



GR2 : Groupe de Recherche sur la
Grossesse et les maladies Rares

Grossesse, Lupus, syndrome des antiphospholipides

DU maladies systémiques 7 décembre 2018

Dr Véronique Le Guern
Médecine Interne- Hôpital COCHIN
Centre de référence Maladies Auto-immunes Rares



Contraception et Médecine Interne

- **Planification d'une grossesse :**
 - **un enjeu important au cours de nombreuses affections chroniques**
 - Lupus systémique, SAPL
 - Autres pathologies (vascularites, sclérodermies et autres connectivites, rhumatismes inflammatoires chroniques,)
 - **Eviter une grossesse non souhaitée dans certains contextes**
 - Activité de la maladie
 - Traitement incompatible
- **Cette planification implique l'utilisation d'une contraception sûre**
- **Nécessité pour les internistes de connaître ces méthodes**

Les différentes méthodes contraceptives

- **Contraception hormonale oestro-progestative**

- Orale , Anneau, patch

- **Contraception hormonale progestative**

- Microprogestatifs (orale, implant, DIU) : → action glaire/ motilité/ endomètre
- Macroprogestatifs (orale, injectable) → triple niveau d'action HT-H/ glaire/ endomètre

- **Contraception mécanique**

- Dispositif intra-utérin (cuivre, bioactif)

- **Méthodes barrières**

- Préservatif (masculin, féminin)
- Diaphragme, Cape cervicale
- Spermicides

- **Autres Méthodes**

- Billings, Ogino, températures

- **Contraception définitive**

- Vasectomie , Ligature de trompes, Dispositif intra-tubaire

Contraceptions progestatives seules

Voies d'administration

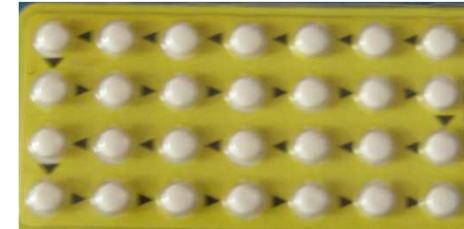
Orale

○ Microdosées :

- Lévonorgestrel 30 µg (Microval®)
- Désogestrel : 75 µg (Cérazette®, Antigone®, Désopop®, Clareal®)

○ Macrodosées (Pas d'AMM)

- Pregnanes: A chlormadinone (Lutéran®), medrogestone (Colprone®), A cyprotérone (Androcur®)
- Norpregnanes : acétate de nomegestrol (Lutényl®), promegestrone (Surgestone®)



Voie sous-cutané → implant [Nexplanon®]

- 68 mg d'Etonogestrel [désogestrel] → Durée d'utilisation : 3 ans

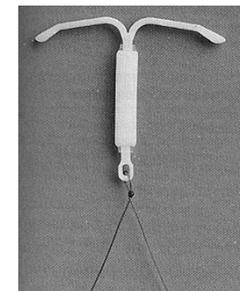


Voie utérine (remboursé) [Mirena®, Jaydess®]

- 52 mg de Lévonorgestrel → Durée d'utilisation : 5 ans ou 3 ans

Voie intra-musculaire (remboursé) [Depot-provera®]

- 150 mg acétate de medroxyprogestérone → Durée d'utilisation : 3 mois



Contraceptions progestatives seules

les différents types

• **Microprogestative**

- Lévonorgestrel (Microval)
- Désogestrel (Cérazette)
- 1 prise par jour
- Faible pouvoir antigonadotrope
- Moindre contrôle du cycle
- Saignements fréquents

• **Macroprogestative**

- Acétate de Chlormadinone (Luteran)
- Acétate de Cyprotérone (androcur)
- 21 jours sur 28
- Utilisation hors AMM en contraception
- En raison de leur forte action antigonadotrope

LARC

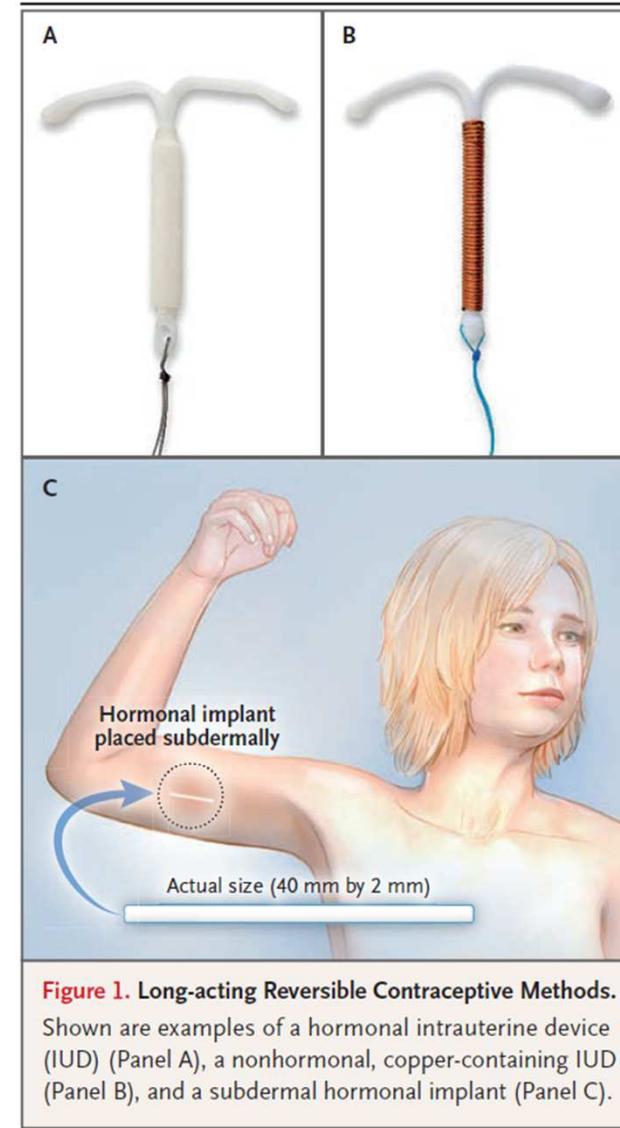
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

CLINICAL PRACTICE

Caren G. Solomon, M.D., M.P.H., *Editor*

Long-Acting Reversible Contraception

Kathryn M. Curtis, Ph.D., and Jeffrey F. Peipert, M.D., Ph.D.



Contexte des pathologies chroniques /autoimmunes

- Etude 2008
- 212 femmes lupiques, 18 à 50 ans
- Dans les 3 mois précédent l'interrogatoire :
 - 46% à risque de grossesse non désirée
 - 23% : rapports non protégés réguliers
 - Aucune utilisation d'une contraception d'urgence

Utilisation moindre des contraceptions

Contraceptive Counseling and Use Among Women With Systemic Lupus Erythematosus: A Gap in Health Care Quality?

JINOOS YAZDANY,¹ LAURA TRUPIN,¹ RACHEL KAISER,¹ GABRIELA SCHMAJUK,²
JOANN ZELL GILLIS,³ ELIZA CHAKRAVARTY,² AND ELEANOR BIMLA SCHWARZ⁴

- 206 patientes lupiques
 - 42% : à risque d'une grossesse non planifiée/non désirée
 - 59% : pas de conseil de contraception dans l'année écoulée
 - 22% : pas de contraception du tout
 - 53% : méthodes barrières, c'est tout
 - 13% seulement : DIU
- Patientes sous traitements tératogènes : 1/3 sans contraception efficace

Yazdany J, Trupin L, Kaiser R, et al. Contraceptive counseling and use among women with systemic lupus erythematosus: a gap in health care quality. Arthritis Care Res 2011 ; 63 : 358-65.

Analyse des grandes bases de données

- 11649 femmes / 1869 avec m. chronique
- Taux de prescription d'une contraception sur 3 ans
 - **41,1%** chez les contrôles
 - Versus **33,5%** chez les patientes avec maladie chronique
 - **20 %** chez les patientes atteintes **d'une PR**
 - **21,7%** chez les patientes atteintes **d'un lupus**

DeNoble AE, Hall KS, Xu X, et al. Receipt of prescription contraception by commercially insured women with chronic medical conditions. Obstet Gynecol 2014 ; 123 : 1213-20.

Lupus, APL et grossesse



- **Amélioration notable du pronostic de ces grossesses**
- **Une recherche clinique active**
 - Études PROMISSE (2003-2012)
 - eGR2 : étude observationnelle multicentrique française (2014→)
- **Identification de facteurs de risque de complications materno-foetales, potentiellement améliorables**
- **Importance capitale de l'anticipation (consultation préconceptionnelle)**
- **Aujourd'hui, plus de 90% de naissances vivantes**

Les bémols: moins d'enfants....

- **Les patientes lupiques:**
 - **Moins de naissances vivantes qu'en population générale**
 - **339 patientes**
 - **313 naissances / 479 attendues- SIR 0,65**

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

- **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 foétales**

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

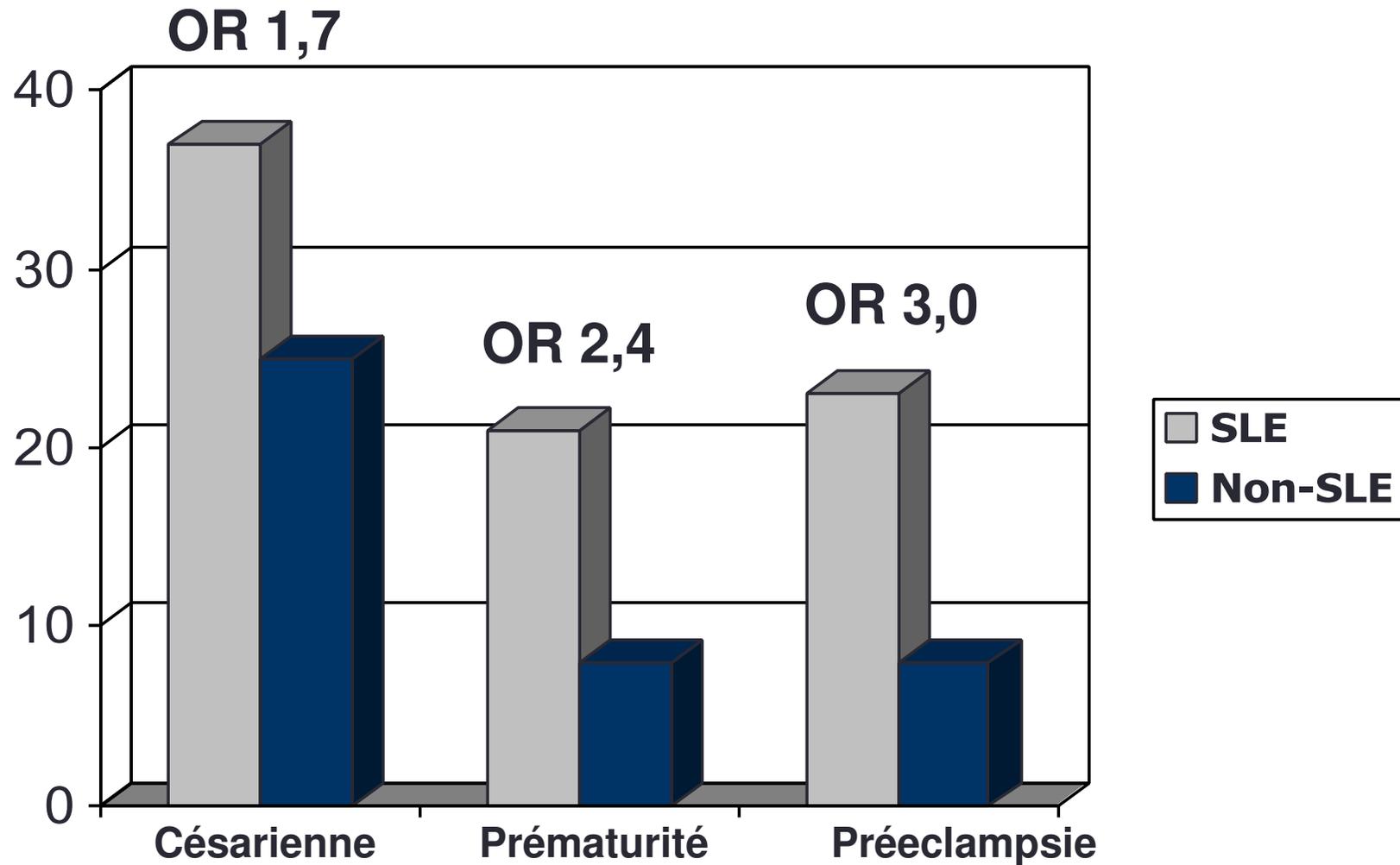
Les bémols : morbi-mortalité élevée

- 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

Les bémols : morbi-mortalité élevée



Diminution du taux de pertes fœtales

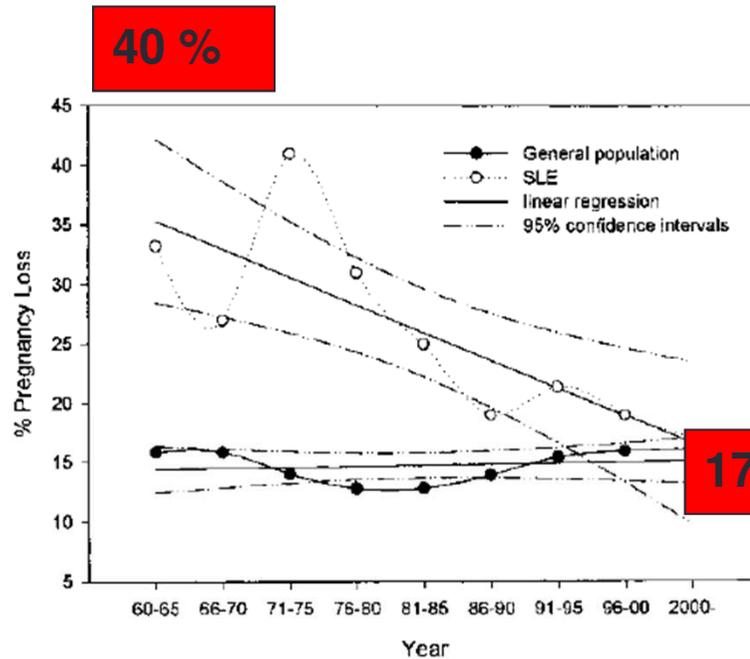


Figure 1. Change in rate of fetal loss in SLE pregnancies and in the US general population over that last 40 years. Data were grouped into 5-year periods (except the first period, 1963-65, and last period, 2001-2003).

**Pertes fœtales
en baisse**

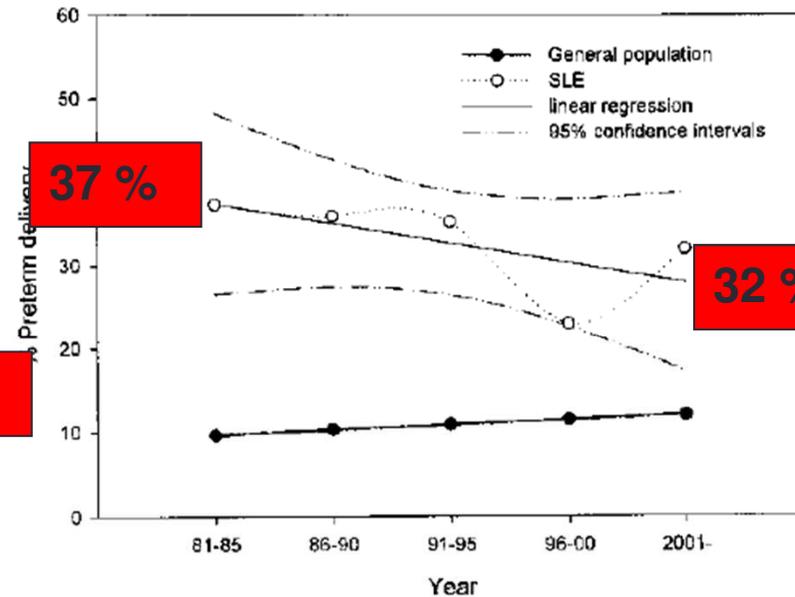
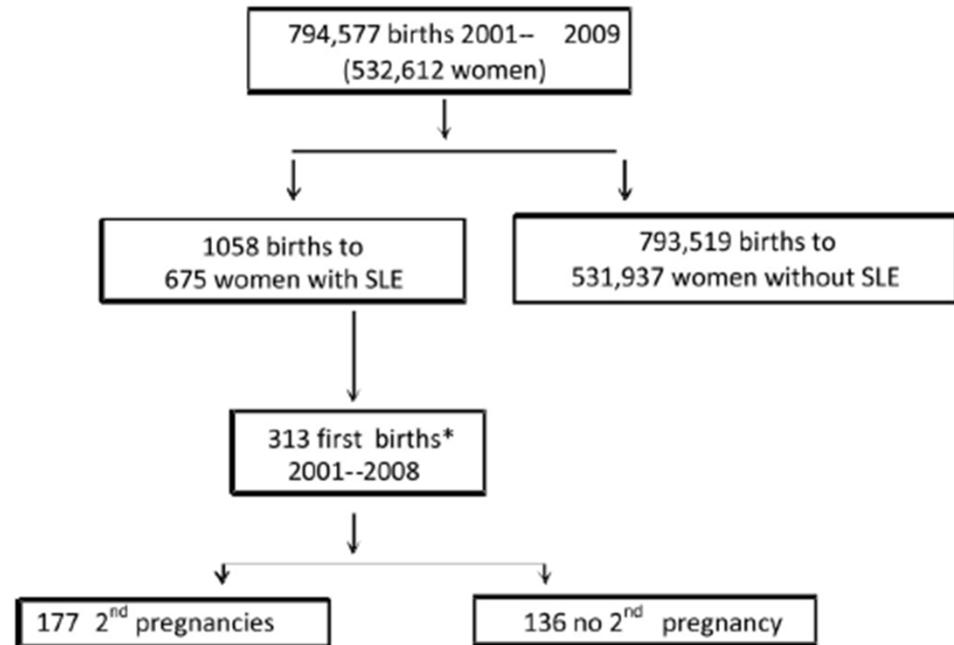


Figure 2. Change in rate of preterm deliveries (< 37 weeks' gestation, spontaneous and induced) in SLE pregnancies and in the US general population over the last 20 years.

**Prématurité toujours 3 fois plus
fréquente**

2^{ème} chance...étude australienne 2001-2009

- 675 patientes lupiques
 - 313 1^{ère} grossesse
 - 177 patientes : 2^{ème} grossesse
- 10/177 (5.6%) : mort périnatale lors de la 1^{ère}
- Chez ces 10 patientes
 - 2^{ème} grossesse
 - 9 enfants vivants (90%)



Les complications materno- foetales

	Mère	foetus
Lupus	■	■
(S) APL	■	■
Traitements	■	■
Anti-SSA/SSB		■

Quelles complications materno-fœtales?

Mère

- Poussées de lupus
 - Systémiques
 - Rénales
- Pathologie vasculaire placentaire
 - Pré-éclampsie/éclampsie
 - HELLP
 - HRP
- Rupture prématurée des membranes
- Thromboses

Fœtus

- Toxicité médicamenteuse
- FCP
- Retard de croissance fœtal (Petit Âge gestationnel ou PAG)
- Prématurité
- Mort fœtale

- Lupus néonatal

Quelles complications materno-fœtales?

Mère

- **Poussées de lupus**
 - **Systémiques**
 - **Rénales**
- Pathologie vasculaire placentaire
 - Pré-éclampsie/éclampsie
 - HELLP
 - HRP
- Rupture prématurée des membranes
- Thromboses

Fœtus

- Toxicité médicamenteuse
- FCP
- Retard de croissance fœtal (Petit Âge gestationnel ou PAG)
- Prématurité
- Mort fœtale

- Lupus néonatal

Impact de l'activité du lupus sur la grossesse

Etude sur 267 grossesses

- **lupus actif** avant la grossesse :

- Aggravation de la maladie chez **58%** des patientes

- **42%** de pertes fœtales

- **lupus quiescent** avant la grossesse :

- Aggravation de la maladie chez **8%** des patientes

- **11%** de pertes fœtales

Grossesses lupiques et Poussées

Cohorte	période	Nbre de grossesses	Poussées (%)
Registre français 1994	1987-1992	103	34/75 (45%)
Cortez-Hernandes 2002	1984-1999	103	39/103 (39%)
Clowse 2005	1987-2002	267	51/267 (21%)
Carvalheiras 2010	1993-2007	51	16/51 (31%)
Buyon 2015	2003-2012	345	55/345 (16%)

Le Thi Huong Du, revue de médecine interne, 1994, 15; 306
Cortez-Hernandes, Rheumatology, 2002, 41; 643
Buyon J, Ann Intern Med. 2015; 163:153-163

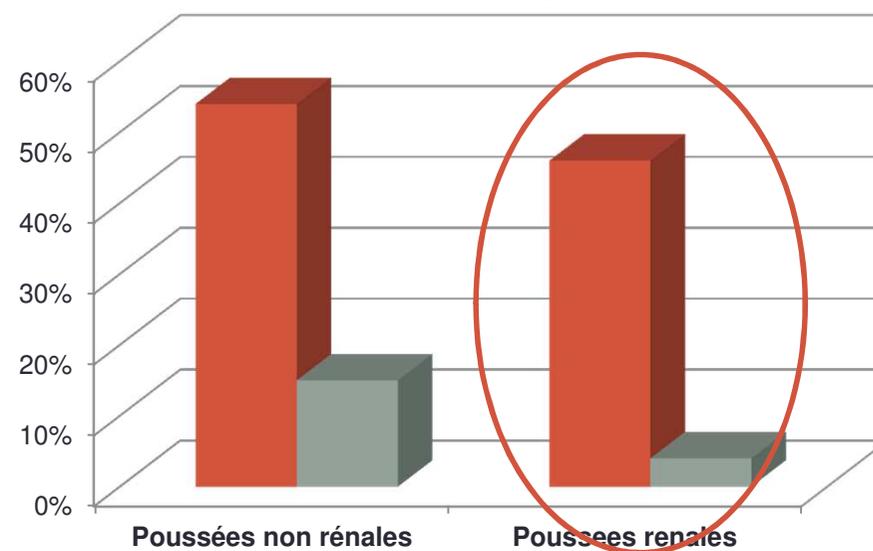
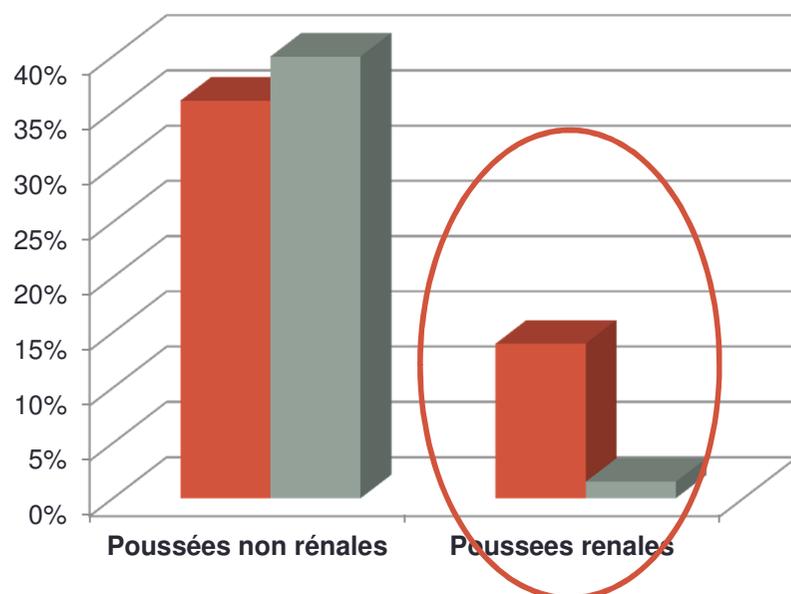
Carvalheiras G, Clin Rev Allergy Immunol, 2010, 38;302
Clowse ME, Arthritis and Rheumatism, 2005,52;514-521

16% de poussées, mais peu sévères

	2 ^e trimestre	3 ^e trimestre
Poussées modérées	12,7%	9,6%
Poussées sévères	2,5%	3%

Grossesses lupiques et poussées rénales

■ Antécédent de néphrite lupique
■ Pas d'antécédent de néphrite lupique



107 grossesses chez 83 patientes

Bramham K, journal of rheumatology, 2011, 37; 754

95 grossesses chez 92 patientes

Saavedra M, Clin Rheumatol, 2012, 31: 813

Grossesses lupiques et poussées rénales

55 grossesses/ 39 patientes, Hong Kong
Taux de naissances vivantes = 89%

	Toutes les grossesses n= 55
Pronostic maternel	
Poussées	43%
Prééclampsie	20%
Pronostic fœtal	
Pertes fœtales	11%
RCIU	29%
Prématurité	44%

Grossesses lupiques et poussées rénales

55 grossesses/ 39 patientes, Hong Kong
Taux de naissances vivantes = 89%

	Toutes les grossesses n= 55	Pas d'ATCD de LN n=25	ATCD de LN n=30	p
Pronostic maternel				
Poussées	43%	24%	60%	0.007
Prééclampsie	20%	8%	30%	0.042
Pronostic fœtal				
Pertes fœtales	11%	0	20%	0.018
RCIU	29%	16%	40%	0.051
Prématurité	44%	24%	60%	0.007

Grossesses lupiques et néphrites lupiques

- **ATCD de néphrite lupique :**
 - Augmente le risque de poussées systémiques ET le risque de poussées rénales
- **Néphrite lupique active :**
 - Risque de pertes fœtales au 1^{er} T : de 8 à 36%
 - Risque de complications obstétricales

Bon pronostic

- **En rémission depuis au moins 6 mois**
- **Fonction rénale normale**
- **Protéinurie non néphrotique**
- **Pression artérielle normale**

Facteurs de risque de poussées de lupus

1. Maladie active avant la grossesse
2. Maladie très active dans les années précédant la grossesse (rein...)
3. **Arrêt du PLAQUENIL avant la grossesse**

Quelles complications materno-fœtales?

Mère

- Poussées de lupus
 - Systémiques
 - Rénales
- **Pathologie vasculaire placentaire**
 - **Pré-eclampsie/eclampsie**
 - **HELLP**
 - **HRP**
- Rupture prématurée des membranes
- Thromboses

Fœtus

- Toxicité médicamenteuse
- **FCP**
- **Retard de croissance fœtal (Petit Âge gestationnel ou PAG)**
- **Prématurité**
- **Mort fœtale**
- Lupus néonatal

PROMISSE : étude prospective

Annals of Internal Medicine

ORIGINAL RESEARCH

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

Buyon J, Ann Intern Med. 2015; 163:153-163

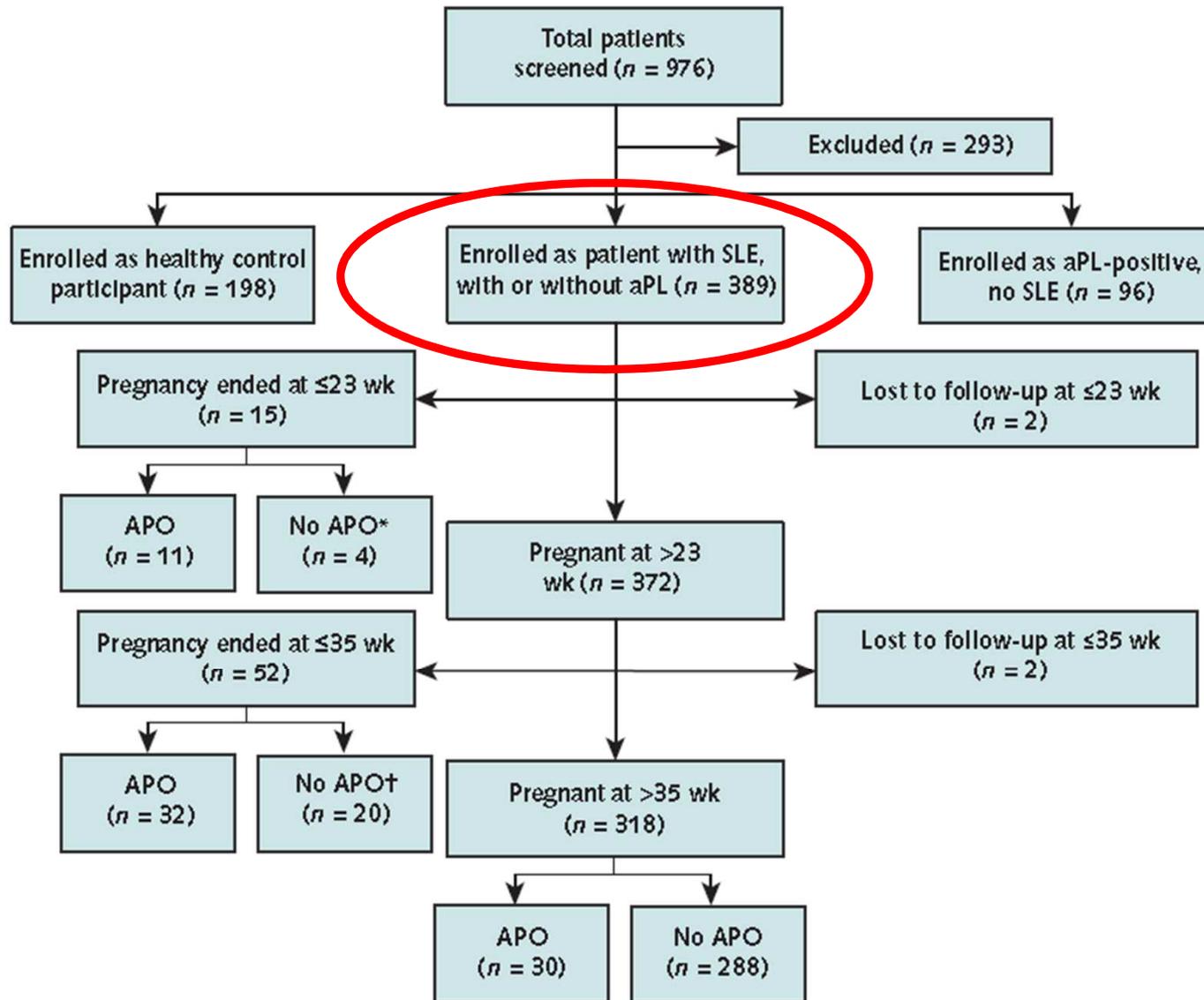
PROMISSE

- 8 centres aux Etats-Unis, 1 au Canada
- Recrutement **09/2003 à 12/2012**
- Grossesses survenant chez des femmes avec :
 - **Lupus (≥ 4 critères ACR),**
 - **Lupus et Antiphospholipides,**
 - Antiphospholipides seuls,
 - Contrôles
- Identification de **facteurs prédictifs de complications obstétricales**
- chez les patientes avec lupus **inactif** ou **stable**

Critères d'exclusion :

- UPCR > 1000mg/g
- Créatininémie > 1,2 mg/dl
- PREDNISONNE > 20 mg/j
- Grossesses multiples

PROMISSE



PROMISSE : résultats

- **385 patientes**
- Age moyen : **31 ans**
- Origine caucasienne « non hispanique » : **49%**
- Atteinte rénale antérieure : **31%**
- Traitement par Hydroxychloroquine : **63%**

Grossesses non compliquées : 81%

Complications obstétricales : 19%

PROMISSE : complications obstétricales

Complications obstétricales (19%)	
Mort fœtale	4%
Décès néonatal	1%
PAG (petit pour âge gestationnel) < 5^{ème} percentile	10%
Prématurité < 36 SA	9%
Poussées sévères (2 et 3 T)	< 5 %

95% de naissances vivantes

Facteurs prédictifs : analyse multivariée

Table 4. Predictors of APOs From Logistic Regression Models*

Predictor Variable	Model 1: APO at Any Time During Pregnancy (n = 385 [73 events])		Model 2: APO After 23 wk (n = 370 [62 events])		Model 3: APO After 35 wk (n = 318 [30 events])	
	OR (95% CI)	P Value	OR (95% CI)	P Value	OR (95% CI)	P Value
Baseline						
Non-Hispanic white (yes vs. no)	0.45 (0.24-0.84)	0.013	0.44 (0.21-0.93)	0.032	0.40 (0.15-1.08)	0.071
Current antihypertensive use (yes vs. no)	7.05 (3.05-16.31)	<0.001	13.14 (4.79-36.04)	<0.001	7.69 (2.37-24.96)	<0.001
LAC status (positive vs. negative)	8.32 (3.59-19.26)	<0.001	7.80 (2.83-21.45)	<0.001	4.04 (1.05-15.61)	0.043
PGA score (>1 vs. ≤1)	4.02 (1.84-8.82)	<0.001	3.78 (1.47-9.73)	0.006	3.20 (0.93-10.96)	0.064
Platelet count (per decrease of 50 × 10 ⁹ cells/L)	1.33 (1.09-1.63)	0.006	1.41 (1.12-1.78)	0.003	1.35 (1.01-1.82)	0.046

BASELINE	OR (95% IC)	p
Blancs non hispaniques	0,45	0.013
Anti-hypertenseurs	7,05	<0.001
ACC type lupique	8,32	<0.001
PGA score ≥ 1	4,02	<0.001
Thrombopénie	1,33	0.006

Facteurs prédictifs : analyse multivariée

Table 4. Predictors of APOs From Logistic Regression Models*

Predictor Variable	Model 1: APO at Any Time During Pregnancy (n = 385 [73 events])		Model 2: APO After 23 wk (n = 370 [62 events])		Model 3: APO After 35 wk (n = 318 [30 events])	
	OR (95% CI)	P Value	OR (95% CI)	P Value	OR (95% CI)	P Value
20-23 wk						
Flare						
Mild/moderate vs. none	-	-	3.14 (1.25-7.90)	0.015	-	-
Severe vs. none	-	-	5.87 (1.15-29.96)	0.033	-	-
Change in C3 level from baseline (per 0.10-g/L decrease)	-	-	1.24 (1.03-1.50)	0.025	-	-
SLEPDAI score (per 2-point increase)	-	-	1.43 (1.06-1.94)	0.020	-	-

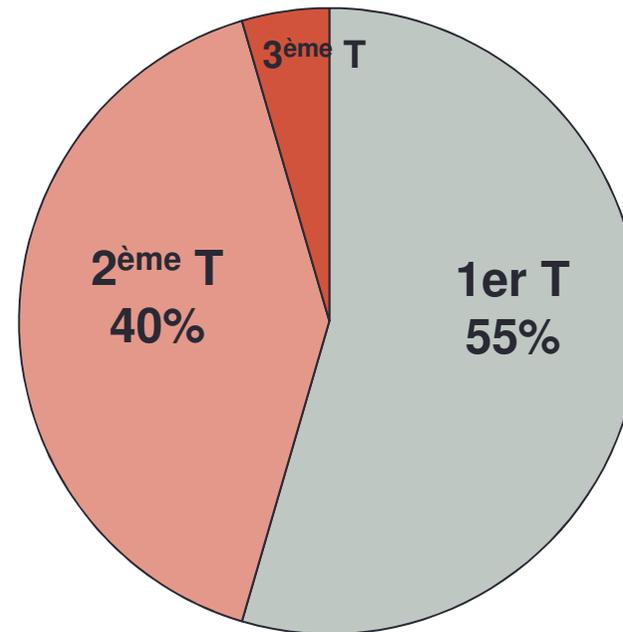
20- 23 SA	OR (95% IC)	p
Poussées		
Toutes	3.14	0.015
Sévères	5.87	0.033
C3 (diminution de 0.10 g/l)	1.24	0.025
SLEPDAI score	1.43	0.020

Facteurs prédictifs en fonction des facteurs de risque initiaux

	Aucun facteur de risque	ACC + OU antihypertenseur ET hispanique ou non blanc
Complications obstétricales	7,8 %	58 %
Mortalité foeto- néonatale	3,9 %	22 %

Facteurs prédictifs de pertes foetales

- Hopkins Lupus Cohort
- 202 grossesses chez 175 femmes
 - 55% : caucasiens
 - 34% : afro-américains
 - 11 % : autres



- 22 pertes foetales (11%)
- Quelque soit le terme

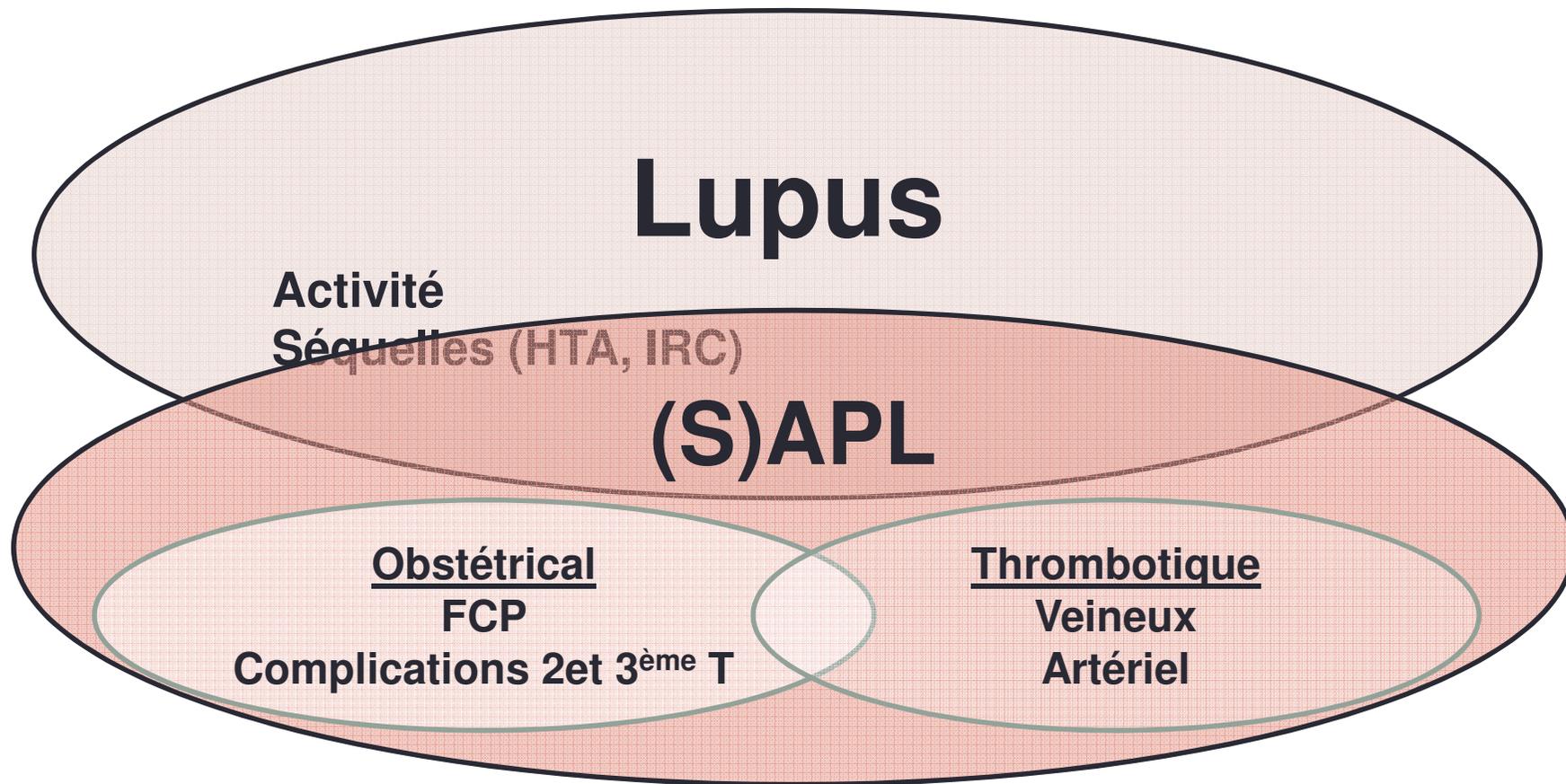
Résultats : 3 facteurs

- **Présence d'un ACC au 1^{er} trimestre +++ (recherche en DrVVT)**
 - 38% (6/16) versus 9% (16/186)
 - $p = 0.0035$
- **PGA ≥ 2 (échelle de 0 à 3)**
 - 29% (6/21) versus 8% (15/180)
 - $p = 0.0046$
- **Complément bas au 1^{er} trimestre**
 - 16%(13/83) versus 7% (8/118)
 - $p = 0.049$

Les principaux facteurs prédictifs

- **Origine ethnique**
- **Antécédent de néphrite lupique**
- **HTA**
- **Activité du lupus (PGA)**
- **Complément bas** (et pas les anti-ADN)
- **Anticoagulant circulant +++**

Lupus, SAPL, un continuum...



SAPL : Les critères cliniques

- **Thrombose(s) artérielle(s) et/ou veineuse(s) et/ou microvasculaire(s):**
 - Un ou plusieurs épisodes cliniques de thrombose artérielle ou veineuse
 - La thrombose doit être confirmée par Doppler ou par des données histopathologiques
- **Evènements obstétricaux**
 - Au moins **une mort fœtale** (> 10 SA)
 - Au moins **une naissance prématurée** (avant 34 SA) d'un enfant morphologiquement normal (PE sévère ou contexte d'insuffisance placentaire)
 - Ou au moins **3 fausses-couches précoces** (< 10 SA) sans autre cause par ailleurs

SAPL : Les critères biologiques

- **Anticoagulant circulant de type lupique** dépisté selon les recommandations de *l'International Society on Thrombosis and Haemostasis* (à 2 reprises espacées de 12 semaines)
- **Ac anticardiolipines IgG et/ou IgM** à titre moyen ou élevé (> 40 UGPL ou UMPL ou > 99° percentile) détecté par un test ELISA standardisé , à 2 reprises espacées de 12 semaines
- **Ac anti β 2GP1 IgG et/ou IgM** (> 99° percentile) détecté par un test ELISA standardisé, à 2 reprises espacées de 12 semaines

SAPL = 1 CRITERE CLINIQUE + 1 CRITERE BIOLOGIQUE

Complications Obstétricales du SAPL

- *Infertilité*

- **FCP récurrentes**

Placentation

- **Prééclampsie/HELLP**

- **RCIU/PAG**

- **Prématurité**

- **Pertes fœtales tardives**

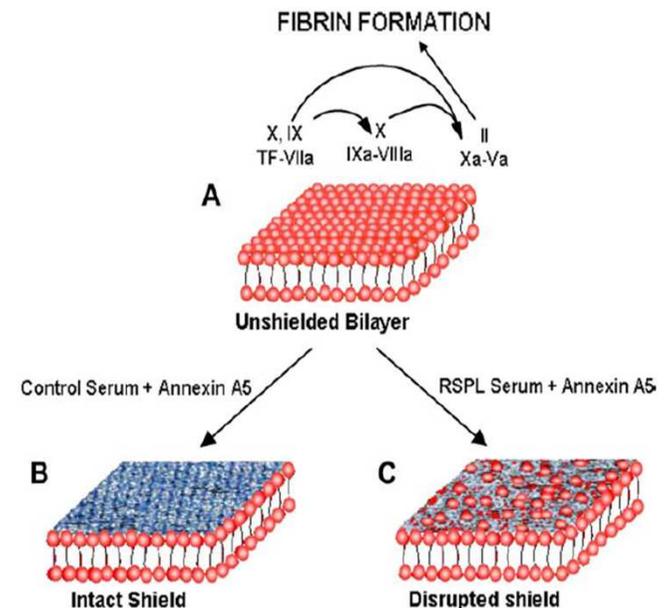
**Insuffisance
vasculaire placentaire**

- **Syndrome catastrophique des APL**

**Microthrombose/
MAT**

Mécanismes thrombotiques ?

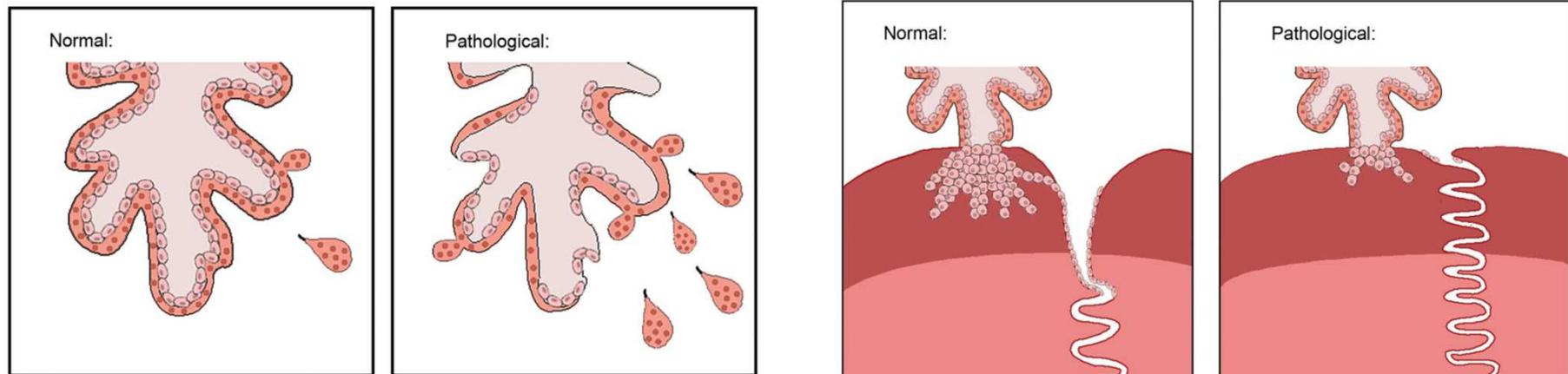
- **Transfert passif d'APL dans un modèle murin**
 - Pertes fœtales
 - Retards de croissance
- **APL dépendant de la $\beta 2$ GP1**
 - capables d'altérer la couche d'annexine V (anticoagulant naturel) à la surface des cellules trophoblastiques et endothéliales



Défaut de remodelage vasculaire

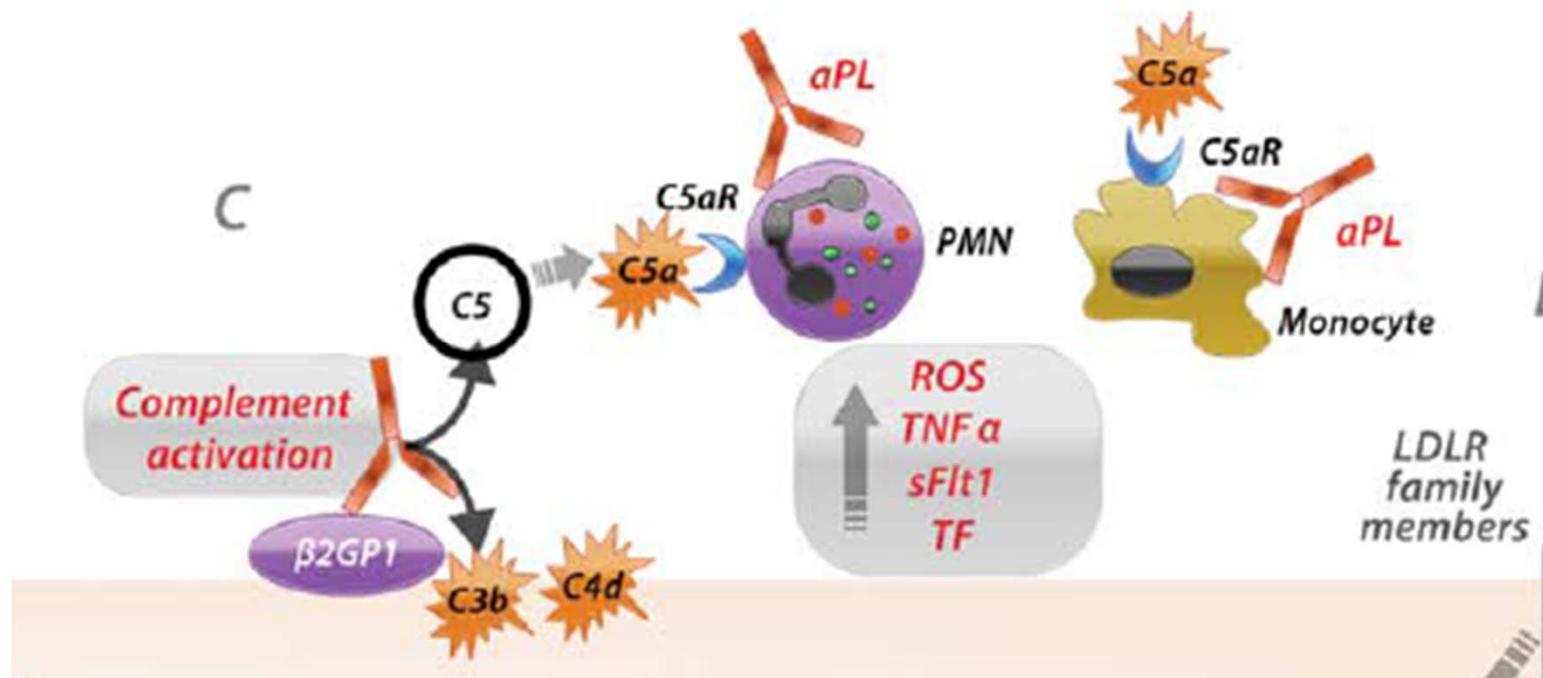
- **Interaction des APL avec le trophoblaste**

- Cible majeure des APL dépendant de la $\beta 2$ GP1, présente à la surface trophoblastique
- Diminution de la prolifération cellulaire, de l'invasion trophoblastique endovasculaire
- Diminution de la production d'HCG



Mécanismes inflammatoires

- Activation du complément
- Recrutement cellules mononuclées
- Production de TNF



Complément et placenta

- **Transfert passif d'APL humains**
 - Souris gestantes sauvages : résorption foétale de 40%
 - Souris gestantes **traitées par crry-Ig** (inhibiteur de la C3 convertase) : pas de résorption

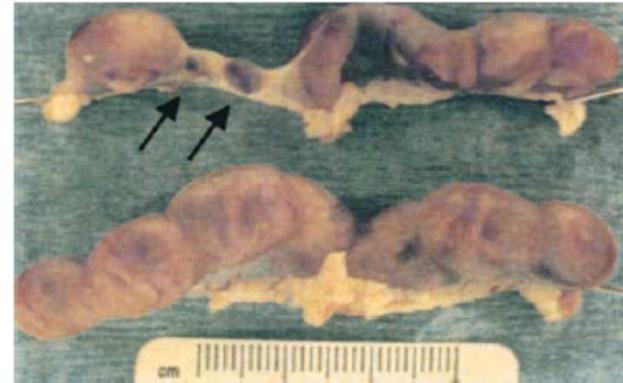


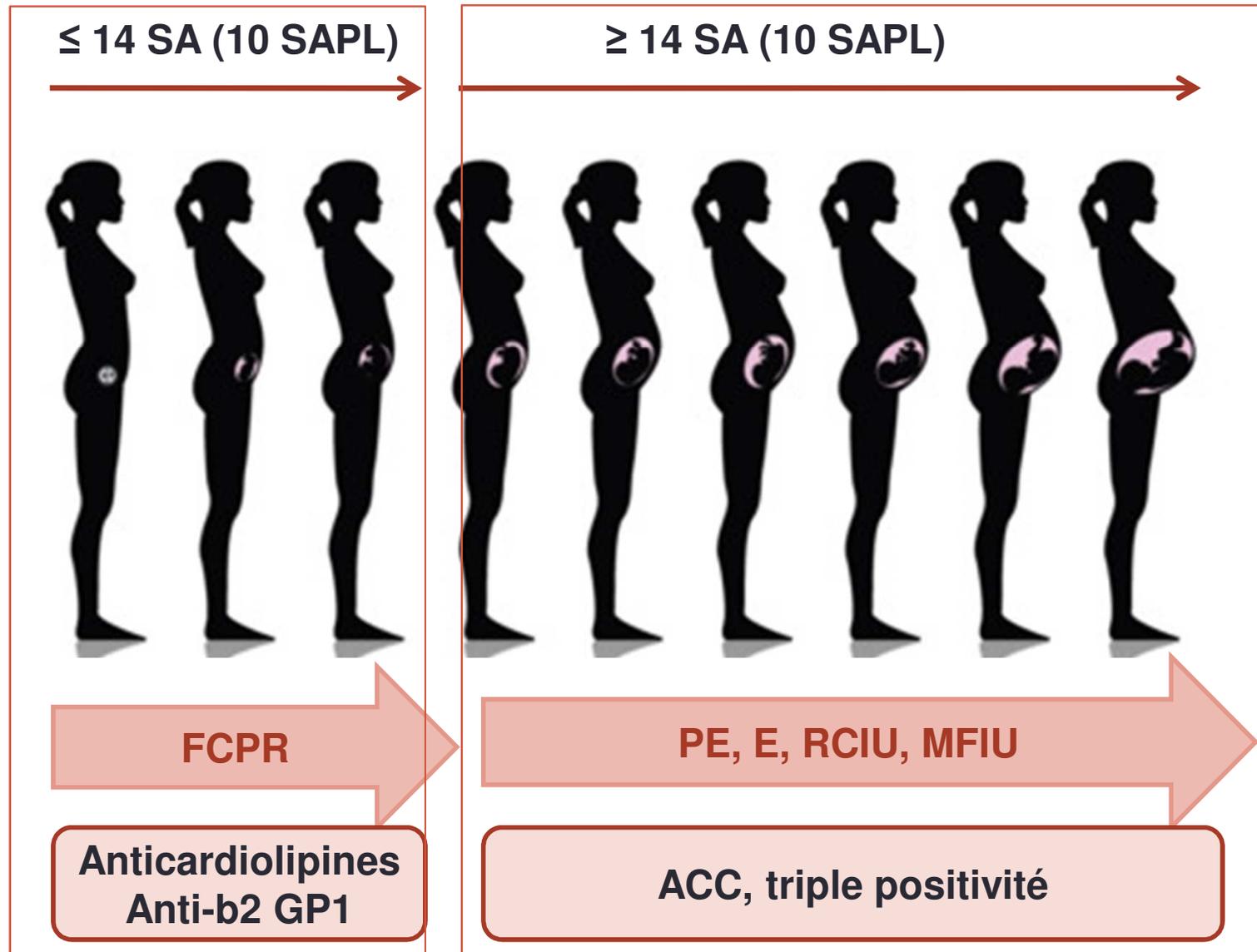
Figure 2. Effects of Crry-Ig on aPL antibody-induced fetal resorption. Representative uteri from BALB/c mice killed at day 15 of pregnancy are shown. The top panel, from a mouse treated with aPL-IgG and murine IgG, shows eight fetuses and deciduas of varying size and two resorptions (arrows). The bottom panel, from a mouse treated with aPL and Crry-Ig, contains larger fetuses with deciduas and no resorptions.

- Données expérimentales confirmées chez l'homme
 - 47 patientes avec APS
 - 23 contrôles
- **Corrélation entre dépôts de fractions du complément et anomalies placentaires**

Marqueurs de l'angiogénèse

- **Récepteur soluble du VEGF (sVEGFR-1 ou sFlt-1)** : molécule anti-angiogénique, se lie
 - **Au PGIF** (placental growth factor)
 - **Au VEGF** (vascular growth factor)
- **Déséquilibre de la balance angiogénique**
 - **Augmentation importante de synthèse de sFlt-1, anti-angiogénique**
- **Baisse du PGIF et augmentation du sFlt-1 mesurés précocement (12-15 SA ou 16-19 SA)** :
 - forte valeur prédictive négative d'évènements obstétricaux
- **Rapport sFlt-1/PGIF**

Les 2 phénotypes du SAPL obstétrical



La cohorte européenne

ARTHRITIS & RHEUMATISM

Vol. 46, No. 4, April 2002, pp 1019–1027

DOI 10.1002/art.10187

© 2002, American College of Rheumatology

Antiphospholipid Syndrome

Clinical and Immunologic Manifestations and Patterns of Disease Expression in a Cohort of 1,000 Patients

Ricard Cervera,¹ Jean-Charles Piette,² Josep Font,¹ Munther A. Khamashta,³
Yehuda Shoenfeld,⁴ María Teresa Camps,⁵ Soren Jacobsen,⁶ Gabriella Lakos,⁷ Angela Tincani,⁸
Irene Kontopoulou-Griva,⁹ Mauro Galeazzi,¹⁰ Pier Luigi Meroni,¹¹
Ronald H. W. M. Derksen,¹² Philip G. de Groot,¹² Erika Gromnica-Ihle,¹³ Marta Baleva,¹⁴
Marta Mosca,¹⁵ Stefano Bombardieri,¹⁵ Frédéric Houssiau,¹⁶ Jean-Christophe Gris,¹⁷
Isabelle Quéré,¹⁷ Eric Hachulla,¹⁸ Carlos Vasconcelos,¹⁹ Beate Roch,²⁰
Antonio Fernández-Nebro,²¹ Marie-Claire Boffa,² Graham R. V. Hughes,³ and
Miguel Ingelmo,¹ for the Euro-Phospholipid Project Group

Manifestations obstétricales du SAPL

Obstetric manifestations (n = 590 pregnant women)	
Preeclampsia	56 (9.5)
Eclampsia	26 (4.4)
Abruptio placentae	12 (2.0)
Postpartum cardiopulmonary syndrome	3 (0.5)
Fetal manifestations (n = 1,580 pregnancies)	
Early fetal loss (<10 weeks)	560 (35.4)
Late fetal loss (\geq 10 weeks)	267 (16.9)
Live birth	753 (47.7)
Premature birth, no. premature/no. live births	80/753 (10.6)

Pertes de grossesse, anticorps anticardiolipines et anti- β 2 GP1

- Des données assez controversées, peu de choses sur les anti- β 2 GP1
- Problèmes d'hétérogénéité des populations incluses dans les études (2 ou 3 FCP, termes différents), de standardisation des kits
- Plusieurs études ne retrouvent aucun lien entre APL et FCPR
- **FCPR plus volontiers associées à des titres faibles d'anticardiolipines et d'anti- β 2 GP1 qu'à des événements plus tardifs**

Gris J.C, Thrombosis Research, 2017 ,S34-37

De Jesus G, Autoimmunity Reviews, 2014, 795-813

Wong LF, Lupus, 2014; 23, 1226-8

Anticardiolipines IgG et FCPR

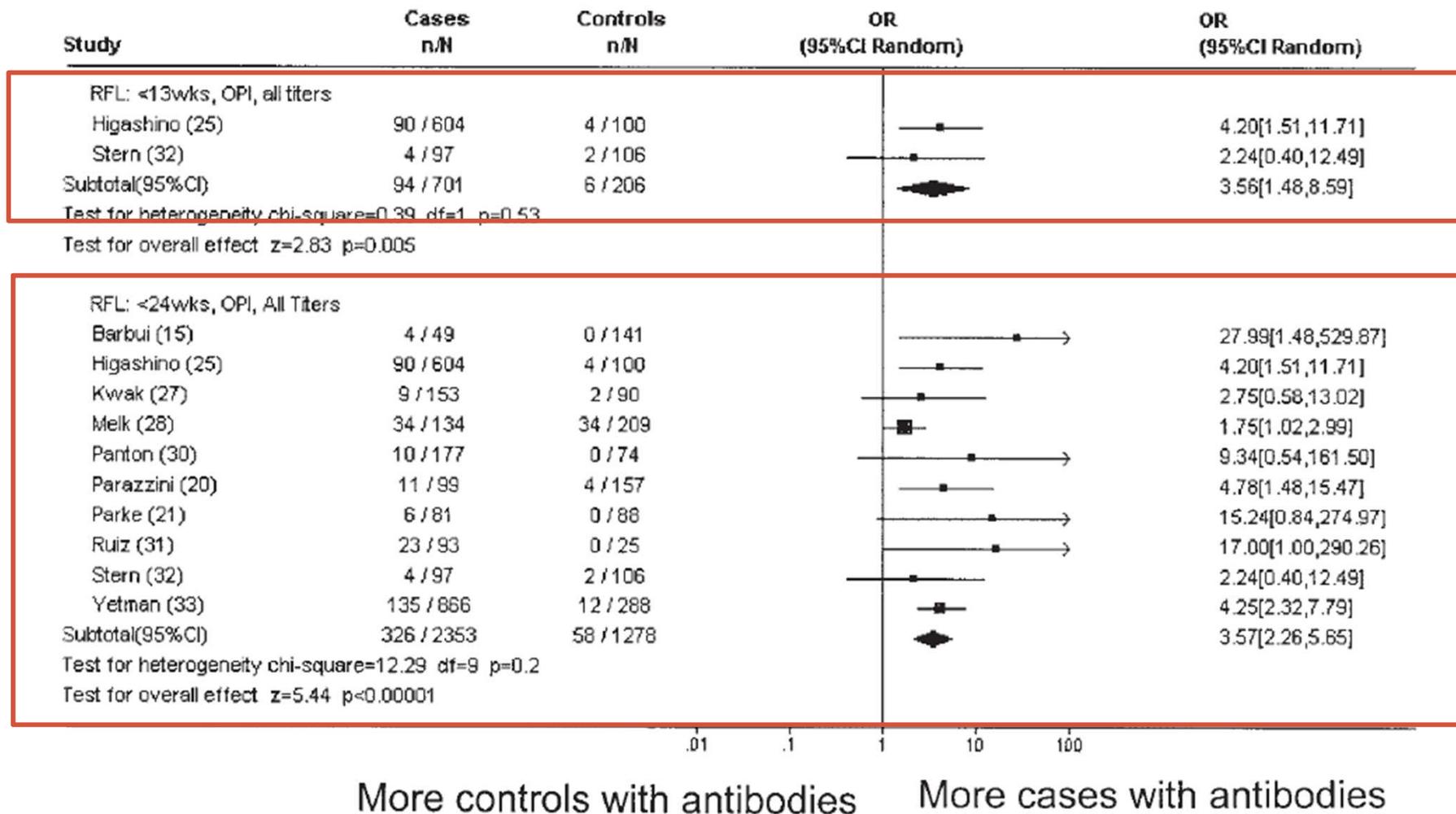
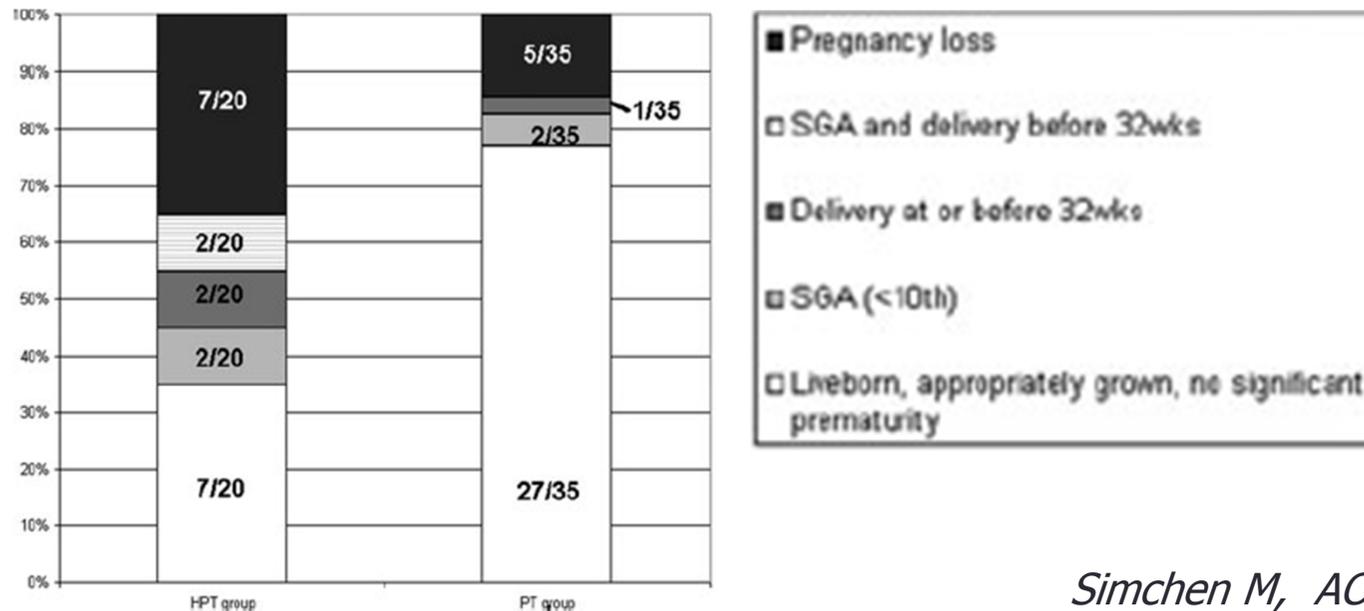


Figure 2. IgG anticardiolipin and recurrent fetal loss.

Pertes de grossesse, titre des APL

- Etude rétrospective
- Comparaison de 2 groupes
 - **APL titres élevés** (n=20) / **APL positifs** (n=35)
 - toutes traitées par asp/HBPM
- Risque d'évènement obst/foetal : **RR =5,7 titre élevé**



Pertes de grossesses et triple positivité

- Des données robustes dans la littérature
- Plus souvent associée à l'existence
 - d'un lupus systémique
 - d'un ATCD thrombotique
- Très forte association avec des événements obstétricaux de « 2^{ème} partie » de grossesse (HRP, RCIU, MFIU)
- Association bien moins documentée pour les FCPR

Ruffati A, Rheumatology 2011;50: 1684-1689

M. Lockshin , Arthritis and Rheum, 64, 2012, pp 2311–2318

Helgadottir L, Thrombosis Research, 2012, 130; 32-37

Pertes de grossesse, ACC

Beaucoup mieux établie avec la survenue de FCT récurrentes

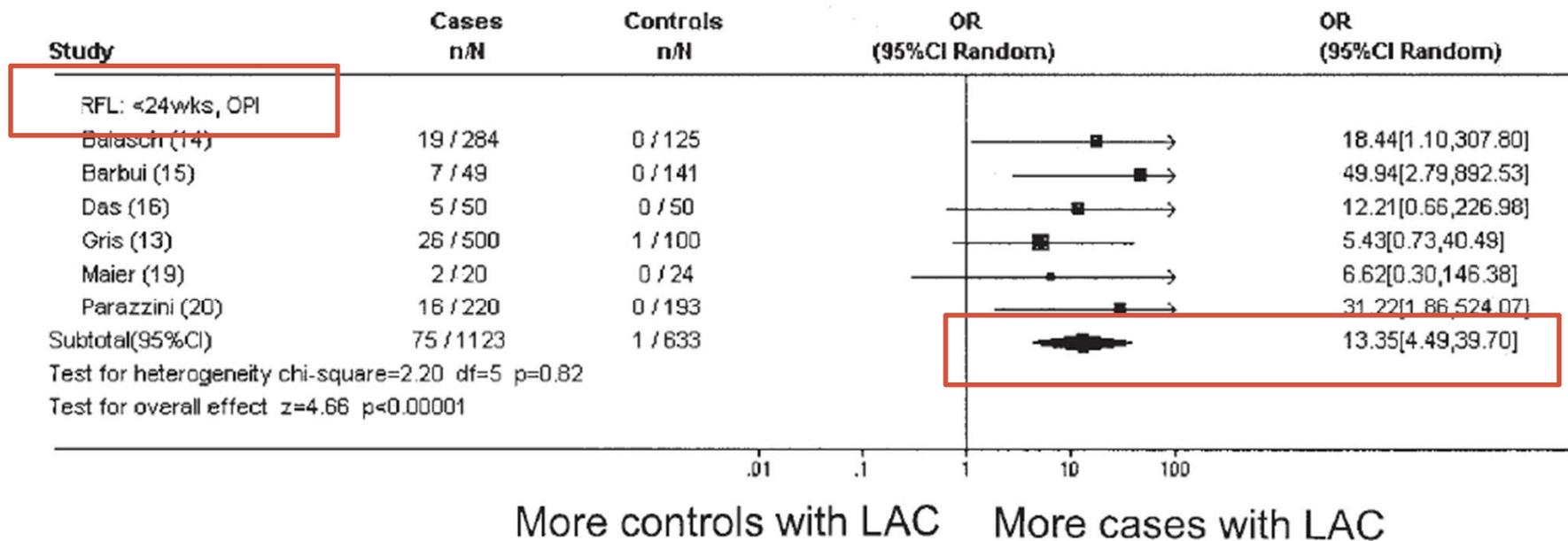


Figure 1. Lupus anticoagulant and late recurrent fetal loss.

Pertes de grossesse, ACC

Et avec la survenue de MFIU

- Etude cas-contrôle
- 105 femmes, au moins 1 épisode de MFIU > 22 SA
- 262 contrôles
- Biologie APL complète

Table 4

Prevalence of APA and OR with 95% CI for APA among women with IUFD compared to controls.

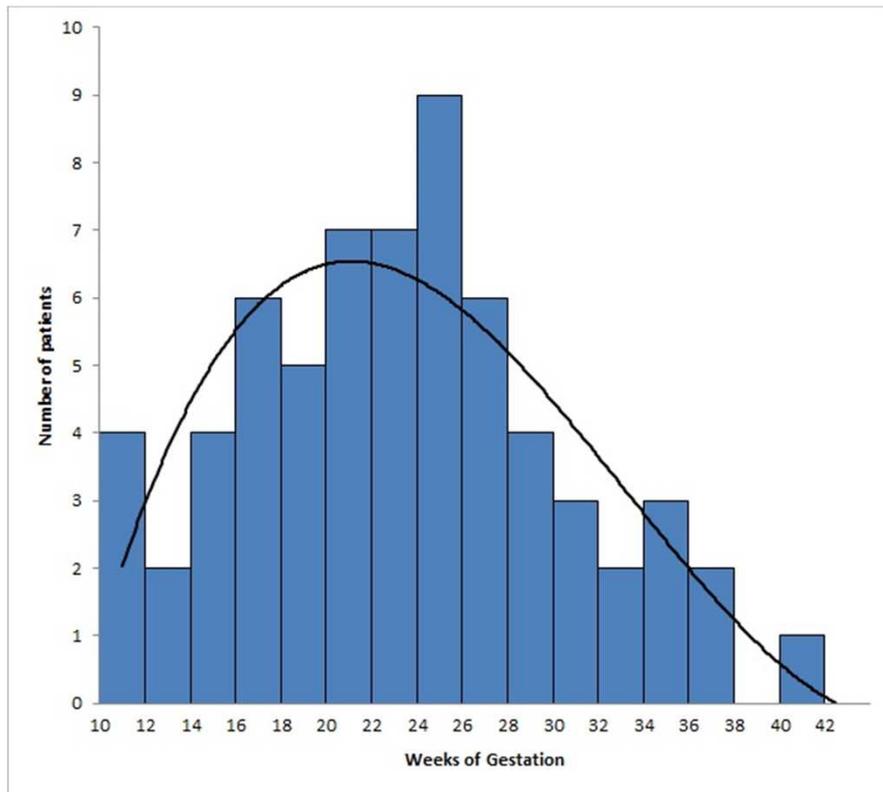
Variable	Cases (N = 105)		Controls (N = 262)		OR	95% CI
	%	(n)	%	(n)		
APA positive - ≥ 1 tests	9.5	(10)	5.0	(13)	2.0	0.9-4.8
APA positive - 1 test	6.7	(7)	4.6	(12)	1.5	0.6-4.0
APA positive - > 1 tests	2.9	(3)	0.4	(1)	7.9	0.8-76.5
LA positive - ≥ 1 test	4.8	(5)	1.1	(3)	4.3	1.0-18.4
LA positive + anti-β ₂ GP1/aCL negative	1.9	(2)	1.1	(3)	1.7	0.3-10.5
LA positive + anti-β ₂ GP1/aCL positive	2.9	(3)	0	0	-	-
LR-APTT positive	4.8	(5)	0.8	(2)	6.5	1.2-34.0
LR- RVVT positive	1.9	(2)	0.8	(2)	2.5	0.4-18.2
Anti- β₂GP1 positive	4.8	(5)	1.5	(4)	3.2	0.8-12.3
Unique anti- β₂GP1 positivity	2.9	(3)	1.5	(4)	1.9	0.4-8.8
Anti- β₂GP1 + ≥ 1 LA/aCL positive test	1.9	(2)	0	0	-	-
aCL positive	3.8	(4)	2.3	(6)	1.7	0.5-6.1
Unique aCL positivity	1.9	(2)	2.3	(6)	0.8	0.2-4.3
aCL + ≥ 1 LA/ anti- β ₂ GP1 positive test	1.9	(2)	0	0	-	-

MFIU et SAPL: étude rétrospective

- 65 Patientes avec un SAPL, et une MFIU ≥ 10 SA
- Entre 2000 et 2016
- 4 services de médecine interne

Âge lors de la MFIU	29 (26-33)
Durée de suivi depuis la MFIU	4 (2-9)
Âge gestationnel à la MFIU (SA)	24 (18-27)
Antécédent thrombotique	14 (22%)
Lupus systémique	9 (14%)
Anticardiolipines (IgG et/ou IgM)	46 (71%)
Anticoagulant circulant	47 (72%)
Anti- β 2 GP1 (IgG et/ou IgM)	33 (51%)
Triple positivité	23 (35%)

Âge gestationnel lors de la MFIU

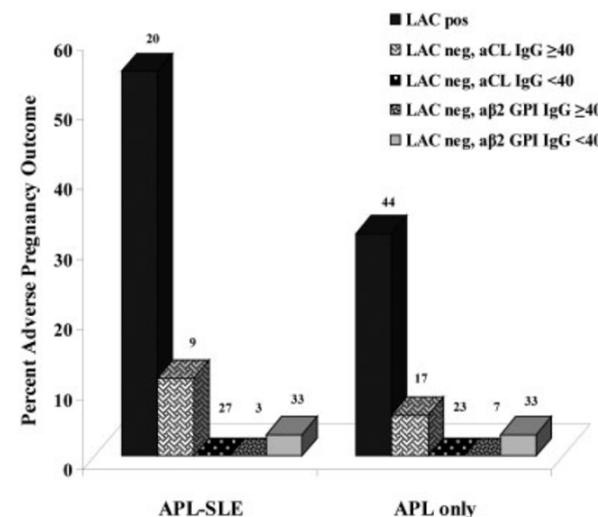


- **Complication maternelle** dans 16 cas (25%)
 - Prééclampsie (n=12)
 - HELLP syndrome (n=6)
 - HRP (n=5)
- **RCIU** dans 25 cas (50%, 50 données disponibles)

PROMISSE 2012

- **Etude prospective PROMISSE:**

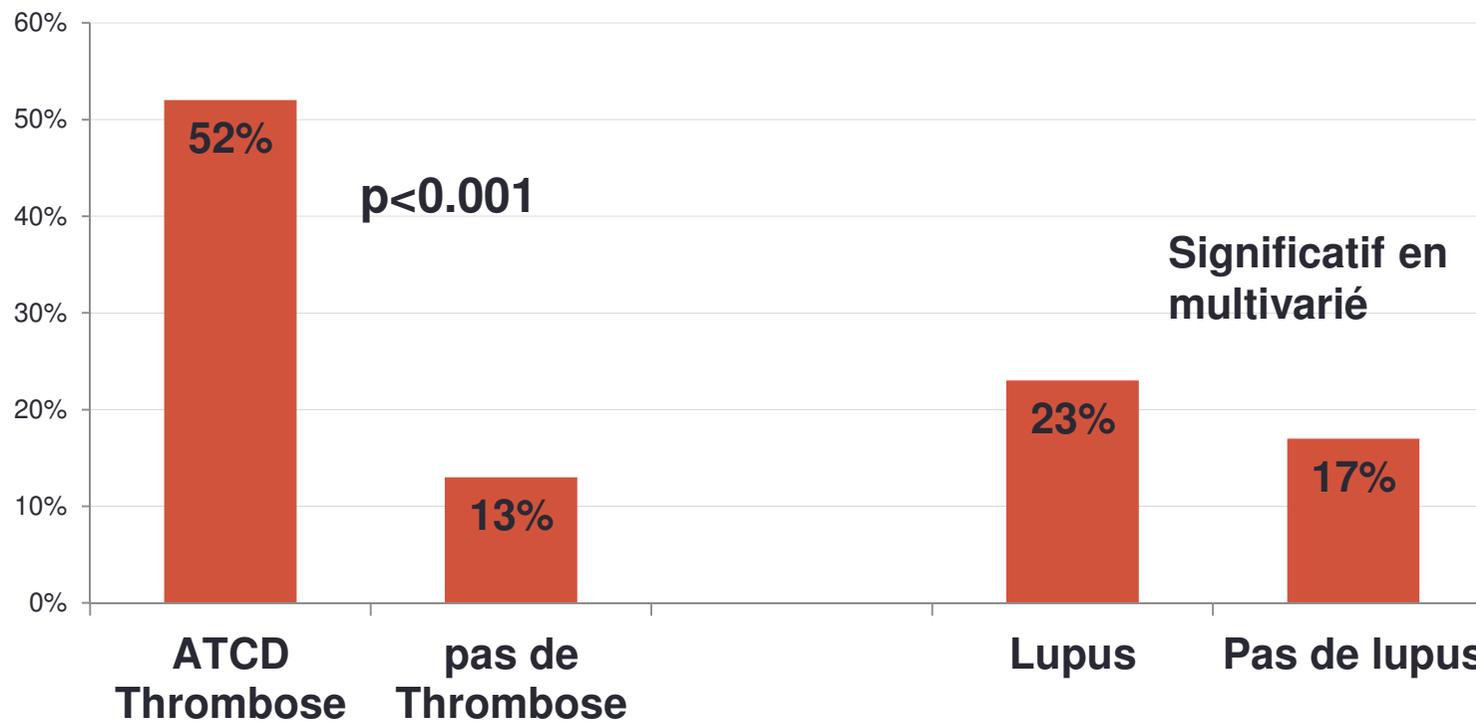
- 144 patientes avec APL
 - 87 avec lupus / 57 sans lupus
 - 28 avec évènements obstétricaux



- **Pas d'ACC** : 2/76 (3%) d'accidents obstétricaux
- **ACC** : 25/64 (39%) d'accidents obstétricaux (**p<0,0001**)
- Aucun risque similaire si ACL ou anti-β2 GP1 à titres élevés

SAPL obstétrical, type des APL

Accidents obstétricaux



ATCD thrombotique ou lupus associé

PROMISSE 2015

- Résultats confirmés chez 44 patients avec SAPL inclus de façon consécutive entre 2011 et 2015
- ACC, mais pas les anticorps anti- β 2 GP1 ni les anticardiolipines, sont associés à des évènements obstétricaux > 12 SA

Table 3 Adverse pregnancy outcomes among LAC-positive and LAC-negative patients

Patients	APOs	Fetal death	Preterm delivery due to placental causes	SGA <5th percentile
LAC positive (n=17)	9 (53%)	5 (29%)	3 (18%)	2 (12%)
LAC negative (n=24)	4 (17%)	0 (0%)	1 (4%)	2 (8%)

Preterm delivery due to placental-related diseases: delivery before 36 weeks of gestation due to gestational hypertension, pre-eclampsia or placental insufficiency. Data expressed as number (% of the line).

APOs, adverse pregnancy outcomes; LAC, lupus anticoagulant; SGA, small for gestational-age neonate (birth weight below the fifth percentile).



Traitements

Prise en charge thérapeutique de la grossesse lupique

Traitements nécessaires

- Hydroxychloroquine
- Corticoïdes
- Immunosuppresseurs : AZA, tacrolimus

- Supplémentation en vitamine D, en fer, en acide folique, en levothyroxine
- Anti-hypertenseurs

- Aspirine/HBPM

Pas de traitement toxique

- Méthotrexate
- MMF
- Endoxan

- IEC/ Sartan
- AVK
- Biphosphonates
- Statines
- Thalidomide
- Rétinoides

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

Le CRAT Le Site Contact Liens

MEDICAMENTS
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.

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

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

La page de pub pour le Plaquenil...

- **Son arrêt : risque de poussée, à maintenir même si maladie peu voire inactive**



- **F**
E
C

Médecine interne et grossesse

Plaidoyer pour le maintien de l'hydroxychloroquine
dans les grossesses lupiques

Pleading to maintain hydroxychloroquine throughout Lupus pregnancies

N. Costedoat-Chalumeau *, Z. Amoura, D. Le Thi Huong, B. Wechsler, J.-C. Piette

- **Diminue les risques obstétricaux (petites études)**

- **Pourrait prévenir la survenue des BAV (lupus néonataux)**

- **Enfants exposés : RAS**

Donc :

- **Hydroxychloroquine (PLAQUENIL®) :**
 - **À maintenir, ou éventuellement à initier**
 - **Réévaluer une éventuelle contre-indication ophtalmologique**
 - **Consultation ophtalmologique/fond d'œil/CV central**
 - **ERG multifocal**
- **Proposer un dosage :**
 - **Permet surtout de vérifier l'adhésion**

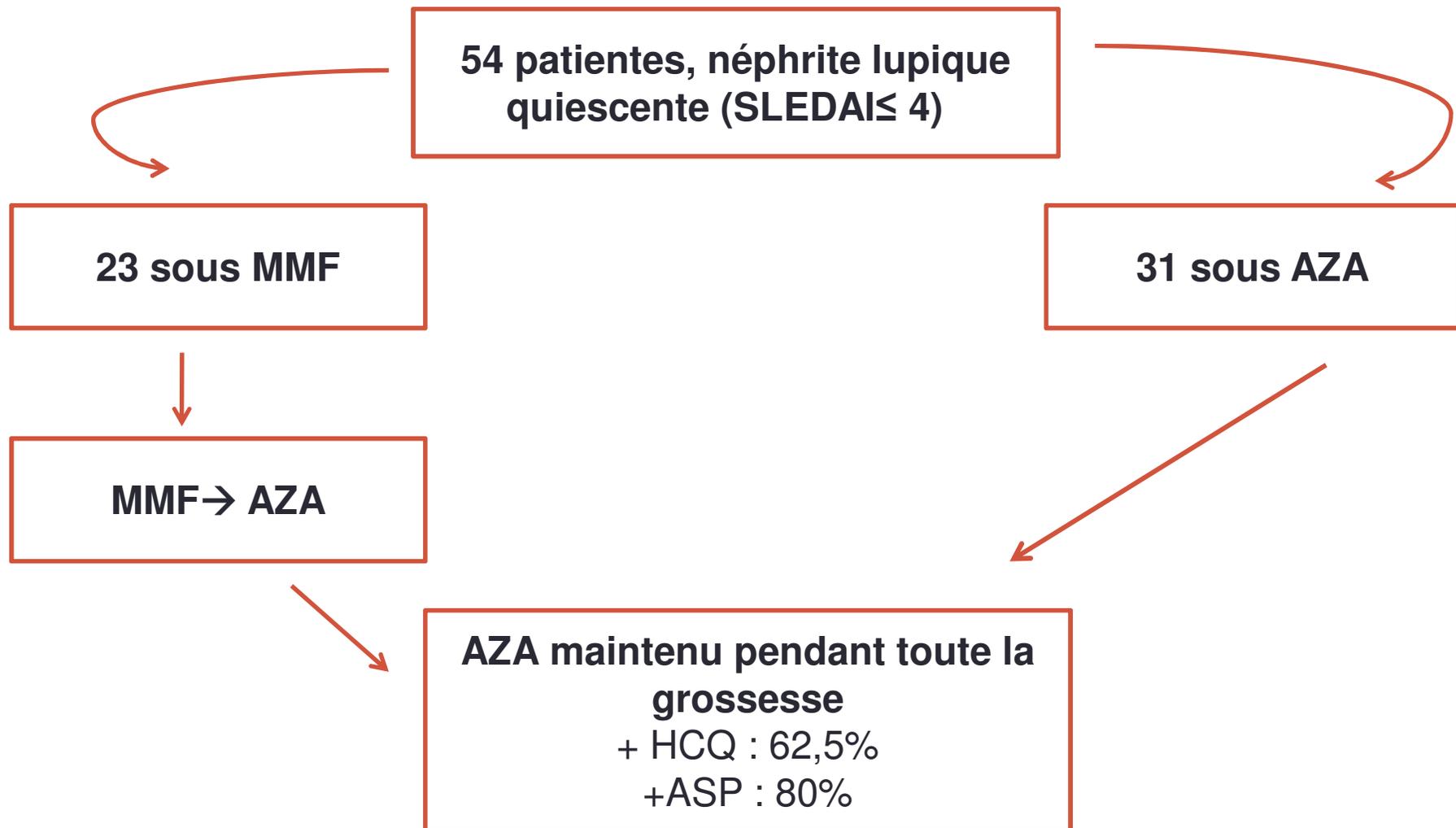
Les corticoïdes

- Possibles au cours de la grossesse
- Très faible passage placentaire pour les corticoïdes non fluorés (prednisone)
- Doses faibles (< 10 mg/j) recommandées
- Pas d'indication à augmenter la posologie en cas de maladie quiescente
- Augmentent la prématurité, le risque de diabète gestationnel, le risque de rupture des membranes
- Fortes doses parfois nécessaires

Les immunosuppresseurs

- **Compatibles avec la grossesse**
 - Azathioprine
 - Inhibiteurs de calcineurine (tacrolimus, ciclosporine)
- **Essentiellement indiqués en cas d'ATCD de néphrite lupique**
- **Petite série Tacro/Néphrite lupique/grossesse**
 - 9 patientes
 - 3 en préconceptionnel
 - 5 en cours de grossesse/ poussée
 - 1 à 12 SA, classe V de novo

Switch MMF → AZA pour la grossesse

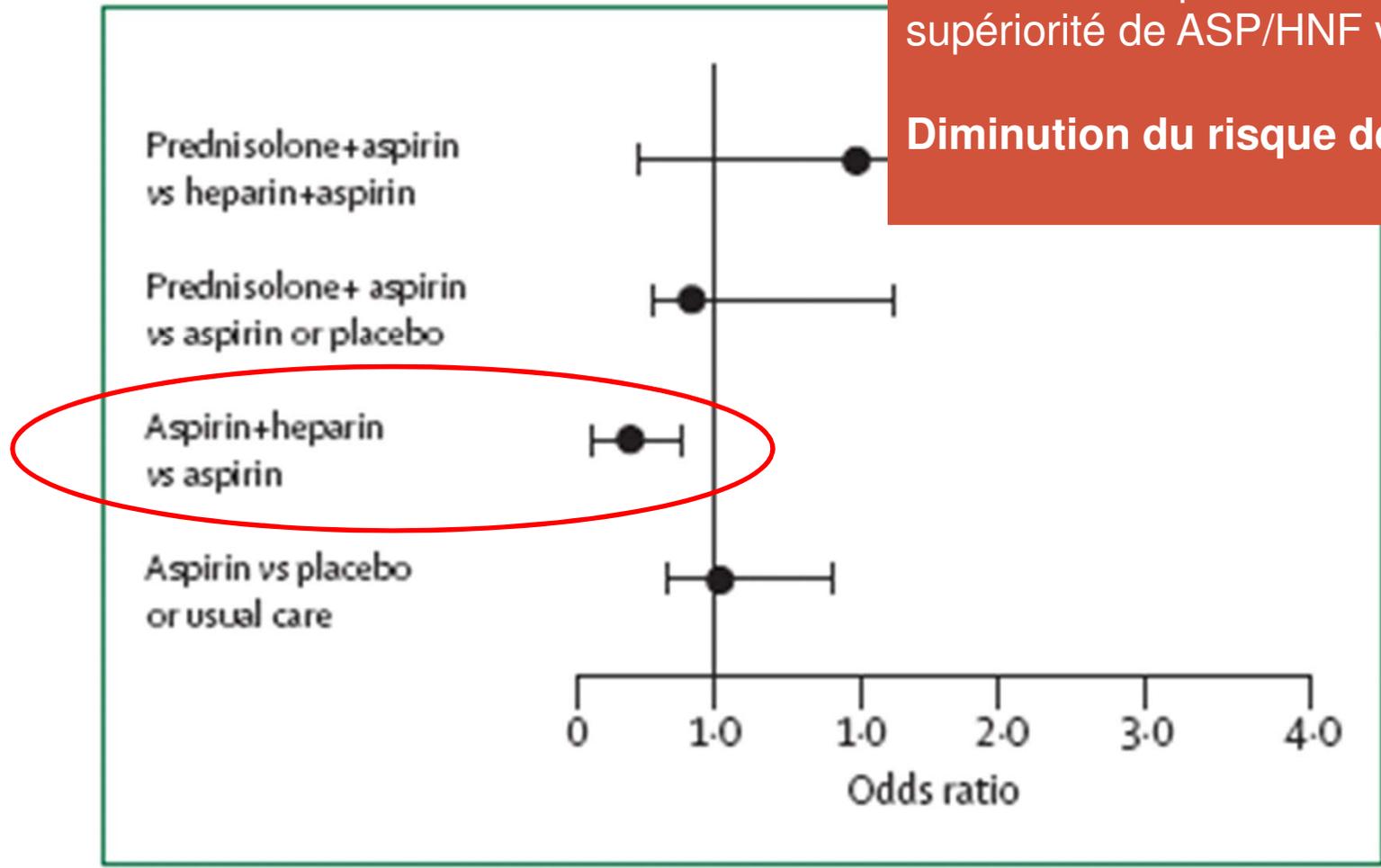


Switch MMF → AZA pour la grossesse

- Dans le groupe switch MMF→AZA : 3 (13%) : poussée rénale avant la grossesse
 - Pendant la grossesse : 0 poussée rénale, 1 épisode en PP
 - Taux de naissance vivante : 92%
 - Complications (prééclampsie 9%, prématurité 20%) associées à
 - Augmentation doses de prednisone
 - Activité du lupus plus élevée
- Risque faible chez patients avec une néphrite stable après le switch MMF→AZA

FCP /SAPL : traitement

13 études, 849 femmes
Méta-analyse de mauvaise qualité,
grande hétérogénéité
2 études, 140 patientes,
supériorité de ASP/HNF vs ASP seul



Diminution du risque de 54%

Figure 4: Meta-analysis of treatments for pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome⁹⁹

SAPL + « évènements de 2^{ème} et 3^{ème} trimestre »

- **Peu d'études informatives**
- **Indication de l'association aspirine/héparine**
 - Malgré ce traitement : 70 % de naissances vivantes et 60% de grossesses non compliquées
- HBPM +++/ HNF
- **Aspirine en préconceptionnel**
- **HBPM** dès confirmation de grossesse : **enoxaparine (doses variables)**+ 6 semaines en PP
- **surveillance rapprochée multidisciplinaire**
- **surveillance échographique**
- **Autres traitements?**
 - Plaquenil ?
 - Corticoïdes ?

SAPL thrombotique artériel ou veineux

- **Anticoagulation efficace** avant la grossesse par AVK (embryonopathie entre 6^{ème} et 12^{ème} semaine puis anomalies SNC)
- **Dès l'obtention d'un test de grossesse positif :**
 - HBPM à doses curatives en 2 injections (enoxaparine)
 - avec surveillance de l'activité antiXa (cible 0,7 à 0,9 UI/l)
- **+ Aspirine faible dose 100 mg/jour, arrêt vers 35 SA**
- **Fenêtre courte d'anticoagulation en peripartum**

ACC : à considérer +++

- **Facteur prédictif fort de complication obstétrical**
- **Il faut en tenir compte+++**
- **Ne pas hésiter, même si pas d'évènement antérieur, à proposer une HBPM**

« Lupus néonatal »



- Lié aux anticorps anti-SSA et anti-SSB
- Manifestations classiques :
 - Atteinte cutanée : transitoire
 - Atteinte hépatique
 - Atteinte hématologique
 - BAVc (1-2 %) : définitif
- Récurrence dans 17 à 20% des cas



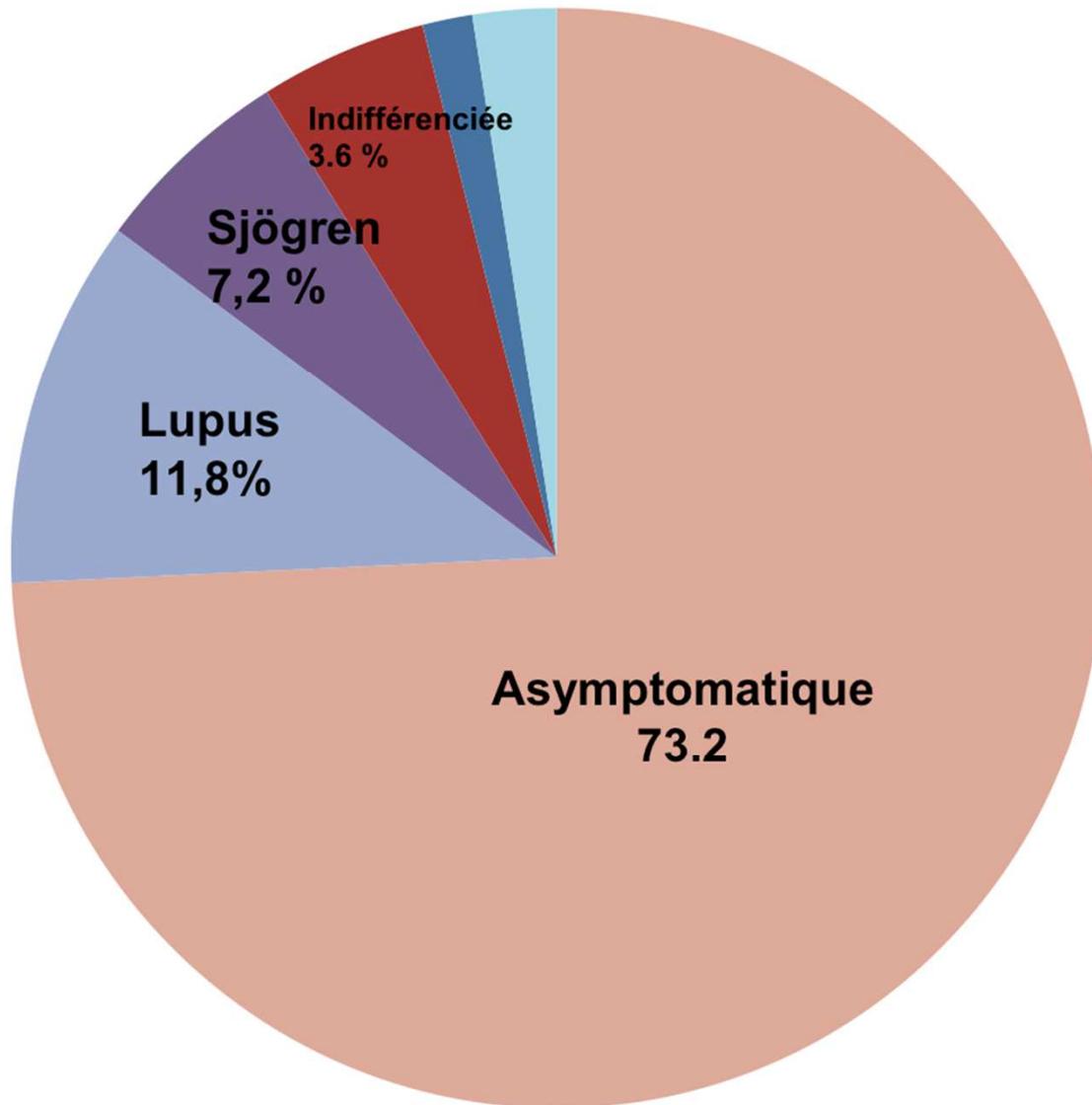
Observatoire du lupus néonatal

- **Institué sous l'égide de la SNFMI et avec le soutien du CRI**

=> 214 BAV (2^e ou 3^e degré), chez 195 mères avec anti-SSA/SSB+

- **94,4 % : BAV complet d'emblée.**
- **94,4%** des BAV diagnostiqués in utero à un terme médian de **23 SA [16-39]**.

Diagnostic de maladie autoimmune au moment de la 1ère grossesse compliquée de BAV(n=195)



Aucune : 144

Lupus : 23

Sd Sjögren : 14,

UCTD : 7

Autre : 7

Vers un allègement du dépistage...

- **Actuellement : 1 Echo fœtale/15 jours entre 16 et 24 SA, puis mensuelle**
- **Rare : 1% des mères avec anti-SSA**
- **Découverte le + souvent vers 22-23 SA, 2^{ème} écho, d'emblée complet**
- **Traitement par stéroïdes fluorés in utero**
 - Non associé à la régression des BAVc,
 - Non associé à la survie.
 - Ne protège pas non plus des complications tardives.

Conclusions

- **Lupus/SAPL et grossesse : des phénomènes intriqués**
 - **Activité de la maladie lupique**
 - **Séquelles de la maladie lupique**
 - **Biologie antiphospholipides**
 - **SAPL, et ces différents phénotypes**
- **Intérêt +++ de la consultation préconceptionnelle qui permet :**
 - **D'informer les patientes (transmission)**
 - **D'estimer le risque individuel**
 - **D'adapter le traitement**
 - **D'organiser la surveillance multidisciplinaire**
 - **...**

eGR2 : Etude prospective observationnelle sur grossesse et maladies systémiques / auto-immunes

Une 20aine de maladies auto-immunes et autres

Un eCRF « intuitif »

Sous l'égide de la SNFMI

Déjà mis en place dans de nombreux centres

Recrutement actif

nathalie.costedoat@gmail.com

veronique.le-guern@cch.aphp.fr



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

Grossesse + une maladie => inclusion

Pathologies maternelle

Pathologie maternelle

- Connectivites :**
 - Lupus systémique
 - Syndrome des antiphospholipides
 - Syndrome de Sjögren
 - Sclérodermie systémique
 - Polymyosite
 - Dermatomyosite
 - Biologie auto-immune sans pathologie définie selon les critères ou connectivite indifférenciée
- Vascularites :**
 - Polychondrite atrophiante
 - Maladie de Behçet
 - GEPA (anciennement syndrome de Churg-Strauss)
 - Granulomatose avec polyangéite (anciennement Wegener)
 - Polyangéite Microscopique (PAM)
 - Périartérite noueuse
 - Syndrome de Goodpasture
 - Artérite de Takayasu
- Pathologies rhumatologiques :**
 - Spondylarthrite axiale ou périphérique (SpA)
 - Rhumatisme psoriasique
 - Polyarthrite rhumatoïde
- Autres pathologies rares :**
 - Maladie de Still de l'adulte
 - Sarcoidose
 - Mastocytose
 - Angioedèmes
 - Maladies auto-inflammatoires
 - Déficit immunitaire primitif

Antécédent obstétrical (vivable, intervivable, autre)

Autre

Cahier d'observation électronique

Création du CEMAM

- Centre pluridisciplinaire pour la prise en charge des Maladies Maternelles
- En collaboration avec les obstétriciens de Port-Royal



MERCI...



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



CEMAM

Centre pluridisciplinaire
pour la prise en charge
Maladies Maternelles