTIEUX ???

## Study Population



298,021 live birth

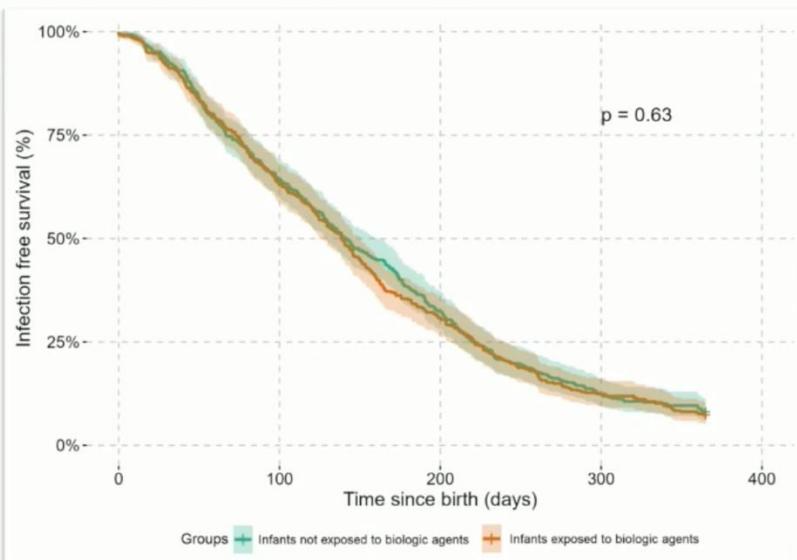
541 infants with missing data

297,480 infants

297,085 unexposed to biological treatments

Final propensity score matching cohort: ratio 1:1  
395 exposed vs. 395 unexposed

# 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

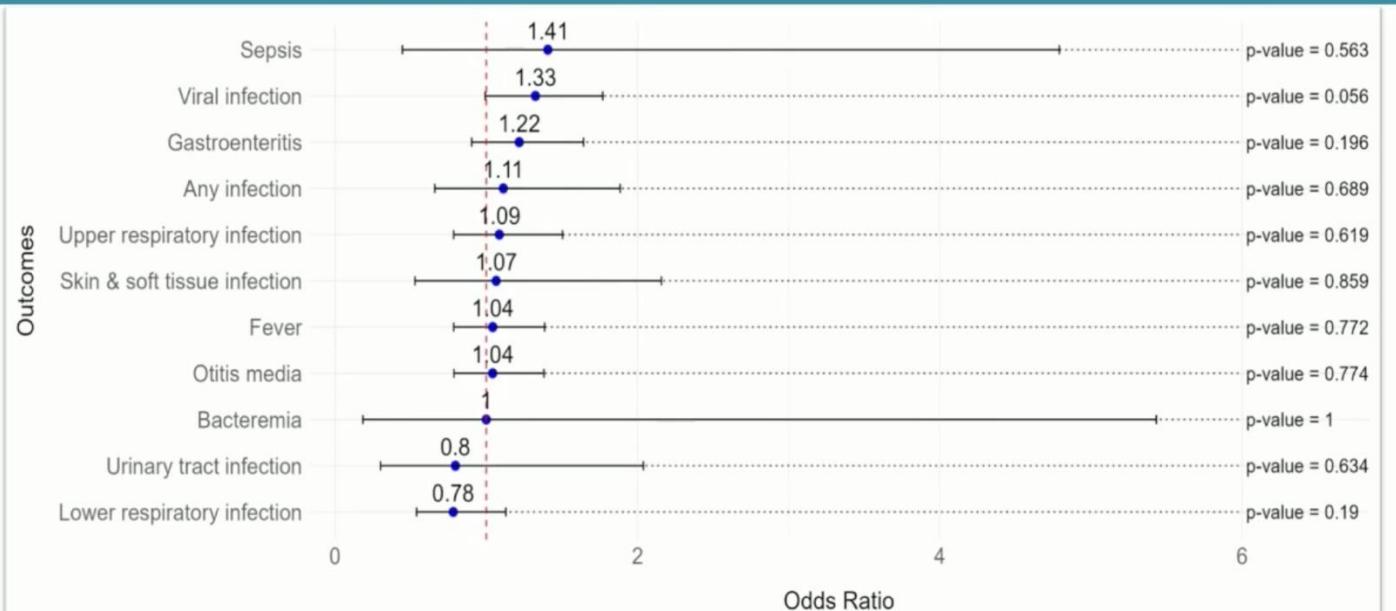
<sup>3</sup>Pediatric Infectious Diseases Unit, Saban Children Hospital, Soroka University Medical Center, Beer Sheva, Israel

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

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

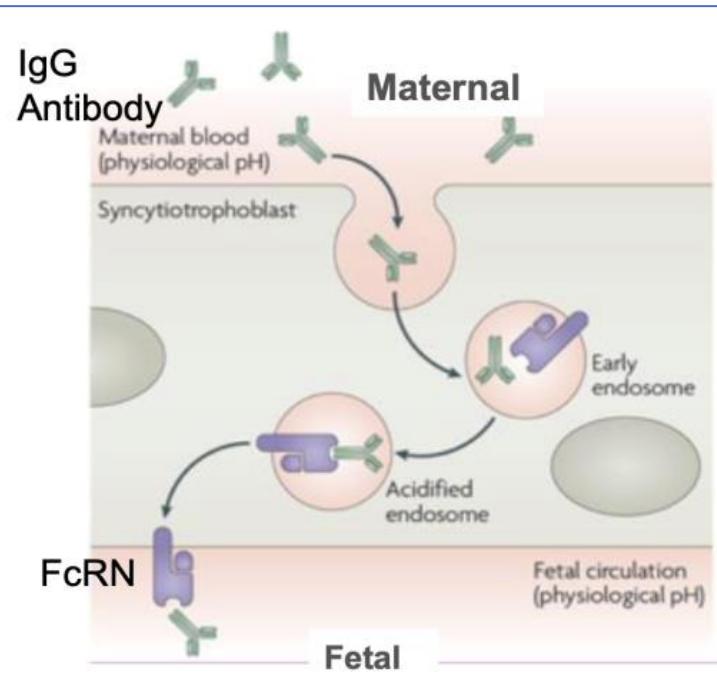


## Vaccination recommendations for infants exposed to maternal immunosuppression

- Schéma normal pour les vaccins inactivés  
SAUF
- Dose additionnelle de vaccin pneumo (PCV) à M6  
si exposition in utero > 1 médicament immunosupresseur  
(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

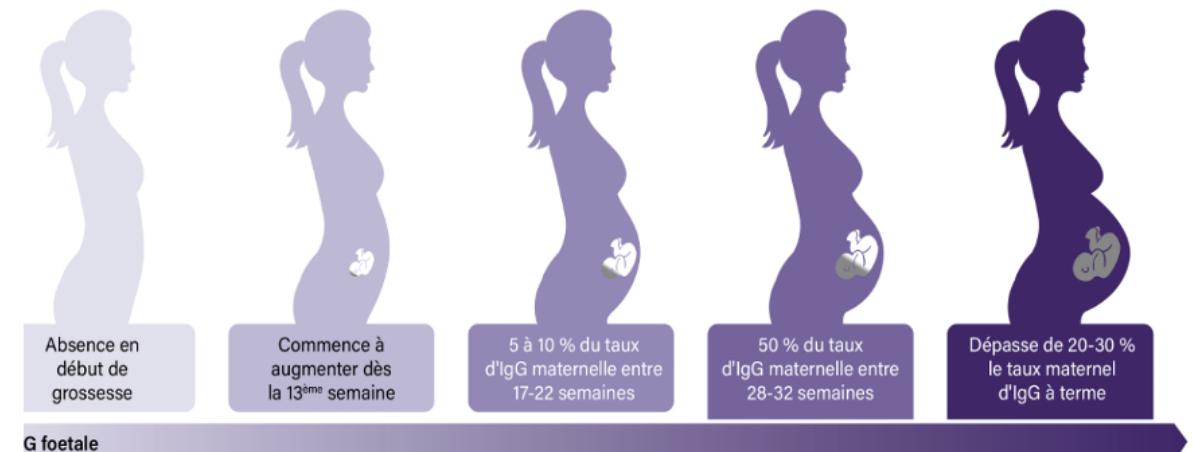


Transfert actif des IgG via récepteur fragment Fc des IgG (FcRn) des cellules du syncytiotrophoblaste

- 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



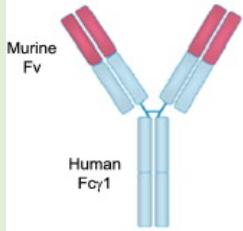
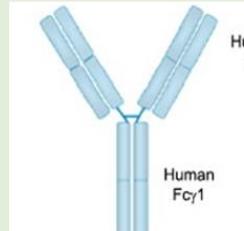
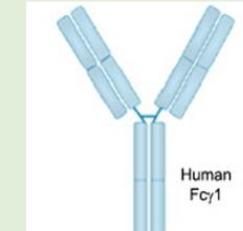
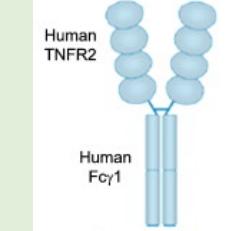
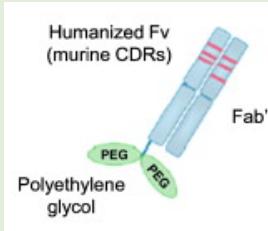
Expression du Rec.Fc

Kohler and Farr. Nature 1966;21:1070

<https://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/43618/title/The-Prescient-Placenta/>

<https://www.quora.com/Why-do-IgG-antibodies-cross-through-the-placenta>

# Transfert transplacentaire de différents anti-TNFα

	Infliximab	Adalimumab	Golimumab	Etanercept	Certolizumab
<b>Structure</b>					
<b>Type</b>	IgG1 chimérique	IgG1κ	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>	[cc néonatales] ≥ [ cc maternelles]	[cc néonatales] ≥ [ cc maternelles]	[cc néonatales] ≥ [ cc maternelles]	[cc au cordon] < 8% [cc maternelles]	[cc néonatales] non détectables ou < 3% [cc maternelles]

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 → 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 Canakinumab 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

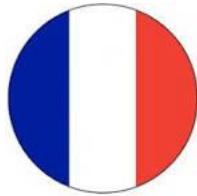
- Voie orale, injectable et cutanée
- **Passage placentaire : concentrations sanguines néonatales = 50 à 70% des concentrations maternelles**
- **Demi-vie d'élimination longue** et variable: en moy 43 h chez les sujets sains
- **Effets néonatals parfois rapportés** lors de traitements par voie générale 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 EIG 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

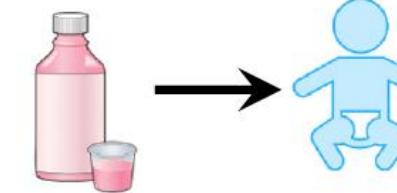
n=57

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**

# Vaccins rotavirus et autres immunosupresseurs

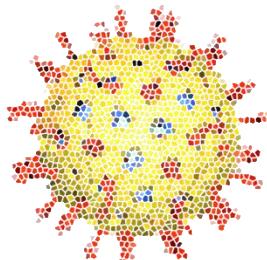
Maria Isabel S. Dinelli, Amélia M. N. dos Santos, Lily Y. Weckx, Maria Isabel de Moraes-Pinto 

- 24 NRS nés de mères transplantées rénales / 31 NRS témoins non exposés
- NRS exposés à 3 immunosupresseurs 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

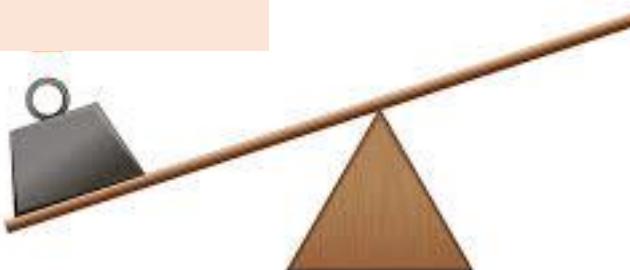


Faible couverture vaccinale  
**Forte circulation virale**  
Infection rotavirus quasi-obligatoire  
chez le NRS



Exposition in utero  
Infliximab, Adalimumab  
Ustekinumab, Vedolizumab

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

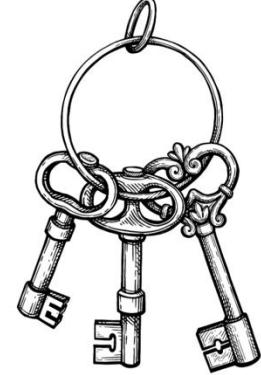


## Encore beaucoup de questions...

- 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  $\frac{1}{2}$  vie)
  - Si nécessité ROR avant 12 mois: NFS, phénotypage, dosage Ig
- Pour les nouvelles thérapies: Approche individuelle
  - Site lecrat.fr
  - Passage placentaire et  $\frac{1}{2}$  vie d'élimination
  - Effet attendu sur le système immunitaire selon le mécanisme d'action ?