

Maladies immunologiques et vaccinations pendant la grossesse et l'allaitement

Barbara Lardi

Les maladies immunologiques peuvent changer le cours d'une grossesse et, inversement, une grossesse peut changer le cours d'une maladie immunologique. Quels médicaments peut-on ou doit-on utiliser dans de tels cas et quelle est la sécurité des vaccinations effectuées au cours de la grossesse et de l'allaitement?

Les experts des différentes disciplines concernées ont présenté les dernières recommandations sous forme d'exposés lors du dernier symposium 2014 de la SAPP (Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Perinatale Pharmakologie). Nous vous proposons un résumé des principaux exposés.

Maladies auto-immunes: lupus érythémateux systémique et polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux systémique (LES) illustrent de manière frappante les influences qu'une grossesse peut exercer sur les maladies auto-immunes. Durant une grossesse, l'activité de la polyarthrite diminue alors que celle du LES augmente. Dans les deux cas, il est important de bien planifier la grossesse. Premièrement, une faible activité de la maladie a une influence positive sur son évolution pendant et sur la grossesse elle-même. Deuxièmement, quelques médicaments utilisés pour le traitement sont tératogènes; en raison de leur longue demi-vie, ils doivent être arrêtés longtemps avant la grossesse (voir tableau 1). La figure 1 présente la stratégie thérapeutique en cas de polyarthrite rhumatoïde. Les produits thérapeutiques de base et les agents bio-

logiques utilisés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde pendant la grossesse sont résumés dans le tableau 1.

La grossesse péjore le déroulement d'un LES. Si le lupus est inactif avant la grossesse, le risque qu'il y ait une poussée pendant la grossesse est de 7–33%. Il peut atteindre 58–67% pour le lupus actif, avec un risque des complications gravidiques qui augmente également.

En cas de néphrite lupidique active, le risque d'hypertension et de pré-éclampsie augmente chez la mère, ainsi que celui d'avortement, de fausse couche, de retard de croissance ou de naissance prématurée. Il est de ce fait particulièrement important de bien planifier la grossesse et de la surveiller de manière interdisciplinaire.

Pour prévenir les poussées, il faut passer à temps à un immunosuppresseur ou à un DMARD («Disease modifying antirheumatic drug») compatibles avec la grossesse. Dans la mesure du possible, l'hydroxychloroquine doit être utilisé comme traitement de base.

Exposé du PD Dr méd. F. Förger

Prophylaxie et traitement de quelques maladies infectieuses

Dans la mesure du possible, il faut éviter les infections pendant la grossesse. Selon l'agent infectieux, on agit d'abord sur la

prévention (pour la toxoplasmose p.ex.) ou on cherche à protéger la femme enceinte par un vaccin (p.ex. contre la grippe) ou une chimioprophylaxie appropriée (p.ex. contre la malaria).

Selon la maladie contractée, il peut aussi être indispensable de traiter durant la grossesse, en particulier si le pronostic vital est mis en jeu ou si cela évite une transmission à l'enfant.

La toxoplasmose

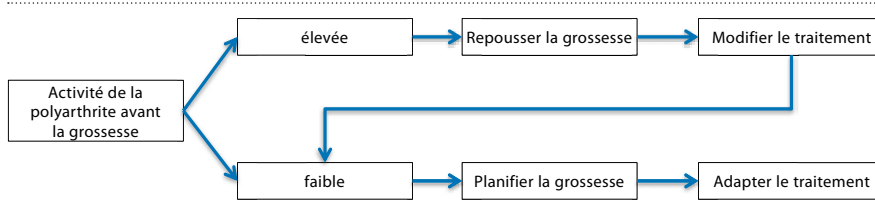
En Suisse, un enfant sur 14000 à 16000 naissances vivantes vient au monde avec des symptômes de toxoplasmose congénitale, soit environ quatre cas par année. Devant un si petit nombre de cas et la mauvaise qualité du test de laboratoire, l'éventuel bénéfice minime obtenu par le dépistage est très vraisemblablement largement contrebalancé par les conséquences du stress émotionnel qui en découle et les risques d'un diagnostic intra-utérin.

De plus, aucune évidence ne démontre qu'un traitement empêche la transmission verticale et a un effet positif sur la morbidité et la mortalité fœtale/néonatale. Une prophylaxie secondaire ne peut donc pas être recommandée. Un dépistage de la toxoplasmose durant la grossesse devient donc superflu et il faut insister sur la prophylaxie primaire.

L'ingestion de viande crue ou insuffisamment cuite représente le plus grand risque de transmission, en particulier de volaille, d'agneau et de gibier. Pour les autres viandes, le risque éventuel est sujet à controverse (porc), paraît peu probable (bœuf) ou pas clairement avéré (produits de salaison ou viande congelée). De même, la transmission lors de manipulation de terre semble constituer un très faible risque. Enfin, seule une étude a montré que les jeunes chats représentaient un facteur de risque significatif.

Exposé du Prof. Dr méd. Ch. Rudin

Figure 1: Représentation schématique de la stratégie thérapeutique à suivre en cas de polyarthrite rhumatoïde avant la grossesse.



6 Tableau 1: Emploi des produits thérapeutiques de base et des agents biologiques dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Médicament	Groupe de principe actif/ mécanisme d'action	Commentaires	Recommandations
Produits thérapeutiques de base			
Méthotrexate	Cytostatique avec effet immuno-suppresseur	Tératogène Taux d'avortements élevé L'effet embryotoxique et tératogène dépend du moment de l'exposition (surtout entre la 5 ^e et la 8 ^e semaine de grossesse) et de la dose prise	Arrêter la prise 3 mois avant la conception Administration de 5 mg d'acide folique par jour permet de réduire les effets secondaires
Léflunomide	Immunosuppresseur	Tératogène dans des expérimentations sur l'animal Pas de risque tératogène accru chez l'homme après «wash out» avec la cholestyramine Très longue demi-vie	Arrêter la prise 2 ans avant la grossesse ou après «wash out» avec la cholestyramine (3 fois 8 g/jour pendant 11 jours)
Tofacitinib	Inhibition de la transmission du signal induite par des cytokines (modulation de la réponse immunitaire et inhibition de l'inflammation)	Tératogène chez les rats et les lapins Chez les rats, influence sur la fertilité, la naissance des petits et leur développement périnatal et postnatal	Arrêter la prise avant la grossesse
Sulfasalazine	Effets anti-inflammatoire, immuno-suppresseur et antibactérien	Pas de risque tératogène accru Fait baisser le taux sanguin d'acide folique	Traitement possible pendant la grossesse (jusqu'à 2 g/jour) Administration d'acide folique
Chloroquine/ hydroxy- chloroquine	Effet anti-inflammatoire dû probablement à la stabilisation de la membrane des lysosomes et à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines	Pas de risque tératogène accru Préférer l'hydroxychloroquine (plus faible répartition dans les tissus que la chloroquine)	Traitement possible durant la grossesse
AINS	Inhibition de la biosynthèse des prostaglandines	Peuvent être une cause possible d'infertilité secondaire (surtout les inhibiteurs spécifiques de la COX2)	Utiliser avec parcimonie avant la conception, utiliser les AINS avec courte demi-vie dans les doses efficaces les plus faibles, arrêter évent. l'AINS le 8 ^e jour du cycle Possible jusqu'à la 32 ^e semaine de grossesse
Prednisone/ Prednisolone	Effets avant tout anti-inflammatoire, immunosuppresseur	Risque de fente labio-palatine chez l'animal, non confirmé chez l'homme	Traitement possible durant la grossesse
Agents biologiques			
Inhibiteurs du TNF: Etanercept, Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab	Inhibition compétitive de la liaison du TNF à ses récepteurs de surface	Pas d'augmentation du taux de tératogénicité Pas d'augmentation du taux d'avortement Au 3 ^e trimestre, transfert placentaire élevé des AC monoclonaux complets (adalimumab, infliximab, golimumab) Transfert placentaire moins élevé de l'éta nercept Pas de transfert placentaire du certolizumab, car composé d'un fragment Fab', sans fragment Fc; approprié pour un traitement durant le 3 ^e trimestre	En règle générale, stopper si test de grossesse positif; traitement pendant la grossesse cependant possible en cas de polyarthrite rhumatoïde active après pesée des bénéfices et des risques Selon la substance, accumulation dans le placenta et dégradation très lente chez le nouveau-né (jusqu'à 7 mois!) → ATTENTION: pas de vaccin vivant atténué
Rituximab	AC monoclonal contre CD20 (diminution des cellules B)	N'est pas tératogène Traverse le placenta Baisse des cellules B chez le nouveau-né en cas d'exposition lors du 2 ^e et du 3 ^e trimestre	Cesser la prise 6 mois avant la conception
Abatacept	Atténue l'activation des lymphocytes T	Effets non tératogènes dans des études précliniques Traverse le placenta État des données insuffisant	Cesser la prise 10 semaines avant la conception
Tocilizumab	AC monoclonal contre récepteurs IL-6	Effets non tératogènes dans des études précliniques Traverse le placenta État des données insuffisant	Cesser la prise 12 semaines avant la conception

AC: anticorps, TNF: Tumor necrosis factor (facteur de nécrose tumorale), Fab': Fragment antigen binding, Fc: fragment cristallisable.

Tableau 2: Chimio prophylaxie antipaludique pendant la grossesse, l'allaitement et pour les enfants.

Principes actifs	Grossesse	Allaitement	Pour les enfants
Atovaquone + Proguanil	Contre-indiquée En attente de nouvelles directives	Autorisée si enfant pèse plus de 5 kg (CDC)	Enfants de plus de 5 kg (CDC) Enfants de plus de 11 kg (Europe)
Méfloquine	Autorisée pendant le 2 ^e et le 3 ^e trimestre Selon CDC, possible aussi pendant le 1 ^{er} trimestre	Compatible avec l'allaitement (CDC, OMS)	Enfants de plus de 5 kg
Doxycycline	Contre-indiquée Utilisée pourtant en partie en Suède	Autorisée selon CDC et l'AAP Contre-indiquée selon l'OMS	Dès l'âge de 8 ans
Chloroquine	Autorisée pendant toute la grossesse	Compatible avec l'allaitement (CDC, OMS)	Indépendamment de l'âge et du poids
Primaquine (h. c. en CH)	Contre-indiquée	À éviter	Dès l'âge de 4 ans (OMS; pas de limite d'âge pour CDC)

CDC: Centers for Disease Control and Prevention (USA), AAP: American Academy of Pediatrics, OMS: Organisation mondiale de la santé.

Les vaccinations

Du fait des modifications physiologiques et immunologiques liées à la grossesse, (diminution de la réponse immunitaire cellulaire, baisse des lymphocytes T auxiliaires et des lymphocytes NK), le taux de complications augmente, notamment celui des infections respiratoires.

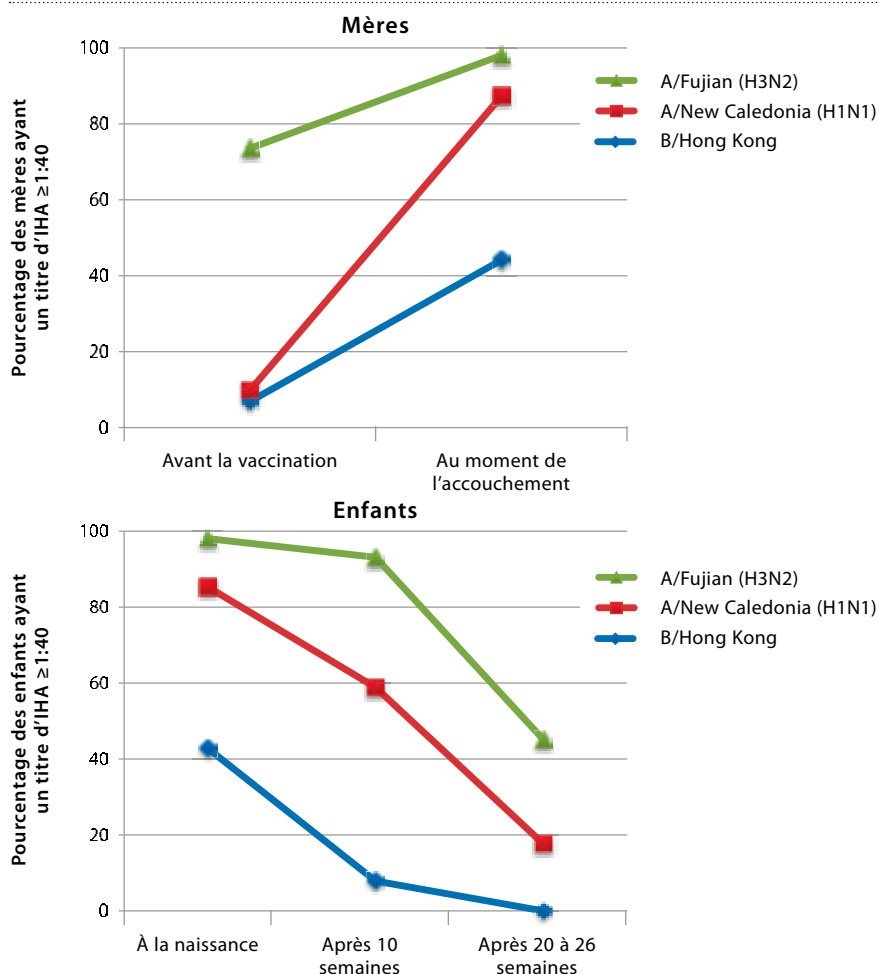
La fièvre, qui accompagne de nombreuses infections, est associée durant le 1^{er} trimestre à des défauts de fermeture du tube neural et à d'autres malformations congénitales. Durant les contractions, la fièvre augmente le risque de complications graves. La femme enceinte devrait donc être protégée au maximum des maladies infectieuses, y compris par la vaccination quand cela est possible. Les vaccinations durant la grossesse visent d'un côté à protéger la femme enceinte elle-même mais aussi plus tard le nouveau-né qui profite ainsi de l'immunité postnatale transmise par les anticorps maternels. Cela vaut essentiellement pour les maladies dangereuses pour les nouveau-nés et contre lesquelles ces derniers ne peuvent être vaccinés qu'à partir de l'âge de deux mois.

Concernant la **coqueluche** par exemple, les nouveau-nés sont uniquement protégés lorsque leur entourage est suffisamment vacciné. 28% des contagions qui ont lieu à cet âge viennent des grands-parents ou des parents et 12% des frères et sœurs plus âgés. Suite à ce constat, une stratégie dite «cocoon» tend à vouloir vacciner depuis 2013 toutes les personnes, indépendamment de leur âge, ayant des contacts réguliers avec des nourrissons, ainsi que les femmes enceintes au cours du 2^e ou 3^e trimestre avec le vaccin trivalent diphtérie tétanos co-

queluche (dTpa). On peut ainsi éviter une contagion par l'entourage direct du nouveau-né et le bébé profite par ailleurs de l'immunité postnatale que lui a transmise sa mère.

La **vaccination antigrippale** protège également la mère et l'enfant des sévères complications que peut provoquer la grippe (voir figure 2). Elle est sans danger pour la mère et l'enfant. Et il est désor-

Figure 2: Protection passive (immunité postnatale) donnée par la vaccination aux nouveau-nés jusqu'à la 20^e semaine de vie.



Titre d'IHA (Inhibition de l'hémagglutination): mesure du taux de protection donné par le vaccin de la grippe (on admet qu'il y a protection contre la grippe à partir d'un titre de 1:40). Données tirées de Steinhoff MC et al., N Engl J Med 2010, 362, 1644.

mais recommandé aux femmes enceintes de se faire vacciner tout au long de la grossesse et en postpartum (jusqu'à 4 semaines après la naissance).

Exposé du Dr méd. S. Tschudin Sutter et du Prof. Dr méd. U. Heininger

Remarque

L'allaitement n'est pas une entrave à la vaccination! Sources d'information: www.infovac.ch, www.cfv.ch

Mise à jour sur la prévention antipaludique pendant la grossesse et l'allaitement

Aux USA, environ 7% des cas importés de malaria déclarés en 2010 chez les femmes touchaient des femmes enceintes; la plupart d'entre elles n'avaient pas pris la chimioprophylaxie recommandée. Le groupe des «Visiting friends and relatives» est souvent difficile à conseiller car il arrive que de jeunes enfants doivent faire partie du voyage et la malaria peut devenir très vite dangereuse pour eux.

L'état des données sur la sécurité des répulsifs et des produits antipaludéens pendant la grossesse est faible. On pense cependant que le risque d'accumulation du DEET dans le fœtus est faible et que son utilisation durant les stades tardifs de la grossesse est sûre.

Une femme enceinte peut-elle ou doit-elle aussi se soumettre à une chimioprophylaxie antipaludique? La primaquine (h.c. en CH) et la doxycycline sont contre-indiquées pendant la grossesse, mais les autres substances peuvent être utilisées (voir tableau 2). Il n'existe cependant pas de substance sûre pour les

Tableau 3: Médicaments antipaludiques d'urgence pendant la grossesse, l'allaitement et pour les enfants.

Principes actifs	Grossesse	Pour les enfants
Artéméther/Luméfántrine	2 ^e et 3 ^e trimestres	Enfants de plus de 5 kg
Dihydroartémisinine/pipéraquline (non autorisée en CH)	2 ^e et 3 ^e trimestres	Enfants de plus de 5 kg
Atovaquone + Proguanil	Données insuffisantes	Enfants de plus de 5 kg
Méfloquine	2 ^e et 3 ^e trimestres	Enfants de plus de 5 kg
Quinine	Avec la clindamycine	8 mg de quinine base par kg de poids corporel 3 × par jour
Chloroquine	Du 1 ^{er} au 3 ^e trimestre	25 mg de quinine base par kg de poids corporel 3 × par jour

femmes enceintes voyageant dans les régions où sévissent des souches de *Plasmodium falciparum* multi-résistantes.

Un traitement d'urgence doit aussi absolument être effectué chez une femme enceinte, pendant le 1^{er} trimestre avec de la chloroquine ou de la quinine associées à de la clindamycine, et à partir du 2^e trimestre avec de la chloroquine, de la méfloquine ou, selon la région, avec des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (voir tableau 3).

Exposé du Prof. Dr P. Schlagenhauf

Traitement contre la tuberculose

Les femmes enceintes ne sont pas davantage sujettes à la tuberculose. Et cette maladie n'est pas plus grave chez elles que chez les femmes qui ne sont pas enceintes, contrairement à ce qui se passe pour bon nombre d'autres maladies infectieuses. Une transmission intra-utérine à l'enfant est en outre très rare. Une tuberculose non résistante est traitée exactement de la même manière que chez les femmes qui ne sont pas enceintes (voir

tableau 4). Il n'existe certes pas de bonnes études contrôlées, mais des études d'observation durant plusieurs années n'ont révélé aucun signe de tératogénicité, à part avec les aminoglycosides. Lors de tuberculose multirésistante, le traitement est initié généralement au cours du 2^e trimestre en utilisant cinq médicaments (comprenant une fluoroquinolone et des médicaments administrés par voie i.v.), voire sur le champ dans les situations où il y a danger de mort.

Les données relatives aux nouveaux médicaments (bédaquiline, delamanid), utilisés surtout contre les souches ultrarésistantes de tuberculose, sont encore insuffisantes. L'objectif du traitement est toujours une conversion des crachats ou des cultures (négativisation bactériologique) avant la naissance.

Selon l'OMS, tous les antituberculeux sont considérés comme sûrs pendant l'allaitement. Mais les doses ingérées via le lait maternel sont cependant trop faibles pour servir de prophylaxie pour le nourrisson. L'OMS recommande donc l'administration prophylactique d'isoniazide au nouveau-né jusqu'à trois mois après que la mère ne soit plus infectieuse. Exposé du PD Dr méd. St. Zimmerli

Tableau 4: Médicaments antituberculeux pendant la grossesse et l'allaitement.

Principe actif	Taux dans le sang du cordon ombilical/Valeurs sanguines de la mère	Remarques	Concentration en % dans le lait maternel
Isoniazide	0,75	Un supplément de 50–100 mg de pyridoxine par jour est recommandé. Considérée comme sûre, y compris au début de la grossesse	6,4–25
Rifampicine	0,12–0,33	Hémorragies possibles chez le nouveau-né → évent. 10 mg de vitamine K par jour lors des dernières 4 à 8 semaines de grossesse	0,57–7,3
Ethambutol	0,75	Aucun signe d'effet négatif sur le développement des yeux	2,8–6,9
Pyrazinamide	Pas de données	Aucun signe d'effet tératogène	0,75–1,5

Adresse de correspondance

Dr sc. nat. Barbara Lardi-Studler
Seeblickstrasse 11
8610 Uster
E-mail: barbara.lardi@gmail.com

Le prochain symposium de la SAPP

Le prochain symposium de la SAPP consacré au thème «Femmes enceintes, allaitantes et enfants: les mal-aimés de la pharmacie» aura lieu le 15 octobre 2015 à l'hôpital universitaire de Zurich.