



Fertilité

Bien que le lupus et l'arthrite rhumatoïde puissent réduire la fécondité, ces deux entités morbides n'affectent généralement pas la fertilité. Font exception les femmes souffrant d'insuffisance rénale grave et celles qui sont traitées avec des médicaments cytotoxiques. L'insuffisance ovarienne secondaire du cyclophosphamide est irréversible, mais elle dépend de la dose administrée et de l'âge de la femme lors de l'administration. La prise journalière de cyclophosphamide oral pendant un an est associée à un taux d'aménorrhée de 70 %¹. Avec un traitement mensuel intraveineux de moins de sept cycles, la fréquence de l'aménorrhée est de 12 %, mais elle augmente à 39 % à plus de 15 cycles. Chez les femmes de moins de 25 ans, le taux d'infertilité provoqué par le cyclophosphamide est de 12 %, mais il grimpe à 62 % chez les femmes âgées de plus de 31 ans. Le problème touche également les hommes, chez qui la survenue d'oligospermie et d'azoospermie dépend de la dose administrée, mais est sans relation avec l'âge lors de l'administration. La sulfasalazine et le méthotrexate, quant à eux, peuvent causer une oligospermie réversible.

Certains médicaments ne devraient pas être prescrits aux femmes qui désirent concevoir sous peu¹ (tableau I). Il est indispensable d'en informer la patiente, d'offrir une contraception efficace ou de modifier la thérapie. Les femmes atteintes de lupus ont tout intérêt à planifier leur grossesse, car l'activité de la maladie est un élément déterminant de sa réussite.

La Dr^e Évelyne Rey, interniste, exerce au département de gynécologie-obstétrique de l'Hôpital Sainte-Justine, à Montréal.

Les hormones, docteur, est-ce pour moi ?

par Évelyne Rey

Le lupus érythémateux disséminé et l'arthrite rhumatoïde étant des affections à prépondérance féminine, le médecin fait face, à un moment ou à un autre, aux questions de fertilité, de contraception et d'hormonothérapie substitutive à la ménopause. Quels sont les différents effets des hormones sexuelles, endogènes ou exogènes, sur ces maladies ?

Contraception hormonale

Lupus érythémateux disséminé

On refuse souvent de donner des contraceptifs oraux aux femmes lupiques de peur d'aggraver la maladie ou d'accroître les risques de thromboses. Il est manifeste que les contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes doivent être interdits aux femmes présentant un syndrome des antiphospholipides, une néphrite, une hypertension systémique ou pulmonaire moyenne ou grave ou des antécédents de thrombose^{4,5}. Ainsi, Jungers et ses collaborateurs ont noté une rechute lupique chez 44 % des femmes atteintes d'une néphrite au cours des trois premiers mois de prise d'œstrogénostatifs contenant 50 ou 30 µg d'éthinylœstradiol⁴. Pour les autres femmes, le débat reste ouvert, puisqu'une étude scandinave a observé un taux compa-

nable de poussées lupiques chez des femmes prenant et ne prenant pas des contraceptifs oraux⁵. Il n'y a pas de données sur les œstrogénostatifs contenant moins de 30 µg d'éthinylœstradiol. Les contraceptifs ne contenant que des progestatifs offrent une solution de rechange intéressante, notamment pour les femmes qui ne prennent pas de corticoïdes ou d'immunosuppresseurs⁶. Bien qu'aucune étude comparative n'ait été faite, leur utilisation ne semble pas augmenter le risque de récurrence de crise lupique ou de phénomènes thrombo-emboliques⁷. L'acétate de médroxyprogesterone serait théoriquement préférable à la noréthindrone, car il n'a aucun effet *in vitro* sur la coagulation et la fibrinolyse thrombotique.

Arthrite rhumatoïde

Il y a peu de données sur l'arthrite

Il est manifeste que les contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes doivent être interdits aux femmes présentant un syndrome des antiphospholipides, une néphrite, une hypertension systémique ou pulmonaire moyenne ou grave ou des antécédents de thrombose.

Les contraceptifs ne contenant que des progestatifs offrent une solution de rechange intéressante aux femmes souffrant de lupus érythémateux disséminé, notamment pour celles qui ne prennent pas de corticoïdes ou d'immunosuppresseurs.

Repères

Tableau I

Effets des médicaments sur la fertilité et leur compatibilité avec la conception

Agents	Insuffisance ovarienne	Oligospermie	Compatibilité avec la conception
Anti-inflammatoires	-	-	oui
Azathioprine	-	-	oui
Chlorambucil	+	+ (rare)	non
Corticoïdes	-	-	oui
Cyclosporine A	-	-	oui
Cyclophosphamide	+	+	non*
Étanercept ²	-	-	non
Héparine	-	-	oui
Hydroxychloroquine	-	-	oui
Infliximab	?	?	?
Léflunomide ³	-	-	non [†]
Méthotrexate	-	+ (réversible)	non
Pénicillamine	-	-	oui [‡]
Sels d'or	-	-	oui
Sulfasalazine	-	+ (réversible)	oui

- : Absente

+ : Présente

* : Attendre trois mois après l'arrêt.

† : Prendre 8 g de cholestyramine t.i.d. pendant 11 jours à la fin du traitement et attendre trois cycles menstruels.

‡ : Arrêt au début de la grossesse.

rhumatoïde, car elle affecte surtout les femmes plus âgées. Les quelques études sur le sujet s'entendent pour conclure que la prise de contraceptifs hormonaux est sans danger pour les femmes présentant une arthrite inflammatoire⁸. La prise de contraceptifs hormonaux pendant plus de cinq ans pourrait protéger contre l'apparition d'arthrite rhumatoïde⁹.

Ménopause

Lupus érythémateux disséminé

Le lupus est associé à une importante incidence de ménopause précoce, soit 50 %. Les femmes lupiques sont ménopausées en moyenne à l'âge de 41 (± 8) ans, soit sept ans plus tôt que les femmes dans la population générale¹⁰. On explique ce phénomène

par l'apparition d'une ovarite auto-immune ou la prise de médicaments cytotoxiques. Cela pose un problème substantiel, puisque l'ostéoporose et les accidents cardiovasculaires sont des causes importantes de morbidité et de mortalité chez les femmes lupiques. La crainte de ces complications explique la prescription de plus en plus fréquente de l'hormonothérapie substitutive aux femmes lupiques¹¹.

La ménopause ne modifie pas le nombre ou l'intensité des rechutes de lupus et pourrait éventuellement les diminuer¹². On connaît peu l'influence de l'hormonothérapie substitutive sur l'évolution du lupus. Les quelques

La prescription d'une hormonothérapie substitutive aux femmes souffrant de lupus érythémateux disséminé semble sécuritaire, mais elle devrait être individualisée selon l'état de la patiente et les autres options médicamenteuses disponibles.

Repère

études portant sur le sujet ne font pas état d'une augmentation de la fréquence des thromboses ou des rechutes chez des femmes lupiques prenant une hormonothérapie substitutive¹³. Par contre, une étude rétrospective d'une cohorte d'infirmières américaines note une augmentation de l'incidence du lupus chez les femmes ménopausées prenant une hormonothérapie substitutive, et ce, en relation avec la durée du traitement¹⁴: le risque relatif d'apparition de lupus est évalué à 2,7 (intervalle de confiance de 1,2 à 6,4) pour un traitement de 5 à 10 ans, et à 3,5 (intervalle de confiance de 1,2 à 10,9) pour un traitement de plus de 11 ans. Ces données n'ont pas été confirmées ni démenties.

La prescription d'une hormonothérapie substitutive semble donc sécuritaire, mais elle devrait être individualisée selon l'état de la patiente et les autres options médicamenteuses disponibles.

Arthrite rhumatoïde

Une hormonothérapie substitutive peut être prescrite sans réserve à une femme souffrant d'arthrite rhumatoïde. Les œstrogènes n'augmentent pas le risque d'apparition ou d'aggravation de cette maladie chez les femmes ménopausées¹⁵. Chez un sous-groupe, ils pourraient éventuellement entraîner une amélioration clinique¹⁵. □

Date de réception : 15 mai 2001.

Date d'acceptation : 4 juin 2001.

Mots clés : lupus érythémateux disséminé, arthrite rhumatoïde, fertilité, contraception, ménopause.

Bibliographie

1. Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med* 2000; 160: 610-9.

2. Jarvis B, Faulds D. Etanercept. A review of its use in rheumatoid arthritis. *Drugs* 1999; 57: 945-66.

3. Prakash A, Jarvis B. Leflunomide. A review of its use in rheumatoid arthritis. *Drugs* 1999; 58: 1137-64.

4. Jungers P, Dougados M, Pelissier C, Kuttent F, Tron F, Lesavre P, et al. Influence of oral contraceptive therapy on the activity of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 618-23.

5. Julkunen HA. Oral contraceptives in systemic lupus erythematosus: side-effects and influence on the activity of SLE. *Scan J Rheumatol* 1991; 20: 427-33.

6. Petri M. Hopkins Lupus Pregnancy Center: 1987 to 1996. *Rheum Clin Dis North Am* 1997; 23: 1-13.

7. Kaunitz A. Injectable depot medroxyprogesterone acetate contraception: an update for U.S. clinicians. *Int J Fert* 1998; 43: 73-83.

8. Brennan P, Bankhead C, Silman A, Symmons D. Oral contraceptives and rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study. *Sem Arthritis Rheum* 1997; 26: 817-23.

9. Wingrave SJ, Kay CR. Reduction in incidence of rheumatoid arthritis associated with oral contraceptives. Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Lancet* 1978; 1: 569-71.

10. Mok CC, Lau CS, Wong RWS. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheum* 1997; 41: 831-7.

11. Sammaritano L, Patterson K, Lockshin M, for the SELENA group. Current use of estrogen replacement therapy (ERT) in postmenopausal systemic lupus erythematosus (SLE) patients: increase since inception of the SELENA trial [résumé]. *Arthritis Rheum* 1998; 41 Suppl: S65.

12. Mok CC, Lau CS, Wong RWS. Menopause and flares of systemic lupus erythematosus [résumé]. *Arthritis Rheum* 1998; 41 Suppl: S65.

13. Arden NK, Lloyd ME, Spector TD, Hughes GRV. Safety of hormone replacement therapy in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1994; 3: 11-3.

14. Sánchez-Guerrero J, Liang MH, Karlson EW, Hunter DJ, Colditz GA. Postmenopausal estrogen therapy and the risk for

Summary

Are hormones for me, Doctor? Fertility is usually not impaired in women with lupus systemic erythematosus or rheumatoid arthritis. However, severe disease or the use of cyclophosphamide may decrease ovarian function. Cyclophosphamide, chlorambucil, etanercept, leflunomide and methotrexate should not be used in women seeking a pregnancy. Clinical trials on hormonal contraception and hormone replacement therapy in postmenopausal women with lupus or arthritis are uncommon and small. The use of estroprogestative preparations is forbidden in women with lupus and antiphospholipids antibodies, renal disease, systemic or pulmonary hypertension or previous thrombosis. For the others, their use is debated, because of the possibility of flare-up or thrombotic event. When hormonal contraception is needed, progestin only contraceptives are favored. Hormone replacement therapy at menopause in women with lupus is presumably not harmful. In women with rheumatoid arthritis, hormonal contraception and replacement are safe.

Key words: lupus systemic erythematosus, rheumatoid arthritis, fertility, contraception, menopause.

developing systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1995; 122: 430-3.

15. Hall GM, Daniels M, Huskisson EC, Spector TD. A randomized controlled trial of the effect of hormone replacement therapy on disease activity in postmenopausal rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 112-6.