



Lupus érythémateux disséminé

Établir les risques d'une grossesse

Certaines complications du lupus sont des contre-indications formelles à une grossesse en raison du risque élevé de morbidité et de mortalité maternelles. Ce sont une atteinte rénale importante, une valvulopathie mal tolérée, une cérébrite en évolution, une hypertension artérielle ou pulmonaire importante. La grossesse est aussi déconseillée par quelques auteurs si de fortes doses de corticoïdes sont nécessaires (plus de 1 à 2 mg/kg/jour) ou s'il existe un antécédent d'accident vasculaire cérébral sur un syndrome des antiphospholipides^{1,2}. La grossesse doit aussi être déconseillée aux femmes qui prennent des médicaments tératogènes. Si votre patiente ne répond pas à ces critères, deux paramètres doivent être évalués pour établir les risques associés à une grossesse : le degré d'atteinte rénale et l'activité de la maladie au moment de la conception. Les femmes dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min courent des risques non négligeables de détérioration permanente de la fonction rénale et de complications obstétricales³. D'autre part, les femmes qui conçoivent en période active de la maladie ont trois à quatre fois plus de récurrences que les femmes qui conçoivent en période de rémission⁴. Les meilleures candidates à une grossesse sont les femmes dont la maladie est quiescente depuis au moins six mois et qui n'ont pas d'atteinte rénale notable. Les femmes présentant une néphrite, un syndrome des antiphospholipides

La D^{re} Éveline Rey, interniste, exerce au département de gynécologie-obstétrique de l'Hôpital Sainte-Justine, à Montréal.

Et si je tombe enceinte, docteur?

par Éveline Rey

La grossesse a longtemps été déconseillée aux femmes atteintes de lupus. Par ailleurs, on encourageait les femmes atteintes d'arthrite rhumatoïde à être enceintes. Quels sont les effets de ces maladies sur l'issue de la grossesse, et ceux d'une grossesse sur l'évolution de ces maladies en 2001 ?

ou qui ont eu un autre enfant atteint d'un bloc cardiaque devraient être suivies dans un centre de grossesse à risque élevé.

Bilan biochimique

Il est primordial d'obtenir une formule sanguine, un dosage des transaminases, un dosage du complément et de sa fraction C4, des indices de la fonction rénale ainsi qu'une recherche des anticorps antinucléaires (ANA) et des anti-ADN en début de grossesse. Il sera alors plus facile d'interpréter ces tests en cours de grossesse si l'on soupçonne une rechute. L'utilité de la recherche d'anticorps antiphospholipides est controversée si la patiente n'a pas eu de pertes fœtales ou d'accident thrombotique. La recherche d'anticorps anti-SSA n'est pas indiquée s'il n'y a pas d'antécédent de bloc cardiaque congénital. Les études de fonction rénale peuvent être répétées à chaque trimestre de grossesse, mais il ne faut pas s'alarmer si la protéinurie

augmente, surtout si la créatinémie reste stable. En effet, l'augmentation du taux de filtration glomérulaire entraîne une augmentation de la protéinurie, même physiologique. Pendant la grossesse, le seuil d'anormalité de la protéinurie est de 300 mg/jour. Malgré l'utilité des bilans biochimiques, le suivi pendant la grossesse se fonde avant tout sur l'évolution clinique.

Répercussions de la grossesse sur le lupus

Les différentes études ne s'entendent pas sur l'incidence et le moment des poussées lupiques pendant la grossesse. Cela peut s'expliquer par certaines différences méthodologiques relatives à l'ethnie, à l'activité de la maladie à la conception, au traitement reçu avant et pendant la grossesse et à la définition des rechutes. Le taux de poussées lupiques varie de 38 à 85 % dans les études rétrospectives, et de 13,5 à 60 % dans les études prospectives, pour une moyenne approximative de 50 %^{1,4-6}.

Les meilleures candidates à une grossesse sont les femmes dont la maladie est quiescente depuis au moins six mois et qui n'ont pas d'atteinte rénale notable. Les femmes présentant une néphrite, un syndrome des antiphospholipides ou qui ont eu un autre enfant atteint d'un bloc cardiaque devraient être suivies dans un centre de grossesse à risque élevé.

Repère

La majorité des poussées sont d'intensité légère ou modérée et n'ont pas d'influence défavorable sur l'issue de la grossesse, à l'exception d'une rechute de la maladie rénale^{2,5,6}. Cette dernière est plus fréquente chez les femmes qui, avant la grossesse, avaient une maladie rénale active, de l'hypertension ou une créatinémie supérieure à 140 µmol/L¹. Le risque de rechute semble réparti au cours de la grossesse. Certaines rechutes sont dues à l'interruption du traitement médicamenteux, et non à la grossesse. Il semble que la prolactine soit l'un des facteurs hormonaux associés à la rechute^{2,7}.

Répercussions du lupus sur la grossesse

L'activité de la maladie rénale et la présence d'hypertension artérielle sont les principaux facteurs impliqués dans les complications obstétricales que sont la perte fœtale, l'hypertension gestationnelle et l'accouchement prématuré, particulièrement lorsque le lupus se déclare pendant la grossesse.

Le taux d'avortements spontanés semble plus important que dans la population générale, soit de 15 à 25 %^{5,6}. Une perte fœtale antérieure et l'activité de la maladie rénale à la conception sont les facteurs de risque les plus importants d'une perte fœtale précoce^{2-5,8}. L'atteinte extrarénale ne serait pas liée aux pertes fœtales^{2,8}. Le syndrome des antiphospholipides est impliqué dans les pertes fœtales à répétition et les morts *in utero*.

L'incidence d'hypertension pendant la grossesse chez les femmes présen-

tant un lupus est de 25 à 30 %, soit nettement plus que dans la population générale. Il peut s'agir d'une hypertension préalable à la grossesse ou d'une hypertension purement gestationnelle (prééclampsie). Les femmes présentant une atteinte rénale ou un syndrome des antiphospholipides ou prenant des stéroïdes sont prédisposées à l'hypertension pendant la grossesse. La présence d'hypertension augmente le risque de retard de croissance intra-utérine (30 %), d'accouchement prématuré et de détérioration de la fonction rénale⁸. L'hypertension gestationnelle avec protéinurie et critères de gravité peut être difficile à distinguer d'une poussée lupique rénale et hématologique. Outre la concordance avec une atteinte cutanée, articulaire ou ganglionnaire, une augmentation des titres des anti-ADN, une diminution de la fraction C4 du complément, la présence de cylindres urinaires militent en faveur d'une poussée lupique.

L'accouchement prématuré est une complication obstétricale fréquente chez les femmes lupiques. Son incidence varie de 13 à 50 %^{3,6}. La présence d'hypertension artérielle est le facteur qui influe le plus sur le moment de l'accouchement. Les autres éléments favorisants sont la rupture prématurée des membranes, le retard de croissance intra-utérine (RCIU) et la détérioration de la fonction rénale².

Lupus néonatal

Le lupus néonatal est défini par la

présence concomitante d'anticorps anti-52-kD SSA/Ro, anti-60-kD SSA/Ro ou anti-48-kD SSB/La et d'un bloc cardiaque ou d'un érythème cutané chez le nouveau-né. Celui-ci peut aussi présenter une péricardite ainsi que des anomalies hématologiques ou hépatiques transitoires. Les anticorps maternels traversent le placenta et se déposent sous forme de complexes immuns au niveau cardiaque. Il s'ensuit une réaction inflammatoire et la formation de fibrose. Le bloc auriculoventriculaire fœtal se manifeste par une bradycardie sans variabilité, parfois accompagnée d'anasarque. L'échographie cardiaque fœtale permet de confirmer le diagnostic et d'évaluer les répercussions hémodynamiques du bloc, dont dépend le pronostic du nouveau-né. Les anticorps anti-SSA sont recherchés uniquement chez les femmes ayant déjà eu un enfant atteint de bloc cardiaque, car le taux de récurrence est de l'ordre de 13 à 25 %. Les corticoïdes pourraient prévenir l'apparition d'un bloc cardiaque fœtal, mais le traitement doit être amorcé avant 16 semaines de gestation, soit avant l'installation de la fibrose⁹.

Syndrome des antiphospholipides

Le syndrome des antiphospholipides est défini par la présence persistante d'anticorps antiphospholipides (anticoagulant lupique ou anticorps anticardiolipines) chez une personne présentant au moins un des problèmes cliniques suivants :

- thrombose artérielle ou veineuse,
- trois avortements spontanés avant 10 semaines de gestation,
- perte fœtale après 10 semaines ou
- accouchement prématuré causé par une prééclampsie ou une insuffisance placentaire.

Les anticorps antiphospholipides se

L'activité de la maladie rénale et la présence d'hypertension artérielle sont les principaux facteurs impliqués dans les complications obstétricales que sont la perte fœtale, l'hypertension gestationnelle et l'accouchement prématuré, particulièrement lorsque le lupus se déclare pendant la grossesse.

Repère

retrouvent chez 30 à 40 % des femmes lupiques, mais seule une petite proportion a le syndrome entier. Le syndrome des antiphospholipides est impliqué dans les pertes fœtales, les avortements à répétition, l'hypertension gestationnelle et le retard de croissance intra-utérine. Le taux de naissances vivantes est de 70 % avec un traitement associant l'héparine et l'acide acétylsalicylique à faible dose.

Postpartum et allaitement

Tout comme pendant la grossesse, la période du postpartum peut se compliquer de rechutes. L'influence de l'allaitement sur les récives n'est pas déterminée. Les complications infectieuses semblent plus fréquentes pendant cette période que dans la population générale². Les femmes présentant un syndrome des antiphospholipides courent un risque élevé de thrombo-embolies et doivent recevoir un traitement anticoagulant pour une période minimale de six semaines après l'accouchement.

Arthrite inflammatoire

L'arthrite rhumatoïde n'étant pas une maladie fréquente avant l'âge de 35 ans, peu de données sont disponibles sur l'incidence de cette maladie sur la grossesse.

Répercussions de la grossesse sur les arthrites inflammatoires

La grossesse est associée à un soulagement des symptômes chez 50 à 75 % des femmes souffrant d'arthrite inflammatoire^{7,10,11}. L'atténuation des symptômes, dont le degré est très variable, est progressive et débute souvent dès le premier trimestre¹⁰. L'augmentation des taux de cytokines anti-inflammatoires IL-4 et IL-10 ainsi

que la diminution de la fonction des neutrophiles pourraient être la cause de la diminution de l'état inflammatoire⁷. La compatibilité des HLA aux sites DR et DQ entre la mère et le fœtus pourrait aussi intervenir dans la survenue d'une rémission⁷. La réponse de l'arthrite lors d'une grossesse antérieure est un bon indice du déroulement des grossesses subséquentes.

Répercussions des arthrites inflammatoires sur la grossesse

L'arthrite rhumatoïde n'est pas associée à une augmentation des risques d'avortement ou de perte fœtale. L'incidence de l'hypertension gestationnelle, des accouchements prématurés ou des retards de croissance intra-utérine pourrait être légèrement plus importante chez les femmes présentant une arthrite inflammatoire¹². Une atteinte importante des hanches peut modifier le type d'accouchement.

Postpartum et allaitement

La période du postpartum est associée à une augmentation de l'atteinte articulaire chez 50 à 60 % des femmes^{11,13}. L'inflammation des articulations déjà atteintes s'accroît plus que le nombre d'articulations touchées. La détérioration semble avoir lieu surtout au cours des deux premiers mois suivant l'accouchement. Plusieurs études ont noté que l'allaitement contribue à l'aggravation de l'arthrite rhumatoïde et juvénile^{11,13} : quatre semaines après l'accouchement, 81 % des femmes qui allaitent signalent une augmentation des douleurs articulaires, alors que 34 % de

celles qui n'allaitent pas en font état. De plus, les femmes chez qui l'arthrite rhumatoïde est apparue au cours des 12 mois suivant une première grossesse sont cinq fois plus susceptibles d'avoir allaité. L'aggravation de la maladie par l'allaitement pourrait s'expliquer par l'augmentation des taux de prolactine^{7,13}. Sans interdire l'allaitement à toutes les femmes souffrant d'arthrite inflammatoire, il faut informer les patientes des possibilités de récive. Il ne faut pas hésiter à commencer à donner un médicament jugé efficace pour la patiente après l'accouchement.

Traitement

La grossesse ou l'allaitement ne devraient jamais être un obstacle au traitement médicamenteux du lupus et de l'arthrite rhumatoïde. Si la patiente doit arrêter de prendre plusieurs médicaments pendant la grossesse, il existe des solutions de rechange thérapeutiques (*tableaux I et II*)¹⁴. Les glucocorticoïdes sont les médicaments de premier choix, particulièrement la prednisone et la prednisolone. Ces agents sont métabolisés par l'enzyme 11-hydroxygénase placentaire, et 10 % de la dose maternelle atteint le fœtus. L'exposition du fœtus aux stéroïdes au premier trimestre n'augmente pas le risque de malformation majeure, mais pourrait majorer le risque de fissure palatine (rapport de cote à 3,35 ; intervalle de confiance à 95 %, de 1,97 à 5,69)¹⁵. Il faut utiliser la plus petite dose efficace pour diminuer l'exposition fœtale et

La grossesse ou l'allaitement ne devraient jamais être un obstacle au traitement médicamenteux du lupus et de l'arthrite rhumatoïde.

Repère

Tableau I

Solutions de rechange thérapeutiques pendant la grossesse¹⁴

Agents	Évaluation de la FDA	Effets potentiels sur le fœtus	Attitude thérapeutique
AAS (< 150 mg/jour)		-	Poursuivre.
Anti-inflammatoires	B D à terme	> 24 sem. : fermeture du canal artériel, insuffisance rénale	> 24 sem. : arrêt
Azathioprine	D	Immunodépression, RCIU	↓ la dose à 32 semaines
Chlorambucil	D	Malformation, RCIU, néoplasie	Ne pas utiliser.
Corticoïdes	B	Fissure palatine	Poursuivre.
Cyclosporine A*	C	Prématurité, RCIU	Réserver aux greffes.
Cyclophosphamide	D	Malformation, RCIU, hémorragie, suppression médullaire	Ne pas utiliser.
Étanercept*	B	?	Ne pas utiliser.
Héparine	C	-	Arrêt à l'accouchement
Hydroxychloroquine*	C	-	< 6,5 mg/kg/jour
Léflunomide*	X	Malformation, RCIU, mort <i>in utero</i>	Ne pas utiliser.
Méthotrexate	X	Malformation, suppression médullaire	Ne pas utiliser.
Pénicillamine*	D	RCIU, <i>cutis laxa</i>	Ne pas utiliser.
Sels d'or*	C	?	Arrêt
Sulfasalazine	B D à terme	Ictère néonatal	Poursuivre.

AAS : acide acétylsalicylique.

FDA : Federal Drug Administration.

RCIU : retard de croissance intra-utérine.

- : absents.

+ : présents.

* : peu de données.

Tableau II

Solutions de rechange thérapeutiques pendant l'allaitement prolongé¹⁴

Agents	Effets potentiels sur le nouveau-né allaité	Compatibilité avec l'allaitement
AAS (< 150 mg/jour)	-	Oui
Anti-inflammatoires	Ictère	Oui
Azathioprine	Immunodépression, néoplasie	Non
Chlorambucil	?	Non
Corticoïdes	-	Oui
Cyclosporine A	Immunodépression, néoplasie	Non
Cyclophosphamide	Immunodépression, néoplasie	Non
Étanercept	?	Non
Héparine	-	Oui
Hydroxychloroquine	Accumulation	Oui
Léflunomide	?	Non
Méthotrexate	Immunodépression, retard de croissance	Non
Pénicillamine	?	Non
Sels d'or	Accumulation	Oui avec discussion
Sulfasalazine	Diarrhée	Oui

les complications métaboliques chez la mère. Les poussées de légères à modérées sont facilement maîtrisées par une augmentation de la dose de prednisonne de 5 à 10 mg². Si la maladie de base l'exige, des bolus de méthylprednisolone ou d'autres médicaments peuvent être administrés^{2,14}. La période de l'accouchement doit être considérée comme un stress nécessitant une augmentation temporaire des doses de corticoïdes. Si peu d'articu-

lations sont touchées, on peut donner des injections intra-articulaires. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être pris avec modération jusqu'à 24 semaines de gestation, mais il faut arrêter par la suite. Au cours de l'allaitement, les anti-inflammatoires non stéroïdiens à cycle entérohépatique sont à éviter. La patiente peut continuer à prendre de l'acide acétylsalicylique jusqu'à l'accouchement si la dose ne dépasse pas 150 mg par jour.

Elle devrait continuer à prendre l'hydroxychloroquine, car 33 % des sujets présentent une rechute après avoir arrêté de prendre ce médicament. Le contrôle de la tension artérielle est essentiel pour prévenir une détérioration de la fonction rénale. La tension artérielle diastolique devrait être maintenue entre 80 et 90 mmHg à l'aide des agents antihypertenseurs habituellement prescrits pendant la grossesse.

Les femmes atteintes de lupus courent nettement plus de risques de complications pendant la grossesse que celles qui souffrent d'arthrite inflammatoire. Le pronostic global d'une grossesse peut être amélioré par un meilleur contrôle de la maladie avant et pendant la grossesse et un suivi clinique adéquat. □

Date de réception : 15 mai 2001.

Date d'acceptation : 20 juillet 2001.

Mots clés : grossesse, allaitement, lupus érythémateux disséminé, arthrite.

Bibliographie

- Wechsler B, Le Thi Huong D, Piette JC. Grossesse et lupus érythémateux systémique. *Ann Med Interne* 1999; 150: 408-18.
- Petri M. Hopkins Lupus Pregnancy Center: 1987 to 1996. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1997; 23: 1-13.
- Burkett G. Lupus nephropathy and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1985; 28: 310-23.
- Hayslett JP. The effect of systemic lupus erythematosus on pregnancy and pregnancy outcome. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28: 199-204.
- Georgiou PE, Politi EN, Katsimbri P, Sakka V, Drosos AA. Outcome of lupus pregnancy: a controlled study. *Rheumatology* 2000; 39: 1014-9.
- De Dandt M, Palazzo E, Belmatoug N, M'Bappe P, Hayem G, Kahn MF, et al. Devenir des grossesses lupiques: une expérience monocentrique. *Ann Med Interne* 2000; 151: 87-92.
- Østensen M. Sex hormones and pregnancy in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann NY Acad Sci* 1999; 876: 131-43.
- Rahman P, Gladman D, Urowitz M. Clinical predictors of fetal outcome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998; 25: 1526-30.
- Saleeb S, Copel J, Friedman D, Buyon JP. Comparison of treatment with fluorinated glucocorticoids to the natural history of autoantibody-associated congenital heart block: retrospective review of the research registry for neonatal lupus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2335-45.

Summary

And if I become pregnant, Doctor? Pregnancy for women with lupus systemic erythematosus presents some risk for the mother and the fetus. Women with severe nephritis, valvulopathy, systemic or pulmonary hypertension, active cerebritis or past history of stroke with antiphospholipid antibody syndrome should not become pregnant. For the others, the outcome of pregnancy is related to renal involvement and to lupus activity at conception. The best conditions for a pregnancy are normal renal function and remission for at least six months. The risk of an acute flare-up during pregnancy is estimated at 50%. Most of the flares are mild to moderate and do not affect pregnancy prognosis, with the exception of renal flare-ups. Maternal hypertension and active renal disease at conception are the main predictors for flares of lupus nephritis and fetal complications. Neonatal lupus syndrome is uncommon and is caused by maternal antibodies to the cytoplasmic ribonucleoprotein SSA or SSB. Antiphospholipid antibody syndrome entails even more maternal and fetal complications. In the postpartum period, women with lupus are at risk of flare-up and of infectious problems. In contrast to lupus, inflammatory arthritis tends to remit during pregnancy, as soon as the first trimester. Obstetrical complications may be slightly increased in women with inflammatory arthritis. However, recurrence of arthritis in postpartum is very common and seems to be related to breast-feeding. The first choice drug in pregnancy and during the breast-feeding period is prednisone. The smallest dose should be used to decrease fetal and maternal exposure. Other medications are available in case of severe renal or hematological problems.

Key words: pregnancy, breast-feeding, lupus erythematosus, arthritis.

- Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman A. Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1219-27.
- Musiej-Nowakowska E, Ploski R. Pregnancy and early-onset pauciarticular juvenile chronic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 475-80.
- Skomsvoll JF, Østensen M, Irgens LM, Baste V. Pregnancy complications and delivery practice in women with connective tissue disease and inflammatory rheumatic disease in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 490-5.
- Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman A. Breast-feeding and postpartum relapse in women with rheumatoid and inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1010-5.
- Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and

lactation. *Arch Intern Med* 2000; 160: 610-9.

- Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000; 62: 385-92.

