

2017-2018

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en Pédiatrie

Devenir néonatal et consultations aux urgences pour infection des enfants de mères traitées par immunosuppresseurs pendant la grossesse pour une maladie auto-immune.

VIANNAY Paule

Née le 17/01/1989 à Paris (75015)

Sous la direction du Professeur GASCOIN Géraldine

Membres du jury

Professeur PELLIER Isabelle	Président
Professeur GASCOIN Géraldine	Directeur
Professeur BOUVARD Béatrice	Membre
Docteur LEGENDRE Guillaume	Membre

Soutenue publiquement le :
30 Janvier 2018



UFR SANTÉ

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je soussignée Paule VIANNAY
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publié sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire cette thèse.

signé par l'étudiante le **01/01/2018**

LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR SANTÉ D'ANGERS

Directeur de l'UFR : Pr Nicolas Lerolle

Directeur adjoint de l'UFR et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine :

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUDRAN Maurice	Rhumatologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BARON-HAURY Céline	Médecine générale	Médecine
BARTHELAIX Annick	Biologie cellulaire	Médecine
BATAILLE François-Régis	Hématologie ; transfusion	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BEAUCHET Olivier	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIZOT Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHABASSE Dominique	Parasitologie et mycologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie et histologie	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DARSONVAL Vincent	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
ENON Bernard	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GASCOIN Géraldine	Médecine et réanimation néonatale	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GARRE Jean-Bernard	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation	Médecine

GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILLET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HUEZ Jean-François	Médecine générale	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JARDEL Alain	Physiologie	Pharmacie
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
JOLY-GUILLOU Marie-Laure	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérard	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LAUMONIER Frédéric	Chirurgie infantile	Médecine
LEFTHERIOTIS Georges	Physiologie	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
MILEA Dan	Ophtalmologie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie mycologie	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PICHARD Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROHMER Vincent	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET M.-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique ; médecine d'urgence	Médecine
SAINT-ANDRE Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistique	Pharmacie
SENTILHES Loïc	Gynécologie-obstétrique	Médecine
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

ZAHAR Jean-Ralph
ZANDECKI Marc

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hématologie ; transfusion

Médecine
Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
BAGLIN Isabelle	Pharmaco-chimie	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et pharmacocinétique	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie	Pharmacie
CRONIER Patrick	Chirurgie orthopédique et traumatologique	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine générale	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JEANGUILLAUME Christian	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles	Pharmacie
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEPELTIER Elise	Chimie générale Nanovectorisation	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique et bromatologie	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et santé au travail	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine

PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistique	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRICAUD Anne	Biologie cellulaire	Pharmacie
TURCANT Alain	Pharmacologie	Médecine

AUTRES ENSEIGNANTS

AMIARD Stéphane	Informatique	Médecine
AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
LAFFILHE Jean-Louis	Officine	Pharmacie
LETERTRE Elisabeth	Coordination ingénierie de formation	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

REMERCIEMENTS

À Madame le Professeur Géraldine GASCOIN, qui avez accepté de m'accompagner durant ce travail. Vous trouvez ci-joint l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance. Je vous remercie également pour ces dernières années, votre enseignement, votre disponibilité et ces gardes toujours plus dynamiques les unes que les autres.

À Madame le Professeur Isabelle PELLIER, qui me faites l'honneur de présider ce jury et qui avez été à l'initiation de ce sujet également. Vous trouvez ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

À Madame le Professeur Béatrice BOUVARD et à Monsieur le Docteur Guillaume LEGENDRE, vous me faites l'honneur de juger ce travail, trouvez ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

À Marie Moreau pour sa relecture attentive, patiente et précise sur la dernière ligne droite.

À Paul, sans toi rien n'aurait été réalisable autant pour ce travail que pour chaque projet ces dernières années. Merci pour la personne que tu es.

À Pia et sa petite sœur, pour votre présence innocente et indispensable. Vous êtes une source d'énergie inépuisable.

À mes parents, de m'avoir donné le sens du travail et de l'effort, qui m'ont permis de progresser durant ces études et ce travail. Merci pour votre amour et votre soutien quotidien.

À mes sœurs, mon frère, ma belle-sœur et mon beau-frère, pour votre soutien et votre aide, chacun à votre façon dans ce travail et dans la vie.

À ma belle-famille si nombreuse et si proche, pour votre présence durant toutes mes études, votre écoute et votre aide au quotidien.

À Axel, Blanche, Agathe, Aubin, Toscane et Albane qui confirment chaque jour ma passion pour la petite enfance.

À mes amis et collègues : Maxime BERTRAND, Vincent CUJUS, Morgane DUMORTIER, Gauthier FOULON, Prunelle GETTEN, Benjamine HARDY, Théo LEGUILLON, Lucie LESSOUEF, Laureen MARTIN, Marie MOREAU, Mathilde REMY, Hélène TAUPIN, Marine TORTOLANO, Anne-Claire VIGUIER, pour leur présence médicale et amicale indispensable.

À mes amis de longues dates : Joséphine AUBE, Axelle BONNARD, Camille CARQUIN, Jean CHEVILLARD, Irène DALLY, Caroline DAVOST, Florentin DAVOST, Bérénice FOUCHE, Christoph HOFFMEISTER, Clémence JULIAN, Mathilde de KERSABIEC, Sophie PARIS, Charles Henri QUILLIARD, Hubert RUSCON, Mathilde SCHMUTZ, Florent SCHMUTZ, Pierre-Alban SHAFER, pour cette amitié ancienne et solide sur laquelle j'ai pu m'appuyer pour avancer ces dernières années.

Liste des abréviations

[illegible]

Plan

LISTE DES ABRÉVIATIONS

RÉSUMÉ

INTRODUCTION

MÉTHODES

RÉSULTATS

1. Population

1.1. Flow Chart

1.2. Description de la population

2. Risque infectieux chez l'enfant

DISCUSSION ET CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

TABLE DES MATIÈRES

ANNEXES

Devenir néonatal et consultations aux urgences pour infection des enfants de mères traitées par immunosuppresseurs pendant la grossesse pour une maladie auto-immune.

P Viannay¹, I Pellier², B Bouvard³, G Legendre⁴, M Moreau⁵, G Gascoin⁶

Correspondance de l'auteur

Pr. Géraldine GASCOIN

Adresse:

CHU Angers, Réanimation et Médecine Néonatales,

4 rue Larrey,

49933 Angers Cedex 9

E-mail: GeGascoin@chu-angers.fr

Téléphone : +33 241 354 407; Fax : +33 241 353 54

-
- | | |
|---|---|
| 1 | Fédération de Pédiatre, CHU Angers |
| 2 | Unité d'Oncologie et d'Immunologie Pédiatriques, CHU Angers |
| 3 | Unité de Rhumatologie, CHU Angers |
| 4 | Unité de Gynécologie Obstétrique, CHU Angers |
| 5 | Unité de Médecine et Réanimation néonatale CHU Angers |
| 6 | Unité de Médecine et Réanimation néonatale CHU Angers |

RÉSUMÉ

Introduction : Les maladies auto-immunes touchent les femmes en âge de procréer et nécessitent la prise de traitements immunosuppresseurs. L'objectif de l'étude est de décrire la population d'enfants nés de mères atteintes de maladies auto-immunes traitées par immunosuppresseur(s) pendant leur grossesse ou non.

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, mono-centrique. La population éligible était les enfants nés vivants au CHU d'Angers, entre le 1^{er} janvier 2007 et le 30 Aout 2017, de mère atteintes de maladie auto-immune : Maladie de Crohn, Spondylarthrite ankylosante, Syndrome des anticorps anti-phospholipides, Lupus érythémateux diffus, Rectocolite hémorragique et/ou Polyarthrite rhumatoïde. Deux groupes ont été constitués : les enfants nés de mères sous traitement immunosuppresseur(s) pendant la grossesse et ceux nés de mères non traitées. Les caractéristiques maternelles et obstétricales ont été comparées entre les groupes. Secondairement nous avons étudiés leurs enfants, la fréquence de consultation aux urgences pédiatriques et les prises en charge qui en découlaient.

Résultats : Entre le 1^{er} janvier 2007 et le 30 aout 2017, 176 enfants sont nés vivants de mères atteintes des maladies auto-immunes au CHU d'Angers. Cent soixante et onze enfants ont été inclus dans notre étude, dont 58 avaient une mère traitée par immunosuppresseur(s). Il n'y avait pas de différence significative de prématurité ou un petit poids pour l'âge gestationnel chez les enfants selon la prise ou non de traitement immunosuppresseur pendant la grossesse. Une différence significative en faveur du groupe traité concernant les grossesses simples ($p=0.04$) et les pré-éclampsies ($p=0.047$) a été retrouvée. . Dans notre population, a été observé une augmentation significative, dans le groupe non traité pendant la grossesse, des consultations aux urgences pédiatriques du CHU d'Angers pour motif infectieux ($p=0.035$) ainsi que des consultations aux urgences pédiatriques ayant abouti à une prescription d'antibiothérapie ($p=0.014$).

Conclusion : Notre étude rétrospective de faible effectif n'a pas permis de montrer de différences significatives de comorbidités néonatales et de risque infectieux à court terme entre les enfants issus de mères traitées et de mères non traitées par immunosuppresseur pendant la grossesse. Des études de cohorte multicentriques restent nécessaires pour analyser les effets potentiels sur la descendance du traitement par immunosuppresseur pendant la grossesse.

INTRODUCTION

Les maladies auto-immunes maternelles sont un facteur de risque de fausses couches spontanées (FCS), de césarienne; de petit poids pour l'âge gestationnel (PAG), et de prématurité [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Il est recommandé de réaliser une consultation pré-conceptionnelle chez les femmes atteintes de maladies auto-immunes (MAI) [5, 7]. Leur prise en charge est multidisciplinaire et nécessite une maternité de niveau 3 [2, 5, 7, 8]. Le bon équilibre de la pathologie depuis au moins six mois est recommandé pour limiter le risque de complications, notamment par l'adaptation des traitements immunosuppresseurs [1, 2, 7]. Certains traitements immunosuppresseurs prescrits dans ses pathologies sont tératogènes, d'où l'importance de la consultation pré-conceptionnelle. Les immunosuppresseurs ont comme principal effet secondaire une lymphopénie, augmentant le risque d'infection chez le patient traité [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16]. Certaines de ces molécules passent la barrière hémato-placentaire et des taux résiduels ont été mis en évidence dans le sang du cordon ou du nouveau-né, persistants même à plusieurs mois de vie [17, 18, 19, 20]. Les études ayant évalué le passage de la barrière hémato-placentaire ainsi que l'impact sur le taux de lymphocytes chez le nouveau-né sont principalement des études post greffe d'organe solide [12]. Il n'y a à l'heure actuelle aucune donnée sur les conséquences sur la descendance de nombreux traitements immunosuppresseurs utilisés pendant la grossesse de mères atteintes de maladie auto-immune. De ce fait, il n'y a aucune recommandation quant à la prise en charge des enfants issus de ces grossesses. L'objectif de notre étude était d'établir une description préliminaire de la population d'enfants nés de mères atteintes de maladie auto-immune traitées par immunosuppresseurs ou non.

MÉTHODES

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, mono-centrique, menée au CHU d'Angers du 1^{er} janvier 2007 et le 30 août 2017. Tous les enfants nés vivants au CHU d'Angers, de mère suivie pour une MAI étaient éligibles. Six MAI parmi les plus fréquentes chez les femmes en âge de procréer ont été retenues : la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique (RCH), la polyarthrite rhumatoïde (PR), la spondylarthrite ankylosante (SPA), le lupus érythémateux diffus (LED) et le syndrome des anticorps anti-phospholipides (SAPL). Les enfants étaient sélectionnés à partir du codage du Département d'Information Médicale (DIM) qui permettait d'identifier les mères atteintes des 6 MAI étudiées ayant accouché au CHU d'Angers. Les données maternelles, néonatales et pédiatriques ont ensuite été collectées dans les dossiers médicaux des mères et des enfants. Deux groupes d'enfants ont été constitués : enfants nés de mères atteintes de MAI ayant reçu un traitement immunosuppresseur quel qu'il soit pendant la grossesse et enfants nés de mères atteintes de MAI sans traitement pendant la grossesse. Les données maternelles recueillies concernaient l'âge en début de grossesse et les comorbidités maternelles pré-conceptionnelles : obésité (Indice de masses corporelles supérieur ou égal 25), diabète, hypertension artérielle, tabagisme actif, antécédent de fausse couche spontanée. Les données obstétricales de la grossesse en cours ont également été recueillies : grossesse simple ou multiple, grossesse issue de la procréation médicale assistée (PMA), HTA gravidique, pré-éclampsie et HELLP syndrome, diabète gestationnel, néphropathie, menace d'accouchement prématurée (MAP) ayant nécessité une corticothérapie anténatale. Les données néonatales ont également été recueillies : prématurité (définie par une naissance avant 37 semaines d'aménorrhée) et petit poids pour l'âge gestationnel (poids inférieur au dixième percentile indépendamment de la croissance foetale). Concernant la descendance, tous les passages aux Urgences Pédiatriques du CHU

d'Angers des enfants inclus ont été relevés. Nous avons défini 3 items : consultation aux urgences pédiatriques pour motif infectieux ; consultation aux urgences pédiatriques pour motif infectieux ayant conduit à la réalisation d'un bilan biologique ; consultation aux urgences pédiatriques ayant conduit à la prescription d'une antibiothérapie. Ces 3 items nous permettaient d'avoir un aperçu du taux de consultation aux urgences pédiatriques du CHU d'Angers des enfants nés de mères sous immunosuppresseur(s) pendant la grossesse.

Les caractéristiques maternelles et pédiatriques étaient présentées sous forme de pourcentage de la population. Les données quantitatives étaient comparées selon le test de Student, exprimées en moyenne (écart type). Les données qualitatives étaient comparées selon le test de Chi 2.

Le projet de l'étude a reçu l'autorisation de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) du CHU d'Angers. Toutes les données ont été anonymisées. L'avis consultatif du Comité d'Ethique du CHU d'Angers, après rapprochement auprès de ce dernier, n'était pas nécessaire pour la réalisation de ce travail.

RÉSULTATS

1. Population

1.1. Flow chart

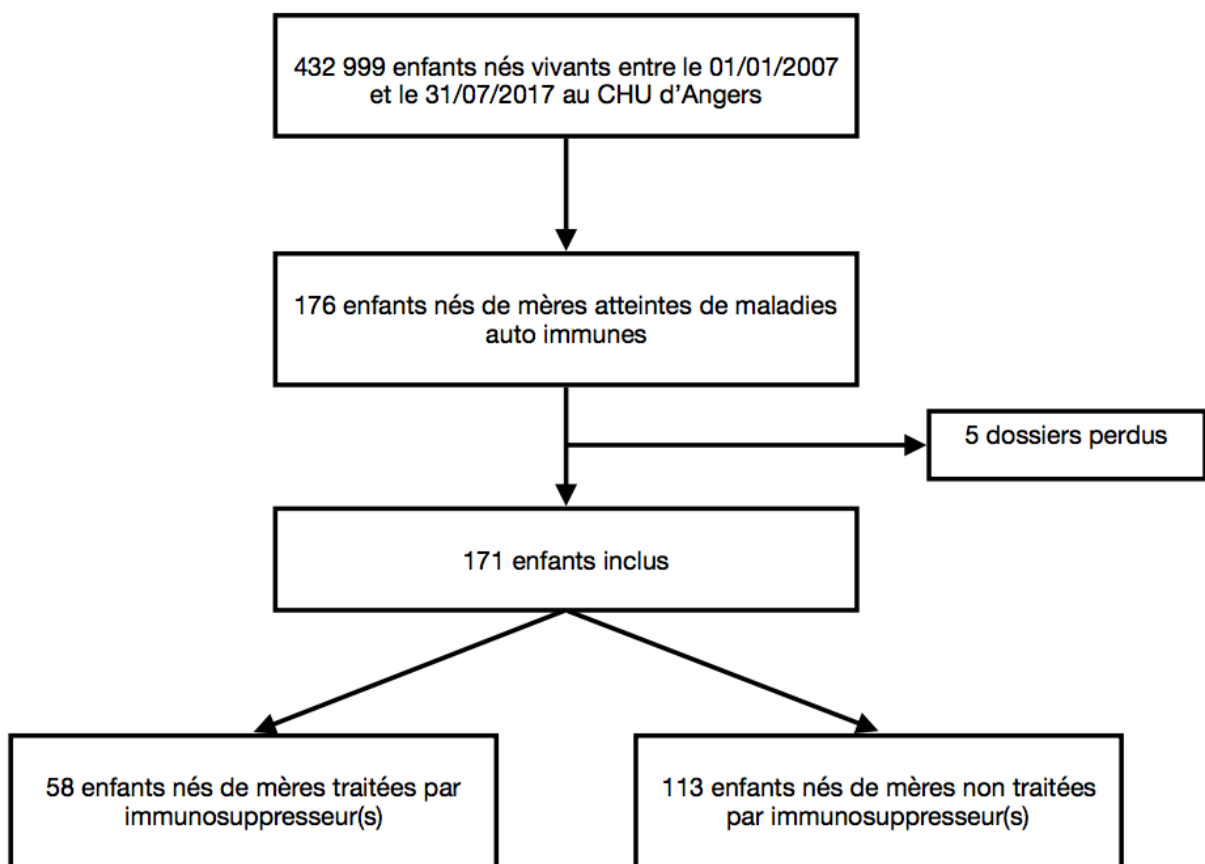


Figure 1 : Flow Chart

Entre le 1^{er} janvier 2007 et le 30 août 2017, 432 999 enfants sont nés vivants au CHU d'Angers. Parmi eux, 176 sont nés de mères atteintes de maladie de Crohn, RCH, SPA, LED, SAPL et/ou PR. Cinq dossiers obstétricaux n'ont pas été retrouvés aux archives, et les enfants issus de ces grossesses ont été exclus. Cent soixante et onze enfants ont été inclus dans notre étude. Cinquante-huit enfants (33,9%) étaient nés de mère traitée par immunosuppresseur(s) (35 par corticothérapie, 19 par Azathioprine, 5 par Etarnercept, 4 par Adalimumab, 4 par Infliximab, 2 par Mercatopurine).

1.2. Description de la population

Mère	Immunosuppresseur(s), n = 58	Pas d'immunosuppresseur, n = 113	p
Age maternel moyen	30,76 (5,27)	31,14 (4,02)	ns
Obésité	16 (28%)	34 (30%)	ns
Maladie de Crohn	22 (38%)	38 (34%)	ns
RCH	8 (14%)	17 (15%)	ns
PR	0 (0%)	4 (4%)	ns
SPA	9 (16%)	24 (21%)	ns
LED	41 (71%)	9 (8%)	ns
SAPL	3 (5%)	9 (8%)	ns
Néphropathie	0 (0%)	0 (0%)	ns
Pré éclampsie	2 (3%)	0 (0%)	0,047
Corticothérapie anténatale	6 (10%)	9 (8%)	ns
Enfant	Immunosuppresseur(s), n = 58	Pas d'immunosuppresseur, n = 113	
PAG	14 (24%)	18 (16%)	ns
Prématuré	10 (17%)	10 (9%)	ns
PMA	5 (9%)	6 (5%)	ns
Grossesse simple	56 (97%)	98 (87%)	0,04
Grossesse gémellaire	3 (5%)	14 (12%)	ns

Tableau I : Description de la population (RCH : rectocolite hémorragique, PR :polyarthrite rhumatoïde, SPA : spondylarthrite ankylosante, LED : lupus érythémateux diffus, SAPL : syndrome des anticorps antiphospholipides, PAG : petit poids pour l'âge gestationnel, PMA : procréation médicale assistée) **Les** données quantitatives étaient comparées selon le test de Student, exprimées en moyenne (écart type). Les données qualitatives étaient comparées selon le test de Chi 2 en nombre (pourcentage).

La répartition des différentes pathologies auto-immunes était comparable entre les deux groupes. Il n'a pas été trouvé de différence significative entre les caractéristiques maternelles des 2 groupes concernant : l'obésité, la PMA, la gémellarité, une complication obstétricale par néphropathie, ou une MAP ayant nécessité une corticothérapie anténatale. Il y avait plus de pré-éclampsie dans le groupe de mères traitées par immunosuppresseur(s) ($p=0.047$). Il n'y avait pas de différence concernant le taux de prématurité ou de PAG chez les enfants. Il y avait plus de grossesses simples dans le groupe de mères traitées ($p=0.04$).

2. Risque infectieux chez l'enfant

	Immunosuppresseur(s), n = 58	Pas d'immunosuppresseur, n = 113	p
A consulté aux UP du CHU pour un motif infectieux	17 (29%)	52 (46%)	(0,035)
A consulté aux UP du CHU pour un motif infectieux avec réalisation d'un bilan biologique	12 (21 %)	31 (27%)	(0,34)
A consulté aux UP du CHU pour un motif infectieux et a reçu une antibiothérapie	1 (2 %)	15 (13%)	(0,014)

Tableau II : Consultation aux UP des enfants de mères traitées par immunosuppresseurs pour une maladie autoimmune.

Concernant les consultations des enfants aux urgences pédiatriques : les enfants nés de mères traitées par immunosuppresseurs pendant la grossesse ont moins consulté aux urgences pédiatriques du CHU d'Angers pour motif infectieux que ceux nés de mères non traitées (29% versus 46%). Un bilan sanguin a été réalisé chez ces enfants de façon semblable entre les 2 groupes (21% versus 27%). Dans notre cohorte, le taux d'enfants traités par antibiothérapie à l'issue de la consultation aux urgences pédiatriques était plus important pour les enfants nés de mères non traitées (13%) que pour ceux nés de mères traitées par immunosuppresseurs pendant leur grossesse (2%). Un enfant né de mère non traitée par immunosuppresseur a été hospitalisé en réanimation pédiatrique et est décédé des suites de son infection. Trois enfants nés de mères non traitées ont présenté des infections répétées (ORL ou urinaires).

DISCUSSION

Notre étude descriptive rétrospective a montré que la population de femmes enceintes atteintes d'une maladie auto-immune traitées par immunosuppresseur n'était pas différente de celle des femmes non traitées concernant les données obstétricales et néonatales, hormis pour la pré-éclampsie. Les enfants nés de mères atteintes de maladies auto-immunes sous immunosuppresseur ont moins consulté aux urgences pédiatriques du CHU et ont moins reçu d'antibiothérapie au décours de ces consultations que ceux nés des mères non traitées.

Il s'agit d'une étude préliminaire. L'objectif était de repérer les caractéristiques maternelles et obstétricales selon le statut traité ou non des mères, pouvant influencer sur le devenir de l'enfant. Nous avons également réalisé un « aperçu » du devenir de ces enfants en nous intéressant aux consultations pour motif infectieux aux urgences pédiatriques du CHU. Notre étude rétrospective et monocentrique est limitée par un manque de puissance lié au faible nombre d'inclusions, l'incidence des maladies auto-immunes étant relativement faible. Les maladies auto-immunes sont des maladies rares dont certaines sont responsables d'infertilité [21]. Il existe également un biais de suivi : les enfants nés au CHU d'Angers ont pu déménager ou consulter dans d'autres structures de soins pour leurs infections. C'est pourquoi notre étude ne donne qu'un aperçu de l'état de santé de ces enfants, sans exhaustivité sur leurs consultations et complications éventuelles.

Le principal biais de notre étude est un biais de recrutement : l'inclusion était faite d'après les codages du DIM et nous avons pu constater un effet temps avec une augmentation importante du nombre de patientes atteintes de MAI au fur et à mesure des années. Cette augmentation est due à une amélioration des codages au niveau des services de la maternité du CHU d'Angers.

Concernant les traitements reçus par les mères, nous n'avons pas tenu compte de la dose cumulée reçue par les fœtus, alors que le risque infectieux est décrit comme associé à la dose d'immunosuppresseur reçue chez l'adulte et chez l'enfant [22, 23]. De plus, l'étude n'a pas pris en compte la variation des doses reçues en fonction des trimestres de grossesse : en effet, le passage de la barrière hémato-placentaire est maximum au troisième trimestre et n'est pas le même entre les différents traitements [4, 18, 20,]. Nous avons vérifié que les différents types de corticoïdes utilisés étaient comparables entre eux notamment en ce qui concerne leur passage de la barrière hémato-placentaire. La prednisolone synthétisée dans le foie maternel à partir de la prednisone est métabolisée dans le placenta en prednisone inactive.

Plusieurs études ont rapporté le passage de la barrière hémato-placentaire par des traitements immunosuppresseurs et l'impact sur le taux de lymphocytes des nouveau-nés dans le sang du cordon mais également dans le sang de l'enfant à plusieurs mois de vie [18, 19, 20]. Ces études étaient réalisées dans un contexte de post allogreffe d'organes solides avec des posologies différentes. Cette immunodépression augmente très probablement le risque infectieux des enfants. Il n'existe à ce jour pas de recommandation concernant la prise en charge à la naissance des nouveau-nés de mères traitées par immunosuppresseurs pendant la grossesse pour une maladie auto-immune, et notamment pas de dépistage d'une lymphopénie éventuelle ni de suivi pédiatrique spécifique. Il y aurait un intérêt à réaliser une étude prospective, multicentrique pour évaluer le risque d'évènements infectieux dans l'enfance des enfants nés de mères traitées par immunosuppresseurs. Il pourrait être intéressant de réaliser pour ces enfants un bilan au sang du cordon, afin de proposer une surveillance rapprochée pour les enfants à risque, voire un traitement préventif par antibioprophylaxie ou immunoglobulines. Deux cas cliniques récents et similaires viennent renforcer cette réflexion. Le premier cas, au CHU de Nantes, concerne un enfant né à terme

[24], et le second cas un enfant né prématurément à 31 SA, hospitalisé au CHU d'Angers (cas clinique non publié). Tous les deux ont présenté une lymphopénie sévère, spontanément résolutive en 2 à 3 mois, alors que la mère avait été traitée par Azathioprine pendant toute la grossesse pour une maladie de Crohn.

CONCLUSION

Notre étude rétrospective de faible effectif n'a pas permis de montrer de différences significatives de comorbidités néonatales et de risque infectieux à court terme entre les enfants issus de mères traitées et de mères non traitées par immunosuppresseur pendant la grossesse. Des études de cohorte multicentriques restent nécessaires pour analyser les effets potentiels sur la descendance du traitement par immunosuppresseur pendant la grossesse.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sergent F, Verspyck E, Marpeau L. Maladie de Crohn et grossesse. À propos de 34 cas. Revue de la littérature. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 1 janv 2003;31(1):208.
2. Le Guern V, Pannier E, Goffinet F. Lupus érythémateux systémique et grossesse. La Presse Médicale. 1 nov 2008;37(11):162735.
3. Tennenbaum R. Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease. Gastroentérologie clinique & biologique. 1999;564.
4. Pinho V. Pronostic obstétrical et fœtal des patientes atteintes de maladie de Crohn traitées par anti-TNFα pendant la grossesse. À propos d'une série rétrospective de 23 cas à l'hôpital Beaujon. 3 avr 2013;105.
5. Mouhib, S. Lupus and pregnancy. Revue Marocaine de Rhumatologie. 2014;10.
6. Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, Salvesen KÅ, Nordvåg BY, Koldingsnes W, et al. Pregnancy and delivery in women with chronic inflammatory arthritides with a specific focus on first birth. Arthritis & Rheumatism. 1 juin 2011;63(6):153442.
7. Le Guern V, Guettrot-Imbert G, Costedoat-Chalumeau N. La consultation préconceptionnelle. La Revue de Médecine Interne. 1 mars 2015;36(3):1513.

8. Seifarth C, Ritz JP, Pohlen U, Kroesen AJ, Siegmund B, Frericks B, et al. Therapy of complicated Crohn's disease during pregnancy--an interdisciplinary challenge. *Int J Colorectal Dis.* juin 2014;29(6):64551.
9. Elefant E, Cournot M-P, Assari F, Vauzelle C. Immunosuppresseurs utilisés dans les maladies systémiques : que faire en cas de grossesse ? *La Presse Médicale.* 1 nov 2008;37(11):16206.
10. Dussauze H, Bourgault I, Doleris L-M, Prinseau J, Baglin A, Hanslik T. Corticothérapie systémique et risque infectieux. *La Revue de Médecine Interne.* 1 déc 2007;28(12):84151.
11. Genereau T, Lortholary O, Sauvaget F, Cohen P, Jarrousse B, Guillevin L. Complications infectieuses des maladies systémiques. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 1 oct 1995;25(10):97684.
12. Hachulla E, Launay D. Complications maternelles graves des maladies systémiques auto-immunes. *Réanimation.* 1 sept 2007;16(5):393402.
13. Desai RJ, Bateman BT, Huybrechts KF, Patorno E, Hernandez-Diaz S, Park Y, et al. Risk of serious infections associated with use of immunosuppressive agents in pregnant women with autoimmune inflammatory conditions: cohort study. *BMJ.* 6 mars 2017;356:j895.
14. Autret-Leca É, Cissoko H, Jonville-Béra AP. Risque néonatal des médicaments pris à la fin de la grossesse. *Thérapie.* 66(5):4316.

15. Le Jeune C. Risques des médicaments anti-inflammatoires et immunosuppresseurs au cours de la grossesse. *La Revue de Médecine Interne*. 1 juin 2011;32(Supplement 1):S315.
16. Tegethoff M, Pryce C, Meinschmidt G. Effects of intrauterine exposure to synthetic glucocorticoids on fetal, newborn, and infant hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in humans: a systematic review [Internet]. Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2009 [cité 18 déc 2017].
17. Kociszewska-Najman B, Pietrzak B, Czaplinska N, Cyganek A, Jabiry-Zieniewicz Z, Schreiber-Zamora J, et al. Congenital Infections in Neonates of Women With Liver or Kidney Transplants. *Transplant Proc*. juin 2016;48(5):155660.
18. Förger F, Zbinden A, M. Villiger P. Traitement par certolizumab en fin de grossesse chez les patientes atteintes de maladies rhumatismales : faibles concentrations du médicament dans le sang du cordon ombilical mais risques possibles d'infections maternelles. Une série de 13 cas. *Revue du Rhumatisme*. 1 mai 2016;83(3):2268.
19. Ono E, Dos Santos AM, Viana PO, Dinelli MIS, Sass N, De Oliveira L, et al. Immunophenotypic profile and increased risk of hospital admission for infection in infants born to female kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. juin 2015;15(6):165465.
20. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, et al. Placental Transfer of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in Pregnant Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 1 mars 2013;11(3):28692.

21. Ulcova-Gallova Z. The role of antiphospholipid antibodies (aPIs) in infertile women: the long-lasting experience. Vol 14. 2014;4955.
22. Listing J. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. Vol 52. 2013;5361.
23. Gluck T. Immune status and risk for infection in patients receiving chronic immunosuppressive therapy. The Journal of Rheumatology. 2005;147380.
24. Thomas C. A severe neonatal lymphopenia associated with administration of azathioprine to the mother in a context of Crohn's disease. Journal of Crohn's and Colitis. 2 sept 2017;

LISTE DES FIGURES

Figure 1 6

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I 8

Tableau II10

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABRÉVIATIONS	VI
RÉSUMÉ.....	2
INTRODUCTION.....	3
MÉTHODES	4
RÉSULTATS.....	6
1. Population	6
1.1. Flow Chart	6
1.2. Description de la population	8
2. Risque infectieux chez l'enfant.....	9
DISCUSSION ET CONCLUSION	11
BIBLIOGRAPHIE	14
LISTE DES FIGURES.....	18
LISTE DES TABLEAUX	19
TABLE DES MATIERES.....	20
ANNEXES.....	I

ANNEXES

CIL – REGISTRE CNIL – Bases de données recherche

Responsables	Base de données (interne/médecin)	Droit d'accès/rectification (chef service/senior)
Nom/prénom	VIANNAY Paule	GASCOIN Géraldine
Téléphone		
Email	Paule.Viannay@chu-angers.fr	GeGascoin@chu-angers.fr
Fonction	Interne	PU-PH
Service	Pédiatrie	Néonatalogie
Date de la demande	01/12/2017	Année de mise en œuvre 2017

Informations sur la recherche		acronyme
		MAIUP
Titre ou objet de la recherche	Le risque d'événements infectieux graves chez les enfants de mères traitées par immunosuppresseurs et/ou corticoïdes pendant la grossesse	
Effectif, description de la population étudiée	Enfants de femmes ayant accouchées entre 2007 et 2017 au CHU d'Angers et atteintes d'une maladie auto-immune. (environ 180 enfants)	
Durée de la recherche		
Information sur l'étude	<input checked="" type="checkbox"/> Information générale CHU <input type="checkbox"/> Affichage spécifique <input type="checkbox"/> Lettre d'information <input type="checkbox"/> Consentement	
Type de recherche	<input type="radio"/> prospective <input checked="" type="radio"/> rétrospective <input checked="" type="radio"/> mono <input type="radio"/> multicentrique si multi, collection bio. associée : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/> mono <input checked="" type="radio"/> multiservice : gynécologie, urgences pédiatriques	
Origine des données	<input checked="" type="checkbox"/> Dossier médical (y compris courriers extérieurs) <input type="checkbox"/> Médecin traitant/Specialiste de Ville <input type="checkbox"/> Autre(s) établissement(s) de santé <input type="checkbox"/> Base de données existante d'une autre étude <input type="checkbox"/> Patient <input type="checkbox"/> consultation de suivi <input type="checkbox"/> entretien(s) <input type="checkbox"/> questionnaire(s) <input type="checkbox"/> appel téléphonique	
Destinataire des données	<input checked="" type="checkbox"/> service du demandeur <input type="checkbox"/> autre(s) service(s) : <input type="checkbox"/> autre(s) établissement(s) : Nom/qualité du destinataire :	
Modalités de transmission des données	Les données sont utilisées uniquement au sein du service de néonatalogie et ne font pas l'objet de transmission.	

CIL – REGISTRE CNIL – Bases de données recherche

Gestion des données			
Logiciels utilisés	<input checked="" type="checkbox"/> Excel <input type="checkbox"/> Epidata <input type="checkbox"/> EpiInfo <input type="checkbox"/> Access <input type="checkbox"/> Ennov Clinical <input type="checkbox"/> Autre :		
Mesures de contrôle d'accès	Données stockées dans un dossier à accès restreint sur disque G:\ du service		
Durée de conservation des données			
Liste de correspondance	jusqu'à publication des résultats		
Données	2 années après la publication des résultats		
Données identifiantes	Liste de correspondance	Base de données	Données extraites*
N° d'ordre	<input checked="" type="radio"/> oui <input type="radio"/> non	<input checked="" type="radio"/> oui <input type="radio"/> non	<input checked="" type="radio"/> oui <input type="radio"/> non
nom - prénom	<input checked="" type="radio"/> oui <input type="radio"/> non	<input type="radio"/> oui <input checked="" type="radio"/> non	<input type="radio"/> oui <input checked="" type="radio"/> non
IPP/IEP (numéro de séjour)	<input type="radio"/> oui <input checked="" type="radio"/> non	<input type="radio"/> oui <input checked="" type="radio"/> non	<input type="radio"/> oui <input checked="" type="radio"/> non
date de naissance	<input checked="" type="radio"/> oui <input type="radio"/> non	<input type="radio"/> oui <input checked="" type="radio"/> non	<input type="radio"/> oui <input checked="" type="radio"/> non
adresse	<input type="radio"/> oui <input checked="" type="radio"/> non	<input type="radio"/> oui <input checked="" type="radio"/> non	<input type="radio"/> oui <input checked="" type="radio"/> non
téléphone	<input type="radio"/> oui <input checked="" type="radio"/> non	<input type="radio"/> oui <input checked="" type="radio"/> non	<input type="radio"/> oui <input checked="" type="radio"/> non
lieu de naissance	<input type="radio"/> oui <input checked="" type="radio"/> non	<input type="radio"/> oui <input checked="" type="radio"/> non	<input type="radio"/> oui <input checked="" type="radio"/> non
initiales	<input type="radio"/> oui <input checked="" type="radio"/> non	<input type="radio"/> oui <input checked="" type="radio"/> non	<input type="radio"/> oui <input checked="" type="radio"/> non
Données recueillies			
données de santé (soins, trait., examens, atcd,...)	<input checked="" type="radio"/> oui	<input type="radio"/> non	
dates de visites/examens/atcd,...	<input type="radio"/> oui	<input checked="" type="radio"/> non	
origine ethnique	<input type="radio"/> oui	<input checked="" type="radio"/> non	
situation familiale	<input type="radio"/> oui	<input checked="" type="radio"/> non	
situation économique et financière	<input checked="" type="radio"/> oui	<input type="radio"/> non	
vie professionnelle	<input checked="" type="radio"/> oui	<input type="radio"/> non	
consommation tabac, alcool	<input checked="" type="radio"/> oui	<input type="radio"/> non	
consommation drogues	<input checked="" type="radio"/> oui	<input type="radio"/> non	
dépendance, assistance	<input type="radio"/> oui	<input checked="" type="radio"/> non	
exercice physique	<input type="radio"/> oui	<input checked="" type="radio"/> non	
régime et comportement alimentaire	<input type="radio"/> oui	<input checked="" type="radio"/> non	
mode de vie	<input type="radio"/> oui	<input checked="" type="radio"/> non	
lieu de vie	<input type="radio"/> oui	<input checked="" type="radio"/> non	
vie sexuelle	<input type="radio"/> oui	<input checked="" type="radio"/> non	
autres données	<input type="radio"/> oui	<input checked="" type="radio"/> non	
* extraites pour transmission interne ou externe et à fin d'analyses			
Les responsables de la base de données et du droit d'accès s'engagent à traiter les données et les échanges de données conformément aux informations déclarées dans ce document			
Responsable Base de données		Responsable du droit d'accès / rectification	
Date : 01/12/2017		Date : 01/12/2017	Pr. G. GASCOIN
Signature :		Signature :	Réanimation et Médecine d'urgence U - 49033 ANGERS CEDEX 9 RPPS : 10004387768
Validation : CIL		N° d'enregistrement	
Date : 13/12/2017		2017-047	
Signature :			

Devenir néonatal et consultations aux urgences pour infection des enfants de mères traitées par immunosuppresseurs pendant la grossesse pour une maladie auto-immune.

RÉSUMÉ

Introduction : Les maladies auto-immunes touchent les femmes en âge de procréer et nécessitent la prise de traitements immunosuppresseurs. L'objectif de l'étude est de décrire la population d'enfants nés de mères atteintes de maladies auto-immunes traitées par immunosuppresseur(s) pendant leur grossesse ou non.

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, mono-centrique. La population éligible était les enfants nés vivants au CHU d'Angers, entre le 1^{er} janvier 2007 et le 30 Aout 2017, de mère atteintes de maladie auto-immune : Maladie de Crohn, Spondylarthrite ankylosante, Syndrome des anticorps anti-phospholipides, Lupus érythémateux diffus, Rectocolite hémorragique et/ou Polyarthrite rhumatoïde. Deux groupes ont été constitués : les enfants nés de mères sous traitement immunosuppresseur(s) pendant la grossesse et ceux nés de mères non traitées. Les caractéristiques maternelles et obstétricales ont été comparées entre les groupes. Secondairement nous avons étudiés leurs enfants, la fréquence de consultation aux urgences pédiatriques et les prises en charge qui en découlaient.

Résultats : Entre le 1^{er} janvier 2007 et le 30 aout 2017, 176 enfants sont nés vivants de mères atteintes des maladies auto-immunes au CHU d'Angers. Cent soixante et onze enfants ont été inclus dans notre étude, dont 58 avaient une mère traitée par immunosuppresseur(s). Il n'y avait pas de différence significative de prématurité ou un petit poids pour l'âge gestationnel chez les enfants selon la prise ou non de traitement immunosuppresseur pendant la grossesse. Une différence significative en faveur du groupe traité concernant les grossesses simples ($p=0.04$) et les pré-éclampsies ($p=0.047$) a été retrouvée. . Dans notre population, a été observé une augmentation significative, dans le groupe non traité pendant la grossesse, des consultations aux urgences pédiatriques du CHU d'Angers pour motif infectieux ($p=0.035$) ainsi que des consultations aux urgences pédiatriques ayant abouti à une prescription d'antibiothérapie ($p=0.014$).

Conclusion : Notre étude rétrospective de faible effectif n'a pas permis de montrer de différences significatives de comorbidités néonatales et de risque infectieux à court terme entre les enfants issus de mères traitées et de mères non traitées par immunosuppresseur pendant la grossesse. Des études de cohorte multicentriques restent nécessaires pour analyser les effets potentiels sur la descendance du traitement par immunosuppresseur pendant la grossesse.

Mots-clés : Infection de l'enfant, maladies auto-immunes, immunosuppresseurs, grossesse