

Lupus et grossesse

Risques materno-foetaux

Rôle favorisant des oestrogènes

- **Poussée évolutive de la maladie**

→ Surtout au cours du dernier trimestre et dans les semaines qui suivent l'accouchement

- **Prééclampsie et d'éclampsie**

Lié à la présence d'anticorps antiphospholipides

- **Avortements spontanés**

- **Hypotrophie fœtale / RCIU**

→ Lié à différents phénomènes vasculaires et aussi parfois à une corticothérapie excessive

- **Lupus néonatal**

→ Lié à la présence d'anticorps anti SSA (Ro)

→ cf chapitre dédié

Facteurs de risque de complications des grossesses lupiques

- **Niveau d'activité du LES**
- Existence d'une **hypertension artérielle**
- **Néphrite lupique**
- **Anticorps antiphospholipide**

Grossesse autorisée uniquement pendant les périodes de quiescence de la maladie
→ **après 6 mois de stabilisation** clinique et biologique de la maladie

Contre-indication à la grossesse

- **Poussée lupique récente**
- **Rémission d'une atteinte rénale sévère depuis moins d'un an**
- **Corticodépendance > à 0,5 mg/kg/j**
- **DFG < 40 ml/min/1,73m²**
- **HTA sévère**

Contraception

Contraceptifs oraux contenant des œstrogènes

- Longtemps suspectés d'aggraver l'évolution du LES
- Anciennement contre-indiqués
- Plus de contre-indication réelle actuellement à leur utilisation dans le LES
- Pas de majoration du risque de poussée chez des patientes sans antécédent thrombotique et avec un lupus préalablement stabilisé

Utilisation contraception oestroprogestative possible

→ en l'absence d'antécédents thromboemboliques et d'anticorps anti PL ou d'ACC ⁽¹⁾

NB: *Beaucoup de médecins peu convaincus de l'innocuité des œstroprogestatifs dans le lupus*

→ utilisation des progestatifs purs

→ au risque d'une tolérance médiocre (aménorrhée, spotting)

Contraception

Contraceptifs progestatifs

- **Pilules progestatives**
 - **Micropilules progestatives (AMM)**
 - desogestrel (Cerazette), autorisées même en cas d'antécédent thrombotique
 - Déconseillés chez les patientes traitées par AVK
 - risque d'induction de dystrophie et d'hémorragie ovarienne
 - **Macropilules progestatives (hors AMM)**
 - acétate de chlormadinone (Lutéran)
 - acétate de cyproterone (Androcur)
 - acétate de nomegestrol (Lutenyl)
- **DIU imprégnées ou non de progestatifs**

Contraception mécanique: Diaphragme féminin, spermicide, préservatif

Ligature de trompe chez une femme multipare

NB: contraceptifs d'urgence type pilule du lendemain possibles (contiennent des progestatifs)

Traitement hormonal substitutif de la ménopause

- Contre indiqué chez les femmes lupiques

Surveillance pendant la grossesse

Clinique

Mensuel

- **Pression artérielle**
- **BU**
→ recherche pré-éclampsie ou poussée rénale de lupus
- **Recherche de signes d'évolutivité du lupus**
→ arthralgies, éruption cutanée, alopécies, ulcérations buccales, signes de pleurésie ou de péricardite
- **Recherche de complications obstétricales**
→ douleur abdominale notamment en barre épigastrique, OMI

Surveillance pendant la grossesse

Biologique

Standard

- Hémoglobine, plaquettes +/- LDH, Haptoglobine
- Créatininémie
- Uricémie
- Transaminases
- Glycémie
- **Protéinurie**

Mensuel

Auto-immun

- Complément
→ Augmente physiologiquement au cours de la grossesse
- Anticorps anti-ADN
- Anticorps anti SSA / SSB

Infectieux

- Sérologies toxoplasmose et rubéole si négatives

Surveillance pendant la grossesse

Echographique

Trois échographies proposées à toutes les femmes enceintes en France
→ aux alentours de 12 SA / 20-22 SA / 32-34 SA

Si la patiente est porteuse d'un anticorps anti-SSA ou anti-SSB:

- Echocardiographie foetale ***tous les 15 jours*** ^(2, 3)

En cas d'antécédent de BAVc:

- Echocardiographie foetale ***hebdomadaire*** entre 16 et 26 SA ⁽³⁾

En cas d'APL :

- Doppler des artères utérines et de l'artère ombilicale *dès la 20 SA* ⁽³⁾

Modalités thérapeutiques pendant la grossesse ⁽³⁾

En cas d'APL sans complication obstétricale ou thrombotique

- Antiagrégants plaquettaires (aspirine)

En cas de SAPL

PEC spécialisée ++

- Association antiagrégants plaquettaires + HBPM

En cas de poussée grave de la maladie

- Association corticothérapie générale+ azathioprine

Agents pharmacologiques **contre-indiqués** au cours de la grossesse ⁽³⁾

AINS

Y compris acide
acétylsalicylique ≥ 500 mg/j

- Déconseillée au cours de la grossesse
- **Formellement contre- indiquée à partir de 24 SA**

AVK

En cas d'exposition entre 6 et 9 SA

Risque de syndrome malformatif dans 4 à 7% des cas

→ Essentiellement hypotrophie, hypoplasie des os propres du nez, hypertélorisme, ponctuations au niveau des épiphyses des os longs et du squelette axial
= warfarin embryopathy ou « embryopathie aux anti-vitamines K »

→ Surveillance échographique orientée sur la face, le squelette et la croissance fœtale

Thalidomide

Contre indication formelle pendant toute la grossesse

IEC et sartans

- Déconseillés au 1^{er} trimestre
- **Contre-indiqués aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres**

Agents pharmacologiques **contre-indiqués** au cours de la grossesse ⁽³⁾

Immunosuppresseurs

- Mycophénolate mofétil (Cellcept®)
- Acide mycophénolique (Myfortic®)
- Cyclophosphamide (Endoxan®)
- Méthotrexate

- Augmentent le **risque de complications infectieuses chez la mère**
→ En particulier récurrence ou primo-infections à CMV
- **Test de grossesse négatif indispensable** avant la mise sous l'un de ces traitements
- **Contraception efficace obligatoire**
→ Dont la nécessité d'une double contraception pour le mycophénolate mofétil
- Traitements à interrompre avant la conception
→ Relayés si nécessaire par une autre thérapeutique, suffisamment à l'avance pour s'assurer de la bonne efficacité du traitement de relais
 - Azathioprine (Imurel®)
 - Ciclosporine voire tacrolimus par exemple)
- Délai minimum de 3 mois entre l'arrêt du mycophénolate mofétil et la conception recommandé
- En cas d'exposition à l'un de ces traitements pendant le 1er trimestre
→ dépistage prénatal ciblé sur les malformations décrites souhaitable

Agents pharmacologiques **autorisés** au cours de la grossesse ⁽³⁾

- **Hydroxychloroquine**

Diminue le risque d'avoir un second enfant atteint de lupus cardiaque néonatal

→ Chez les femmes ayant un premier enfant atteint et exposées pendant leur grossesse à l'HCQ

→ Effet protecteur pour l'atteinte cardiaque seulement, non démontré pour l'atteinte cutanée

- **Corticothérapie** (prednisone ou prednisolone)

→ Ne devant idéalement pas excéder 5 à 7 mg par jour

- **Azathioprine**

- **Ciclosporine** voire Tacrolimus

- **Aspirine à faible dose** (100mg/j par exemple) et **HBPM**

Accouchement et post-partum ⁽³⁾

En cas de traitement par acide acétylsalicylique

- Habituellement interrompu entre 35 et 37 SA
- Peut être poursuivi au-delà dans certaines situations particulières
- N'est pas considéré comme une contre-indication formelle à l'analgésie péridurale

En cas de traitement par HBPM

- Doit être suspendue (pour permettre l'anesthésie péridurale) durant une fenêtre la plus courte possible, en particulier en cas de SAPL++
- Réinstitué après l'accouchement pendant 6 semaines, en raison du risque thrombotique majoré dans cette période du post-partum

En cas de traitement par AVK

- Reprise des AVK environ une semaine après l'accouchement
- Par warfarine en cas d'allaitement

Selon la situation et en particulier en cas de prise d'anticoagulants
→ l'accouchement peut être programmé à 38 SA même (non systématique)

Allaitement ⁽³⁾

Traitements compatibles

Acide acétylsalicylique	Allaitement maternel possible à dose anti-agrégante plaquettaire
HBPM	Non excrétées dans le lait du fait de leur poids moléculaire élevé
Hydroxychloroquine	- Retrouvée à de faibles concentrations dans le lait maternel (inférieure à 2 % de la dose maternelle) - Pas d'effet adverse retrouvé sur plusieurs études portant sur des enfants nés de mère traitée par hydroxychloroquine
Corticoïdes	Retrouvés en petite quantité dans le lait de femme pour des posologies maternelles inférieures à 50 mg/j Aucun effet adverse n'a été rapporté
<u>Immunosuppresseurs</u>	
☐ Azathioprine	- Concentrations négligeables (0,06% de la dose maternelle) présentes dans le lait maternel - Concentrations sanguines de 6-mercaptopurine et de ses métabolites indétectables chez les enfants allaités - Aucun effet clinique particulier rapporté parmi plusieurs centaines d'enfants allaités par des mères sous azathioprine
☐ Ciclosporine	L'enfant reçoit moins de 1% de la dose maternelle et aucun événement particulier n'a été rapporté. Au vu de ces éléments, l'utilisation de la ciclosporine est possible chez la femme qui allaite

Allaitement ⁽³⁾

Possible

☐ Méthotrexate

Il est préférable d'attendre 24h après la prise de méthotrexate pour allaiter un enfant

Contre-indiqué

☐ Cyclophosphamide

Concentrations non négligeables présentes dans le lait maternel

Bibliographie

- (1) Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2005 ;353:2550–8
- (2) Guettrot-Imbert G, Le Guern V, Morel N, Vauthier D, Tsatsaris V, Pannier E, et al. [Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: How to manage pregnancy?]. Rev Med Interne. 2015;36:173–81
- (3) PNDS Lupus Janvier 2017 (mise à jour Février 2020)