

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة 8 ماي 1945 قالمة

Université 8 Mai 1945 Guelma

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la terre et de l'Univers



Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine: Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : **Sciences Biologiques**

Spécialité/Option: **Immunologie Approfondie**

Département: **Biologie**

— *Thème* : —

Rôle de l'immunité au cours de la grossesse

Présenté par :

- **MABROUK Manel**
- **HAMANA Sara**

Devant le jury composé de :

- | | | |
|--|---------|----------------------|
| - Président(e): BENDJEDDOU Dalila | (Pr) | Université de Guelma |
| - Examineur : SANSRI Soraya | (M.C.B) | Université de Guelma |
| - Encadreur : BOUDEN Ismail | (M.A.A) | Université de Guelma |

Juin 2016

— Remerciements —

En premier lieu, je remercie ALLAH pour tout.

A nos rapporteurs et membres du jury, pour avoir accepté de juger notre travail de thèse.

Nos remerciements s'adressent également à M^{me} **BENDJEDDOU Dalila**, pour l'honneur qu'il nous fait d'avoir bien voulu présider notre jury. Malgré ses charges académiques et professionnelles.

Nos remerciements M^{me} **SANSRI Soraya**, pour l'immense privilège qu'elle nous fait en voulant bien examiner ce travail malgré ces nombreuses préoccupations.

Nous voudrions tout d'abord adresser toute nos gratitude à le directeur de ce mémoire, Monsieur **BOUDEN Ismail**, d'avoir accepté d'encadrer notre recherche pour son patience, son disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter nos réflexions et de nos' avoir guidée dans la conduite de ce travail.

Nos remerciements les plus sincères à toutes les personnes qui auront contribué de loin à l'élaboration de cette formidable année universitaire.

Table des matières

Remerciements
Liste des Figures
Liste des abréviations
Introduction générale 1

Chapitre I:

L'aspect immunologique de la grossesse

1. Mécanisme protecteurs spécifiques développe au niveau du placenta 3
2. Rôle de l'immunité innée au cours de la grossesse 6
 2.1. Leucocyte au site de l'implantation du trophoblaste 6
3. Rôle de l'immunité adaptative au cours de la grossesse 8
 3.1. Généralités sur la dichotomie Th1/Th2 8
 3.2. Profil cytokinique gestationnel 10
 3.2.1. Equilibre Th1/Th2 et période péri-implantaire 10
 3.2.2. Equilibre Th1/Th2 dans la circulation maternelle 10
 3.3. Activité Th1 et grossesse 12

Chapitre II:

Vaccinations et grossesse

1. Grippe 15
2. Coqueluche 16
3. Rougeole 17
4. Rubéole 18
5. Varicelle 19
6. Tétanos 20
7. Hépatites A et B 20
8. Diphtérie 20
9. BCG 21

10. Pneumocoque.....	21
11. Cytomégalovirus.....	21
12. Vaccinations et allaitement.....	22

—————**Chapitre III:**—————

Les maladies parasitaires pendant la grossesse

I-Paludisme.....	23
1. Définition.....	23
2. Epidémiologie.....	23
3. Symptômes et Clinique.....	24
4. Diagnostic et traitement.....	24
5. Paludisme et grossesse.....	26
5.1. Femme vivant en zone d'endémie.....	26
5.2. Chez la femme non immunisée.....	27
5.3. Retentissement de la grossesse sur le paludisme.....	28
5.4. Retentissement du paludisme sur la grossesse.....	29
5.5. Traitement et prophylaxie.....	30
II. Toxoplasmose.....	32
1. Définition.....	32
2. L'agent pathogène (<i>Toxoplasma gondii</i>).....	32
2.1. Morphologie.....	32
2.2. Cycle évolutif du toxoplasme.....	33
2.2.1. Cycle chez l'hôte définitif.....	33
2.2.1.1. Cycle intestinale.....	34
2.2.1.2. Cycle extra-intestinale.....	35
2.2.2. Evolution des oocystes dans le milieu extérieur.....	35
2.2.3. Cycle asexué chez les hôtes intermédiaires.....	35
3. Epidémiologie de la toxoplasmose.....	36

3.1. Répartition géographique et prévalence de l'infection.....	36
3.1.1. Prévalence chez la femme enceinte	36
3.1.2 Prévalence animale.....	37
3.2. Mode de contamination dans la toxoplasmose humaine.....	37
4. Physiopathologie, mécanismes immunitaires et clinique de la toxoplasmose acquise et congénitale.....	37
4.1. Physiopathologie et mécanismes immunitaires dans la toxoplasmose acquise et congénitale	37
4.1.1. Immunité humorale	38
4.1.2. Immunité cellulaire.....	39
5. Toxoplasmose pendant la grossesse	40
6. Traitement.....	41
7. Prévention	42

———Chapitre VI:———

La grossesse au cours des maladies auto-immunes

1. Risque maternels liés à la grossesse.....	44
2. Complications fœtales et néonatales du lupus	45
3. Grossesse et atteinte rénale	45
4. Grossesse lupique et anti-phospholipides	47
5. Critères de classification du SAPL	47
6. Grossesse et anti-SSA ou SSB.....	49
7. Traitements du lupus et grossesse.....	49
Conclusion.....	51

Références bibliographiques

Résumé

Abstract

الملخص

———— Liste des abréviations ————

Acl IgG: Anti cardiolipines de type Immuoglobuline G

aPL: anticorps anti Phospho-Lipides

Anti B2GP1: Anti Beta 2 Gluco Protéine 1

ARNm: Acide Ribonucléique messenger

ATU: Autorisations Temporaires d'Utilisation

AVK: Anti Vitamine K

BAV: Bloc Auriculo-Ventriculaire

CMH: Complexe Majeur Histocompatibilité

CMV: Cyto- Mégalo-Virus

CRAT: Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

CSP : Catégorie Socio Professionnelle

DDT: Dichloro Diphényl Trichloroéthane

DGS: Direction Générale de la Santé

DOM: Départements d'Outre-Mer

DREES: Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistique

ECG: Electro Cardio Graphy

ENP: Enquête Nationale Périnatale

GM-CSF: Granulocyte Macrophage Facteur de Stimulation des Colonies

GSK: Glaxo Smith Kline

HBPM: Héparine de Base Poids Moléculaire

HNF: Héparine Non Fonctionnée

HPV: Virus du Papillome Humain

HTA: Hypertension Artérielle

HTAP: Hypertension Artérielle Pulmonaire

ICAM-1: Inter Cellulaire Adhésion Molécule

IDO : Indoleamine 2,3-**dioxygénase**

IgG: Immunoglobulin **G**

IL-1: Interleukine **1**

INF γ : Interféron gamma

ISTH: Société Internationale de Thrombose et d'**H**émostase

KIR: **K**iller **I**nhibitor **R**eceptor

LA: anti coagulation de type lipique

LAK: Lymphocytes **A**ctives **K**iller

LIF: Leukemia **I**nhibiting **F**actor

LPS: Lipo-**P**oly- **S**accharides

NK: Natural **K**iller

OMS: **O**rganisation **M**ondiale de la **S**ante

OR: Odds **R**atio

PCR: **P**olymerase **C**hain **R**eaction

PIBF: Progesterone-**I**nduced **B**locking **F**actor

PMI: **P**rotection **M**aternelle et **I**nfantile

ROC: **R**eceiver **O**perating **C**haracteristics

ROR: Rougeole-**O**reillons- **R**ubéole

SA: Semaines **A**ménorrhée

SAPL: Syndrome des **A**nti **P**hospho **L**ipide

TC: **T**oxoplasmosse **C**ongénitale

TCR: **R**écepteur à la surface des lymphocytes **T**

TGF- β : **F**acteur **T**ransformant de **C**roissance **b**êta

TNF α : **T**umor **N**ecrosis **F**actor alpha

VIH: **V**irus de l'**I**mmunodéficienc**e** **H**umaine

ZEAT: **Z**one d'**E**tudes et d'**A**ménagement du **T**erritoir

———— Liste des figures ————

Figure 1 : Rôle de HLA G et des cellules NK	4
Figure 2 : Rôle de l'indoleamine 2,3-dioxygénase.....	5
Figure 3 : Rôle des macrophages.....	7
Figure 4 : Dichotomie Th1/Th2.....	9
Figure 5 : Répartition géographique du paludisme	23
Figure 6 : Frottis sanguine Plasmodium falciparum.....	25
Figure 7 : Frottis de placenta infesté.....	25
Figure 8 : Densité parasitaire selon la parité et l'âge de la mère.....	27
Figure 9 : Cycle de Toxoplasma gondii.....	34
Figure 10 : Les mécanismes immunitaires au cours du toxoplasmosse.....	40

I. Introduction

Le système immunitaire, à travers ses deux principales composantes, l'immunité cellulaire et humorale, doit s'adapter à la greffe semi-allogénique que constitue le fœtus. Pour éviter le rejet du fœtus, plusieurs mécanismes physiologiques sont mis en œuvre. Ils font intervenir des mécanismes protecteurs propres ainsi que des adaptations de l'immunité innée et adaptative. Parmi les mécanismes protecteurs spécifiques. Le trophoblaste, interface entre le fœtus et les tissus maternels, n'exprime pas les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I et II conventionnel. La forte expression de HLA G sur les cytotrophoblastes joue un rôle dans la prévention locale contre l'activation des cellules «Natural killer » maternelles. Le placenta peut également protéger le fœtus des cellules T de la mère au moyen d'un mécanisme actif d'épuisement des nutriments. L'enzyme indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO), qui est fortement exprimée par le trophoblaste, catabolise le tryptophane dont les cellules T ont besoin pour leur survie. L'immunité innée participe à la régulation de l'implantation du trophoblaste et au maintien de la grossesse. Les rôles des macrophages au niveau du site d'implantation du placenta et plus particulièrement de la décidue sont de deux ordres : ils participent à la défense antibactérienne mais aussi au remodelage tissulaire et à la création d'un microenvironnement favorable au maintien de la grossesse (**King et al., 1997**).

La vaccination contre la grippe est recommandée au cours de la période vaccinale chez les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse. En revanche, l'administration de vaccins vivants, tels que le vaccin contre la varicelle, le vaccin ROR (rougeole-oreillons rubéole) est contre-indiquée chez la femme enceinte. Les vaccins contre l'hépatite B, la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, l'hépatite A peuvent être réalisés si besoin. La vaccination contre la fièvre jaune pourra être envisagée chez des femmes enceintes devant se rendre en pays d'endémie. En post-partum, les vaccins vivants peuvent être administrés si besoin, en particulier celui contre la coqueluche chez les femmes non à jour de leur vaccination. La vaccination contre la fièvre jaune fera discuter un arrêt transitoire de l'allaitement en cas de voyage impératif en pays endémique. La prévention de la coqueluche repose sur la stratégie du cocooning : vaccination de l'entourage pendant la grossesse et de la mère en post-partum (**Campbell et al., 2007**).

En pays tropical, le paludisme est l'affection parasitaire la plus fréquente et qui pose le plus de problèmes chez la femme enceinte, qu'il s'agisse d'une autochtone exposée depuis son enfance aux piqûres de moustiques ou d'une touriste récemment arrivée en zone d'endémie. D'après l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), il y aurait environ, chaque année, 25 millions de femmes enceintes et soumises au risque de paludisme, dont 25 % ont un placenta infesté par les Plasmodium au moment de l'accouchement. En Afrique, entre 75 000 et 200 000 enfants naissent de femmes atteintes de paludisme, avec un faible poids de naissance, la mortalité à la naissance des enfants de mères paludéennes est estimée à 100 000 par an, avec des taux de 0,9 % en zone urbaine au Zaïre à 10,6 % en zone rurale de Gambie (**Bourée, 2003**).

La toxoplasmose est une parasitose cosmopolite, très répandue chez l'homme et l'animal due à *Toxoplasme gondii* protozoaire intracellulaire.

L'infection en cours de la grossesse peut provoquer une infection congénitale dont la manifestation clinique la plus fréquente est la chorioretinite. Elle est dépistée dès la naissance ou plus tard avant 10 ans dans 95 % des cas (**Ajzenberg et al., 2007**).

Les maladies auto-immunes touchent plus fréquemment la femme jeune. La problématique de la grossesse va donc se poser. Les principales maladies auto-immunes concernées sont le lupus érythémateux systémique (LES), le syndrome des anticorps anti phospholipides (SAPL) et la thyroïdite de Hashimoto. Les autres maladies auto-immunes ne posent généralement pas de problème. Certaines patientes présentent par ailleurs une auto-immunité biologique, sans que ne soient remplis les critères de classification ou les critères diagnostiques d'une maladie auto-immune ; l'impact d'une telle auto-immunité sur la grossesse est souvent mal évalué. Ceci concerne notamment les anticorps anti phospholipides (aPL) isolés, en dehors d'un SAPL. La maladie auto-immune agit sur la grossesse ; elle est à l'origine de complications fœtales comme de complications maternelles. Mais la grossesse agit en retour sur la maladie auto-immune, pouvant par exemple favoriser une poussée de la maladie. Enfin certaines maladies auto-immunes peuvent être associées à une infertilité (**Clowse et al., 2007**).

La grossesse est une stimulation immunitaire particulière, qui se développe dans un organe très spécialisé (l'utérus), protégé par sa propre barrière (la décidue). Le système immunitaire se modifie pendant la grossesse. Le fœtus, immunologiquement étranger à l'organisme maternel, impose des adaptations physiologiques pour empêcher le processus de rejet. Les régions propices aux interactions immunologiques fœto-maternelles sont le placenta, la décidue utérine et le compartiment sanguin maternel. Le système immunitaire, à travers ses deux principales composantes, l'immunité cellulaire et l'immunité humorale, doit s'adapter à la greffe semi-allogénique que constitue le fœtus. Plusieurs mécanismes physiologiques sont mis en œuvre et font intervenir l'immunité innée et adaptative. De nombreuses hormones, substances lipidiques et cytokines sont ainsi produites et capables de moduler le système immunitaire maternel (**Sacks *et al.*, 1999**).

1. Mécanismes protecteurs spécifiques développés au niveau du placenta

Le placenta préserve le fœtus des lymphocytes T maternels par plusieurs mécanismes complémentaires : l'absence d'expression du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), l'expression de l'HLA G et un mécanisme d'épuisement actif du tryptophane.

Le trophoblaste, interface entre le fœtus et les tissus maternels, n'exprime pas de molécules du CMH de classe I et II conventionnelles. Cela le protège de la reconnaissance et de l'attaque par les lymphocytes T maternels. Cependant, les tissus n'exprimant pas le CMH de classe I, sont vulnérables à l'attaque par les cellules Natural killer (NK) présentes en grandes quantités dans la décidue pendant la grossesse (**King *et al.*, 1997**).

L'inhibition de l'expression des molécules de classe I devrait avoir pour effet d'activer les cellules NK qui expriment à leur surface des récepteurs capables de reconnaître les molécules HLA de classe I, cette interaction moléculaire inhibant la cytotoxicité des cellules NK. L'expression de la molécule HLA G, molécule de HLA de classe I non conventionnelle, permet d'empêcher l'attaque des cellules NK en se liant au killer inhibiteur récepteur (KIR) 1 et 2 (**Figure 1**). L'équipe de Rajagopalan a même montré, qu'un KIR appelé KIR2DL4, n'est présent qu'à la surface des cellules NK et a pour ligand spécifique HLA G. La forte expression de HLA G sur les cytotrophoblastes joue donc un rôle dans la prévention locale contre l'activation des cellules NK maternelles. En outre, l'équipe de Dorling a montré qu'une propriété complémentaire de HLA G est d'inhiber la migration transendothéliale des cellules NK (**Dorling *et al.*, 2000**).

HLA G se rencontre sous six isoformes résultant d'un épissage alternatif : quatre isoformes sont membranaires et deux, solubles. La molécule n'est capable de présenter qu'un nombre réduit de peptides. En chromatographie liquide haute performance, la diversité des peptides présentée par la molécule HLA G est cinq fois moins grande que celle des peptides présentés par la molécule HLA A2. De plus, le polymorphisme allélique de HLA G est limité : sept sous-types d'HLA G ont été définis suivant les groupes ethniques. L'expression de HLA G est principalement restreinte au placenta pendant la grossesse, où on la trouve sur les cellules endothéliales fœtales et les cellules cytotrophoblastiques de l'interface fœto-maternelle. L'équipe de Crisa a montré que la molécule HLA G était également exprimée dans le thymus (Mallet *et al.*, 1999). La surexpression de HLA G et l'inhibition de l'expression des molécules HLA de classe I est probablement liée au moins pour partie à l'IL-10. Ainsi, Moreau *et al.* ont montré en 1999, que l'interleukine 10 était aussi capable d'induire l'expression de HLA G sur des cellules trophoblastiques et de diminuer l'expression des molécules HLA de classe I (Moreau *et al.*, 1999).

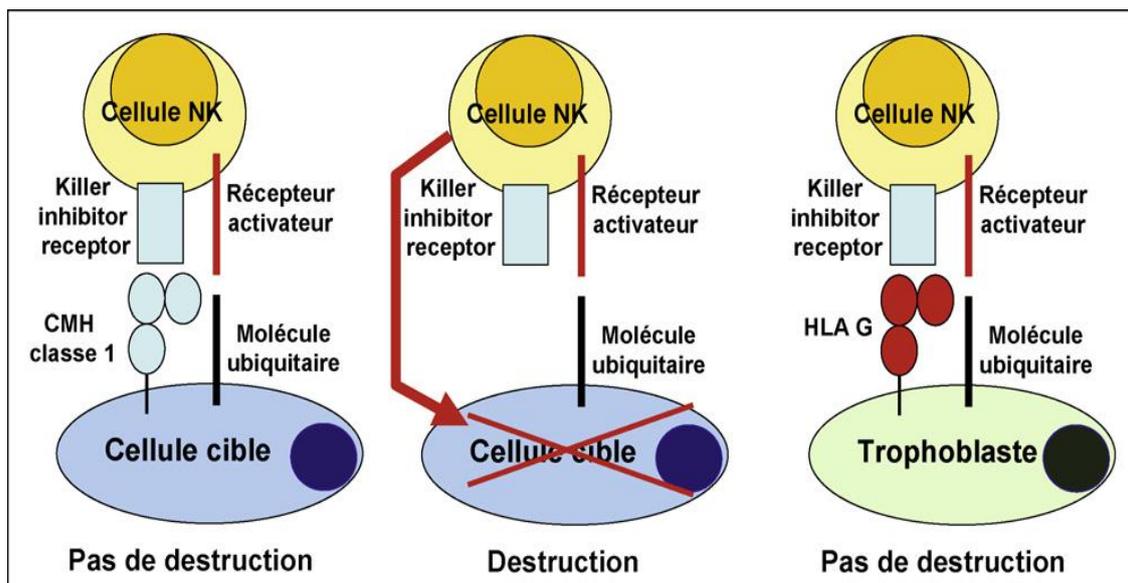


Figure 1 : Rôle de HLA G et des cellules NK (Dorling *et al.*, 2000).

Le placenta peut également protéger le fœtus des cellules T de la mère au moyen d'un mécanisme actif d'épuisement des nutriments (Figure 2). L'enzyme indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO), est fortement exprimée par le trophoblaste, et en particulier le trophoblaste extra-villeux qui est le plus en contact avec le compartiment sanguin maternel. L'IDO catabolise le tryptophane dont les cellules T ont besoin pour leur activité. L'inhibition de l'IDO par le 1-méthyl tryptophane chez des souris gravide entraîne un rejet

rapide des fœtus allogéniques mais pas des fœtus syngéniques. Cela soutient l'hypothèse selon laquelle les cellules T alloréactives maternelles dirigées contre les protéines du CMH paternel sont maîtrisées dans le placenta par la déplétion du tryptophane (**Kudo et Boyd, 2000**).

Il existe d'autres processus de régulation du système immunitaire. En effet le trophoblaste n'est pas une barrière absolue entre le fœtus et l'organisme maternel et des cellules fœtales sont trouvés dans la circulation maternelle. Une preuve directe de cette tolérance contre les allo-antigènes du CMH paternel est apportée par la croissance non contrôlée d'une tumeur portant un allo-antigène paternel chez des souris gravides dont les cellules T portent un récepteur spécifique de ce même alloantigène. Cette même prolifération tumorale est contrôlée après la gestation ce qui démontre que la réponse immunitaire contre cet antigène avait été temporairement supprimée. Cela démontre l'existence d'une tolérance spécifique des lymphocytes T du compartiment sanguin maternel contre les antigènes paternels, celle-ci pouvant être facilitée par des modifications spécifiques de l'immunité adaptative comme la production de certaines cytokines de type Th2 (**Munn et al., 1998**).

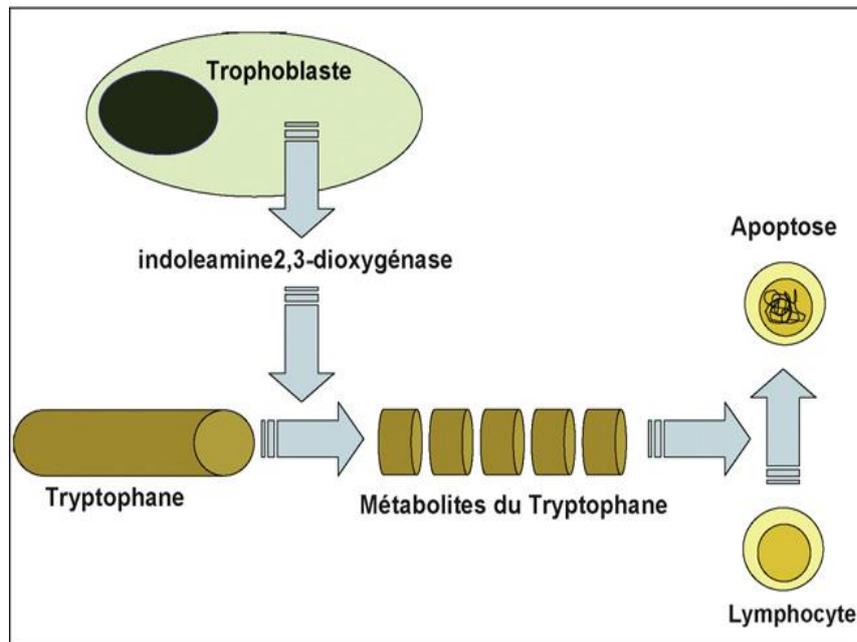


Figure 2 : Rôle de l'indoleamine 2,3-dioxygénase (**Kudo et Boyd, 2000**).

2. Rôle de l'immunité innée au cours de la grossesse

Les cellules phagocytaires (macrophages, polynucléaires neutrophiles) sont responsables de la réponse immunitaire innée, c'est-à-dire naturelle et non spécifique de l'antigène. Elles constituent la première ligne de défense contre de nombreux micro-organismes et sont essentielles pour le contrôle des principales infections bactériennes. L'immunité innée fait aussi intervenir le système du complément et les cytokines ; leur action coordonnée aboutit à la mise en jeu d'une réponse immédiate, aboutissant à la phagocytose et à la destruction du pathogène. L'immunité innée participe à la régulation de l'implantation du trophoblaste et au maintien de la grossesse.

2.1. Leucocytes au site de l'implantation du trophoblaste

Les rôles des macrophages au niveau du site d'implantation du placenta et plus particulièrement de la décidue sont de deux ordres : ils participent à la défense antibactérienne mais aussi au remodelage tissulaire et à la création d'un microenvironnement favorable au maintien de la grossesse (**Figure 3**). Durant la grossesse normale, la décidue est colonisée par 20 à 30 % de macrophages. Cette population reste stable tout au long de la grossesse et suggère une fonction importante dans l'implantation et le maintien de la grossesse. Le rôle qui leur est attribué serait l'établissement d'un microenvironnement qui favorise la croissance cellulaire et inhibe une réaction inflammatoire délétère. Il est en effet démontré que le maintien de la gestation est dépendant de la production de cytokines de type Th2 (IL-4, IL-10) alors que la production de TNF α ou d'INF γ est associée à l'accouchement prématuré. Les macrophages sont une source majeure de cytokines et de facteurs de croissance et contribuent à un équilibre favorable au maintien de la grossesse entre l'activité Th1 et Th2 (**Piacentini et Autuori, 1994**).

L'apoptose cellulaire est un mécanisme important de l'implantation du trophoblaste qui participe au remodelage des tissus. Ainsi, il existe une induction de l'apoptose des tissus concernés par l'invasion du trophoblaste qui autorise son implantation. Cette invasion du trophoblaste est favorisée par un ensemble de mécanismes dont le dysfonctionnement est associé à la survenue d'une pré-éclampsie ou à un retard de croissance. C'est le cas, par exemple en cas de réduction de l'expression de molécules d'adhésions (intégrine $\alpha 1\beta 1$), d'une diminution d'activateur du plasminogène, de l'absence

d'expression de la cadhérine, de diminution de la production de métalloprotéases (MMP-9) et de l'expression de HLA-G (Smith *et al.*, 1997 ; Hara *et al.*, 1996).

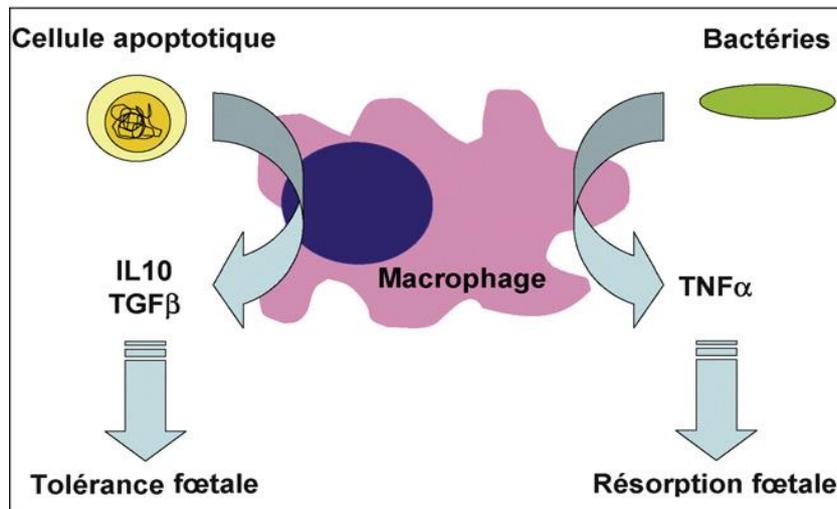


Figure 3 : Rôle des macrophages (Piacentini et Autuori, 1994).

L'apoptose cellulaire, tant au niveau des tissus maternels que du trophoblaste joue donc un rôle fondamental dans l'invasion du trophoblaste et la mise en place du placenta. L'un des rôles essentiels des macrophages pourrait être la phagocytose des débris cellulaires produits. En effet, ceux-ci, en particulier pour le trophoblaste, dont le phénotype HLA est à moitié constitué par le patrimoine génétique paternel, sont des débris potentiellement immunogènes capables de provoquer une réaction inflammatoire délétère pour la poursuite de la grossesse. Ainsi, l'analyse histologique du lit placentaire trouve de nombreux macrophages, principalement au voisinage de cellules apoptotiques.

Les macrophages participent également à la production de cytokines anti-inflammatoires qui contribuent au maintien de la grossesse. Ainsi, Voll et al. Montrent que la phagocytose de cellules apoptotiques par les monocytes inhibait la production de TNF α , alors qu'elle stimule la production d'IL-10 et de TGF β . De même, l'ingestion de cellules apoptotiques par des macrophages possède des propriétés anti-inflammatoires sur le péritoine et le poumon. Enfin, la production de TNF α par des macrophages stimulés par du LPS ou de l'INF γ est diminuée par la phagocytose de cellules apoptotiques (Duffield *et al.*, 2001).

Enfin, une production spontanément élevée d'IL-10 ainsi que d'indolamine 2,3-dioxygénase a été démontrée au niveau des macrophages déciduaux et renforce leur rôle dans le maintien de la gestation (Heikkinen *et al.*, 2004).

Le rôle des macrophages est donc probable dans la survenue de pathologies obstétricales comme le retard de croissance intra-utérin et l'accouchement prématuré. En effet, leur dysfonctionnement peut restreindre l'implantation trophoblastique et conduire à une insuffisance placentaire associée à un retard de croissance intra-utérin. D'autre part, la stimulation des macrophages par des bactéries pathogènes conduit à la production d'IL-1 d'IL6 et de TNF α ainsi que de radicaux libres. Ces cytokines sont capables de stimuler la production de prostaglandines et métalloprotéases à l'origine d'un accouchement prématuré (Singh *et al.*, 2005).

3. Rôle de l'Immunité adaptative au cours de la grossesse

Le développement d'une immunité adaptative vis-à-vis d'un (ou plusieurs) antigène(s) découle de la reconnaissance de celui (ceux)-ci par des lymphocytes B ou T, dotés de récepteurs spécialisés. Cette interaction entraîne la prolifération et la différenciation des lymphocytes B et T en cellules effectrices.

3.1. Généralités sur la dichotomie Th1/Th2

Les cellules T CD8⁺ qui sortent du thymus sont déjà programmées pour devenir des effecteurs cytotoxiques. Le cas des cellules CD4⁺ est plus complexe. Les lymphocytes T CD4⁺ "naïfs" (lymphocytes T précurseurs) issus du thymus produisent de l'IL-2 en faible quantité. Puis ils se différencient en lymphocytes T auxiliaires (Th0) lorsqu'ils sont spécifiquement stimulés par les antigènes qui leur sont présentés par les cellules présentatrices de l'antigène (Abehsira *et al.*, 1992). Ils sont alors capables de synthétiser de l'IL-2, de l'IL-3, de l'IL-4 et de l'IFN- γ . La différenciation de ces lymphocytes Th0 en lymphocytes Th1 ou Th2 dépend de la nature des cytokines présentes dans l'environnement. Si l'IL-12 et l'IFN- γ sont majoritairement présents, les lymphocytes se différencient en Th1. En revanche, si l'IL-4 est majoritairement présente, les lymphocytes Th0 se différencient en Th2. Ces deux types de cellules CD4⁺ diffèrent par le spectre des cytokines qu'elles peuvent produire. Les lymphocytes Th1 produisent principalement l'IL-2, l'IFN- γ et le TNF-b, les Th2 sécrètent l'IL-4, l'IL-5, l'IL-6, l'IL-10 et l'IL-13 (Figure 4) (Mosmann et Sad, 1996).

Les cytokines sécrétées par les lymphocytes déterminent leurs fonctions : les lymphocytes Th1 activent les macrophages, déclenchent les réactions d'hypersensibilité retardée et la commutation des Ig vers l'isotype IgG1 (chez l'homme) favorisant une

réponse immunitaire à médiation cellulaire. Les lymphocytes Th2 contrôlent la prolifération des lymphocytes B, des éosinophiles, la production d'anticorps et favorisent la commutation des Ig vers les isotypes IgG4 et IgE chez l'homme. Les lymphocytes Th1 et Th2 s'inhibent réciproquement. En effet, l'IFN- γ et l'IL-12 inhibent la prolifération des Th2 et l'IL-10 inhibe la production d'IFN- γ par les Th1 et d'IL-12 par les macrophages (Chensue *et al.*, 1995).

Récemment, la classification Th1/Th2 s'est élargie. En effet, les lymphocytes Tc CD8 + sont composés de sous-populations définies par des profils de sécrétion de cytokines comparables aux sous-populations T auxiliaires. Ainsi, les lymphocytes T cytotoxiques de type 1 (Tc1) sécrètent de l'IFN- γ , tandis que les lymphocytes Tc2 sécrètent de l'IL-4 (Croft *et al.*, 1994).

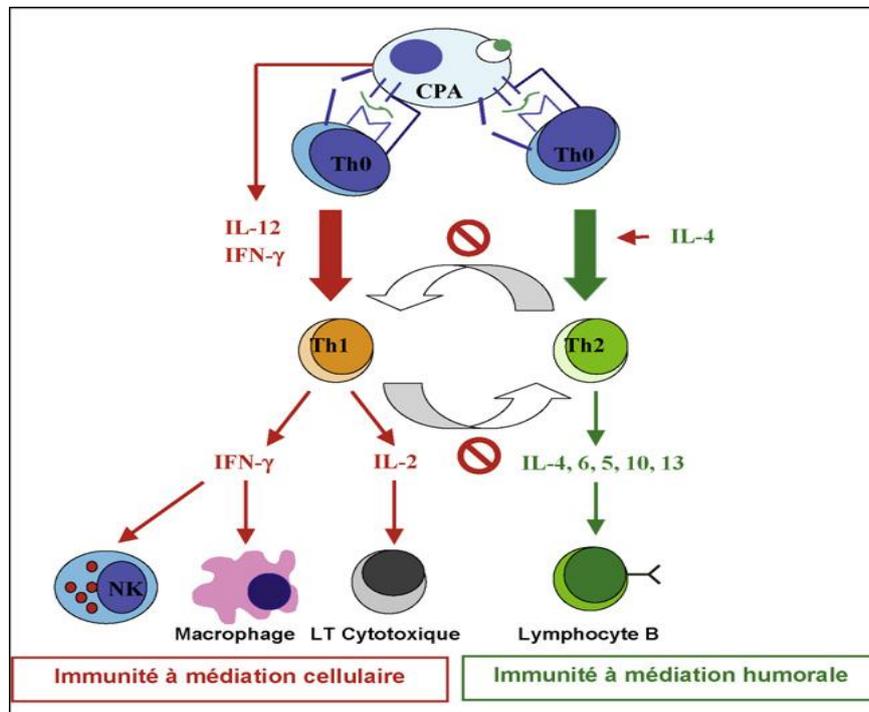


Figure 4: Dichotomie Th1/Th2 (Mosmann et Sad, 1996).

Bien que les lymphocytes T constituent une source abondante de cytokines, d'autres cellules participent à cet équilibre Th1/Th2. Ainsi, l'IFN- γ est aussi produit par les cellules NK, l'IL-4 par les mastocytes, l'IL-10 par les macrophages. Cette production de cytokines n'est pas limitée au compartiment cellulaire immunitaire. De nombreuses cytokines sont produites, entre autres, par les épithéliums utérins et les cellules trophoblastiques.

3.2. Profil cytokinique gestationnel

Une grande partie de la régulation du système immunitaire pendant la grossesse est sous la dépendance des cytokines qui déterminent le profil cytokinique gestationnel. L'état physiologique de la grossesse est associé à un profil cytokinique particulier d'immunosuppression Th2, tandis que le risque d'accouchement prématuré correspond à une immunotoxicité Th1. Le trophoblaste et la décidue secrètent de l'IL-10, du TGF- β et de l'IL-4. Ces cytokines inhibent la réponse de type Th1 et favorisent la réponse de type Th2. En revanche, l'injection de cytokines qui activent la réponse Th1 comme l'interféron γ ou l'IL-12 provoquent une résorption fœtale (**Wegmann *et al.*, 1993**).

3.2.1. Equilibre Th1/Th2 et période péri-implantatoire

Durant la phase lutéale, il existe une expression accrue de l'ARNm des cytokines de type Th2 (IL-4, IL-6) par rapport aux cytokines de type Th1 (IL-2, IL-12, INF γ) au niveau de l'endomètre. L'IL-4 stimule la production du « leukemia inhibiting factor » (LIF) par le tissu endométrial, ce qui favorise avec le TGF β la décidualisation de l'endomètre, l'invasion trophoblastique et le contrôle de l'angiogenèse au niveau des villosités trophoblastiques. Le rôle de la progestérone est majeur. Elle diminue l'activité du TNF γ et induit la synthèse de TGF β par les cellules de l'endomètre et les lymphocytes T TCR $\gamma\delta$ + de la decidue. Ces cellules induisent la différenciation des lymphocytes Th0 TCR $\alpha\beta$ + en cellules T régulatrices qui ont les capacités d'inhiber la réponse T aux alloantigènes paternels. L'expérimentation in vitro montre que les cytokines de type Th1 (IL-1 β et TNF α) altèrent la décidualisation de l'endomètre. De même, il a été observé que de faibles concentrations dans les tissus endométriaux de LIF, IL-4, IL-6 et IL-10 sont associées à des fausses couches à répétition. Par ailleurs, il a été montré que l'embryon produit de l'IL-10 et du TGF β et inhibe la production de TNF α et d'INF γ , favorisant localement une polarisation de la réponse immune vers un état Th2 (**Fortin *et al.*, 1997 ; Roth *et al.*, 1996**).

3.2.2. Equilibre Th1/Th2 dans la circulation maternelle

Marzi *et al.* ont analysé les cytokines produites par les cellules mononucléées du sang circulant au cours de grossesses normales ou pathologiques. Ils ont observé une diminution de la production de l'IL-2 et de l'IFN- γ accompagnée d'une synthèse accrue d'IL-4, et d'IL-10 lors de grossesses normales. En revanche, dans les grossesses

pathologiques aboutissant à des avortements spontanés, on note un profil inverse avec une augmentation de l'IL-2 et de l'IFN- γ . Des résultats similaires ont été obtenus en étudiant les cytokines produites localement au niveau de la membrane déciduale et des trophoblastes. L'IFN- γ et le TNF- α inhibent la prolifération des lignées trophoblastiques humaines *in vitro*, et de manière plus significative encore, ces cytokines Th1, injectées à des souris gravides, conduisent à des avortements (**Raghupathy, 2001**).

Cette prédominance de type Th2 est retrouvée *in vivo* par l'étude de l'expression des gènes des cytokines par les lymphocytes T maternels circulants et le nombre de cellules sur exprimant qui montre que l'IL-4 augmente progressivement au cours de la grossesse. L'observation d'une production augmentée d'IL-4 en cas de réaction lymphocytaire mixte entre les lymphocytes maternels et les lymphocytes paternels fait émettre l'hypothèse que cette augmentation de lymphocytes circulants sur exprimant l'IL-4 est due au moins en partie à des lymphocytes Th2 spécifiques des allo-antigènes paternels. Les cytokines Th2 notamment l'IL-10 préviennent activement la résorption fœtale. Ainsi, au cours de croisements CBA/J x DBA/2J spontanément très abortifs, l'injection d'IL-10 murine prévient cette résorption fœtale tandis que l'administration d'anticorps anti-IL-10 augmente les avortements spontanés. Par ailleurs, cet effet est renforcé par la progestérone produite par le placenta dont plusieurs équipes ont montré qu'elle est capable d'inhiber la réponse Th1. La progestérone favoriserait l'état Th2 en stimulant la production du « progesterone-induced blocking factor » (PIBF) qui a la capacité *in vitro* de majorer la production de cytokines Th2 (IL-3, IL-4, IL-10) et de bloquer la production d'IL-12 par les lymphocytes circulants. Par ailleurs la progestérone stimule la production de GM-CSF et de TGF β (**Szekeres *et al.*, 1996**).

Il a également été montré que l'activité de type Th2 était renforcée par deux mécanismes supplémentaires : la sécrétion de récepteurs du TNF α (sTNF-Rp55 et sTNF-Rp75) qui ont pour effet d'inactiver le TNF α . On observe pendant la grossesse une élévation de ces récepteurs dans le compartiment sanguin maternel .ce qui a pour résultat d'inhiber la différenciation et surtout l'activité pro-inflammatoire des lymphocytes Th1. D'autre part, l'augmentation de la vulnérabilité des lymphocytes Th1 à l'apoptose médiée par le système Fas/Fas Ligand L (**Reinhard *et al.*, 1998**).

Ces différentes données *in vitro* et *in vivo* chez la souris sont corroborées par différentes observations dans l'espèce humaine. Au cours de l'état gravide, on note une modification

de l'immunité cellulaire maternelle avec une diminution de l'efficacité à éradiquer les germes à développement intracellulaire. Ainsi, lors d'une infection à *Leishmania major*, parasite intracellulaire qui infecte les macrophages, une réponse immunitaire Th1 intense est nécessaire pour éradiquer le micro-organisme. Or, l'équipe de Krishnan a montré que des souris C57BL/6 gravides et infectées par *L. major*, développaient des lésions plus graves que des souris non gestantes. L'augmentation de la sévérité chez les souris gestantes est associée à une diminution de la production d'IFN- γ et à une augmentation de l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-10 dans la rate et les ganglions après stimulation *in vitro* par des antigènes de *L. major*. Chez la femme aussi, on note une exacerbation de certaines maladies à germes intracellulaires pendant la grossesse comme par exemple : les infections à *Listeria monocytogenes*, *Toxoplasma gondii*, *Mycobacterium tuberculosis*. Ce déséquilibre de la réponse immunitaire pendant la grossesse vers un profil Th2 favorable à une réponse humorale, se traduit également, chez la souris, par la synthèse accrue d'immunoglobulines de type IgG1 (induites lors de réponses Th2) et la diminution des IgG2 retrouvées lors de réponses cytotoxiques.

Enfin, les maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus érythémateux disséminé modifient le profil Th1/Th2 maternel. Par exemple, la polyarthrite rhumatoïde qui s'accompagne d'une forte réponse Th1 entre souvent en rémission au cours de la grossesse. Les symptômes de la maladie réapparaissent, en moyenne, huit semaines après la naissance. A l'inverse, on observe une exacerbation des poussées lupiques pendant la grossesse chez les femmes atteintes de cette maladie, considérée comme un modèle de maladie Th2 (Buyon *et al.*, 1996).

3.3. Activité Th1 et grossesse

Aux notions dichotomiques entre Th1 et Th2 pendant la grossesse qui met en place un versant Th2 omniprésent et un système Th1 totalement réprimé succède une notion plus actuelle d'équilibre et de coopération entre ces deux facettes de l'immunité adaptative. Il existe ainsi des périodes ou situations pendant lesquelles le versant Th1 possède des fonctions essentielles pendant la grossesse.

Pendant la période péri-implantatoire, les composants du plasma séminal paternel influencent la production de chimiokines par l'endomètre qui activent l'immunité innée incluant les macrophages et les cellules NK. Cela entraîne la production de radicaux libres, une phagocytose des débris cellulaires et une activation de cytokines Th1 (IL-1 β et TNF α).

Cette inflammation locale permet le nettoyage de la cavité utérine des cellules paternelles présentes et d'éventuels microorganismes et permet la présentation des antigènes paternels aux cellules maternelles immunocompétentes. Elle entraîne une modification de la composition des leucocytes dans l'endomètre, active des facteurs angiogéniques (comme le VEGF), des facteurs de croissance et de métalloprotéinases (comme la MMP-9) capables de dégrader la matrice extracellulaire préparant l'endomètre à l'implantation de l'embryon. Dans la décidue les cytokines Th1 (IFN γ , TNF α et IL-2) activent les cellules NK et les lymphocytes activés « killer » (LAK) qui empêcheraient une prolifération excessive du trophoblaste. Cette activité Th1 initiale induirait, par les leucocytes endométriaux et l'embryon la production de cytokines Th2, de TGF β et du LIF permettant l'instauration secondaire locale d'un versant Th2. De plus, l'embryon est capable de sécréter de l'IL-2 qui stimule les cellules NK. Celles-ci, en coopération avec les macrophages qui produisent de l'INF γ , du TNF α et de l'IL-12, induisent une apoptose des cellules trophoblastiques et permettent de restreindre la profondeur de l'invasion trophoblastique (**Robertson et al., 1994**).

Pendant le travail à terme, l'INF γ et l'IL-1 β sont augmentés dans le sérum maternel. Les cytokines de type Th1 parallèlement à des stimulations mécaniques stimulent la production d'IL-8 et de prostaglandines qui sont directement impliquées dans la dilation du col et les contractions utérines. Ces phénomènes existent en dehors de toute infection.

Enfin, en cas d'infection infraclinique, le versant Th1 est également favorisé avec la production de cytokines pro inflammatoires (TNF α , IL-1 β) et réalise dans ce cas un mécanisme de défense contre l'agression bactérienne, l'accouchement étant alors le moyen le plus radical de protéger l'organisme maternel (**Makhseed et al., 2003**).

Certaines infections, lorsqu'elles surviennent en cours de grossesse, peuvent être à l'origine de complications maternelles, obstétricales, fœtales ou néonatales parfois sévères. La vaccination permet de prévenir certaines de ces infections. Ses indications, en cours de grossesse, sont variables et dépendent de l'agent infectieux et du risque d'exposition. Elle permet également de protéger le nouveau-né, qui ne peut être vacciné avant l'âge de 2, voire 6 mois, grâce au passage transplacentaire d'anticorps spécifiques, ce qui constitue une autre indication de la vaccination en cours de grossesse.

Les complications infectieuses maternelles peuvent être expliquées par l'adaptation de l'immunité tant cellulaire qu'umorale observée chez la femme enceinte, permettant la greffe semi-allogénique que représente le fœtus (**Kayem et Batteux, 2008**). Par ailleurs, les modifications hémodynamiques, notamment au troisième trimestre de la grossesse, peuvent rendre compte des décompensations respiratoires sévères parfois observées, en particulier, en cas de grippe et de rougeole. De plus, les infections, en raison de la réponse inflammatoire systémique qu'elles induisent, peuvent être responsables de contractions utérines, de fausses couches ou d'accouchements prématurés.

Certains virus sont responsables de fœtopathies infectieuses à l'origine d'un syndrome malformatif avec, dans certains cas, une atteinte placentaire qui peut engendrer un retard de croissance in utero (varicelle, rubéole...).

La vaccination en cours de grossesse soulève la question de son innocuité pour la mère et le fœtus, de son efficacité et de ses interactions possibles avec les vaccinations de la petite enfance. Certains vaccins peuvent, en théorie, comporter un risque tératogène et ne doivent pas être administrés en cours de grossesse, c'est le cas de façon générale pour les vaccins vivants. La majorité des vaccins sous-unitaires comportent des sels d'aluminium utilisés comme adjuvant sans qu'il y ait de toxicité spécifique chez la femme enceinte. Pour les adjuvants lipidiques plus récents (utilisés dans le vaccin HPV Cervarix W de GSK ou dans les vaccins H1N1 pandémiques), les données disponibles en pharmacovigilance sont rassurantes. Sur le plan maternel, la vaccination comporte un risque de réaction locale mineure au point d'injection et de réaction allergique à un composé du vaccin.

L'efficacité immunologique de la vaccination en cours de grossesse a fait l'objet d'évaluations pour certains vaccins. Il apparaît que la réponse immunitaire observée chez la femme enceinte est comparable à celle constatée en dehors de la grossesse. Pour le nouveau-né, les données disponibles montrent qu'il n'existe pas d'interaction entre les vaccins administrés en cours de grossesse et celles réalisées au cours de la première année de vie.

La grossesse, période de suivi médical régulier, est un moment qui incite à de nombreuses propositions de médecine préventive. La vérification du statut vaccinal de la femme et la délivrance d'informations de prévention pour elle-même et son nouveau-né pourraient être systématiquement intégrées dans les premières consultations obstétricales (Neuilly *et al.*, 2001).

1. Grippe

En cas de grippe, la femme enceinte a un risque accru de complications respiratoires et d'hospitalisation. La grippe, comme toute infection systémique, peut également être responsable de contractions utérines pouvant conduire à une fausse couche ou un accouchement prématuré, selon l'âge gestationnel auquel elle survient. En revanche, l'infection grippale en cours de grossesse n'est pas responsable de fœtopathie (Dodds *et al.*, 2007).

La vaccination contre la grippe confère une immunité satisfaisante chez la femme enceinte et réduit le risque de complications respiratoires. Le passage transplacentaire des anticorps maternels assure une protection aux nouveau-nés et nourrissons chez qui la grippe est plus grave et dont la vaccination ne peut être faite avant l'âge de 6 mois. Ainsi, dans une étude multicentrique réalisée en France lors de la pandémie de 2009, 107 femmes enceintes entre 22 et 32 semaines d'aménorrhée (SA) ont reçu une dose de vaccin grippal monovalent A/California/7/2009 (H1N1 v) sans adjuvant. Vingt et un jours après la vaccination, 98 % des patientes avaient un titre d'anticorps dirigés contre le virus vaccinal supérieur ou égal au 1/40^e (titre associé à la protection). Les mesures effectuées sur sang de cordon retrouvaient un titre d'anticorps supérieur ou égal au 1/40^e chez 95 % des nouveau-nés avec une bonne corrélation entre sang de cordon et sang maternel et des titres d'anticorps plus élevés dans le sang de cordon que dans le sang maternel (Tsatsaris *et al.*, 2011).

Les données disponibles, essentiellement chez des femmes vaccinées au cours du second ou troisième trimestre de grossesse, montrent une bonne tolérance de la vaccination grippale chez la femme enceinte. Concernant la vaccination à un stade plus précoce de la grossesse, une étude réalisée à l'occasion de la pandémie H1N1 de 2009 sur une cohorte de 54 585 femmes enceintes, a montré que les taux de perte fœtale entre 7 et 22 SA ou de mort fœtale in utero n'étaient pas augmentés chez les 7062 femmes ayant reçu le vaccin grippal H1N1 avec adjuvant par rapport aux femmes non vaccinées. En France, les conséquences de la vaccination H1N1 avec un vaccin avec adjuvant sur l'issue de grossesse ont été étudiées dans une étude de cohorte prospective, sans différence entre les femmes vaccinées et celles non vaccinées (**Tavares *et al.*, 2011**).

Depuis 2012, la vaccination contre la grippe saisonnière est recommandée en France chez la femme enceinte, quel que soit le terme de la grossesse, lors de la campagne vaccinale (Haut Conseil de la santé publique, Actualisation des recommandations contre la grippe saisonnière, Février 2012 (**Launay *et al.*, 2012**)).

2. Coqueluche

La coqueluche en cours de grossesse expose la femme à un risque d'accouchement prématuré, notamment en raison des quintes de toux caractéristiques de l'infection. Il n'existe pas de fœtopathie décrite suite à une infection en cours de grossesse. En revanche, lorsqu'elle survient chez le nouveau-né, la coqueluche est associée à une mortalité élevée. On note aux États-Unis, au Canada et en Angleterre une recrudescence des cas de coqueluche néonatale. En effet, le nouveau-né ne peut être vacciné qu'à partir de l'âge de 2 mois, en deçà de cet âge, la vaccination n'est pas efficace en raison de l'immaturation de sa réponse immunitaire (**Fisman *et al.*, 2011 ; Van Hoek *et al.*, 2013**).

En France, il n'y a pas de recommandation pour une vaccination en cours de grossesse, contrairement aux États-Unis et au Royaume Uni où la vaccination contre la coqueluche est recommandée au 3^e trimestre de la grossesse. Le passage transplacentaire des anticorps dirigés contre la coqueluche est démontré avec des taux d'anticorps chez les enfants nés de femmes vaccinées en cours de grossesse entre 2 et 63 %. Cependant, les taux sériques d'immunoglobulines mesurés dans le cordon sont inférieurs aux taux protecteurs chez 75 % des nouveau-nés. La vaccination réalisée vers 30–32 SA pourrait être plus efficace pour protéger le nouveau-né que celle effectuée en début de grossesse. En effet, elle permet de faire coïncider le pic du taux d'anticorps maternels avec la période

de la grossesse où le passage transplacentaire est maximal, soit vers 34 SA (**Healy et al., 2013**).

En France, la prévention de la coqueluche repose sur la stratégie du « cocooning » qui comporte la vaccination de l'entourage du nouveau-né qui n'aurait pas reçu de rappel vaccinal depuis plus de dix ans : la femme dans le post-partum, et, pendant la grossesse, le père, les grands-parents, la fratrie ainsi que les personnes amenées à avoir un contact régulier avec l'enfant avant l'âge de la vaccination. Il a été montré que la vaccination dans le post-partum permet d'obtenir des anticorps à un titre protecteur dans les 14 jours qui suivent la vaccination. Une étude comparant les modèles de prévention, stratégie du cocooning et vaccination en cours de grossesse, semble montrer une meilleure efficacité et un moindre coût pour la vaccination en cours de grossesse. En effet, celle-ci permettrait de réduire l'incidence annuelle de la coqueluche de 33 contre 20 % avec la stratégie du cocooning et le taux de décès liés à la coqueluche de 49 contre 16 % avec la stratégie du cocooning (**Terranella et al., 2013**).

Le vaccin contre la coqueluche est composé d'antigènes bactériens. Il n'existe pas de vaccin monovalent, les seuls disponibles étant des vaccins combinés diphtérie-tétanos poliomyélite- coqueluche acellulaire. Pour des raisons de tolérance, il est recommandé de respecter un délai de deux ans entre l'administration d'un vaccin dTP et dTPca. Cependant, en cas de survenue de cas de coqueluche groupés en collectivité, le délai entre deux vaccins dTP peut être ramené à un mois.

3. Rougeole

En raison d'une couverture vaccinale insuffisante, une épidémie de rougeole a été enregistrée en Europe, et notamment en France, entre 2008 et 2012, touchant en particulier les nourrissons de moins d'un an et les jeunes adultes (InVS). La rougeole expose la femme enceinte à des complications pour elle-même et son enfant. Le risque de pneumopathie avec syndrome de détresse respiratoire aiguë peut menacer le pronostic vital maternel. Le virus de la rougeole passe la barrière placentaire. Il n'est pas responsable de malformations fœtales] mais peut entraîner un dysfonctionnement placentaire pouvant expliquer la survenue dans certains cas d'une mort fœtale in utero. Le risque de fausse couche ou d'accouchement prématuré est accru. Il existe de plus, en cas de rougeole survenant dans les 14 jours précédents l'accouchement, un risque de rougeole congénitale de gravité variable, allant d'une simple éruption à des pneumopathies et des formes

rapidement mortelles. Les rougeoles congénitales et néonatales sont associées à un risque augmenté de pan-encéphalite subaiguë sclérosante (**Cruzado et al., 2002**).

En cas de contagio chez la femme ou le nouveau-né, la vaccination post-exposition est contre-indiquée mais les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses sont recommandées. Il est recommandé que toutes les personnes nées après 1980 aient reçu 2 doses du vaccin trivalent rougeole-oreillons- rubéole (ROR). Il s'agit d'un vaccin vivant atténué qui est contre-indiqué chez la femme enceinte. La mise à jour du statut vaccinal doit être proposée en pré-conceptionnel sous contraception, ou dans le post-partum. Elle repose en France sur l'administration du vaccin trivalent rougeole-oreillons-rubéole. L'allaitement ne contre-indique pas la vaccination. En cas de vaccination accidentelle chez une femme dont la grossesse était méconnue, aucune fœtopathie n'a été rapportée à ce jour. Il n'existe pas d'indication à un recours à une interruption médicale de grossesse, un suivi échographique peut être proposé (**Campbell et al., 2007**).

4. Rubéole

La rubéole est une infection virale qui évolue par épidémies tous les 3 à 10 ans. En cas de rubéole en cours de grossesse, il n'y a pas de sur-risque de complication maternelle, en revanche, il existe un risque élevé de fœtopathie (syndrome de rubéole congénitale) si l'infection survient avant 18 SA (**Plotkin, 2008**).

Le syndrome de rubéole congénitale peut comporter : une atteinte oculaire avec cataracte, microphthalmie, rétinopathie, une surdité, des malformations cardiaques à type de CIA, une microcéphalie responsable d'un retard mental et un retard de croissance in utero. Depuis la généralisation de la vaccination, c'est une affection rare, 79 cas ont été recensés aux États- Unis entre 2004 et 2012. En 2009, l'OMS rapportait 17 cas survenus en Europe et au total 165 dans le monde (**Reef et al., 2011**).

Dans le post-partum, une vaccination anti-rubéolique doit être proposée aux femmes dont la sérologie est négative, sans dépasser deux doses de vaccin. Elle repose sur l'administration du vaccin trivalent rougeole-oreillons-rubéole, le vaccin monovalent anti-rubéolique n'étant plus commercialisé. L'allaitement ne contre-indique pas la vaccination. Des études ont montré que des femmes allaitantes et vaccinées en postpartum avec des vaccins vivants atténués contre la rubéole peuvent excréter le virus dans le lait maternel et le transmettre à l'enfant allaité sans symptôme clinique apparent (**Alain et al., 2012**).

La vaccination anti-rubéolique est contre-indiquée pendant la grossesse. Cependant, de nombreux cas de vaccinations antirubéolique accidentelles en cours de grossesse ont été rapportés et les données, très nombreuses, sont rassurantes. Sur un registre de 6473 femmes, dont 811 non immunisées, ayant reçu une vaccination en cours de grossesse, aucun syndrome de rubéole congénitale n'a été observé. Il n'est pas indiqué de recourir à une interruption médicale de grossesse en cas de vaccination anti-rubéolique accidentelle en cours de grossesse. Une surveillance échographique peut être proposée (**Sato et al., 2011**).

5. Varicelle

La varicelle est une infection virale extrêmement contagieuse. L'infection en cours de grossesse expose la mère à un risque de pneumopathie varicelleuse d'environ 28 %, majoré en cas de tabagisme et au 3^e trimestre de la grossesse. Ces pneumopathies peuvent être à l'origine de détresse respiratoire.

Si l'infection survient avant 20 SA, il existe un risque de syndrome de varicelle congénitale ou fœtale d'environ 1 %. Il se manifeste par un retard de croissance in utero, une atteinte cérébrale avec microcéphalie, porencéphalie, atrophie, atteinte du système nerveux autonome, des lésions musculo-squelettiques, des lésions cutanées et des atteintes oculaires de gravité variable. La mortalité périnatale est estimée à environ 30 % (**Sauerbrei et al., 2000**).

En cas d'infection entre 20 et 36 SA, il existe un risque de zona de l'enfance. Lorsque l'infection survient dans les 3 semaines précédant l'accouchement, il existe un risque de varicelle néonatale, particulièrement sévère lorsque la varicelle survient la semaine ou les jours précédant l'accouchement. La séroprévalence est de l'ordre de 90 à 95 % dans les pays tempérés. La vaccination post-exposition est contre-indiquée chez la femme enceinte mais une prophylaxie par immunoglobulines spécifiques (Varitect W disponible en ATU nominative) est recommandée dans les 96 heures suivant un comptage (**Marin et al., 2007**). Le vaccin contre la varicelle est un vaccin vivant atténué. Son efficacité est de 90 %. La vaccination n'est pas recommandée en France chez l'enfant mais est recommandée chez l'adolescent et la femme en âge d'avoir des enfants n'ayant pas eu la varicelle, une sérologie préalable peut être pratiquée. La vaccination doit être réalisée sous contraception efficace pendant 3 mois. Elle est contre-indiquée pendant la grossesse car il s'agit d'un vaccin vivant. Les données issues d'un registre de 944 femmes, dont 138

séronégatives de façon certaine, ayant reçu une dose de vaccin en cours de grossesse, sont rassurantes puisqu'aucun cas de syndrome de varicelle fœtale n'a été rapporté (**Wilson *et al.*, 2008**).

6. Tétanos

Le vaccin contre le tétanos est composé d'anatoxine tétanique. Il n'a pas de pouvoir infectant et peut être administré en cours de grossesse. Il est immunogène lorsqu'il est administré chez la femme enceinte. Par ailleurs, la vaccination contre le tétanos des femmes en âge d'avoir des enfants et des femmes enceintes a permis réduire de façon majeure le risque de tétanos néonatal (**Demicheli *et al.*, 2013**).

7. Hépatites A et B

Le vaccin contre l'hépatite B est composé de l'antigène de surface (Ag HBs) et n'a donc pas de pouvoir infectant. Malgré une recommandation généralisée, la couverture vaccinale reste insuffisante en France. Le vaccin est recommandé chez les personnes possiblement exposées : personnels soignants, personnes ayant des partenaires sexuels multiples, voyageurs en pays d'endémie. La grossesse n'est pas une contre-indication. En cas d'indication, il peut être administré en cours de grossesse. La vaccination contre l'hépatite B est immunogène chez la femme enceinte et la tolérance satisfaisante. Elle est également recommandée chez le nouveau-né de mère porteuse d'Ag HBs dès la naissance.

Le vaccin contre l'hépatite A est composé du virus inactivé, il est dépourvu de pouvoir infectant. Il est possible de vacciner une femme enceinte contre l'hépatite A, quel que soit l'âge gestationnel, en cas d'indication, c'est-à-dire en France en cas de voyage dans un pays à hygiène précaire et si la sérologie hépatite A est négative en IgG (**Makris *et al.*, 2012**).

8. Diphtérie

Le vaccin contre la diphtérie est composé d'anatoxine diphtérique. Il est donc dépourvu de pouvoir infectant. Il est possible de vacciner une femme enceinte contre la diphtérie, quel que soit l'âge gestationnel, par le vaccin combiné diphtérie-tétanos- polio (**Shakib *et al.*, 2013**).

9. BCG

Le BCG est recommandé en France chez les enfants à risque jusqu'à l'âge de 15 ans. Il n'a pas d'indication au cours de la grossesse (**Makris *et al.*, 2012**).

10. Pneumocoque

Le vaccin contre le pneumocoque est composé de polysides capsulaires et n'a donc pas de pouvoir infectant. Il est recommandé chez les personnes immunodéprimées, ou ayant une asplénie, une hépatopathie chronique alcoolique, une drépanocytose homozygote, une infection VIH, un syndrome néphrotique, une insuffisance respiratoire ou cardiaque. En cas d'indication, il peut être administré en cours de grossesse.

Les données disponibles concernent le vaccin polysidique non conjugué et montrent une immunogénicité et une tolérance satisfaisante lorsque la vaccination est administrée chez la femme enceinte (**Quiambao *et al.*, 2007**).

11. Cytomégalovirus

L'infection par le cytomégalovirus (CMV) en cours de grossesse peut être responsable de fœtopathie potentiellement grave. Le passage transplacentaire du virus est estimé à environ 30 % et entraîne des signes d'infection fœtale dans 10 % des cas. La gravité de la fœtopathie est liée aux atteintes neurosensorielles.

À ce jour, la prise en charge des séroconversions CMV en cours de grossesse reste problématique. Aucun traitement antiviral n'a actuellement démontré son efficacité dans cette indication. Un essai de phase II contre placebo a été mené chez des femmes immunocompétentes, incluses dans l'année suivant la naissance de leur enfant, pour évaluer l'efficacité d'un vaccin dirigé contre des glycoprotéines de surface du virus avec des résultats prometteurs. Dans cet essai, l'efficacité du vaccin après un an de suivi était de 50 % (CI 95 %; 7–13), une infection par le CMV était observée chez 18 des 234 femmes ayant reçu le vaccin et 31 des 230 femmes ayant reçu le placebo. Un cas d'infection congénitale a été constaté dans le groupe vaccin et 3 cas dans le groupe placebo. Il est possible que dans les prochaines années un vaccin soit disponible pour les femmes séronégatives pour le CMV (**Pass *et al.*, 2009**).

12. Vaccinations et allaitement

Aucun vaccin n'est contre-indiqué en cours d'allaitement. Un passage de virus dans le lait est théoriquement possible pour les vaccins vivants, sans répercussion pour le nouveau-né. Il existe une réserve concernant le vaccin contre la fièvre jaune, qui doit faire déconseiller les voyages en pays endémique. En cas de séjour inévitable en zone endémique pour la fièvre jaune et ne pouvant être repoussé, la vaccination est tout de même recommandée et sera envisagée au cas par cas, avec une interruption de l'allaitement pendant une quinzaine de jours (**Traiber *et al.*, 2011 ; Kuhn *et al.*, 2011**).

I- Paludisme

1. Définition

Le paludisme est dû à un protozoaire sanguin, transmis par un moustique, l'anophèle femelle. Après multiplication dans les hépatocytes, l'hématozoaire passe dans la circulation et se multiplie dans les hématies.

L'envahissement, puis l'éclatement des globules rouges parasités, provoque les accès palustres cycliques. Il existe plusieurs espèces de Plasmodium, avec des caractéristiques différentes (**Bourée, 2003**).

2. Epidémiologie:

Plus de deux milliards de personnes vivent en zone à risques de paludisme (**Figure 5**). Chaque année, il y a environ 400 à 500 millions de malades, dont 1,5 à 2,5 millions décèdent, principalement des enfants. Avec l'apparition et la rapide extension des chimiorésistances et de l'accoutumance des moustiques aux insecticides, le paludisme est actuellement en progression (**Bourée, 2003**).

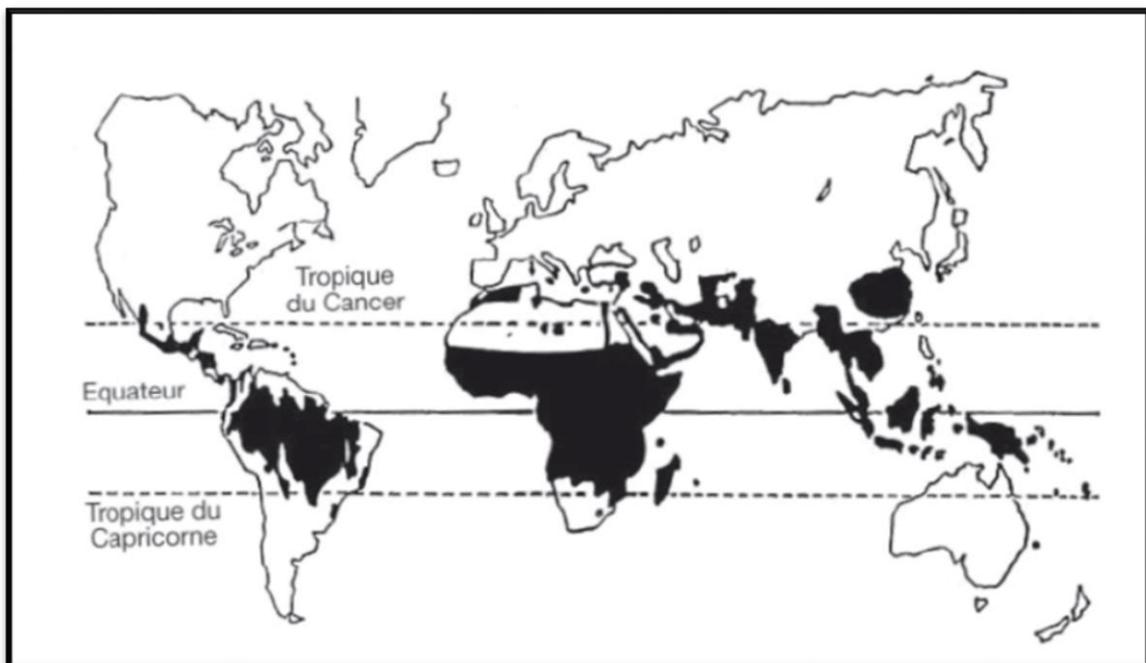


Figure 5 : Répartition géographique du paludisme (**Bourée, 2003**).

3. Symptômes et Clinique

La phase d'invasion survient chez les sujets sans prémonition. Elle est marquée par un embarras gastrique fébrile. Puis, avec *P. falciparum*, l'accès simple peut se compliquer en quelques heures d'un accès grave rapidement mortel en l'absence de traitement. Les accès palustres à fièvre périodique correspondent plus aux autres espèces, se répétant toutes les 48 (*P. ovale*, *P. vivax*) ou 72 heures (*P. malariae*), réalisant les accès fébriles tierces ou quartes. Apparaît tout d'abord une sensation de froid avec des frissons incontrôlables, puis la fièvre monte à 40°C, la peau du patient est sèche et brûlante. Enfin le malade se couvre de sueurs abondantes. L'ensemble de ces phénomènes dure quelques heures. L'état général du sujet s'améliore alors très nettement jusqu'à l'accès suivant.

L'accès pernicieux ou neuropaludisme, dû exclusivement à *Plasmodium falciparum*, réalise une encéphalopathie aiguë. Il peut survenir brutalement, sans signe prémonitoire ou succéder à un accès typique négligé. La fièvre dépasse 40°C, une hypothermie étant de mauvais pronostic (**Anofel, 2007**).

Le paludisme viscéral évolutif survient, en zone d'endémie chez des individus, insuffisamment prémunis et soumis à des inoculations massives. Les troubles associent pâleur splénomégalie et fièvre à 39°C. L'hémogramme confirme l'anémie hémolytique et retrouve les *Plasmodium*. Le traitement spécifique fait disparaître les troubles. La fièvre bilieuse hémoglobinurique est devenue exceptionnelle.

En effet, il s'agit d'une hémolyse aiguë, réaction anaphylactique à la prise de quinine ou plus rarement d'une autre molécule antipaludique, chez un sujet ayant déjà été, un certain temps auparavant, sensibilisé par une prise de quinine (ou d'un autre antipaludique).

4. Diagnostic et traitement

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'hématozoaire sur le frottis sanguin, permettant l'identification du *Plasmodium* et sa quantification (**Figure 6**).



Figure 6: Frottis sanguine Plasmodium falciparum (Rogerson *et al.*, 2007).

Le test de diagnostic rapide immuno-chromatographique basé sur la détection de protéines spécifiques de Plasmodium permet d'affirmer rapidement la présence de Plasmodium falciparum. Il doit être recherché chez la mère et en cas falciparum. Il doit être recherché chez la mère et en cas d'accouchement d'une mère atteinte de paludisme, au niveau du placenta (Figure 7), de lecture souvent difficile et chez l'enfant.

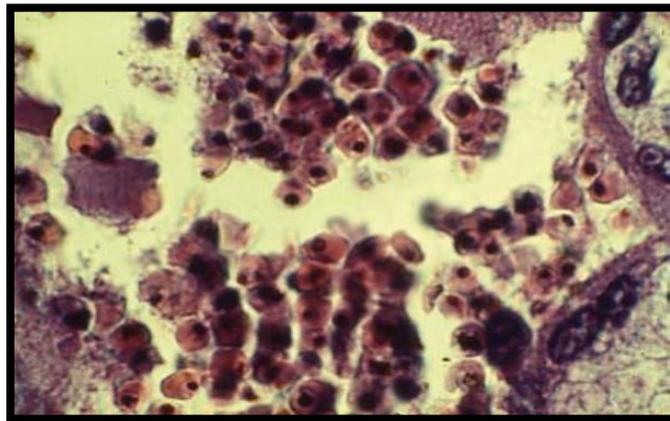


Figure 7: Frottis de placenta infesté (Rogerson *et al.*, 2007).

Le sérodiagnostic n'est pas utile au diagnostic d'urgence Mais il est indiqué pour le diagnostic rétrospectif d'une fièvre, pour les enquêtes épidémiologiques et enfin pour éliminer les donneurs de sang paludéens.

Le traitement habituel repose, selon le tableau clinique, sur la quinine intraveineuse ou l'atovaquone-proguanil (Malarone®) pour *P. falciparum* et sur la chloroquine (Nivaquine) pour les autres espèces. D'autres produits sont utilisables dans certaines circonstances : la méfloquine (Lariam®), l'halofantrine (Halfan®, ce dernier après la réalisation d'un ECG). De nouveaux antipaludiques sont efficaces, comme l'arthémether-luméfanantrine (Riamet®, Coartem®, récemment accessible pour les hôpitaux) (Rogerson *et al.*, 2007).

5. Paludisme et grossesse

D'après l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), il y aurait environ, chaque année, 25 millions de femmes enceintes et soumises au risque de paludisme, dont 25% ont un placenta infesté par les Plasmodium au moment de l'accouchement.

En Afrique, entre 75 000 et 200 000 enfants naissent de femmes atteintes de paludisme, avec un faible poids de naissance de la mortalité à la naissance enfants de mères paludéennes est estimée à 100 000 par an, avec des taux de 0,9 % en zone urbaine au Zaïre à 10,6 % en zone rurale de Gambie (**Mutabingwa, 1994**).

Le paludisme et la grossesse sont deux situations qui s'aggravent mutuellement. En effet, le paludisme est plus grave et plus fréquent au cours de la grossesse, provoquant une importante morbidité et mortalité maternelle, fœtale et périnatale.

Les effets du paludisme sont très variables selon le taux d'immunité du sujet. En effet, les stimulations antigéniques répétées dues aux piqûres continues de moustiques entraînent un certain degré d'immunité dû aux IgG, ayant une spécificité pour des antigènes variantes de surface.

Aussi les conséquences seront-elles différentes selon qu'il s'agit d'une femme immunisée ou non (**Hviid, 2006**).

5.1. Femme vivant en zone d'endémie

La grossesse s'accompagne d'une certaine diminution de l'immunité acquise, surtout chez la primigeste, entraînant donc une augmentation de la fréquence et de l'intensité de la parasitémie.

En échange, le taux des anticorps est un peu modifié. Les besoins élevés en protéines, associés à une carence nutritionnelle, expliquent une insuffisance de production des gammaglobulines.

Toutefois, du fait d'une certaine immunité résiduelle, le paludisme reste assez souvent latent et n'est suspecté à la naissance que devant une anémie et le faible poids du nouveau-né.

La première grossesse réactive plus le paludisme que les grossesses ultérieures et le paludisme est plus fréquent et plus grave chez la primipare et son nouveau-né.

En effet, l'utérus et le placenta forment une nouvelle localisation pour les parasites. Il est très probable que cela induise une réponse locale, apportant une certaine protection contre les infestations ultérieures. La parasitémie diminue avec la parité et l'âge de la mère (Figure.8) (Brabin et Brabin, 1992).

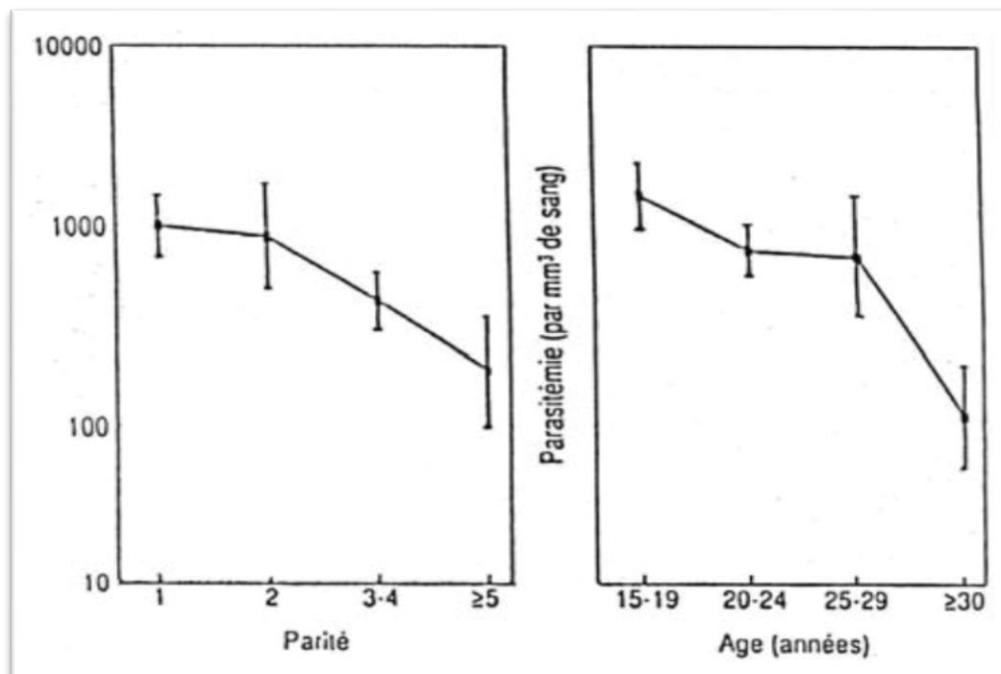


Figure 8: Densité parasitaire selon la parité et l'âge de la mère (Brabin et Brabin, 1992).

En outre, au cours de la grossesse, la prévalence et l'intensité du paludisme augmentent dans les premières semaines pour revenir à un taux équivalent à celui de la population environnante dans les dernières semaines.

Le fœtus est en général protégé par les anticorps maternels expliquant le taux relativement faible de paludisme (Mc Gregor, 1984).

5.2. Chez la femme non immunisée

Voyageuse européenne ou femme d'origine africaine revenant dans son pays après avoir passé plusieurs années en Europe, ayant fait un séjour en zone tropicale, toutes formes bénignes à l'accès pernicieux Les accès fébriles peuvent provoquer un avortement au début ou un accouchement prématuré en fin de grossesse.

C'est essentiellement en cas de paludisme contracté en fin de grossesse que peut survenir une infestation du fœtus à l'origine du paludisme congénital (10 % des naissances d'enfants de femmes atteintes de paludisme). En l'absence de diagnostic et de traitement rapide, le pronostic est réservé pour la mère et le fœtus, l'évolution pouvant être rapidement fatale (Kalanda, 2006).

5.3. Retentissement de la grossesse sur le paludisme

La grossesse, véritable « stress » immunologique, provoque une chute de l'immunité anti-palustre et, de ce fait, peut démasquer un paludisme latent, ou favoriser la survenue de formes graves (accès pernicioeux). Le taux d'infestation du placenta est toujours supérieur à celui du sang.

En effet, le Plasmodium est souvent retrouvé dans le placenta alors que les examens de sang restent négatifs

Ainsi, à Panama, sur 400 placentas examinés, 11 étaient parasités, alors que les frottis sanguins des mêmes patients étaient négatifs. Il en a été de même à Dakar, où sur 130 placentas, 15 % étaient positifs contre seulement 1,6 % des prélèvements de sang fœtal.

Les conséquences sont différentes selon le taux d'endémicité paludéenne de la région considérée. En zone d'hyperendémie, l'immunité est solide et les manifestations pathologiques sont donc rares. En zone d'hypoendémie l'immunité est précaire et le risque de contracter un paludisme patent est assez élevé chez la femme enceinte.

Les symptômes classiques du paludisme sont accentués. Quel que soit le stade de la grossesse, Plasmodium falciparum risque toujours d'évoluer, sans traitement, vers l'accès pernicioeux. En fin de grossesse, il y a souvent un risque de reviviscence et il n'est pas rare de constater lors d'une crise aiguë de paludisme, un accouchement prématuré avec parfois une mort subite de la mère dans les suites immédiates (**Sarr et al., 2006**).

La découverte de l'hématozoaire est inconstante, en zone d'endémie où l'autotraitement, particulièrement fréquent, suffit à masquer le diagnostic. Les auteurs sont divisés sur l'existence d'une corrélation possible entre le taux d'anticorps anti-palustre et l'âge de la grossesse, mais s'accordent pour dire que le paludisme est la principale cause d'anémie au cours de la grossesse. Cette anémie apparaît vers la 20^e semaine. Elle est hémolytique, normocytaire et normochrome, surtout importante chez les primipares, et s'aggrave parallèlement aux nombres d'accès de paludisme. L'anémie sévère élève le risque de la mortalité maternelle et fœtale. En outre, en zone les déficits en fer et en acide folique, les ankylostomes, les hémoglobinopathies et le VIH. Aussi, l'importance d'une chimioprophylaxie correcte est-elle démontrée par la disparition des anémies hémolytiques dans ce cas. Un supplément en acide folique est discuté, car s'il est utile dans la correction

de l'anémie, il semble qu'il ait un effet antagoniste de l'association sulfadoxine-pyriméthamine (**Peters et al., 2007**).

Les formes graves sont rares et semblent plus fréquentes en fin de grossesse. L'accès pernicieux entraîne une mortalité maternelle élevée et une mort fœtale in utero quasiment constante. La mise sous quinine intraveineuse s'impose. L'insuffisance rénale aiguë est une complication rare mais grave, au voisinage du terme. Le déclenchement de l'accouchement doit être rapide, car cela facilite la reprise de la diurèse (**Nosten et al., 1999**).

5.4. Retentissement du paludisme sur la grossesse

Il est certain qu'un paludisme transforme une grossesse normale en grossesse pathologique. Les accès répétés du paludisme peuvent perturber le fonctionnement hypophysaire et entraîner une stérilité. Par ailleurs, la nidation peut être perturbée chez les femmes atteintes de paludisme viscéral évolutif, avec une splénomégalie importante.

Au début, le paludisme entraîne une accentuation des « signes sympathiques » de la grossesse. Dans les grossesses avancées, il existe une corrélation entre le taux de parasitémie et la durée de la fièvre d'une part et le risque d'avortement d'autre part, surtout en zone endémique. La mort fœtale in utero, l'accouchement prématuré et l'hypotrophie fœtale sont plus fréquents (**Murphy et Breman, 2001**).

Le placenta est un important réservoir de parasites, même sans parasitémie décelable. Les lésions placentaires à type de réponse inflammatoire et hormonale sont plus fréquentes chez la primipare. Les placentas de mères impaludées ont habituellement un poids plus faible que les placentas sains. L'étude microscopique a montré un épaissement de la membrane basale du trophoblaste, une infiltration inflammatoire intervillositaire importante (monocytes et macrophages), une dégénérescence hyaline des villosités des foyers de nécrose syncytiale et la présence très fréquente de pigment malarique dans les espaces intervillositaires. Chez la femme enceinte, les hématies infestées ont une capacité particulière de cytoadhérence à la couche de syncytio-trophoblastes du placenta par le récepteur chondroïtine sulfate A (et non aux récepteurs CD36 et ICAM-1), ce qui provoque une séquestration des parasites dans le placenta. Ceci entraîne une diminution de la circulation au niveau du placenta avec pour conséquence une diminution du passage transplacentaire des éléments nutritifs pour le fœtus et donc un ralentissement de la croissance fœtale (**Roger son et al., 2007**).

Au cours de la première grossesse, les hématies s'agglutinent dans le placenta par la chondroïtine sulfate A et « ignorent » les anticorps contre PfEMP1, expliquant ainsi la susceptibilité accrue des primigestes au paludisme. Au cours des grossesses suivantes, apparaissent, dès le premier trimestre, des anticorps contre la chondroïtine sulfate, ce qui entraîne une certaine protection contre le paludisme. D'ailleurs, il a été montré que le sérum des femmes multipares provoquait une inhibition de l'adhérence des hématies parasitées à la chondroïtine surface, expliquant la diminution de la susceptibilité de ces femmes face au paludisme. Cette voie de protection contre les parasites placentaires qui peut éviter le paludisme chez la femme enceinte est un axe intéressant de recherche.

Le paludisme de la mère retentit bien évidemment sur le fœtus. Une fois le risque d'avortement ou d'accouchement prématuré écarté, le fœtus naît avec un poids plus faible que le fœtus né de mère saine, avec un risque de mortalité dans 6% des cas (**Guyatt et Snow, 2004**).

Le mécanisme du passage transplacentaire des hématies parasitées est mal élucidé : parasite migrant à l'état libre ou dans une hématie infestée, nécessité d'un placenta pathologique, passage au moment des pics fébriles. De toute façon, on estime que la densité parasitaire reste 300 à 1 000 fois plus faible chez le fœtus que chez la mère. Par ailleurs, il n'y a pas de phase exo-érythrocytaire, étant donné l'absence d'inoculation transcutanée par un moustique et donc l'absence de stade sporozoïte (**Bourée, 1986**).

6. Traitement et prophylaxie

Le traitement classique de la primo-invasion et de l'accès simple dus à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae* repose sur la chloroquine ou Nivaquine®, à raison de 9 comprimés à 100 mg à J1 (6 comp + 3 comp 6 heures plus tard) et 300 mg à J2 et J3. Ce traitement pourra être repris quelques mois plus tard, en cas de reviviscence. En cas d'accès pernicieux, le traitement doit être instauré d'urgence : quinine 1,5 g à 2 g en perfusion lente par voie intraveineuse pendant 3 à 5 jours. La chloroquine (Nivaquine®) et la quinine ne sont ni abortives, ni tératogènes. Mais la quinine peut augmenter les contractions d'un utérus manifestant déjà une tendance contractile prématurée (**Richard-Lenoble et al., 2003**). S'il s'agit d'une souche de *P. falciparum* chloroquinorésistante cas devenu le plus fréquent, on traite par la quinine, l'association atovaquone-proguanil (Malarone®), éventuellement par l'halofantrine (Halfan®) ou encore par méfloquine (Lariam®), mais ce dernier produit peut provoquer des effets secondaires non négligeables à type de troubles

digestifs ou même neuropsychiques mais n'a pas d'effet abortif ni tératogène. L'association artésunate atovaquone-proguanil s'est avérée efficace et bien tolérée. Toutefois, actuellement l'artémisinine, bien que n'ayant provoqué aucun effet néfaste ni chez la mère ni chez le fœtus, reste encore déconseillée au cours du premier trimestre de la grossesse, en l'attente d'études du premier trimestre de la grossesse, en l'attente d'études du premier trimestre de la grossesse, en l'attente d'études faut traiter l'enfant dès la naissance, soit par Nivaquine® (en sirop) : 100 mg/j pendant 2 jours, puis 50 mg/j pendant 3 jours, puis 1 cuillère-mesure (soit 25 mg) 1 jour sur 2 pendant 2 mois, soit par la quinine IV ou IM (25 mg/kg/j) pendant 3 jours (**Deen et al.,2001 ; McGready et al.,2001**).

La prophylaxie est fondamentale chez la femme enceinte les moustiques que la femme non enceinte [26]. Éviter les piqûres de moustiques nécessite de revêtir des vêtements légers, mais longs et de dormir sous une moustiquaire si possible imprégnée d'insecticide, les moustiques piquant essentiellement entre 22 h et 2 h du matin.

L'application de produits insecticides sur les habits (Insect-écran Moustifluid®, Moustidose®) est une précaution utile. L'usage du DDT, ayant provoqué des retards au développement neurologique du fœtus, n'est plus utilisé, produits insecticides sur les habits Il faut lui préférer la Savarine® ou la Malarone®, en fonction de la zone où se rend la femme enceinte. L'OMS préconise t- elle actuellement le traitement préventif intermittent par sulfadoxine-pyriméthamine, à raison de seulement 4 prises au cours de la grossesse, traitement bien toléré. La pyriméthamine étant un antagoniste de l'acide folique, un complément en acide folique est alors conseillé. Ceci permet, sans être trop astreignant, de réduire nettement l'incidence du paludisme lors des grossesses passant, par exemple, de 35 % à 19,7 % au Congo, ou de 24 % à 16 % en Ouganda. Dans les zones d'endémie du paludisme, ces mesures de prévention ont permis de réduire de 50 % l'infestation du paludisme de 28 % la prévalence de l'anémie de la grossesse, de 43 % celle du faible poids de naissance et de 27 celle de la mortalité périnatale. Mais ceci suppose d'insister sur l'intérêt de ces mesures auprès des populations et nécessite de poursuivre voire d'intensifier les campagnes de consultations prénatales (**Newman et al., 2006**).

II. Toxoplasmose

1. Définition

La toxoplasmose est une parasitose cosmopolite, très répandue chez l'homme et l'animal due à *Toxoplasma gondii* protozoaire intracellulaire. L'infection en cours de la grossesse peut provoquer une infection congénitale dont la manifestation clinique la plus fréquente est la chorioretinite. Elle est dépistée dès la naissance ou plus tard avant 10 ans dans 95 % des cas.

2. L'agent pathogène (*Toxoplasma gondii*)

2.1. Morphologie

Toxoplasma gondii est une coccidie à développement intra- cellulaire obligatoire. Il réalise son développement de chat à chat, d'hôte intermédiaire à hôte intermédiaire ou du chat à un hôte intermédiaire. La transmission du toxoplasme se fait par les tachyzoïtes, les bradyzoïtes enkystés ou bien par les sporozoïtes contenus dans les oocystes.

Le tachyzoïte, forme asexuée à multiplication rapide, de 6 à 8 μm de long sur 2 à 4 μm de large, a une forme de croissant avec une extrémité antérieure effilée et l'extrémité postérieure arrondie. Il pénètre en 15 secondes dans le macrophage par un phénomène actif, différent de la phagocytose. Ces formes, présentes dans le sang, des liquides biologiques et les tissus, parasites intracellulaires obligatoires, sont fragiles et détruites par l'acidité gastrique. Elles ne sont pas infectantes par voie orale mais le sont par voie sanguine pour le fœtus dans la toxoplasmose congénitale. Elles survivent à 4°C au moins une semaine.

Le bradyzoïte est une forme intervenant également dans le cycle asexué du parasite, légèrement plus petite que le tachyzoïte, et de structure très proche mais des différences antigéniques et biologiques existent. Des dizaines à des centaines de bradyzoïtes sont enfermés à l'intérieur d'une structure kystique. La paroi des kystes est constituée de composants cellulaires et parasitaires. Le kyste permet au parasite de résister aux mécanismes immunitaires de l'hôte. Des études *in vitro* ont montré qu'ils peuvent être détectés une semaine après l'infestation. Les bradyzoïtes peuvent se transformer à nouveau en tachyzoïtes. Les kystes mesurent de 15 à 100 μm de diamètre et persistent à l'état latent dans les tissus toute la vie, particulièrement dans les tissus nerveux et musculaires. Ce sont

des formes de résistance qui ne sont pas affectées par des températures inférieures à 45°C, ni par l'acidité gastrique. Elles survivent plus de 2 mois à 4°C mais sont détruits après une congélation de plusieurs jours à -20° C, par la cuisson à 70°C, par la chaleur 30 min à 55°C, par la salaison dans des conditions bien définies. C'est un des modes de contamination de l'homme par voie orale par ingestion de viande parasitée (**Dubey et Beattie, 1988**).

Le sporozoïte est un des stades infectants du parasite résultant de la sporulation dans l'oocyste, élément issu de la reproduction sexuée. Lorsqu'il est éliminé avec les fèces des chats, l'oocyste est ovoïde et ne contient qu'une masse granuleuse. Il mesure de 9 à 11 µm de large sur 11 à 14 µm de long et est limité par une membrane externe résistante. Après sporulation dans le milieu extérieur, deux sporoblastes se différencient. Ils s'allongent et forment deux sporocystes ovoïdes (6 à 8 µm) à l'intérieur desquels se différencient 4 sporozoïtes qui mesurent 7 µm de long sur 1,5 µm de large. L'organisation interne est identique à celle des tachyzoïtes. Les oocystes sont résistants dans le milieu extérieur, aux températures usuelles, dans les déjections, le sol et l'eau y compris l'eau de mer. Il n'est pas détruit par l'acidité gastrique et est responsable de la contamination des herbivores et de l'homme par voie orale (consommation de végétaux ou fruits souillés par la terre). Les acides, alcalis et détergents communs ne les détruisent pas. Ils sont peu résistants à la chaleur et détruits en 1 minute à 60°C mais résistent à la congélation (**Dubey et al., 1998**).

2.2. Cycle évolutif du toxoplasme

Le cycle comprend 2 phases, une de multiplication asexuée puis sexuée dans l'épithélium intestinal du chat, hôte définitif et une phase de prolifération asexuée chez le chat et de nombreux hôtes intermédiaires oiseaux, rongeurs et mammifères. Le cycle est dixène dans le cas où l'hôte définitif le chat ou des félidés sauvages et des hôtes intermédiaires interviennent (**Figure 9**). Le cycle est monoxène si le toxoplasme est transmis d'hôte intermédiaire à hôte intermédiaire sans infester l'hôte définitif. Le cycle se déroule alors sans reproduction sexuée.

2.2.1. Cycle chez l'hôte définitif : le chat

Le chat s'infeste par ingestion d'oocystes sporulés à partir de végétaux ou d'eau souillés ou à partir de bradyzoïtes intrakystiques présents dans de la viande parasitée (sou-

ris, oiseaux). La membrane des kystes et des oocystes est lysée par les enzymes protéolytiques au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle. Les bradyzoïtes et sporozoïtes sont libérés dans la lumière intestinale et vont se transformer en tachyzoïtes (**Tenter et al., 2000**).

2.2.1.1. Cycle intestinale

On assiste à un cycle coccidien dans l'intestin à l'origine de la reproduction sexuée du parasite. Le cycle entéroépithéliale se développe d'abord asexué puis sexué aboutissant à l'excrétion d'oocystes. La première phase asexuée est un processus de multiplication par schizogonie. Les cellules de l'iléon sont parasitées. La phase de reproduction sexuée ou gamétogonie survient ensuite. Elle peut être observée 48 heures après l'ingestion de kystes par le chat. Elle correspond au développement des stades sexuels avec différenciation de gamètes mâles et de gamètes femelles. L'oocyste qui résulte de la fécondation d'un microgamète et d'un macrogamète tombe dans la lumière intestinale et est éliminé, encore immature, avec les fèces du chat. Dans le cas d'infection du chat par carnivorisme (ingestion des kystes), les oocystes sont relargués 5 à 6 jours après dans les fèces. Lors d'infection par ingestion d'oocystes, la période est plus longue (20 à 40 jours).

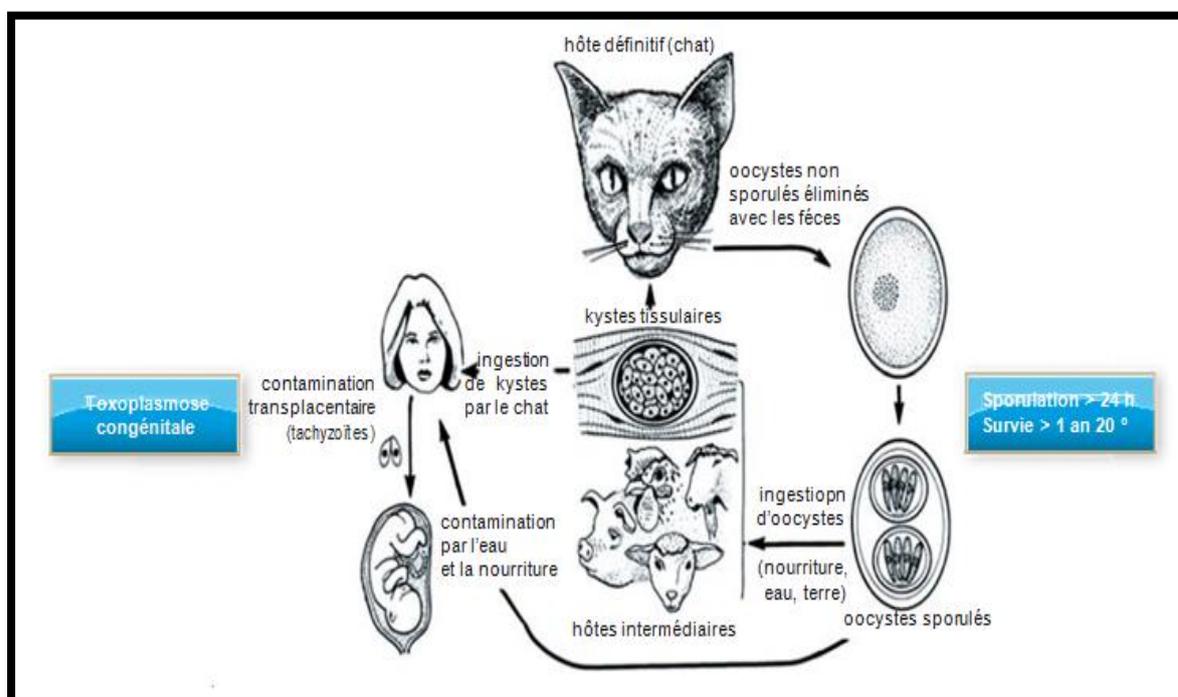


Figure 9 : Cycle de Toxoplasma gondii (**Dubey et Beattie, 1988**).

2.2.1.2. Cycle extra-intestinale

Les tachyzoïtes prolifèrent par une multiplication asexuée (endodyogénie). Ils sont disséminés dans l'organisme par la circulation sanguine et lymphatique et, en 15 à 40 secondes, peuvent pénétrer dans n'importe quelle cellule nucléée. Une membrane d'origine parasitaire et cellulaire se forme puis une vacuole parasitophore qui permet sa survie dans la cellule. Divers organes rein, foie, poumon, muscle strié, système nerveux central sont envahis. Progressivement, les bradyzoïtes se différencient à l'intérieur de formations kystiques. Les premiers kystes apparaissent dans les 10 jours suivant l'infection et se maintiennent dans les tissus toute la vie de l'hôte (**Tenter *et al.*, 2000**).

2.2.2. Evolution des oocystes dans le milieu extérieur : sporogonie

Les oocystes, non sporulés, sont excrétés par milliers dans les fèces du chat. Un seul et même chat répand dans son environnement des centaines de milliers voire des millions d'oocystes. La période pendant laquelle le chat excrète des oocystes est brève (1-3 semaines). Ils sont résistants et peuvent être retrouvés dans le sol humide jusqu'à un an après l'émission par le chat. La probabilité de rentrer en contact avec des oocystes à proximité des lieux d'habitation est très élevée. La sporulation est plus ou moins rapide suivant les conditions climatiques. Elle a lieu entre le premier et le cinquième jour après l'excrétion à des températures entre 15 et 25°C. Une température de 37°C ou supérieure lui est défavorable Elle ne se produit pas à 4°C. En revanche, les oocystes sporulés restent infectants après 12 à 18 mois à 4°C. Ils sont viables après 28 jours à -20°C. Ils sont très résistants aux désinfectants usuels. Au stade d'oocystes sporulés, le cycle se poursuit selon deux voies : soit un chat s'infeste en ingérant les oocystes et le cycle sexué se renouvelle, soit des hôtes intermédiaires les ingèrent et le cycle de multiplication asexué se déroule.

2.2.3. Cycle asexué chez les hôtes intermédiaires

Il se déroule chez de nombreux animaux (oiseaux, mammifères y compris l'homme). L'infestation des hôtes intermédiaires se fait, chez les herbivores, par ingestion d'oocystes présents sur les végétaux, la terre ou l'eau souillée et chez les carnassiers par des kystes contenus dans la viande. Après l'ingestion, les sporozoaires ou les bradyzoïtes traversent l'épithélium intestinal. On observe tout d'abord la phase aiguë puis la phase chronique de l'infection telle qu'elle se déroule chez le chat. Chez l'homme, la partie du cycle asexué se déroule de la même manière. Il constitue un cul de sac évolutif ne

permettant pas de boucler le cycle évolutif du parasite. Chez la femme enceinte, l'infection en cours de grossesse peut par voie sanguine et transplacentaire induire une toxoplasmose congénitale (Tenter *et al.*, 2000).

3. Epidémiologie de la toxoplasmose

3.1. Répartition géographique et prévalence de l'infection

La toxoplasmose est une maladie cosmopolite. Un tiers de la population mondiale est exposé à cette parasitose.

La part de la population humaine atteinte de toxoplasmose est très variable suivant les pays de 7 à 80 %.

Cette variabilité s'explique de plusieurs manières :

- par des différences climatiques, l'infection est plus commune dans les régions chaudes et de plaines qu'en altitude et dans les régions froides. Les facteurs climatiques influencent la survie et la sporulation des oocystes.
- par l'hygiène de vie et le régime alimentaire : dans les pays en voie de développement, la prévalence est généralement élevée et l'acquisition d'une immunité plus précoce que dans les pays occidentaux. La présence de félinidés augmente la prévalence. Les populations se nourrissant de viande crue ou saignante comme en France ont des taux plus élevés.
- l'âge : la prévalence augmente avec l'âge au sein d'une population (Afssa,2005).

3.1.1. Prévalence chez la femme enceinte

L'enquête nationale, réalisée en France en 1995 par le Laboratoire national de la Santé, parmi les femmes en âge de procréer, a démontré une séroprévalence de 54,3 %. Reconduite en 2003, la prévalence est de 44 %, ce qui signifie que 56 % des femmes enceintes non immunisées courent un risque de contracter la toxoplasmose pendant leur grossesse. On observe une hétérogénéité dans la prévalence selon les régions, de 34 à 70 %. On distingue quatre grandes zones de prévalence. Des facteurs climatiques peuvent expliquer ces différences.

L'incidence de la toxoplasmose au cours de la grossesse a pu être estimée à travers différentes études françaises. En 2000, selon le rapport de l'AFSSA, le nombre de séroconversions est de 2 700 (3 cas pour 1 000 grossesses) et le nombre de toxoplasmose congénitale de 600 (1 cas pour 1 000 naissances), 175 avec signes cliniques dont 42 avec des séquelles sévères (**Berger et al., 2007**).

3.1.2. Prévalence animale

Les animaux d'élevage, mouton, chèvre, porc, bovin, cheval, volaille et oiseaux peuvent être infectés avec une prévalence variable suivant les études et les pays. Ils constituent une source de contamination pour l'homme. Le mouton est une espèce particulièrement exposée. La fréquence de la toxoplasmose chez le chat varie en fonction de son mode de vie et de l'alimentation. Elle est plus élevée chez les chats sauvages que les chats domestiques. Les animaux sauvages, petits rongeurs et carnivores sauvages, jouent un rôle majeur dans le maintien du cycle (**Tenter et al., 2000**).

3.2. Mode de contamination dans la toxoplasmose humaine

Dans la toxoplasmose acquise, l'homme s'infeste le plus souvent par voie orale. La principale source d'infection est due à l'ingestion de kystes contenus dans la viande insuffisamment cuite. Elle est également possible par ingestion d'oocystes présents dans le sol ou sur les aliments contaminés par la terre. La transmission par l'eau est suspectée. La contamination par les tachyzoïtes par transfusion sanguine est très rare. Elle est possible suite à une transplantation d'organe. Dans la toxoplasmose congénitale, les tachyzoïtes sont infectants par voie sanguine pour le fœtus. Les trois formes parasitaires, tachyzoïtes, bradyzoïtes, oocystes peuvent donc être infectantes pour l'homme (**Afssa , 2005**).

4. Physiopathologie, mécanismes immunitaires et clinique de la toxoplasmose acquise et congénitale

4.1. Physiopathologie et mécanismes immunitaires dans la toxoplasmose acquise et congénitale

Quel que soit le mode de contamination, la première phase correspond à la phase de dissémination dans l'organisme. Les toxoplasmes pénètrent dans les cellules du système histiomonocytaire et s'y multiplient. Ils sont ensuite libérés des cellules et envahissent celles adjacentes diffusant ainsi dans tout l'organisme. Le foie est le premier organe atteint.

Les toxoplasmes se multiplient dans les hépatocytes. Les tissus lymphoïdes, les poumons, le cerveau, le tissu musculaire, la rétine sont ensuite le siège de la multiplication. Cette phase de dissémination dure environ 1 à 2 semaines chez un sujet immunocompétent. C'est à ce stade que le toxoplasme peut se localiser dans le placenta. Au cours de la deuxième phase, les défenses immunitaires de l'hôte commencent à être effectives. Les tachyzoïtes libres se raréfient car ils sont lysés dès qu'ils sont libérés de la cellule infectée. En revanche, dans les organes pauvres en anticorps, le passage de cellule à cellule (œil, cerveau) se poursuit. Dans la troisième phase ou phase chronique, les bradyzoïtes demeurent intracellulaires à l'intérieur des kystes. Ils continuent à s'y multiplier, puis entrent dans un état de quiescence qui dure de nombreuses années. Les kystes se forment dans tous les tissus mais sont plus nombreux là où la multiplication du parasite a été le plus longtemps tolérée (œil, système nerveux central). Ce phénomène est à l'origine des lésions observées dans l'infection congénitale. Dans la toxoplasmose congénitale, la première phase dure plus longtemps du fait du système immunitaire immature (Afssa, 2005).

Concernant les souches de toxoplasmes isolées chez l'homme et chez l'animal, la variabilité de la pathogénicité et de la virulence chez la souris, ainsi que la diversité des manifestations cliniques chez l'homme ont laissé supposer un polymorphisme génétique important de *T. gondii*. Cependant, l'analyse de marqueurs génétiques montre en France métropolitaine et en Europe un faible degré de polymorphisme avec une appartenance des isolats à seulement trois lignées clonales ou type I, II et III avec un type II majoritaire dans les infections humaines et animales. Des génotypes atypiques peuvent être retrouvés dans d'autres continents, notamment en Guyane française, à l'origine de formes cliniques sévères (Ajzenberg *et al.*, 2007).

4.1.1. Immunité humorale

Dans la toxoplasmose acquise, suite à la contamination, l'immunité humorale se met en place. Elle ne joue pas un rôle essentiel dans la résistance à l'infection. Des anticorps IgM, IgA, IgG et IgE peuvent être détectés. Ils lisent les toxoplasmes extracellulaires en présence de complément alors que les formes intracellulaires ne sont pas affectées, ce qui permet la dissémination du parasite dans l'organisme par voie sanguine et lymphatique. Ils limitent donc la dissémination des parasites dans l'organisme mais sont insuffisants pour stopper l'infection. Des études expérimentales ont montré qu'ils ne sont pas protecteurs puisque le transfert passif d'anticorps ne protège pas les souris contre

l'infection. De plus, de nombreux essais d'immunisation par les toxoplasmes morts ou irradiés ainsi que par des extraits antigéniques entraînent la production d'anticorps sans pour autant apporter une protection contre ce parasite.

Dans la toxoplasmose congénitale, l'immunité se met en place plus lentement. Conjointement au transfert passif des immunoglobulines maternelles IgG, le fœtus peut synthétiser des immunoglobulines IgA, IgG et IgM dès la vingtième semaine de gestation. Les anticorps IgG augmentent progressivement au cours de la gestation pour atteindre et parfois dépasser à la naissance ceux de la mère. Ils ont un effet protecteur très limité. Reçus passivement, ils ont à la fois une action sur le parasite et sur l'hôte. Ils lisent les toxoplasmes extracellulaires, favorisant la multiplication dans la cellule et leur enkystement mais surtout ils peuvent induire chez le fœtus une tolérance spécifique (Bessières *et al.*, 2000).

4.1.2. Immunité cellulaire

Le rôle de l'immunité à médiation cellulaire est essentiel dans la lutte contre l'infection. Ainsi, des souris nues a thymiques ne développent pas d'immunité protectrice tandis que le transfert de cellules spléniques et de nodules lymphatiques transfère une immunité spécifique vis-à-vis de *T. gondii*. En début d'infection, les toxoplasmes se multiplient à l'intérieur des macrophages et résistent à leur lyse en s'opposant à la fusion phagosome-lysosome. Une réponse immune cellulaire induite implique les macrophages, les cellules Natural killer (NK) (**Figure 10**), les cellules T et la production de cytokines associées. Le développement de l'immunité limite l'infection mais n'est pas capable d'éradiquer le parasite. Les barrières hémato-méningée et hémato-oculaire limitent le flux des cellules immuno-compétentes et des médiateurs (Bessières *et al.*, 2000).

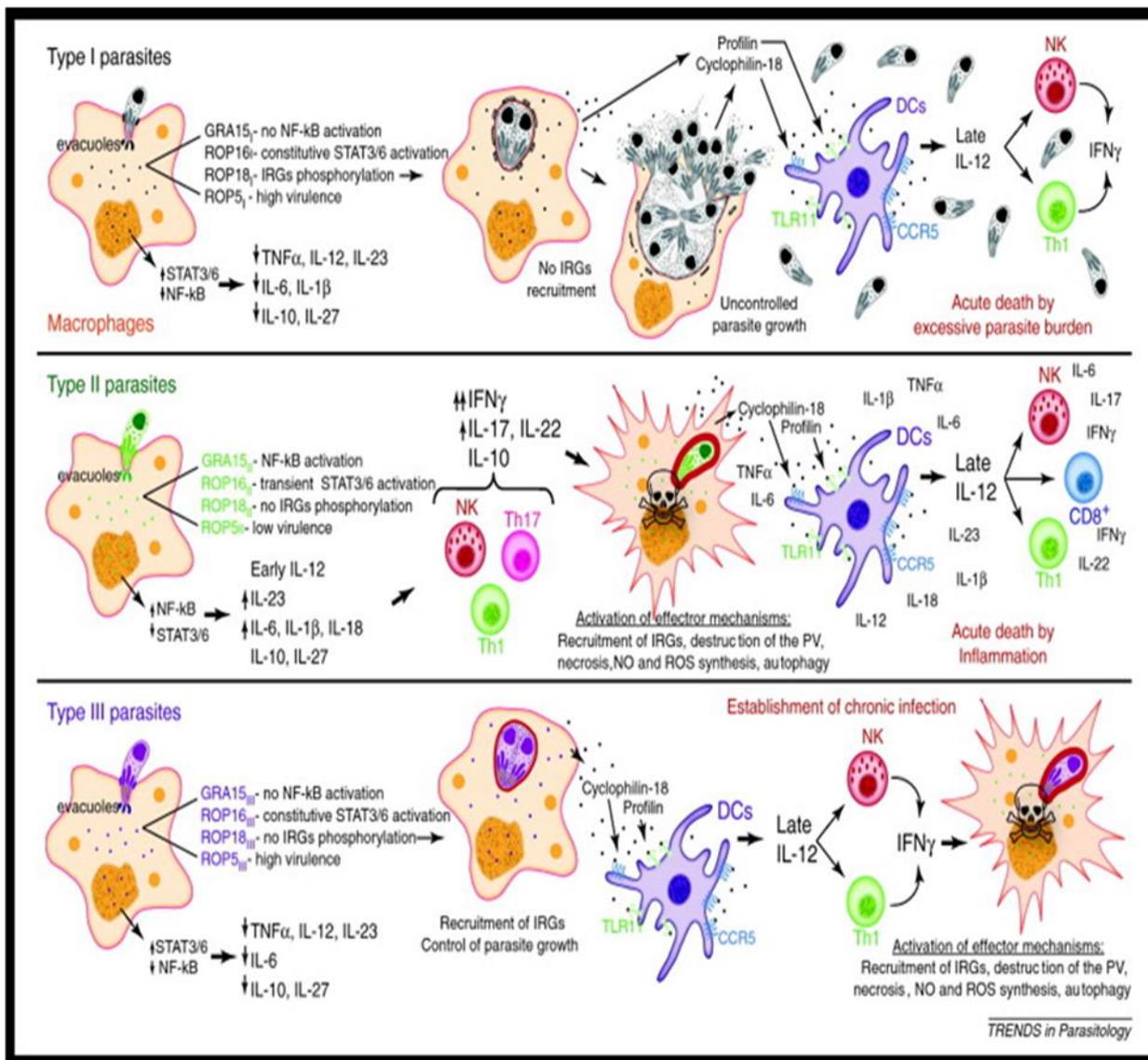


Figure 10: Les mécanismes immunitaires au cours du toxoplasme (**Bessières et al., 2000**).

5. Toxoplasme pendant la grossesse

La transmission au fœtus survient principalement chez les femmes qui acquièrent leur infection primaire pendant la grossesse. Une transmission congénitale a été, dans certains cas rares, détectée chez des femmes enceintes présentant une infection chronique et chez qui l'infection a été réactivée en raison de leur état immunodéficient. La transmission de la mère au fœtus survient entre un et quatre mois à la suite de la colonisation placentaire par des tachyzoïtes. Le placenta demeure infecté pendant la durée de la grossesse; ainsi, il peut agir à titre de réservoir fournissant des organismes viables au fœtus tout au long de la grossesse. Des études historiques (avant la disponibilité

et l'utilisation de médicaments antitoxoplasmiques pendant la grossesse) ont indiqué que le risque de transmission verticale augmente avec l'âge gestationnel, les taux les plus élevés (de 60 % à 81 %) étant constatés au cours du troisième trimestre (par comparaison avec 6 % au cours du premier trimestre). Toutefois, la gravité de la maladie est inversement proportionnelle à l'âge gestationnel, l'infection au premier trimestre donnant lieu à une fausse couche ou à des séquelles majeures. Le risque global d'infection congénitale attribuable à une infection aiguë à *T. gondii* pendant la grossesse s'étend de 20 % à 50 % en l'absence d'un traitement (**Foulon et al., 1999 ; Dunn et al., 1999**).

La toxoplasmose congénitale classique est caractérisée par la tétrade décrite par Sabin en 1942 : chorioretinite, hydrocéphalie, calcification intracrânienne et convulsion. Des symptômes tels que la calcification intracrânienne, la microcéphalie, l'hydrocéphalie et le grave retard de croissance intra-utérin semblent fortement indiquer une infection in utero en présence d'une infection maternelle documentée. Les constatations échographiques ne s'avèrent pas suffisantes pour l'établissement d'un diagnostic définitif. L'interruption de la grossesse devrait être envisagée en présence de graves lésions morphologiques²⁴. Plus de 90 % des nouveau-nés atteints d'une infection congénitale ne présentent aucun symptôme clinique d'infection à la naissance (**Brown et al., 2009**). En l'absence de traitement, les nouveau-nés sont exposés à un risque substantiel d'en venir à présenter des séquelles à long terme, y compris une maladie chorioretinienne (jusqu'à 85 % des enfants infectés) et des anomalies neurologiques majeures, ainsi que des altérations psychomotrices et mentales. L'infection maternelle aiguë a également été impliquée à titre de cause de décès fœtal intra-utérin. De nombreuses études ont démontré que la mise en œuvre précoce d'un traitement pouvait favorablement modifier le développement de ces séquelles (déjà présentes, mais n'étant pas manifestes sur le plan clinique) chez les nouveau-nés et affecter les issues à long terme (**Di Carlo et al., 2008**).

5.1. Traitement

Une analyse Cochrane portant sur 3 332 études publiées au cours des 30 dernières années en est venue à la conclusion que, en présence d'une séroconversion pendant la grossesse, le traitement prénatal ne permet pas d'abaisser le risque de transmission, mais qu'il pourrait toutefois atténuer la gravité de la toxoplasmose congénitale. À l'heure actuelle, nous ne disposons pas de données suffisantes pour confirmer que le traitement des mères qui connaissent une séroconversion pendant la grossesse permet de prévenir l'infection fœtale (**Wallon et al., 1999 ; Peyron et al., 1999**).

La pharmacothérapie compte deux objectifs dans le cas de la toxoplasmose, selon la manifestation ou non d'une infection fœtale. Lorsqu'une infection est présente chez la mère mais non chez le fœtus, la spiramycine est utilisée à des fins de prophylaxie fœtale (en vue de prévenir la propagation d'organismes de la mère au fœtus par l'intermédiaire du placenta). La spiramycine est un antibiotique macrolide qui se concentre dans le placenta, mais qui ne le traverse pas facilement; ainsi, cet agent n'est pas fiable pour la prise en charge de l'infection fœtale. Son utilisation vise à prévenir la transmission verticale du parasite au fœtus et n'est donc indiquée qu'avant l'apparition d'une infection fœtale. Son utilisation pendant la grossesse a été recommandée par de nombreux chercheurs en Europe et en Amérique du Nord¹⁶. La spiramycine est administrée à raison de 1 g (3 millions U) par voie orale toutes les 8 heures. Elle est prescrite pour la durée de la grossesse lorsque l'amplification en chaîne par polymérase du liquide amniotique donne des résultats négatifs pour ce qui est de *T. gondii*.

Lorsque la présence d'une infection fœtale a été confirmée ou est fortement soupçonnée, la pyriméthamine et la sulfadiazine sont utilisées aux fins de la prise en charge. La pyriméthamine est un antagoniste de l'acide folique qui agit de façon synergétique avec les sulfonamides. Ce médicament ne devrait pas être utilisé au cours du premier trimestre, en raison de son potentiel tératogène. Il engendre une inhibition médullaire osseuse réversible et proportionnelle à la dose administrée; ainsi, son utilisation doit être combinée à celle d'acide folique. L'utilisation combinée de pyriméthamine et de sulfadiazine entraîne une baisse significative de la gravité de la maladie (**McLeod et al., 2009**).

5.2. Prévention

Chez les femmes n'étant exposées qu'à de faibles risques, un dépistage systématique ne devrait pas être mis en œuvre. Le dépistage pose des défis et il est important de tenir compte des coûts, des facteurs de risque, de la disponibilité de tests appropriés, de l'incidence relativement faible de l'infection aiguë, de la faible sensibilité du dépistage (résultats faux positifs) et de l'efficacité du traitement pendant la grossesse. Un dépistage universel est offert dans de nombreux pays européens; toutefois, les avantages et les coûts n'ont pas fait l'objet d'une évaluation adéquate (**Dunn et al., 1999**). Dans la plupart des pays (y compris les États-Unis et le Royaume-Uni) où l'incidence de la toxoplasmose est faible, la mise en œuvre d'un dépistage universel n'est pas recommandée. La tenue d'un dépistage est recommandée chez les personnes exposées à

des risques élevés (par exemple, les femmes qui sont immunodéficientes ou séropositives pour le VIH) ou chez celles qui présentent des constatations échographiques telles que l'hydrocéphalie, les calcifications intracrâniennes, la microcéphalie, le retard de croissance intra-utérin, l'ascite ou l'hépatosplénomégalie. Puisque l'efficacité du traitement pendant la grossesse est toujours marquée d'une certaine incertitude, le Danemark et certains états américains ont récemment décidé de procéder à un dépistage fondé sur la détection des nouveau-nés infectés à la naissance, plutôt que d'avoir recours au dépistage prénatal. Cette stratégie pourrait permettre l'identification de certains nouveau-nés présentant une infection subclinique, mais elle ne prévient pas l'infection congénitale. Au Canada, seuls le Nunavik et les régions du Nord québécois comptent des programmes de dépistage visant la détection des anticorps *T. gondii* pendant la grossesse, et ce, en raison de leur forte séroprévalence (**Messier *et al.*, 2009**).

Malgré les données issues d'études observationnelles qui indiquent que l'éducation prénatale s'avère efficace en matière de réduction des taux de toxoplasmose congénitale, cela n'a pas été confirmé au moyen d'essais comparatifs randomisés. Les documents d'éducation sanitaire contenant de l'information sur la prévention de l'infection à *T. gondii* pendant la grossesse peuvent mener à la baisse des taux de séroconversion. Toutefois, cette intervention nécessite la tenue d'autres études faisant appel à une méthodologie de recherche et de conception plus rigoureuse. L'offre de recommandations écrites aux femmes exposées à des risques s'avère insuffisante pour ce qui est de la modification des comportements; l'interaction personnelle donne de meilleurs résultats.

Idéalement, la présente directive clinique devrait être présentée aux femmes avant leur première grossesse (soins préconceptionnels). Les femmes enceintes devraient disposer de renseignements quant aux recommandations traitant particulièrement de l'hygiène et de l'alimentation en vue de prévenir l'infection primaire à *T. gondii*, ainsi que d'autres infections d'origine alimentaire (**Gollub *et al.*, 2009**).

Pendant des années, la grossesse a été contre-indiquée chez les femmes ayant des maladies auto-immunes. Aujourd'hui, grâce à une meilleure connaissance de ces pathologies, il ne persiste que peu de contre-indications formelles à la grossesse. En revanche les conditions d'une grossesse sont bien établies : la maladie ne doit pas être en poussée, le traitement ne doit pas être contre-indiqué, et le suivi médical doit être fait par un binôme médecin obstétricien dans le cadre d'une grossesse à risque. Certaines de ces maladies comme le lupus et le syndrome des anti-phospholipides touchent particulièrement les femmes en âge de procréer et présentent des risques spécifiques pendant la grossesse, à la fois pour la mère et le fœtus. Il y a peu d'études prospectives sur le sujet, essentiellement des séries rétrospectives qui dégagent des facteurs de risque de complications, mais aucune étude n'a pu être réalisée visant à démontrer l'efficacité des traitements préventifs mis en place.

1. Risque maternels liés à la grossesse

Ce sont les fausses couches, la pré-éclampsie, les poussées lupiques. La fertilité des femmes lupiques est identique à celle de la population générale (**Boumpas *et al.*, 1993**). Elle peut être altérée par des traitements immunosuppresseurs comme le cyclophosphamide, conduisant les femmes à recourir aux techniques de procréation assistée qui ne sont pas sans risques chez elles. On sait que les hormones jouent un rôle important dans la survenue de la maladie et des poussées. De ce fait la grossesse représente une période à risque puisque les taux d'œstrogènes augmentent. Ainsi la fréquence des poussées durant la grossesse et le post partum a été estimée à 60% avec 10% de poussées sévères (**Clowse *et al.*, 2007**). Néanmoins le pourcentage de naissances vivantes chez ces patientes a augmenté ces dernières années à 80%, avec un risque de poussées qui diminue à 27% grâce à l'encadrement de la grossesse, et à la mise en place de mesures spécifiques. Les risques de poussées sont déterminés essentiellement par l'activité de la maladie lupique, notamment pendant les 6 mois qui précèdent la grossesse. En effet Clowse a démontré dans une étude prospective réalisée chez 227 grossesses que chez les patientes ayant un lupus actif avant la grossesse, la maladie s'aggravait chez 58% d'entre elles, avec 42% de pertes fœtales, alors que ces chiffres sont de 8 et 11% respectivement chez les patientes ayant un lupus quiescent. Il s'agit dans la majorité des cas de poussées cutané-articulaires. Les données varient selon les études rétrospectives concernant la période préférentielle des poussées. Elles surviennent à tous les trimestres de la grossesse et tout particulièrement dans le post partum où la surveillance ne doit pas fléchir. La néphropathie

lupique est maintenant clairement identifiée comme facteur de risque de poussées, d'HTA et d'aggravation de la maladie rénale (16%). Elle augmente également les risques de pré-éclampsie et de prématurité. Sur le plan thérapeutique, l'arrêt de l'hydroxychloroquine en début de grossesse a été identifié comme facteur de poussée, alors que le recul est actuellement suffisant pour nous autoriser à l'utiliser tout au long de la grossesse, dans le post partum et pendant l'allaitement (**Smith et al., 2010**).

2. Complications fœtales et néonatales du lupus

Ce sont les pertes fœtales précoces ou tardives, la prématurité, le retard de croissance intra utérin, et le lupus néonatal lié à la présence d'anticorps anti-SSA ou SSB. Les pertes fœtales surviennent dans 20% des cas à la fois précocement, avant 10SA, mais aussi après. Ce risque est d'autant plus important que le lupus est actif, avec dans l'étude de Clowse un pourcentage de grossesse menée à terme qui tombe à 26% quand le lupus est actif versus 61% quand la maladie est quiescente. D'autres facteurs entrent en jeu dans ces complications obstétricales, notamment la présence d'un anticorps anti-phospholipide. La pré-éclampsie varie de 13 à 36% selon les séries soit 5 à 10 fois plus que dans la population générale (**Clowse et al., 2007**).

3. Grossesse et atteinte rénale

Lors de la grossesse le débit de filtration glomérulaire augmente, avec une protéinurie physiologique aux alentours de 300 mg/24h. Les risques liés à l'atteinte rénale sont un taux augmenté de pertes fœtales, l'aggravation de l'atteinte rénale et la pré-éclampsie. L'existence d'une néphropathie lupique dans les 6 mois précédant la conception est un facteur de risque majeur de ces complications, ainsi qu'un score d'activité du lupus (SLEDAI) supérieur ou égal à 4 (**Kwok et al., 2011**).

La programmation de la grossesse diminue ces risques mais ne les annule pas. Dans l'expérience du centre de référence de la Pitié- Salpêtrière sur 25 grossesses programmées, on retrouve 5 fausses couches et 14 prématurités. Une pré-éclampsie est survenue dans 3 cas et une poussée rénale dans 2 cas. Dans l'étude de Soubassi sur 24 grossesses chez 22 femmes, 18 naissances vivantes ont été obtenues dont 14 prématurées. Une pré-éclampsie est survenue dans 25 % des cas, une protéinurie dans la moitié des cas, irréversible dans quatre cas sur 12. Aucune mort maternelle n'a été observée. Comparant l'issue des grossesses en fonction du type de néphropathie, Carmona (**Carmona et al., 2005**) n'a pas

trouvé de différence significative en ce qui concerne l'issue de la grossesse et l'âge gestationnel entre les femmes porteuses d'une néphropathie de classe III ou IV (groupe 1 : 42 grossesses chez 35 femmes), II ou V (groupe 2 : 12 grossesses chez dix femmes) ou exemptes de néphropathie (groupe 3 : 54 femmes). Cependant, l'hypertension et la pré-éclampsie étaient plus fréquentes (37 %) dans le groupe 1 que dans les groupes 2 et 3 (11 %) et le poids à la naissance plus bas. Plus récemment, Bramham a publié une étude portant sur l'issue de 107 grossesses lupiques avec ou sans atteinte rénale. La néphropathie lupique est associée dans cette étude à une prématurité plus importante (aux alentours de 37SA), et a des pré-éclampsies plus précoces, à 34,5 SA en moyenne contre 37 SA chez les femmes sans atteinte rénale. Les facteurs de risque de pré-éclampsie sont la pression artérielle diastolique supérieure à 80mm Hg de façon prolongée (10 à 13 S), la protéinurie, et un débit de filtration glomérulaire (eGRF) avant grossesse inférieur à 90ml/min/1,73m². Il a cependant été mené à terme des grossesses chez des patientes lupiques hémodialysées ou grevées rénales (**Toyota et al., 1993**).

Sur le plan biologique l'étude de Clowse a montré récemment qu'un complément bas, et la positivité des anticorps anti-DNA natifs sont associés à un risque plus élevé de fausses couches.

Il est parfois difficile de distinguer pré-éclampsie et poussée lupique. Dans les deux cas sont présents l'hypertension artérielle, la protéinurie, les œdèmes des membres inférieurs. Il est cependant important de distinguer ces deux entités qui vont conduire, dans le premier cas, à la délivrance, dans le second à une majoration du traitement immunosuppresseur. Devant un tableau évocateur, la présence d'anomalies du sédiment urinaire, la baisse du complément, les signes cutanés ou articulaires associés orienteront vers une poussée lupique. La survenue après 20 SA, et le plus souvent 30 SA doit faire évoquer une pré-éclampsie.

En conclusion, la néphropathie lupique n'est pas une contre-indication formelle à la grossesse, dans la mesure où celle-ci est programmée. Elle est cependant déconseillée en cas d'insuffisance rénale sévère (**Clowse et al., 2011**).

4. Grossesse lupique et anti-phospholipides

Les anticorps antiphospholipides (aPL) ayant une action pathogène dans la grossesse lupique sont l'anticoagulant de type lupique (LA), les anticardiolipides de type IgG (aCl IgG) et les antiB2GP1. Leur mécanisme d'action passe par une inflammation et une ischémie placentaire secondaire à une activation de la coagulation et de l'adhésion endothéliale, dont une grande partie est médiée par le complément. Ces anticorps constituent donc un facteur de risque de morbidité maternelle et fœtale supplémentaire dans le lupus. Ils sont à l'origine de fausses couches précoces, de pertes fœtales et de prématurité. Lorsqu'ils sont associés à des événements thromboemboliques artériels ou veineux, on parle de syndrome des anti-phospholipides primaire (SAPL primaire). Lorsqu'il survient chez une patiente lupique on parlera de SAPL secondaire. Ces aPL peuvent être présents de façon isolée, sans association à des événements cliniques. C'est le cas dans le lupus ou leur prévalence est de 25 à 45% pour les aPL, et de 5 à 30% pour le LA. Dans ce cas et notamment lorsqu'il s'agit d'une première grossesse, la prise en charge est préventive. L'on propose alors l'aspirine à 100 mg/j dès le début de grossesse et jusqu'à 34 SA, pour ne pas gêner la réalisation de l'anesthésie péridurale.

Le SAPL primaire est lui-même à l'origine de complications obstétricales, indépendamment du lupus. La définition du SAPL repose sur l'association d'un événement clinique thromboembolique ou obstétrical et à un anticorps spécifique (**Arnaud *et al.*, 2011**).

5. Critères de classification du SAPL

Au moins 1 critère clinique parmi :

- **Thrombose vasculaire:**

Un ou plusieurs épisodes de thrombose artérielle ou veineuse ou des petits vaisseaux (thromboses superficielles exclues).

- **Morbidité obstétricale :**

- une ou plusieurs mort fœtales inexplicables survenant à ou après la 10^{ème} semaine de grossesse avec un fœtus échographiquement ou histologiquement normal.
- une ou plusieurs naissances prématurées avant la 34^{ème} semaine de grossesse avec un nouveau-né morphologiquement normal en lien avec une éclampsie ou un pré éclampsie sévère ou une insuffisance placentaire sévère.

- 3 ou plus avortements spontanés avant la 10^{ème} semaine de grossesse avec exclusion des causes d'anomalies métaboliques ou hormonales maternelles et exclusion des causes chromosomiques paternelles et maternelles.

- Au moins 1 critère biologique parmi :

- Anticoagulant lupique (LA) identifié à 2 reprises ou plus à au moins 12 semaines d'intervalle (détecté selon les critères de l'ISTH).
- Ac Anticardiolipine IgG ou IgM à titre moyen ou élevé (>40 GPL) mesuré par ELISA standardisé à au moins 12 semaines d'intervalle.
- Anti-beta 2 glycoprotéine 1 IgG ou IgM (>99^{ème} percentile) à au moins 12 semaines d'intervalle par ELISA standardisé. Pas plus de 5 ans entre 2 détections (**Miyakis *et al.*, 2006**).

La prise en charge thérapeutique du SAPL primaire ou secondaire passe par la programmation de la grossesse et la recherche de contre-indications : HTA sévère ou non contrôlée, insuffisance rénale sévère (créatinine >140 umol/l), valvulopathie mal tolérée, HTAP. Le doppler des artères utérines réalisé à 24 SA apporte également des éléments prédictifs au cours de la grossesse. Sur le plan thérapeutique, une seule étude a montré l'efficacité de l'association aspirine- héparine non fractionnée (HNF) avec une réduction des pertes fœtales de 54% chez des patientes porteuses d'un anti-phospholipide ou d'un LA. Les études réalisées avec les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) en association à l'aspirine donnent des résultats contradictoires. Les IGIV n'ont pas démontré d'efficacité (**Triolo *et al.*, 2003 ; Vaquero *et al.*, 2001**).

En France, le consensus s'est fait autour des HBPM du fait de leur simplicité d'utilisation, de la durée du traitement (9 mois) et des risques de thrombopénie et d'ostéoporose liés à l'HNF. Aucune étude n'a été réalisée dans le SAPL obstétrical avec mort in utéro. Sur la bases des essais réalisés dans le SAPL avec fausses couches récidivantes, l'attitude consensuelle est de proposer l'association aspirine et HNF/HBPM à dose prophylactique ou intermédiaire. En l'absence d'essai dédié, l'attitude proposée devant la survenue d'une grossesse chez les patientes avec SAPL défini par un évènement thrombotique, est de remplacer les antis vitamine K (AVK) qui sont tératogènes, par de l'HNF ou une HBPM à dose efficace et d'y adjoindre de l'aspirine. Le port de bas de contention adaptés est essentiel dans ce contexte.

Les corticoïdes n'ont pas d'intérêt obstétrical au cours du SAPL et ne sont généralement pas prescrits en l'absence de lupus associé. En France, l'aspirine est interrompue à la fin du huitième mois pour permettre l'analgésie péridurale. Une anticoagulation préventive doit être maintenue jusque dans post-partum (**Ruiz-Irastorza et al., 2010**).

6. Grossesse et anti-SSA ou SSB

Les anticorps anti-SSA, et anti-SSB peuvent être retrouvés dans les différentes connectivites, et ne sont pas spécifiques du lupus. Néanmoins leur transmission passive au fœtus à travers la barrière placentaire est responsable des manifestations de lupus néonatal. Ces atteintes regroupent des atteintes cutanées, hématologiques, hépatiques et cardiaques qui régressent spontanément après 6 mois de vie en dehors des troubles de conduction qui persistent. Les BAV complets surviennent avec une incidence de 1 à 2% à l'origine de bradycardies fœtales. Le risque de récurrence est élevé de 10 à 17%. Le BAVc est définitif et est associé à une mortalité de 16 à 19 % et à une morbidité significative, nécessitant l'implantation d'un pacemaker dans 63 % des cas. La prise en charge du BAV fœtal reste mal définie, basée sur l'administration de betaméthasone dont l'efficacité est variable. Le dépistage se fait par échographie tous les 15 jours entre 16 et 24 SA et par la réalisation d'un ECG chez les enfants en période néonatale qui permet le dépistage des BAV incomplets (**Costedoat-Chalumeau et al., 2004**).

7. Traitements du lupus et grossesse

Les recommandations du CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) sont les suivantes vis-à-vis des différents traitements utilisés dans le lupus :

Alors que pendant des années l'hydroxychloroquine a été arrêté en début de grossesse, on sait maintenant qu'elle n'est pas contre indiquée, et qu'elle a un rôle protecteur vis-à-vis des poussées. Elle ne passe pas la barrière placentaire, et n'est retrouvée dans le lait maternel qu'à des concentrations infimes. Il est donc également recommandé de la poursuivre pendant le post partum, même en cas d'allaitement. Pour rappel, elle peut entraîner des troubles de vision des couleurs, et nécessite donc une surveillance annuelle par test de la vision des couleurs, champ visuel maculaire et électrorétinogramme (2 de ces examens répétées annuellement). Elle est prescrite à la dose de 6,5 mg/kg.

Les corticoïdes : la prednisone ne passe pas la barrière placentaire, le risque d'insuffisance surrénalienne n'est donc que théorique. Ils peuvent être prescrits pendant la grossesse en cas de poussée lupique. On les donnera de façon préventive lorsque les patientes ont un lupus modérément actif, à la dose de 10 mg/j. De même chez les femmes sous corticoïdes à dose d'entretien (<10mg/j), ils seront pour- suivis. Enfin ils peuvent être administrés à dose plus importante en cas de poussée sévère, soit par voie orale, soit par voie intraveineuse.

L'azathioprine n'est pas tératogène. Il peut être utilisé en cas de poussée sévère ou lorsque le maintien d'une immunosuppression est nécessaire pendant la grossesse, notamment chez les patients greffés. Il peut donc être introduit en relais d'un autre immunosuppresseur.

La ciclosporine peut être poursuivie si nécessaire, mais elle est peu utilisée dans le lupus.

Le cyclophosphamide, le mycofénoolate mophétil sont contre indiqués Les anti vitamine K entraînent un risque mal- formatif au-delà de 6 SA (embryopathie aux AVK). Ils doivent donc être remplacés par une HBPM dès le diagnostic de grossesse (CRAT) (**Branch et al., 2000**).

Conclusion

Finalement, plusieurs mécanismes complémentaires permettent le maintien de la grossesse. L'équilibre de ces mécanismes physiologique est fondamental. Un dérèglement lié à un stimulus infectieux peut être associé à la production de médiateurs pro-inflammatoires à l'origine d'un accouchement prématuré. D'autre part, un dysfonctionnement des macrophages et une diminution de l'apoptose peut restreindre l'implantation trophoblastique et conduire à une insuffisance placentaire associée à un retard de croissance intra-utérin.

Les vaccins vivants sont contre-indiqués pendant la grossesse. Cependant, aucun cas de fœtopathie infectieuse n'ayant été rapporté après une vaccination accidentelle en cours de grossesse, il n'y a pas d'indication à recourir à une interruption médicale de grossesse en cas de vaccination par un vaccin vivant. Néanmoins, une surveillance échographique peut être proposée. En pré-conceptionnel, le statut vaccinal doit être vérifié. Il est habituellement conseillé de proposer une vaccination chez les femmes non immunisées contre la varicelle, la rougeole, la rubéole sous couvert d'une contraception pendant 3 mois pour la varicelle et 2 mois pour le ROR. Les vaccins varicelle et ROR ne peuvent pas être administrés le même jour. Il faut respecter un délai d'un mois entre l'injection de ces deux vaccins vivants.

Le paludisme, le plus fréquent des parasites tropicaux survenant au cours de la grossesse, nécessite-t-il un diagnostic rapide et un traitement adapté pour éviter les complications éventuelles concernant la femme enceinte et le fœtus. A défaut de vaccination, il est fondamental de bien faire respecter la chimiothérapie et les mesures anti-moustiques.

En cas de toxoplasmose survenant en cours de grossesse, un traitement maternel doit être institué le plus rapidement possible et le diagnostic prénatal de l'infection fœtale est à préconiser. Si le DPN est négatif et l'échographie normale, le traitement par la spiramycine est poursuivi jusqu'à l'accouchement. S'il est positif et l'échographie normale, un traitement par pyriméthamine et sulfamides est institué en continu jusqu'à l'accouchement et poursuivi après la naissance au minimum un an. Dans les 2 cas, la surveillance échographique est mensuelle.

Un bilan néonatal et postnatal de l'enfant est pratique. Si le DPN est positif et l'échographie détecte une malformation, une interruption médicale de grossesse est envisagée. La persistance de cas de toxoplasmose congénitale avec manifestations cliniques notamment oculaires peut être due au délai trop long entre la contamination et le traitement maternel ainsi qu'à la qualité du passage transplacentaire des médicaments et à leur diffusion dans les tissus fœtaux. L'amélioration du diagnostic et de nouvelles recherches de thérapeutiques notamment actives sur les kystes sont à préconiser pour diminuer la fréquence des formes cliniques.

Le SAPL, le LES et la thyroïdite de Hashimoto sont 3 maladies auto-immunes touchant préférentiellement les femmes en âge de procréer. Au cours de la grossesse, elles exposent à des complications maternelles et fœtales. La prise en charge de la thyroïdite de Hashimoto avec hypothyroïdie a fait l'objet de plusieurs recommandations récentes, alors qu'il n'existe toujours pas de recommandations internationales claires concernant la grossesse des patientes porteuses de LES et de SAPL. Le cas des patientes porteuses d'aPL sans remplir les critères de classification du SAPL est encore plus problématique, étant donné l'absence même d'avis d'experts. Pourtant il semble que ces patientes soient exposées aux mêmes complications obstétricales que les patientes atteintes de SAPL défini, mais peut-être pas avec la même prévalence.

L'absence d'harmonisation des tests de détection des aPL, la difficulté à définir les seuils de positivité et la difficulté de former des groupes homogènes de patientes expliquent la difficulté de réalisation des études et donc l'absence de consensus. Pour ces raisons la prise en charge des grossesses des patientes atteintes de LES, de SAPL et a fortiori d'aPL hors SAPL ne peut être qu'individuelle, ce qui souligne l'importance d'une réunion de concertation pluridisciplinaire entre les différents médecins impliqués dans le suivi de la grossesse.

Références bibliographiques

- Abehsira-Amar, O., Gibert, M., Jolij, M., Theze, J., Jankovic, D.L.** (1992). IL-4 plays a dominant role in the differential development of Th₀ into Th1 and Th2 cells. *J Immunol*; **148**(12):3820-3829.
- Afssa** .(2005), Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation – rapport du groupe de travail Toxoplasmagondii de l'Afssa, , 328 p.
- Ajzenberg, D., Carme, B., Demat, M., Boukhari, R., Darde, M.L.** (2007). La toxoplasmose « guyanaise », *Rev. Fr. Lab* ; **396** : 51-60.
- Alain, S., Dommergues, M.A., Jacquard, A.C., Caulin, E, Launay, O.** (2012). State of the art: could nursing mothers be vaccinated with attenuated live virus vaccine? *Vaccine*; **30**: 4921-4926.
- Anofel**, (2007). Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales, Abrégés, *Elsevier Masson.*, 321p.
- Arnaud, et al.** (2011). Pregnancy and antiphospholipid syndrome. *La Revue de Médecine Interne* ;**32** :,26-30.
- Berger, F., Goulet, V., Le Strat, Y., de Valk, H., Desenclos, J.C.** (2007). La toxoplasmose en France chez la femme enceinte en 2003 : séroprévalence et facteurs associés, Institut de veille sanitaire
- Bessières, M.H., Berrebi, A., Roques, C., Cassaing, S., Bloom, M.C, Rolland M.,** (2000). Toxoplasmose et grossesse, in: Maladies infectieuses courantes à transmission materno-fœtale, Coordinateurs Berrebi A., Assouline C., Rolland M., *Editions Doin*, 245-286.
- Boumpas, D.t. et al.** (1993). Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med. Sep 1*; **119**(5):366-369.
- Bourée, P.** (1983). Paludisme congénital à *Plasmodium falciparum*. A propos d'un cas à Paris, *Bull. Soc. Pathol. Exot* ; **76** :43-48.
- Bourée, P.** (2003). Aspects actuels du paludisme, *Antibiotiques*; **5**:198-205.

- Brabin, L., Brabin B.J.**, (1992). Parasitic infections in women and their consequences, *Adv. Parasitol*; **31**: 1-81.
- Branch, D.W. et al.** (2000). A multicenter, placebocontrolled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy, *Am J ObstetGynecol* ;**182**: 122–127.
- Brown, E.D., Chau, J.K., Atashband, S., Westerberg, B.D., Kozak, F.K.**(2009). A systematic review of neonatal toxoplasmosis exposure and sensorineural hearing loss.*Int J PediatrOtorhinolaryngol*; **73**(5):707–711.
- Buyon, J.P., Nelson, J.L., Lockshin, M.D.** (1996).The effects of pregnancy on autoimmune diseases.*Clin Immunol Immunopathol*; **78**(2):99-104.
- Campbell, H., Andrews, N., Brown, K.E., Miller, E.** (2007). Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE . *In tJ Epidemiol* ; **36**:1334-48.
- Carmona, et al.** (2005). Class III–IV proliferative lupus nephritis and pregnancy: a study of 42 cases. *Am J Reprod Immunol* ;**53**: 182–188.
- Chensue, S.W., Ruth, J.H., Warmington, K., Lincoln, P., Kunkel, S.L.** (1995).In vivo regulation of macro- phage IL-12 production during type 1 and type 2 cytokine-mediated granuloma forma- tion. *J Immunol*; **155**(7):3546-3551.
- Clowse, et al.** (2007). Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. *Rheum Dis Clin North Am*: **33**(2):237-252.
- Clowse, et al.** (2011). The Clinical Utility of Measuring Complement and Anti-dsDNA Antibodies During Pregnancy in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* , *Jun*; **38**(6):1012-1016.
- Costedoat-Chalumeau, N., et al.** (2004). Outcome of pregnancies in patients with anti-SSA/Ro antibodies: a study of 165 pregnancies, with special focus on electrocardiographic variations in the children and comparison with a control group, *Arthritis Rheum* ;**50**: 3187–3194
- Croft, M., Carter, L., Swain, S.L., Dutton, R.W.** (1994).Generation of polarized antigen-specific CD8 effector populations: reciprocal action of interleukin (IL)-4 and IL-12 in promoting type 2 versus type 1 cytokine profiles. *J Exp Med*; **180**(5):1715-1728.

- Cruzado, D., Masserey-Spicher, V., Roux, L., Delavelle, J., Picard, F., Haenggeli, C.A.** (2002). Early on set and rapidly progressive subacute sclerosing pan encephalitis after congenital measles infection. *Eur J Pediatr*; **161**:438-441.
- Deen, J.L., von Seidlein, L., Pinder, M. et al.** (2001). The safety of the combination artesunate and pyrimethamine-sulfadoxine given during pregnancy, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg* ; **95**: 424-428.
- Demicheli, V., Barale, A., Rivetti, A.** (2013). Vaccines for women to prevent neonatal tetanus. *Cochrane Database Syst Rev* ; **5**: CD 002959.
- Di Carlo, P., Romano, A., Schimmenti, M.G., Mazzola, A., Titone, L.** (2008). Materno-fetal *Toxoplasma gondii* infection: critical review of available diagnostic methods. *Infez Med*; **16**(1):28–32.
- Dodds, L., McNeil, S.A., Fell, D.B., Allen, V.M., Coombs, A., Scott, J et al.** (2007). Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory. *CMAJ*; **176**:463-648.
- Dorling, A., Monk, N., Lechler, R.**(2000). HLA-G inhibits the transendothelial cell migration of human NK cells: a strategy for inhibiting xenograft rejection. *Transplant Proc*; **32**(5):938.
- Dubey, J.P., Beattie, C.P.** (1988). *Toxoplasmosis of animals and man*, Ed. CRC Press, Boca Raton Florida (USA).
- Dubey, J.P., Lindsay, D.S., Speer C.A.** (1998). Structures of *Toxoplasma gondii* tachyzoites, Bradyzoites and sporozoites and biology and development of tissue cysts, *Clin. Microbiol. Rev.* **11**(2) 267-299.
- Duffield, J.S., Ware, C.F., Ryffel, B., Savill, J.** (2001). Suppression by apoptotic cells defines tumor necrosis factor-mediated induction of glomerular mesangial cell apoptosis by activated macrophages. *Am J Pathol*; **159**(4):1397-1404.
- Dunn, D., Newell M.L., Gilbert R., Mok J., Petersen E., Peckham C.**(1996) Low incidence of congenital toxoplasmosis in children born to women infected with human immunodeficiency virus, *Eur. J. Obst. Gynecol*; **68**: 93-96.

- Dunn, D., Wallon, M., Peyron, F., Petersen, E., Peckham, C., Gilbert, R.** (1999). Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling, *Lancet* **29 353**(9167) 1829-1833.
- Fisman, D.N., Tang, P., Hauck, T., Richardson, S., Drews, S.J., Low, D.E., et al.** (2011). Pertussis resurgence in Toronto, Canada: a population-based study including test-incidence feedback modeling. *BMC Public Health*; **11**: 694.
- Fortin, M., Ouellette, M.J., Lambert, R.D.** (1997). TGF-beta 2 and PGE2 in rabbit blastocoelic fluid can modulate GM-CSF production by human lymphocytes. *Am J Reprod Immunol*; **38**(2):129-139.
- Foulon, W., Pinon, J.M., Stray-Pedersen, B., Pollak, A., Lappalainen, M., Decoster, A., et al.** (1999). Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: a multicenter evaluation of different diagnostic parameters. *Am J ObstetGynecol*; **181**(4):843–847.
- Foulon, W., Villena, I., Stray-Pedersen, B., Decoster, A., Lappalainen, M., Pinon, J.M., Jenum, P.A., Hedman, K., Naessens, A.** (1999). Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year, *Am. J. Obstet. Gynecol* ; **180** : 410-415
- Gollub, E.L., Leroy, V., Gilbert, R., Chêne, G., Wallon, M.** (2008). European Toxoprevention Study Group (EUROTOXO). Effectiveness of health education on Toxoplasma-related knowledge, behaviour, and risk of seroconversion in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; **136**(2):137–145.
- Guyatt, H.L., Snow R.W.** (2004). Impact of malaria during pregnancy on low birth weight in sub-Saharan Africa, *Clin. Microbiol. Rev* ; **17** : 760-769.
- Hara, N., Fujii, T., Yamashita, T., Kozuma, S., Okai, T., Taketani, Y.** (1996) Altered expression of human leukocyte antigen G (HLA-G) on extravilloustrophoblasts in preeclampsia: immunohistological demonstration with anti-HLA-G specific antibody "87G" and anti-cytokeratin antibody "CAM5.2". *Am J ReprodImmunol* (1996); **36**(6):349-358.
- Healy, C.M., Rench, M.A., Baker, C.J.** (2013). Importance of timing of maternal combined tetanus, diphtheria, and a cellular pertussis (T dap) immunization and protection of young infants. *Clin Infect Dis*; **56**: 539-544.

- Heikkinen, J., Mottonen, M., Alanen, A., Lassila, O.** (2004). Phenotypic characterization of regulatory T cells in the human decidua. *Clin Exp Immunol* ; **136**(2):373-378.
- Hviid, L.** (2006) Le paludisme chez la femme enceinte, *Med. Trop*; **66**: 130-132.
- Kalanda, G.C., Hill, Verhoeff F.H. et al.** (2006). Comparative efficacy of chloroquine and sulphadoxine-pyrimethamine in pregnant women and children: a meta-analysis, *Trop. Med. Int. Health* ;**11**: 569-577.
- Kayem, G., Batteux, F.** (2008). Immunology of pregnancy. *Presse Med*; **37**:1612-1619.
- King, A., Loke, Y.W., Chaouat, G.** (1997). NK cells and reproduction. *Immunol Today*; **18** (2):64-66.
- Kudo, Y., Boyd, C.A.** (2000). Human placental indoleamine 2,3-dioxygenase: cellular localization and characterization of an enzyme preventing fetal rejection. *Biochim Biophys Acta* ; **1500**(1):119-124.
- Kuhn, S., Twele-Montecinos, L., MacDonald, J., Webster, P., Law, B.** (2011). Case report: probable transmission of vaccine strain of yellow fever virus to an infant via breast milk. *CMAJ* ; **183**:E243-245.
- Kwok, et al.** (2011). Predictors of maternal and fetal outcomes in pregnancies of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*; **20**(8):829-836.
- Launay, O., Krivinem, A., Charlier, C., Truster, V., Tsatsaris, V., Lepercq, J., et al.** (2012). Low rate of pandemic A/H1N1 2009 influenza infection and lack of severe complication of vaccination in pregnant women: a prospective cohort study. *PLoS One*; **7**: 52303
- Makhseed, M., Raghupathy, R., El-Shazly, S., Azizieh, F., Al-Harmi, J.A., Al-Azemi, M.M.** (2003). Pro inflammatory maternal cytokine profile in preterm delivery. *Am J Reprod Immunol*; **49**(5):308-318.
- Makris, M.C., Polyzos, K.A., Mavros, M.N., Atha-nasiou, S., Rafailidis, P.I., Falagas, M.E.** (2012) Safety of hepatitis B, pneumococcal polysaccharide and meningococcal polysaccharide vaccines in pregnancy: a systematic review. *Drug Saf* ; **35**: 1-14.

- Mallet, V., Blaschitz, A., Crisa, L., Schmitt, C., Fournel, S., King, A et al.** (1999). HLA-G in the human thymus: a subpopulation of medullary epithelial but not CD83 (+) dendritic cells expresses HLA-G as a membrane-bound and soluble protein. *International immunology*; **11**(6):889-898.
- Marin, M., Güris, D., Chaves, S.S., Schmid, S., Seward, J.F.** (2007). Advisory Committee on Immunization Practices. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*; **56**: 1-40.
- McGready, R., Cho, T., Keo, N.K. et al.** (2001) . Artemis in in antimalarials in pregnancy: a prospective treatment study of 539 episodes of multi- drug-resistant Plasmodium falciparum, *Clin. Infect. Dis*; **33**: 2009-2016
- McGregor, I.A.** (1984). Epidemiology, malaria and pregnancy, *Am. J. Trop. Med. Hyg*; **33**:517-525.
- McLeod, R., Kieffer, F., Sautter, M., Hosten, T., Pelloux, H.** (2009). Why prevent, diagnose and treat congenital toxoplasmosis? *Mem Inst Oswaldo Cruz*; **104**(2):320–344.
- Messier, V., Levesque, B., Proulx, J.F., Rochette, L., Libman, M.D., Ward, B.J., et al.** (2009). Seroprevalence of Toxoplasma gondii among Nunavik Inuit (Canada). *Zoonoses Public Health*; **56**(4):188–197.
- Miyakis, et al.** (2006). International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemostasis*; **4**:295–306.
- Moreau, P., Adrian-Cabestre, F., Menier, C., Guiard, V., Gourand, L., Dausset, J., et al.** (1999). IL-10 selectively induces HLA-G expression in human trophoblasts and monocytes. *International immunology*; **11**(5):803-811.
- Mosmann, T.R., Sad, S.** (1996). The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today*; **17**(3):138-146.

- Munn, D.H., Zhou, M., Attwood, J.T., Bondarev, I., Conway, S.J., Marshall, B et al.** (1998) Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science*; **281**(5380):1191-1193.
- Murphy, S.C., Breman J.G.** (2001). Gaps in the childhood malaria burden in Africa: cerebral malaria, neurological sequelae, anemia, respiratory distress, hypoglycemia, and complications of pregnancy, *Am. J. Trop. Med. Hyg*; **64** Sup. 1: 57-67.
- Mutabingwa, T.K.** (1994). Malaria and pregnancy: epidemiology, pathophysiology and control options, *ActaTropica*; **57**: 239-254.
- Neuzil, K.M., Griffin, M.R., Schaffner, W.** (2001). Influenza vaccine: issues and opportunities. *Infect Dis Clin North Am*; **15**:123-141.
- Newman, R.D., Moran, A.C, Kayentao, K. et al.** (2006). Prevention of malaria during pregnancy in West Africa: policy change and the power of subregional action, *Trop. Med. Intern. Health* ;**11**: 462-469.
- Nosten, F., TerKuile, F., Maelankirri, L. et al.** (1999) Malaria during pregnancy in an area of unstable endemicity, *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg*; **85**: 424-429.
- Pass, R.F., Zhang, C., Evans, A., Simpson, T., Andrews, W., Huang, M.L., et al.** (2009). Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*; **360**: 1191-1199
- Peters, P.J., Thigpen, M.C., Parise, M.E., Newman, R.D.** (2007). Safety and toxicity of sulfadoxine/pyrimethamine: implications for malaria prevention in pregnancy using intermittent preventive treatment, *Drug Saf*: **30**; 481-501.
- Peyron, F., Wallon, M., Liou, C., Garner, P.** (1999). Treatments for toxoplasmosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*; Issue 3. Art. No.: CD001684. DOI: 10.1002/14651858. CD001684.
- Piacentini, M., Autuori, F.** (1994). Immunohistochemical localization of tissue transglutaminase and Bcl-2 in rat uterine tissues during embryo implantation and post-partum involution. *Differentiation*; **57**(1): 51-61.
- Plotkin, S.A., Rubella.** (2008). Vaccines Philadelphia: *Elsevier*; 735-771.

- Quiambao, B.P., Nohynek, H.M., Käyhty, H., Ollgren, J.P., Gozum, L.S., Gepanayao, C.P.** (2007). Immunogenicity and reac to genicity of 23-valent pneumococca lpolysaccharide vaccine among pregnant Filipino women and pla-cental transfer of antibodies. *Vaccine* ; **25**: 4470-7447.
- Raghupathy, R.** (2001).Pregnancy: success and fail- ure within the Th1/Th2/Th3 paradigm. *Semin Immunol*; **13**(4):219-227.
- Reef SE, Strebe, l.P., Dabbagh, A., Gacic-Dobo, M., Cochi, S.** (2011). Progress toward control of rubella and prevention of congenital rubella syndrome–worldwide. *JInfect Dis* ; **204**: S24-27.
- Reinhard, G., Noll, A., Schlebusch, H., Mallmann, P., Ruecker, A.V.** (1998).Shifts in the TH1/TH2 balance during human pregnancy correlate with apoptotic changes. *BiochemBiophys Res Commun* ; **245**(3):933-938.
- Richard-Lenoble, D., Chandenier, J., Duong, T.H.** (2003). Traitements anti parasitaires chez la femme enceinte et chez l'enfant en 2003, *Med. Trop* ;**63** : 491-497
- Robertson, S.A., Seamark, R.F., Guilbert, L.J., Wegmann, T.G.** (1994).The role of cytokines in gestation.*Crit RevImmunol*; **14**(3–4):239-292.
- Rogerson, S.J., Mwapasa, V., Meshnick S.R.** (2007). Malaria in pregnancy: linking immunity and pathogenesis to prevention, *Am. J. Trop. Med. Hyg*; **77**:14-22.
- Rogerson, S.J., Mwapasa, V., Meshnick, S.R.** (2007). Malaria in pregnancy: linking immunity and pathogenesis to prevention, *Am. J. Trop. Med. Hyg*; **77**: 14-22.
- Ruiz-Irastorza, G., Crowther, M., Branch, W., Khamashta, M.A.** (2010). Antiphospholipid syndrome. *Lancet*; **376**:1498–1509.
- Sacks, G., Sargent, I., Redman, C.** (1999). An innate view of human pregnancy. *Immunol Today*; **20** (3):114-118.
- Sarr, D., Marrama, L., Gaye, A. et al.** (2006). High prevalence of placental malaria and low birth weight in Sahelianperiurban area, *Am. J. Trop. Med. Hyg*; **75**: 171-177.
- Sato, H.K., Sanajotta, A.T., Moraes, J.C., Andrade, J.Q., Duarte, G., Cervi, M.C. et al.** (2011). Rubella vaccination of unknowing lypregnant women: the Sao Paulo experience. *Jinfect Dis*; **204**: S 737-744.

- Sauerbrei, A., Wutzler, P.** (2000). The congenital varicella syndrome. *J Perinatol*; **20**: 548-554.
- Shakibm, J.H., Korgenski, K., Sheng, X., Varner, M.W., Pavia, A.T., Byington, C.L.** (2013). Tetanus, diphtheria, a cellular pertussis vaccine during pregnancy: pregnancy and infant health outcomes. *J Pediatr*; **163**: 1422-1486.
- Singh, U., Nicholson, G., Urban, B.C., Sargent, I.L., Kishore, U., Bernal, A.L.** (2005). Immunological properties of human decidual macrophages a possible role in intrauterine immunity. *Reproduction* ; **129**(5):631-637.
- Smith, A. et al.** (2010). A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* Nov ;**5**(11):2060-2068
- Smith, S.C., Baker, P.N., Symonds, E.M.** (1997). Increased placental apoptosis in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*; **177**(6): 1395-1401.
- Szekeres-Bartho, J., Wegmann, T.G.** (1996). A progesterone-dependent immunomodulatory protein alters the Th1/Th2 balance. *J Reprod Immunol*; **31** (1-2):81-95.
- Tavares, F., Nazareth, I., Monegal, J.S., Kolte, I., Verstraeten, T., Bauchau, V.** (2011). Pregnancy and safety outcomes in women vaccinated with an AS03-adjuvanted split virion H1N1 (2009) pandemic influenza vaccine during pregnancy: a prospective cohort study. *Vaccine*; **29**:6358-65.
- Tenter A.M., Heckerroth A.R., Weiss L.M.** (2000). *Toxoplasma gondii*: from animals to humans, *Int. J. Parasitol*; **30** (12-13) 1217-1258.
- Terranella, A., Asay, G.R., Messonnier, M.L., Clark, TA, Liang JL.** (2013). Pregnancy decision and postpartum cocooning to prevent infant pertussis: a decision analysis. *Pediatrics*; **131**: 1748-1456.
- Toyota. T., et al.** (1993). Successful birth in a hemodialysis patient with SLE. *Nephron*; **65**: 331-332.
- Traiber, C., Coelho-Amaral, P, Ritter, V.R., Winge, A.** (2011). Infant meningoencephalitis caused by yellow fever vaccine virus transmitted via breast milk. *JPediatr(RioJ)*; **87**: 269-272.

- Triolo, G., et al.** (2003). Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies, *Arthritis Rheum* ;**48**:123-128.
- Tsatsaris, V., Capitant, C., Schmitz, T., Chazallon, C., Bulifon, S., Riethmuller, D., et al.** (2011). Maternal immune response and neonatal seroprotection from a single dose of a monovalent nonadjuvanted 2009 influenza A(H1N1) vaccine: a single-group trial. *Ann Intern Med*; **155**:733-741.
- Van Hoek, A.J., Campbell, H., Amirthalingam, G., Andrews, N., Miller, E.** (2013). The number of deaths among infants under one year of age in England with pertussis: results of a capture/ recapture analysis for the period 2001 to 2011. *Euro Surveil*; **18** (pii: 20414).
- Vaquero, E., et al.** (2001). Pregnancy outcome in recurrent spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibodies: a comparative study of intravenous immunoglobulin versus prednisone plus low-dose aspirin, *Am J Reprod Immunol*; **45**: 174–179.
- Wallon, M., Liou, C., Garner, P., Peyron, F.** (1999). Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *BMJ*; **318**(7197):1511–1514.
- Wegmann, T.G., Lin, H., Guilbert, L., Mosmann, T.R.** (1993). Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today* ; **14**(7):353-356.
- Wilson, E., Goss, M.A., Marin, M., Shields, K.E., Seward, J.F., Rasmussen, S.A., et al.** (2008). Varicella vaccine exposure during pregnancy: data from 10 years of the pregnancy registry. *J Infect Dis*; **197**: S 178-184.

— Résumé —

La grossesse est un ensemble des phénomènes se déroulant entre la fécondation et l'accouchement, durant lesquelles l'embryon, puis le fœtus, se développe dans l'utérus maternel, le système immunitaire maternel doit être adapté pour empêcher le rejet de fœtus et aussi pour le protéger en cas de maladies.

L'adaptation de l'immunité se fait par l'absence de l'expression de la molécule de CMH conventionnel I et II de trophoblaste donc inhibition de lymphocyte T et la présentation de la molécule HLA G, permet d'empêcher l'attaque des cellules NK et épaissement actif du tryptophane et aussi modulation de l'immunité innée et adaptative.

Le vaccin est nécessaire et recommandés dans la grossesse pour éviter des infections bactérienne et virale. En cas de maladies parasitaire telle que le paludisme, toxoplasme et maladies auto-immunes comme le lupus au cours de grossesse provoquent des risques d'avortement, la mort fœtale in utero, l'accouchement prématurés, des malformations fœtales...etc. avec des complications à la femme enceinte.

Finalement, le système immunitaire joue un rôle essentiel au maintien de la grossesse et lutte contre les infections par la production des anticorps et cytotoxicité cellulaire.

Mots clés : Grossesse, Système immunitaire, Vaccination, Toxoplasmose.

————— *Abstract* —————

Pregnancy is a set of phenomena occurring between fertilization and birth, during which the embryo and the fetus develops in the womb, the mother's immune system must be adapted to prevent rejection of the fetus and also for protection in case of illness.

The adaptation of immunity is made by the absence of the expression of conventional MHC molecule I and II of trophoblastic cell thus inhibiting T and the presentation of the molecule HLA-G, possible to prevent the attack of the cells NK assets and depletion of tryptophan and also modulation of innate and adaptive immunity.

The vaccine is necessary and recommended in pregnancy to prevent bacterial and viral infections. In case of parasitic tell patients that malaria, toxoplasma and autoimmune diseases come lupus during pregnancy may cause abortion, fetal death in utero, premature birth, fetal malformation of ... etc. with complication in pregnant women.

Eventually, the immune system plays a critical role in maintaining pregnancy and fight against infection by producing antibodies and cellular cytotoxicity.

Keywords: Grosses, Immune system, Vaccination, Toxoplasmosis

المخلص

الحمل هو عبارة عن مجموعة من الظواهر التي تحدث بين الإخصاب والولادة، وخلالها ينمو الجنين في الرحم، ولمنع رفض الجنين و حمايته من الأمراض يجب تكييف الجهاز المناعي الخاص بالأم عن طريق غياب التعبير عن جزيء معقد التوافق النسيجي (CMH) التقليدي I و II على الأرومة الغذائية (trophoblaste) وبالتالي تثبيط الخلايا اللمفاوية T من والممكن منع الهجوم من الخلايا القاتلة الطبيعية (NK) بالتعبير عن الجزيء HLA-G والإستنزاف النشيط للتربتوفان (tryptophane)، وكذلك تعديل المناعة الطبيعية والمكتسبة.

اللقاح ضروري، يوصى به في الحمل تجنباً للعدوى البكتيرية والفيروسية. في حالة الأمراض الطفيلية مثل الملاريا، داء المقوسات، وأمراض المناعة الذاتية مثل الذئبة أثناء الحمل قد يسبب الإجهاد، وفاة الجنين ، الولادة المبكرة، وتشوه الجنين ... الخ مع مضاعفات عند النساء الحوامل.

أخيراً؛ الجهاز المناعي يلعب دوراً حاسماً في الحفاظ على الحمل ومقاومة الأمراض وذلك بإنتاج الأجسام المضادة والسمية الخلوية.

الكلمات المفتاحية: الحمل ، الجهاز المناعي، التوكسوبلازما , اللقاح.