

# Grossesse et lupus systémique

**RÉSUMÉ :** La prise en charge optimale de la grossesse au cours du lupus systémique (LS) nécessite une collaboration étroite entre les différents intervenants (médecin interniste, obstétricien, anesthésiste et pédiatre). La gestion d'une grossesse dans ce contexte nécessite la prise en charge de 4 aspects différents : le lupus et son activité, la présence d'une biologie et/ou d'un syndrome des antiphospholipides, la présence d'anticorps anti-SSA et/ou anti-SSB, et les traitements (contre-indiqués ou au contraire indiqués). Idéalement, elle est précédée d'une consultation préconceptionnelle au cours de laquelle ces différents aspects sont abordés et un protocole de prise en charge et de surveillance mis en place.



→ **G. GUETTROT-IMBERT<sup>1</sup>,**  
**N. COSTEDOAT-CHALUMEAU<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Service de Médecine Interne,  
CHU Gabriel Montpied,  
CLERMONT-FERRAND.

<sup>2</sup> Service de Médecine Interne,  
Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS.

## Consultation préconceptionnelle

### 1. Pourquoi la programmation d'une grossesse est-elle nécessaire ?

La grossesse est une période à risque de poussée lupique, en particulier rénale. Un lupus actif en début de grossesse est associé à une augmentation de la mortalité fœtale et périnatale, de la prématurité et du retard de croissance in utero (RCIU) [1]. Le risque de poussée, le plus souvent modérée, est identique quel que soit le trimestre, y compris au cours du post-partum [1]. La grossesse doit être programmée à distance d'une poussée lupique, notamment rénale, afin de minimiser ces risques. L'amélioration de la prise en charge a ainsi permis une diminution de plus de 40 % des pertes fœtales et jusqu'à 20 % de la prématurité [2].

### 2. Ses objectifs

La consultation préconceptionnelle permet de dépister les rares contre-indications à une grossesse :

- poussée lupique actuelle ou récente,
- hypertension artérielle pulmonaire,
- hypertension artérielle non contrôlée,
- valvulopathie mal tolérée
- une clairance de la créatinine inférieure

à 40 mL/min est une contre-indication relative qui est à discuter avec les néphrologues au cas par cas.

Elle permet d'expliquer au couple les risques potentiels pour le bébé et pour la mère, les modalités du traitement et du suivi. Celles-ci seront déterminées par l'histoire clinique de la patiente, son profil biologique et immunologique (**tableau I**). En effet, un antécédent de complications au cours de grossesses antérieures, une poussée récente, la présence d'une biologie, voire d'un syndrome des antiphospholipides (SAPL) (**tableau II**) et/ou d'un

NFS
TCA
Transaminases
Créatinine
Sérologies toxoplasmose et rubéole
Sédiment urinaire : leucocyturie, hématurie
Ratio protéinurie/créatinurie ou protéinurie des 24 h
Anticoagulant circulant, anticorps anticardiolipine et anti $\beta$ 2GPI, TPHA-VDRL
Anticorps anti-ADN natifs, complément (fraction C3)
Anticorps anti-SSA et anti-SSB
TSH

**TABLEAU I :** Evaluation biologique lors de la consultation préconceptionnelle.

# LE DOSSIER

## Lupus : actualités

“Au moins” trois fausses couches consécutives et inexplicables avant 10 SA.
Ou une mort fœtale (après 10 SA).
Ou une naissance prématurée à ou avant 34 SA secondaire à une prééclampsie sévère, une éclampsie ou une insuffisance placentaire sévère <sup>2</sup> , d'un nouveau-né morphologiquement normal.
1. Cette définition nécessite au moins un critère clinique associé à un critère biologique. 2. L'insuffisance placentaire correspond à la présence d'un retard de croissance in utero, d'un oligoamnios, d'anomalies du Doppler ombilical ou du rythme cardiaque fœtal.

**TABLEAU II :** Définition du SAPL obstétrical<sup>1</sup> (critères de Sydney) [3]. SA : semaines d'aménorrhée.

anticorps anti-SSA ou anti-SSB sont des situations à risque de complication. Si la grossesse peut être envisagée, les médicaments déconseillés ou interdits pendant la grossesse sont alors arrêtés et remplacés si nécessaire. Une supplémentation en folates est indispensable en cas de traitement antérieur par méthotrexate ou d'anémie hémolytique même bien compensée pour limiter le risque d'anomalie de fermeture du tube neural.

### Prise en charge d'une grossesse au cours du lupus

Le traitement comporte habituellement le maintien du traitement antérieur : hydroxychloroquine (HCQ), voire corticoïdes ne dépassant idéalement pas 10 mg/j. Lorsque l'utilisation d'un immunosuppresseur est nécessaire, l'azathioprine est la molécule de choix. De l'aspirine à dose antiagrégante est indiquée lorsqu'il existe un antécédent de glomérulonéphrite lupique, mais est finalement fréquemment prescrite de manière empirique chez toutes les femmes lupiques enceintes.

#### 1. Biologie ou syndrome des antiphospholipides

>>> **Les complications maternelles** liées à la présence d'une biologie antiphos-

pholipides (anticoagulant circulant, anticorps anticardiolipine, antiβ2GP1, dissociation TPHA) sont :

– **la prééclampsie, voire l'éclampsie.** Celle-ci peut être précoce, dès 16 SA. Sa prévention repose sur l'aspirine à dose antiagrégante dans les situations à risque (biologie antiphospholipides, antécédent de prééclampsie, HTA, atteinte rénale préexistante) [4];

– **un syndrome HELLP :** il peut survenir dès le second trimestre, mais également au cours du post-partum. Il n'est pas toujours associé à une prééclampsie et peut révéler le SAPL;

– **des thromboses artérielles ou veineuses voire un syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS)** défini par l'atteinte d'au moins 3 organes en moins d'une semaine avec confirmation histologique de la présence de thrombi dans les capillaires. Une complication obstétricale, une infection, une poussée lupique, une interruption de l'anticoagulation au cours du travail peuvent précipiter sa survenue [5]. Le traitement repose sur l'extraction fœtale en urgence associée à une anticoagulation efficace, une corticothérapie, des échanges plasmatiques et/ou des immunoglobulines intraveineuses [6].

>>> **Les complications fœtales** liées à ces anticorps sont :

- les pertes fœtales,
- le RCIU,
- une naissance prématurée (souvent induite médicalement devant une insuffisance placentaire sévère).

En l'absence de traitement, le taux de grossesses menées à terme est d'environ 10 %. Sous traitement, ce taux avoisine les 70 % [7].

La décision thérapeutique est adaptée au risque maternel et obstétrical. L'aspirine à dose antiagrégante et l'héparine sont le traitement de choix (**tableau III**).

S'il existe une biologie antiphospholipides isolée, un traitement par aspirine peut être proposé [6].

#### SAPL avec antécédent de thrombose.

Aspirine<sup>1</sup> à faible dose (100 mg/j) associée à une HBPM<sup>2</sup> à dose curative (ex.: enoxaparine 100 UI antiXa/kg toutes les 12 heures en sous-cutané) avec adaptation régulière à l'activité anti-Xa.

#### SAPL sans antécédent de thrombose mais avec FCS à répétition

Aspirine<sup>1</sup> à faible dose (100 mg/j) associée à une HBPM<sup>2</sup> à dose prophylactique (ex.: enoxaparine 0,4 mL par jour en sous-cutané).

#### SAPL sans antécédent de thrombose mais avec antécédent de MFIU, prééclampsie, HELLP ou autre manifestation d'insuffisance placentaire

En l'absence de traitement antérieur : aspirine<sup>1</sup> à faible dose (100 mg/j) associée à une HBPM<sup>2</sup> à dose préventive (ex.: enoxaparine 0,4 mL par jour en sous-cutané).

Malgré un traitement antérieur (ou parfois d'emblée) : aspirine<sup>1</sup> à faible dose (100 mg/j) associée à une HBPM<sup>2</sup> à dose curative (ex.: enoxaparine 100 UI anti-Xa/kg toutes les 12 heures en sous-cutané) avec adaptation régulière à l'activité anti-Xa.

1. L'aspirine sera commencée avant la conception.
2. L'héparine sera introduite dès le diagnostic de grossesse.

**TABLEAU III :** Traitement du SAPL au cours de la grossesse. SAPL : syndrome des antiphospholipides, FCS : fausses couches spontanées, MFIU : mort fœtale in utero, HELLP : Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets, HBPM : héparine de bas poids moléculaire.

#### 2. Anticorps anti-SSA/Ro et/ou anti-SSB/La

Ces anticorps passent la barrière placentaire et peuvent être responsables d'un lupus néonatal (LN) chez le fœtus ou le nouveau-né de mère porteuse de tels anticorps. Il peut se manifester par un bloc auriculoventriculaire congénital (BAV), des lésions cutanées, des manifestations hématologiques, hépatiques ou neurologiques, une fibroélastose endomyocardique, une cardiomyopathie tardive [8, 9].

Soixante pour cent des enfants nécessitent l'implantation d'un pacemaker au

cours de la période néonatale. Le risque de BAV est évalué à 1 à 2 % et augmente entre 10 et 17 % lorsqu'il existe un antécédent de BAV dans la fratrie [10]. Il est le plus souvent découvert entre 20 et 24 SA. Le traitement curatif du BAV complet est basé sur la bétaméthasone, des leucomalacies périventriculaires étant décrites avec la dexaméthasone [11]. Un avis peut être pris et la patiente incluse dans le registre français des grossesses avec lupus néonatal (contact : [nathalie.costedoat@gmail.com](mailto:nathalie.costedoat@gmail.com)).

### 3. Comment différencier une atteinte rénale d'une prééclampsie ?

Il est parfois difficile de différencier une poussée rénale d'une prééclampsie, ces deux complications pouvant coexister. La présence de manifestations lupiques, une baisse du C3, une hématurie, un taux élevé d'anticorps anti-ADN sont évocateurs d'une poussée lupique. Il est parfois nécessaire d'aller jusqu'à la biopsie rénale lorsque le stade de la grossesse ne permet pas d'envisager un déclenchement sereinement.

### 4. Découverte d'une thrombopénie

La survenue d'une thrombopénie doit en priorité faire évoquer la survenue d'un HELLP, d'autant plus qu'il existe une biologie antiphospholipides. Les autres étiologies à écarter sont la stéatose hépatique aiguë gravidique, une infection virale (VIH, VHC, CMV, EBV...) ou bactérienne, un paludisme, une microangiopathie thrombotique, une coagulation intravasculaire disséminée, une cause médicamenteuse ou toxique, une carence vitaminique. La thrombopénie gestationnelle reste un diagnostic d'exclusion dans le contexte du lupus.

### 5. Les médicaments et la grossesse

En cas de question ou de cas difficiles (délai entre l'arrêt d'un traitement et la conception, exposition à

un traitement contre-indiqué), le site du Centre de Référence sur les Agents Pathogènes (CRAT) peut être consulté (<http://www.lecrat.org>).

Une corticothérapie supérieure à 10 mg par jour est associée à une augmentation du risque d'HTA, de diabète, de prééclampsie, d'oligoamnios, de RCIU et de prématurité. Le risque infectieux est également plus important, en particulier le risque de réactivation de la toxoplasmose et du cytomégalovirus [12]. En relais des antivitamines K, les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) sont privilégiées, le plus souvent en deux injections, adaptées à l'activité anti-Xa [13].

Une supplémentation en calcium et en vitamine D est souhaitable, en particulier en cas de corticothérapie et de traitement par HBPM associés.

### 6. Comment surveille-t-on la grossesse ?

La surveillance doit être multidisciplinaire et comporte une évaluation clinique, biologique et échographique régulière et systématique (**tableaux IV a, b et c**) à la recherche de signes évocateurs de poussée lupique, de prééclampsie ou de HELLP. Cette surveillance est généralement mensuelle, voire plus rapprochée en fin de grossesse.

### 7. L'accouchement et le post-partum

L'accouchement est programmé dans la majorité des cas aux alentours de 38 SA, voire plus tôt selon les antécédents de la patiente et le risque de prééclampsie. L'aspirine est généralement interrompue vers 36 SA afin de permettre une analgésie péridurale dans de bonnes conditions. Ce délai est raccourci à 24-48 heures chez les patientes ayant un antécédent de thrombose artérielle, car plusieurs cas de CAPS ont été observés au cours de cette période d'arrêt. L'héparine doit être interrompue au cours d'une période la plus courte possible. Si nécessaire, l'HBPM peut être

Signes d'évolutivité du lupus et signes annonciateurs de toxémie gravidique/HELLP
Poids, TA, BU+++
Articulations
Lésions cutanées, ulcérations buccales, alopecie
Œdèmes des membres inférieurs
Douleurs thoraciques, barre épigastrique
Céphalées, acouphènes, phosphènes

**TABLEAU IVa :** Surveillance clinique d'une grossesse lupique. TA : tension artérielle, BU : bandelette urinaire, HTA : hypertension artérielle, PAS : pression artérielle systolique, PAD : pression artérielle diastolique.

Numération, plaquettes	Uricémie
Créatininémie	Transaminases
Protéinurie	Haptoglobine
C3 (voire CH50, C4)	Sérologie de la toxoplasmose si négative initialement
Anticorps anti-ADN	Glycémie, en particulier si corticothérapie

**TABLEAU IVb :** Surveillance biologique d'une grossesse lupique.

Echographie fœtale trimestrielle
Si biologie antiphospholipides : Doppler mensuel des artères utérines et de l'artère ombilicale dès 20 SA
Si présence d'anticorps anti-SSA : échocardiographie cardiaque fœtale tous les 15 jours entre 16 et 24 SA
Si présence d'anticorps anti-SSA et antécédents de BAV ou d'une autre manifestation de lupus néonatal dans la fratrie : échocardiographie cardiaque fœtale toutes les semaines entre 16 et 24 SA.

**TABLEAU IVc :** Surveillance échographique d'une grossesse lupique. SA : semaines d'aménorrhée, BAV : bloc auriculo-ventriculaire.

relayée par une héparine non fractionnée qui permettra une fenêtre thérapeutique plus courte. La surveillance du risque de poussée et du risque de HELLP doit être poursuivie au cours du post-partum. En présence d'une biologie antiphospholipides sans antécédent de thrombose,

une HBPM à dose préventive devra être prescrite pour les 6 semaines de post-partum. Ensuite, un relais par aspirine sera proposé chez les patientes avec un SAPL obstétrical [14].

### 8. L'allaitement

L'HQC peut être poursuivie sans risque de complications, notamment oculaires. Lorsque la posologie des corticoïdes est supérieure à 50 mg/j, il est recommandé d'espacer l'allaitement de 3 à 4 heures après la prise [12]. Concernant les anti-vitamine K, seule la warfarine est autorisée [12]. L'allaitement n'est pas recommandé sous immunosuppresseurs, y compris l'azathioprine, compte tenu du peu de données disponibles et du risque de déplétion lymphocytaire chez l'enfant [12].

### Bibliographie

1. CLOWSE ME, MAGDER LS, WITTER F *et al.* The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum*, 2005; 52: 514-521.
2. CLARK CA, SPITZER KA, LASKIN CA. Decrease in pregnancy loss rates in patients with systemic lupus erythematosus over a 40-year period. *J Rheumatol*, 2005; 32: 1709-1712.
3. MIYAKIS S, LOCKSHIN MD, ATSUMI T *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*, 2006; 4: 295-306.
4. MILNE F, REDMAN C, WALKER J *et al.* The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *BMJ*, 2005; 330: 576-580.
5. CERVERA R, BUCCIARELLI S, PLASIN MA *et al.* Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry". *J Autoimmun*, 2009; 32: 240-245.
6. GOMEZ-PUERTA JA, SANIN-BLAIR J, GALARZA-MALDONADO C. Pregnancy and catastrophic antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2009; 36: 85-90.
7. BRAMHAM K, HUNT BJ, GERMAIN S *et al.* Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. *Lupus*, 19: 58-64.
8. GUETTROT-IMBERT G, COHEN L, FERMONT L *et al.* A new presentation of neonatal lupus: 5 cases of isolated mild endocardial fibroelastosis associated with maternal Anti-SSA/Ro and Anti-SSB/La antibodies. *J Rheumatol*, 38: 378-386.
9. MOAK JP, BARRON KS, HOUGEN TJ *et al.* Congenital heart block: development of late-onset cardiomyopathy, a previously underappreciated sequela. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 37: 238-242.
10. BUYON JP, HIEBERT R, COPEL J *et al.* Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol*, 1998; 31: 1658-1666.
11. COSTEDOAT-CHALUMEAU N, AMOURA Z, LE THI HONG D *et al.* Questions about dexamethasone use for the prevention of anti-SSA related congenital heart block. *Ann Rheum Dis*, 2003; 62: 1010-1012.
12. <http://www.lecrat.org/>. Accès 2011
13. LEBAUDY C, HULOT JS, AMOURA Z *et al.* Changes in enoxaparin pharmacokinetics during pregnancy and implications for antithrombotic therapeutic strategy. *Clin Pharmacol Ther*, 2008; 84: 370-377.
14. MARTINEZ-ZAMORA MA, PERALTA S, CREUS M *et al.* Risk of thromboembolic events after recurrent spontaneous abortion in antiphospholipid syndrome: a case-control study. *Ann Rheum Dis*, 2012; 71: 61-66.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.