



**CMR**  
CENTRE MALADIES RARES  
VASCULARITES | SCLÉRODERMIES  
GOUGEROT-SJÖGREN | LUPUS



# Fertilité et grossesse

---

# et maladies auto-immunes

**Nathalie Costedoat-Chalumeau**  
**Centre de référence maladies**  
**autoimmunes et systémiques rares**  
Service Médecine Interne  
Hôpital Cochin, Paris



**European  
Reference  
Network**

for rare or low prevalence  
complex diseases

 **Network**  
Connective Tissue  
and Musculoskeletal  
Diseases (ERN ReCONNET)

**RAPPELS maladies AI**

---

# Maladies auto-immunes ?

- **Lupus systémique**
- Syndrome des antiphospholipides (SAPL)
- Polyarthrite rhumatoïde
- Anticorps anti-SSA et SSB (Sd Sjogren)
- Thyroïdites
- Et tout le reste dont les vascularites, la maladie coeliaque etc

# Lupus Erythémateux disséminé = Lupus Systémique

- **Maladie auto-immune non spécifique d'organe** d'origine inconnue.
- Rare : 1/2000 environ
- Plus fréquent dans les populations afro-américaines, antillaises, hispano-américaines et asiatiques
- Sex-ratio : **9 femmes** / 1 homme

**Femme jeune**

# Lupus Erythémateux disséminé = Lupus Systémique



- Affecte **la peau, les articulations, le rein**, le système nerveux, les poumons, les séreuses et/ou d'autres organes, atteintes hématologiques, etc, etc, etc.
- Production de certains anticorps (anti-nucléaires, anti-ADN).
- L'évolution est **variable et peu prévisible** (rémissions, poussées)

Bref: « les » lupus

# Les atteintes rénales



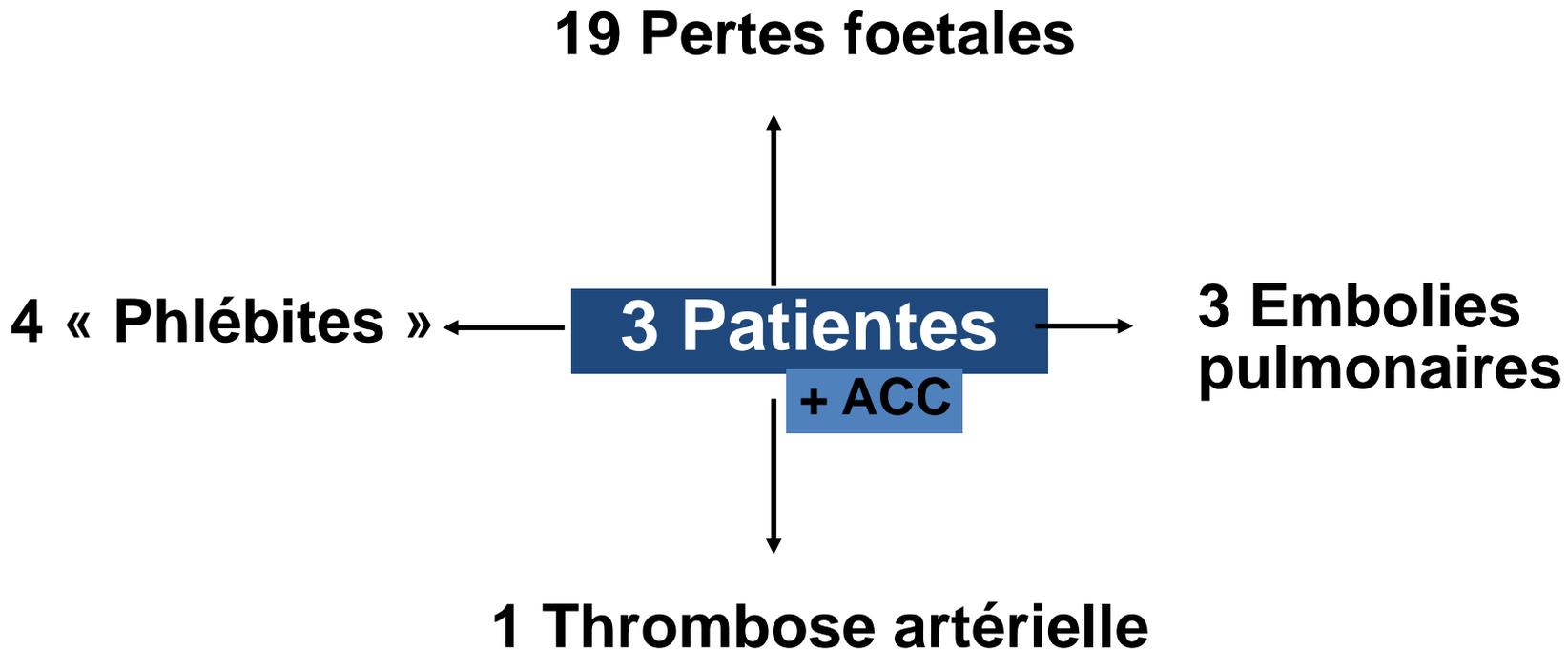
- **Importance pronostique majeure**
- **Protéinurie** et/ou hématurie avec ou sans élévation de la créatinine : 50% des patients
- Surviennent chez 30 à 60% des patients, **souvent initialement** ou dans les 2 premières années
- Insuffisance rénale chronique chez 30% des patients

- **Le traitement est adapté** : hydroxychloroquine, corticoïdes, immunosuppresseurs voire biothérapies.
- **Pronostic** :
  - 1955 : survie à 4 ans = 51%
  - 2000: survie à 10 ans  $\geq$  90%

# Maladies auto-immunes ?

- **Lupus systémique**
- **Syndrome des antiphospholipides (SAPL)**
- Polyarthrite rhumatoïde
- Anticorps anti-SSA et SSB (Sd Sjogren)
- Thyroïdites
- Et tout le reste dont les vascularites, la maladie coeliaque etc

# SAPL



# Critères cliniques

## **THROMBOSE(S) (artérielle, veineuse, ou microvasculaire)**

- **Au moins 1 épisode clinique dans tout tissu ou organe (sauf TVS), confirmé par imagerie, Doppler, histologie (sans inflammation pariétale significative).**

## **MORBIDITE GRAVIDIQUE**

- **3 FCS consécutives inexplicées < 10 SA**
- **OU 1 mort fœtale dès 10 SA inexplicée par ailleurs,**
- **OU 1 naissance prématurée (< 34 SA ) d'un nouveau-né normal, liée à une (pré)éclampsie ou une insuffisance placentaire ++**

# Critères biologiques

Nécessitent **une confirmation** après 12 semaines

- Anticorps anticardiolipine IgG et/ou M (ACL), à titre **MOYEN** ou **ELEVE**, par un test ELISA standardisé (> 40 U ou > 99<sup>e</sup> percentile)
- Anti-Béta2GP1 en élisa (IgG ou IgM, > 99<sup>e</sup> percentile)

SAPL = 1 CRITERE CLINIQUE + 1 CRITERE BIOLOGIQUE

SAPL primaire / SAPL associé à un lupus (ou autre MAI)

# Maladies auto-immunes ?

- **Lupus systémique**
- **Syndrome des antiphospholipides (SAPL)**
- **Polyarthrite rhumatoïde**
- **Anticorps anti-SSA et SSB (Sd Sjogren)**
- **Thyroïdites**
- **Et tout le reste dont les vascularites, la**

**... et les traitements**

# IMPACT SUR LA FERTILITÉ

---

# Infertilité (définition OMS)

**“maladie du système reproducteur défini par l’incapacité à obtenir une grossesse clinique après 12 mois ou plus de rapports non protégés (en l’absence d’autre explication comme l’allaitement ou l’aménorrhée post-partum)”**

# Faible ou inexistant

**Très discuté pour la maladie cœliaque, les thyroïdites**

**Inexistant pour la plupart des autres maladies systémiques sauf :**

- **poussée,**
- **insuffisance rénale chronique**
- **(et traitement).**

# Les risques du cyclophosphamide

- Liés à l'âge et à la dose totale
- Femmes de plus de 32 ans traitées par EDX:
  - **50%** d'insuffisance ovarienne si dose cumulée d'EDX  $\geq 8 \text{ g/m}^2$
  - **90%** d'insuffisance ovarienne si dose cumulée d'EDX  $\geq 12 \text{ g/m}^2$

Ioannidis JP, Katsifis GE, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Predictors of sustained amenorrhea from pulsed intravenous cyclophosphamide in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2002;29:2129–35.

## EXTENDED REPORT

# EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome

L Andreoli,<sup>1,2</sup> G K Bertsias,<sup>3</sup> N Agmon-Levin,<sup>4,5</sup> S Brown,<sup>6</sup> R Cervera,<sup>7</sup>  
N Costedoat-Chalumeau,<sup>8,9</sup> A Doria,<sup>10</sup> R Fischer-Betz,<sup>11</sup> F Forger,<sup>12</sup>  
M F Moraes-Fontes,<sup>13</sup> M Khamashta,<sup>14,15</sup> J King,<sup>16</sup> A Lojacono,<sup>1,17</sup> F Marchiori,<sup>18</sup>  
P L Meroni,<sup>19</sup> M Mosca,<sup>20</sup> M Motta,<sup>21</sup> M Ostensen,<sup>22</sup> C Pamfil,<sup>23</sup> L Raio,<sup>24</sup>  
M Schneider,<sup>11</sup> E Svenungsson,<sup>25</sup> M Tektonidou,<sup>26</sup> S Yavuz,<sup>27</sup> D Boumpas,<sup>28,29</sup>  
A Tincani<sup>1,2</sup>

# Préserver la fertilité

**(Jeunes) femmes :**

- Éviter les traitements à risque
- Mise au repos ovarien
- Voire...

**(Jeunes) garçons :**

- Éviter les traitements à risque
- Prélèvements de sperme à discuter

# Fertiles mais moins d'enfants....

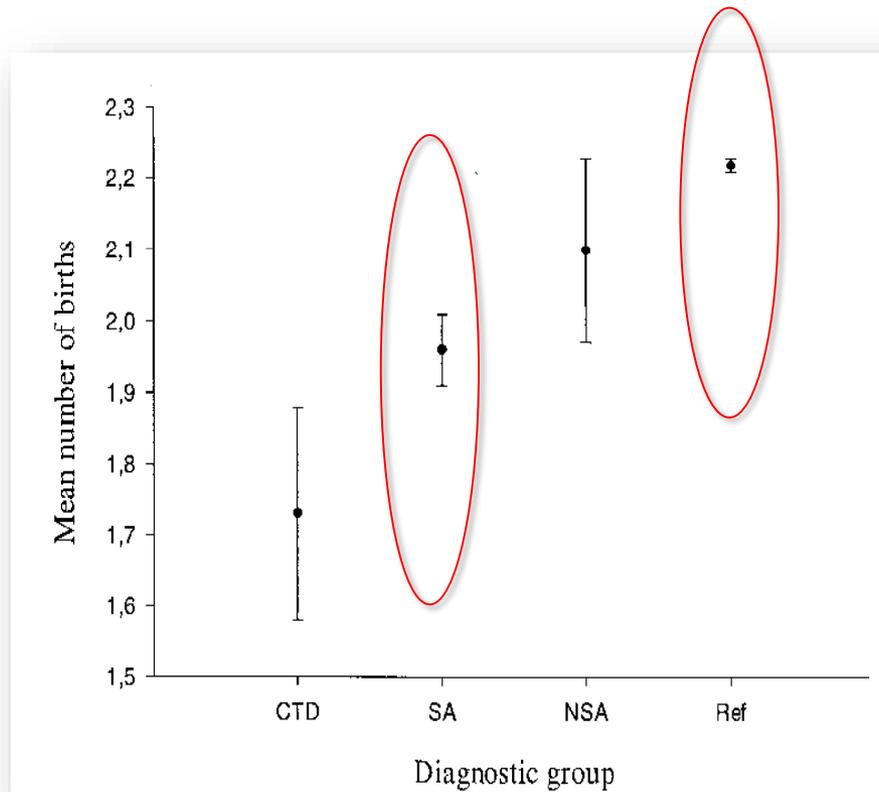
- **Les patientes lupiques:**
  - **Moins de naissances vivantes qu'en population générale**
    - **339 patientes**
    - **313 naissances / 479 attendues**
- **Taille des familles plus petite :**
  - **Moins d'enfants qu'elles ne le souhaitent**
  - **Plus d'inquiétudes (pour elles mêmes, pour leur enfant)**
  - **Plus de pertes fœtales**

*Vinet E, Arthritis care and research, 2011,63; 1068*

*Clowse ME, Arthritis care and research, 2012,64; 668*

# Idem pour les rhumatismes inflammatoires

- Registre des naissances de Norvège: analyse entre 1967 et 1995
- 1 642 femmes avec RIC (PR ou SpA) vs. 672 700 contrôles
- 1.95 naissance enfant vivant vs. 2.2 chez les contrôles ( $p < 0.005$ )



# **IMPACT SUR LA GROSSESSE**

---

# **IMPACT SUR LA GROSSESSE**

---

**Lupus systémique SAPL**

# Grossesse, lupus et SAPL

|                       | <b>MERE</b> | <b>ENFANT</b> |
|-----------------------|-------------|---------------|
| <b>LUPUS</b>          | X           | X             |
| <b>(S)APL</b>         | X           | X             |
| <b>Anti-SSA / SSB</b> |             | X             |
| <b>Traitements</b>    | X           | X             |

# Morbi-mortalité élevée

- 2000 à 2003 :
  - 13 700 000 naissances en population générale
  - 13 555 naissances chez des patientes lupiques

• Mortalité maternelle X 20

- Comorbidités
  - HTA, diabète, Insuffisance rénale
- Complications médicales
  - thromboses, hémorragies, infections

# Grossesse, lupus et SAPL

|                       | <b>MERE</b>   | <b>ENFANT</b>   |
|-----------------------|---|---|
| <b>LUPUS</b>          |  |  |
| <b>(S)APL</b>         |   |   |
| <b>Anti-SSA / SSB</b> |   |   |
| <b>Traitements</b>    |   |   |

# **Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus**

## **A Cohort Study**

**Jill P. Buyon, MD; Mimi Y. Kim, ScD; Marta M. Guerra, MS; Carl A. Laskin, MD; Michelle Petri, MD, MPH; Michael D. Lockshin, MD; Lisa Sammaritano, MD; D. Ware Branch, MD; T. Flint Porter, MD, MPH; Allen Sawitzke, MD; Joan T. Merrill, MD; Mary D. Stephenson, MD, MSc; Elisabeth Cohn, BA; Lamyra Garabet, MD; and Jane E. Salmon, MD**

*Ann Intern Med.* 2015;163:153-163.

# Résultats

**385 patientes lupiques (sévéres exclues)**

**81 % de grossesses non compliquées**

**Complications obstétricales : 19%**

# Poussées de lupus

|                          | 2 <sup>e</sup> trimestre | 3 <sup>e</sup> trimestre |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Poussées modérées</b> | 12,7%                    | 9,6%                     |
| <b>Poussées sévères</b>  | 2,5%                     | 3%                       |

**=> peu de poussées sévères si lupus peu actif**

# Grossesse, lupus et SAPL

|                       | <b>MERE</b>  | <b>ENFANT</b>   |
|-----------------------|--|---|
| <b>LUPUS</b>          |  |   |
| <b>(S)APL</b>         |  |  |
| <b>Anti-SSA / SSB</b> |  |   |
| <b>Traitements</b>    |  |   |

# Grossesse, lupus et SAPL

|                | MERE | ENFANT |
|----------------|------|--------|
| LUPUS          |      |        |
| (S)APL         | X    | X      |
| Anti-SSA / SSB |      |        |
| Traitements    |      |        |

Diagram illustrating the relationship between Lupus, (S)APL, Anti-SSA / SSB, and Traitements (Treatments) in the context of pregnancy (MERE) and the child (ENFANT). The table shows that (S)APL is present in both MERE and ENFANT, while LUPUS, Anti-SSA / SSB, and Traitements are not explicitly shown in either column. To the right of the table, two blue boxes labeled "FCS" and "2°, 3°" are connected to the right side of the table by arrows, indicating further details or outcomes related to the conditions listed.

# Grossesse, lupus et SAPL

|                | MERE | ENFANT |
|----------------|------|--------|
| LUPUS          |      |        |
| (S)APL         | X    | X      |
| Anti-SSA / SSB |      |        |
| Traitements    |      |        |



2°, 3°

ARTHRITIS & RHEUMATISM

Vol. 64, No. 7, July 2012, pp 2311–2318

DOI 10.1002/art.34402

© 2012, American College of Rheumatology

---

# Prediction of Adverse Pregnancy Outcome by the Presence of Lupus Anticoagulant, but Not Anticardiolipin Antibody, in Patients With Antiphospholipid Antibodies

Michael D. Lockshin,<sup>1</sup> Mimi Kim,<sup>2</sup> Carl A. Laskin,<sup>3</sup> Marta Guerra,<sup>4</sup> D. Ware Branch,<sup>5</sup>  
Joan Merrill,<sup>6</sup> Michelle Petri,<sup>7</sup> T. Flint Porter,<sup>5</sup> Lisa Sammaritano,<sup>1</sup>  
Mary D. Stephenson,<sup>8</sup> Jill Buyon,<sup>9</sup> and Jane E. Salmon<sup>1</sup>

**Etude PROMISSE**

# Vigilance ++ si

- **Etude prospective PROMISSE (graves exclus)**

144 patientes APL +

- **Pas d'ACC : 2/76 (3%) d'accidents obstétricaux**
- **Versus 25/64 (39%) dans le groupe avec ACC ( $p < 0,0001$ )**
- **Aucun risque similaire si ACL ou antibéta2GP1 à titres élevés**

**ACC meilleur prédicteur de complications  
obstétricales APL**

# Grossesse, lupus et SAPL

|                       | <b>MERE</b> | <b>ENFANT</b>  |
|-----------------------|-------------|--|
| <b>LUPUS</b>          |             |  |
| <b>(S)APL</b>         |             |  |
| <b>Anti-SSA / SSB</b> |             |  |
| <b>Traitements</b>    |             |  |

# « Lupus néonatal »



- **Lié aux anticorps anti-SSA et anti-SSB**
- **Manifestations classiques :**
  - **Atteinte cutanée : transitoire**
  - **Atteinte hépatique**
  - **Atteinte hématologique**
  - **BAVc (1%) : définitif**





**Ines de Montgolfier**



**Service Pr Gendrel, Necker**





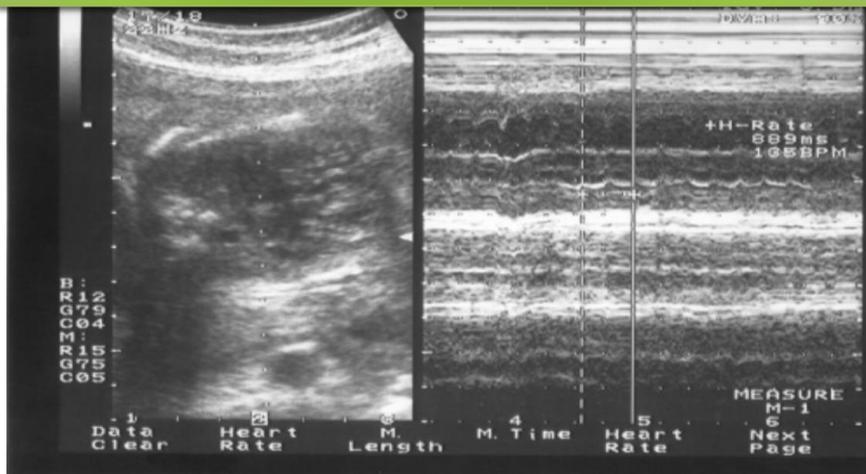
**Service de médecine Interne, Cochin**

# « Lupus néonatal »

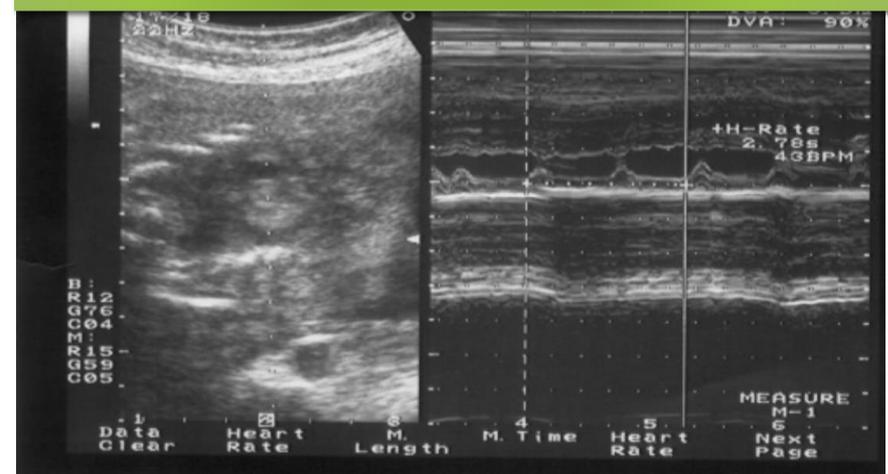
- **BAVc :**

- 1 %, sur cœur sain, définitif.
- Entre 16 et 24 SA, généralement complet
- Parfois myocardite associée

Rythme auriculaire: 135/min



Rythme ventriculaire: 43/min





ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

## Autoimmunity Reviews

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/autrev](http://www.elsevier.com/locate/autrev)



Review

### Description of 214 cases of autoimmune congenital heart block: Results of the French neonatal lupus syndrome ☆



Kateri Levesque <sup>a,1</sup>, Nathalie Morel <sup>a,1</sup>, Alice Maltret <sup>b,1</sup>, Gabriel Baron <sup>c,d</sup>, Agathe Masseur <sup>e</sup>, Pauline Orquevaux <sup>f</sup>, Jean-Charles Piette <sup>g</sup>, Francois Barriere <sup>h</sup>, Jérôme Le Bidois <sup>b</sup>, Laurent Fermont <sup>b</sup>, Olivier Fain <sup>i</sup>, Arnaud Theulin <sup>j</sup>, Francois Sassolas <sup>k</sup>, Philippe Pezard <sup>l</sup>, Zahir Amoura <sup>g</sup>, Gaëlle Guettrot-Imbert <sup>a</sup>, Delphine Le Mercier <sup>m</sup>, Sophie Georgin-Lavialle <sup>n</sup>, Christophe Deligny <sup>o</sup>, Eric Hachulla <sup>p</sup>, Luc Mouthon <sup>a,d</sup>, Philippe Ravaud <sup>c,d,q,r</sup>, Elisabeth Villain <sup>b</sup>, Damien Bonnet <sup>b,d</sup>, Nathalie Costedoat-Chalumeau <sup>a,d,\*</sup>,

On behalf of the “Lupus néonatal” group

# Grossesse, lupus et SAPL

|                       | <b>MERE</b>  | <b>ENFANT</b>   |
|-----------------------|--|---|
| <b>LUPUS</b>          |  |   |
| <b>(S)APL</b>         |  |   |
| <b>Anti-SSA / SSB</b> |  |   |
| <b>Traitements</b>    |  |  |

# The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation

Carina Götestam Skorpen,<sup>1,2,3</sup> Maria Hoeltzenbein,<sup>4</sup> Angela Tincani,<sup>5</sup> Rebecca Fischer-Betz,<sup>6</sup> Elisabeth Elefant,<sup>7</sup> Christina Chambers,<sup>8</sup> Josè da Silva,<sup>9</sup> Catherine Nelson-Piercy,<sup>10</sup> Irene Cetin,<sup>11</sup> Nathalie Costedoat-Chalumeau,<sup>12,13</sup> Radboud Dolhain,<sup>14</sup> Frauke Förger,<sup>15</sup> Munther Khamashta,<sup>16</sup> Guillermo Ruiz-Irastorza,<sup>17</sup> Angela Zink,<sup>18</sup> Jiri Vencovsky,<sup>19</sup> Maurizio Cutolo,<sup>20</sup> Nele Caeyers,<sup>21</sup> Claudia Zumbühl,<sup>22</sup> Monika Østensen<sup>1,2</sup>

Götestam Skorpen C, et al. *Ann Rheum Dis* 2016;**0**:1–16.

doi:10.1136/annrheumdis-2015-208840



## Centre de Référence sur les Agents Tératogènes CRAT - Hôpital Armand-Trousseau - PARIS

[Le CRAT](#)[Le Site](#)[Contact](#)[Liens](#)[MÉDICAMENTS](#)[VACCINS](#)[DEPENDANCES](#)[PATHOLOGIES](#)[IMAGERIE](#)[EXPOSITIONS PATERNELLES](#)

### Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)

Service d'information sur les risques des médicaments, vaccins, radiations et dépendances, pendant :

- la grossesse
- l'allaitement

Le site du CRAT est destiné aux professionnels de santé.

Le financement du CRAT est exclusivement public et indépendant de l'industrie pharmaceutique.



Nous adhérons aux principes de la charte HONcode. Vérifiez ici.

Paracétamol et cryptorchidie  
>> Pas de lien établi

Allaitement  
Consulter les infos en bas de chaque fiche médicament

Vaccin contre la grippe  
>> Cliquez ici

Traitement de diverses pathologies chez la femme qui allaite  
>> Cliquez ici

Dépakine® Dépakote®  
Dépamide®  
>> Tout faire pour éviter le valproate chez la femme enceinte

Acide folique  
>> Pas d'intérêt avec les anticonvulsivants

Médicaments dangereux en cours de grossesse  
>> Cliquez ici

# Médicaments

**OK**

**PLAQUENIL**  
**CORTICOIDES**  
**ASPIRINE**  
**HEPARINE**  
**IMUREL**  
**Cyclosporine**  
**Dapsone**  
**Ig IV**  
colchicine  
≠ **VIDAL**

**NON**

**ENDOXAN\***  
**METHOTREXATE**  
**CELLCEPT\***  
Anticoagulants oraux  
(Sintrom<sup>®</sup>, Previscan\*...)  
Thalidomide, Réinoïdes  
IEC, Biphosphonates

# En pratique

---

# Consultation pré-conceptionnelle

---

# Consultation préconceptionnelle

- **Reconnaître les rares contre-indications**
- **Estimer au mieux le risque individuel**
  - **Lupus/ aPL associé/ anti-SSA/B**
  - **de principe : TSH, toxoplasmose et vaccin grippe, coqueluche,**
  - **+/-rougeole, rubéole**
- **Adapter le traitement (arrêt biphosphonates, IEC...)**
- **Ac folique, vitamine D, bas de contention**
- **Informer la patiente (transmission du « lupus » ?)**
- **Organiser une surveillance multidisciplinaire.**

# Traitements

---

# Traitement

## **HQC-Plaquénil :**

- **OUI si lupus, et prévention du lupus néonatal (PATCH), voire SAPL**
- **À taux efficace...**

## **Corticoïdes :**

- **souvent OUI si lupus**
- **si possible, pas plus de 5 mg/j**
- **voire, si échec aspirine + HBPM dans SAPL primaire**

# Traitement

## **Aspirine 100 mg/j :**

- **Toujours si bio APL +**
- **et même si négative (?)**
- **avec relais HBPM péri-partum si bio APL +**

## **HBPM :**

- **ATCD thrombose (à dose efficace)**
- **ATCD mort fœtale, 2 FCS**
- **ou ...**

# Surveillance

---

- **Consultation préconceptionnelle**
- Surveillance clinique mensuelle
- Surveillance biologique mensuelle
- Surveillance échographique

# MERCI...

---



**GR2 : Groupe de Recherche sur les  
Grossesses et les maladies Rares**

**nathalie.costedoat@gmail.com**



**CEMAM**

**Centre Expert  
pour la prise en charge  
Maladies Maternelles**