

---

# GROSSESSE et lupus/SAPL

**Nathalie Costedoat-Chalumeau**

---

Service Médecine Interne  
CHU Pitié-Salpêtrière  
Paris 6  
INSERM U959

[nathalie.costedoat@gmail.com](mailto:nathalie.costedoat@gmail.com)  
[nathalie.costedoat@psl.aphp.fr](mailto:nathalie.costedoat@psl.aphp.fr)

# Grossesse, lupus et SAPL

	MERE	ENFANT
LUPUS	X	X
(S)APL	X	X
Anti-SSA / SSB		X
TRAITEMENTS	X	X

# Les risques

## **MERE**

**Poussée lupique (rein)**

**Pré-éclampsie, HRP**

**HELLP ± infarctus hépatique**

**Thrombose**

**Hemolysis, Elevated Liver, Low  
Platelets**

## **ENFANT**

**Fausse couches**

**Mort foetale**

**Prématurité ++**

**Hypotrophie**

**Toxicité traitement**

**Lupus néonatal**

**Transmission...**

# Grossesse, lupus et SAPL

	MERE	ENFANT
LUPUS	X	X
(S)APL		
Anti-SSA / SSB		
TRAITEMENTS		

# La grossesse majore t'elle le risque de poussée lupique ?

## Etude prospective PROMISSE

- 198 grossesses avec lupus ( $\pm$  APL)
- Inclusion de patientes peu actives :
  - $< 20$  mg CT,
  - protéinurie  $< 1\text{g/j}$  (mais 28 % avaient une atteinte rénale antérieure)
- Résultats :
  - Poussées modérées: 6 % (2<sup>e</sup> trimestre), 5 % (3<sup>e</sup>) et 8 % (PP)
  - Poussées sévères: 0 % (2<sup>e</sup> trimestre),  $<1$  % (3<sup>e</sup>) et 1,5 % (PP)

**=> peu de poussée si lupus peu actif**

- **Etude prospective 267 grossesses** (cohorte J Hopkins)
  - **96 patientes vues au cours des 6 mois pré-grossesse :**
  - **12 avaient alors un lupus actif (EVA > 2)**
    - **58 % de poussées au cours de la grossesse si lupus actif avant vs 8 % si lupus inactif (P = 0,0002)**

**=> + de poussée si lupus actif (!)**

---

# Le lupus majore t' il le risque obstétrical ?

## Etude cas-témoin (Taiwan de 2001 à 2003 )

- 1 010 grossesses lupiques et 5 050 grossesses témoins
- Résultats :
  - Petit poids (14,9 vs 7,2%); RR : 6,15 (95% CI=4,15-9,13),
  - Prématurité (14.4 vs 8.5%), RR : 4,19 (95% CI=2,77-6,36),
  - RCIU (28,5 vs 17,5%); RR : 4,25 (95% CI=2,95-6,11)

# La poussée lupique majeure t'elle le risque obstétrical ?

- Etude prospective 267 grossesses
- Si lupus actif (57 grossesses, 21%):
  - 77% naissances vivantes versus 88% ( $p=0,06$ )
  - 26% accouchement à terme versus 61% ( $p<0,001$ )
  - 3 fois plus de risques de FCS ou mort fœtale

**=> OK grossesse si lupus quiescent**



# Poussée lupique et/ou pré-éclampsie ?

	<b>PREECLAMPSIE</b>	<b>POUSSEE LUPIQUE</b>
<b>Hématurie</b>	<b>Rare</b>	<b>Fréquente</b>
<b>Protéinurie</b>		
<b>Début</b>	<b>Brutal</b>	<b>Progressif ou brutal</b>
<b>Importance</b>	<b>/</b>	<b>/</b>
<b>Transaminases</b>	<b>Parfois élevées</b>	<b>/</b>
<b>Thrombopénie</b>	<b>/</b>	<b>/</b>
<b>Uricémie</b>	<b>/</b>	<b>/</b>
<b>Hypertension artérielle</b>	<b>/</b>	<b>/</b>
<b>C3, C4, CH50</b>	<b>Plutôt N</b>	<b>Plutôt bas</b>
<b>Anti-ADN</b>	<b>Non modifiés</b>	<b>Majoration</b>

# Grossesse, lupus et SAPL

	MERE	ENFANT
LUPUS		
(S)APL	✘	✘
Anti-SSA / SSB		
TRAITEMENTS		

Diagram illustrating the relationship between Lupus, (S)APL, Anti-SSA / SSB, and Traitements (Treatments) in the context of pregnancy (MERE) and child (ENFANT). The table shows that (S)APL is present in both MERE and ENFANT, while LUPUS, Anti-SSA / SSB, and TRAITEMENTS are not explicitly shown in either. Arrows point from the right side of the table to two green boxes: FCS and 2<sup>e</sup>, 3<sup>e</sup>.

# Critères cliniques

## **THROMBOSE(S) (artérielle, veineuse, ou microvasculaire)**

- **Au moins 1 épisode clinique dans tout tissu ou organe (sauf TVS), confirmé par imagerie, Doppler, histologie (sans inflammation pariétale significative).**

## **MORBIDITE GRAVIDIQUE**

- **3 FCS consécutives inexplicées < 10 SA**
- **OU 1 mort fœtale dès 10 SA inexplicée par ailleurs,**
- **OU 1 naissance prématurée (< 34 SA ) d'un nouveau-né normal, liée à une (pré)éclampsie ou une insuffisance placentaire ++**

# Critères biologiques

Nécessitent **une confirmation** au delà de 6 puis 12 semaines

- Anticorps anticardiolipine IgG et/ou M (ACL), à titre MOYEN ou ELEVE, par un test ELISA standardisé (> 40 U ou > 99<sup>e</sup> percentile)
- Anti-Béta2GP1 en élisa (IgG ou IgM, > 99<sup>e</sup> percentile)
- ou anticoagulant lupique

**SAPL = 1 CRITERE CLINIQUE + 1 CRITERE BIOLOGIQUE**

---

# Les risques

## MERE

Poussée lupique (rein)

Pré-éclampsie, HRP

HELLP  $\pm$  infarctus hépatique

Thrombose

Hemolysis, Elevated Liver, low  
platelets

## ENFANT

Fausse couches

Mort foetale

Prématurité ++

Hypotrophie

Toxicité traitement


Lupus néonatal

Transmission...

---

# Grossesse, lupus et SAPL

	MERE	ENFANT
LUPUS		
(S)APL	✘	✘
Anti-SSA / SSB		
TRAITEMENTS		



---

# Prevention des FCS (APL ou ACC)

- **13 études (849 femmes).**
- **Mauvaise qualité (50%), grande hétérogénéité**
  - **heparine + aspirine (2 études; n = 140) > aspirine (RR 0.46, 95%IC: 0.29 à 0.71).**
  - **HBPM + aspirine idem aspirine (1 étude; n = 98) (RR 0.78, 95%IC: 0.39 to 1.57).**
  - **Héparine curatif ou prophylactique : pas de différence (1 étude; n = 50).**

---

# Prevention des FCS (APL ou ACC)

- **13 études (849 femmes).**
  - **Prednisone + aspirine (3 études; n = 286) pas de bénéfice mais effets II**
  - **IGIV pas de preuve d'efficacité**
  
- **Conclusions:**
  - **héparine + aspirine diminue FCS de 54%.**
  - **Nécessité d'études randomisées +++**



# Grossesse, lupus et SAPL

	MERE	ENFANT
LUPUS		
(S)APL	✘	✘
Anti-SSA / SSB		
TRAITEMENTS		

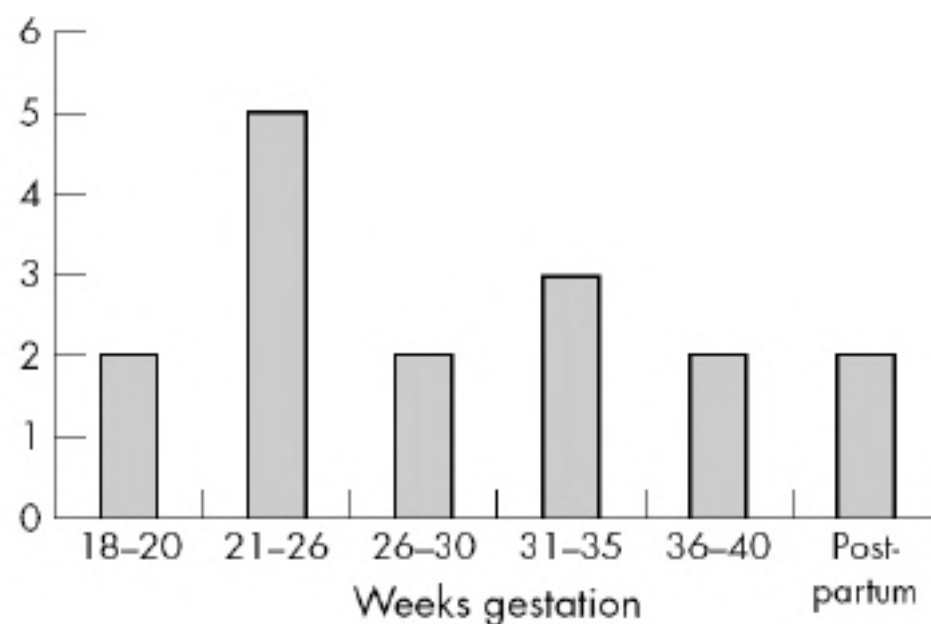
2<sup>e</sup>, 3<sup>e</sup>

## EXTENDED REPORT

# The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women

D Le Thi Thuong, N Tieulié, N Costedoat, M-R Andreu, B Wechsler, D Vauthier-Brouzes, O Aumaître, J-C Piette

*Ann Rheum Dis* 2005;64:273–278. doi: 10.1136/ard.2003.019000



**Figure 1** Date of HELLP onset in APS.

# Biologie APL

## ■ Etude prospective PROMISSE

144 patientes APL +

- 2/76 (3%) accidents obstétricaux dans le groupe sans ACC
- Versus 25/64 (39%) dans le groupe avec ACC ( $p < 0,0001$ )
- Aucun risque similaire si ACL ou antibéta2GP1 à titres élevés

**ACC meilleur prédicteur de complications obstétricales APL**

---

# Long-Term Outcome of 32 Patients With Chorea and Systemic Lupus Erythematosus or Antiphospholipid Antibodies

Peggy Reiner, MD,<sup>1\*</sup> Damien Galanaud, MD, PhD,<sup>3</sup>  
Gaëlle Leroux, MD,<sup>2</sup> Marie Vidailhet, MD,<sup>4</sup>  
Julien Haroche, MD, PhD,<sup>2</sup> Du Le Thi Huong, MD,<sup>2</sup>  
Camille Francès, MD,<sup>5</sup> Thomas Papo, MD,<sup>6</sup>  
Christian de Gennes, MD,<sup>2</sup> Lucile Musset, MD, PhD,<sup>7</sup>  
Bertrand Wechsler, MD,<sup>2</sup> Zahir Amoura, MD,<sup>2</sup>  
Jean-Charles Piette, MD,<sup>2</sup>  
and Nathalie Costedoat-Chalumeau, MD, PhD<sup>2</sup>

---

**Conclusions:** Chorea had a good outcome in itself. This long-term follow-up shows, for the first time, that these patients have substantial risk for further arterial thrombosis. ©2011 *Movement Disorder Society*

- Risque artériel ++
  - Risque obstétrical ++
-

---

# Mme H. 30 ans,

- **Thrombose artère sous clavière gauche à 20 ans**
    - => Dg de SAPL devant ACC, ACL > 100
    - AVK avec objectif 3 à 4
  - **Première grossesse en 2008 :**
    - Relais AVK par HBPM efficace + aspégic
    - Plaquénil car anti-ADN ++ et C3 bas
-

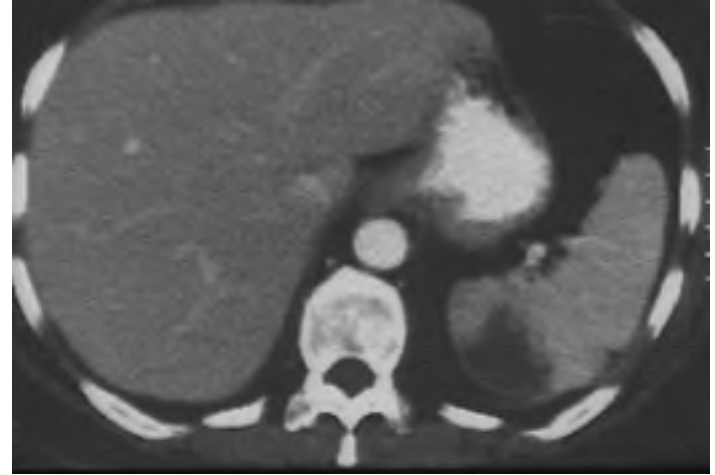
# Mme H. 30 ans,

- 24 SA : douleur HCG...
- 25 SA :
  - TA : 16/10, 18 g/l de protéinurie
  - 90 000 plaquettes
  - ASAT : 500
  - Haptoglobine effondrée

**Prééclampsie + HELLP sévère => IMG**

---

**Mme H. 30 ans,**



- **TDM : infarctus splénique**
  - **Maintien HBPM efficace**
  - **Amélioration biologique sur 48 heures**
-



---

**Mme H. 30 ans,**

- **J3 post-abortum : dyspnée**
  - **Angio-TDM : pas d'EP**
  - **10h : FE 45 %**
  - **Coronarographie : pas de thrombus**
-





**Syndrome catastrophique des APL**

---

# Mme H. 30 ans,

- 20 heures : FE : 25 %
- 22 heures : FE : 15 %
- Plaquettes : 40 000
- Pose d'une voie artérielle bras gauche :  
pression imprenable => ECMO ?

**Attention thromboses artérielles**

---

---

# Mme H. 30 ans,

- **Début traitement IGIV + Bolus de solumédrol et maintien HBPM efficace (puis calci) et reprise aspegic**
- **Parallèlement, le tableau se complète :**
  - HTA +++
  - insuffisance rénale (1 séance de dialyse)

**Syndrome catastrophique des APL**

---

---

# Mme H. 30 ans,

- **Evolution favorable en quelques jours : à J6**
    - ❑ **Plaquettes : 312 000**
    - ❑ **Créatinine 65  $\mu\text{mol/l}$**
    - ❑ **FE : 50 %**
-

---

**Table 4** Preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome<sup>4</sup>

---

- (1) Evidence of involvement of three or more organs, systems, and/or tissues\*
- (2) Development of manifestations simultaneously or in less than one week
- (3) Confirmation by histopathology of small vessel occlusion in at least one organ or tissue†
- (4) Laboratory confirmation of the presence of antiphospholipid antibodies (lupus anticoagulant and/or anticardiolipin antibodies)‡

**Definite catastrophic APS:** all four criteria

**Probable catastrophic APS—**any of the following:

- (a) All four criteria, except for only two organs, systems, and/or tissues involved
- (b) All four criteria, except for the absence of laboratory confirmation (within at least 6 weeks) owing to the early death of a patient never tested for aPL before the catastrophic APS
- (c) Criteria (1), (2), and (4)
- (d) Criteria (1), (3), and (4) and the development of a third event between one week and one month after presentation, despite anticoagulation

---

## EXTENDED REPORT

# Catastrophic antiphospholipid syndrome during pregnancy and puerperium: maternal and fetal characteristics of 15 cases

José A Gómez-Puerta, Ricard Cervera, Gerard Espinosa, Ronald A Asherson, Mario García-Carrasco, Izaias P da Costa, Danieli C O Andrade, Eduardo F Borba, Alexander Makatsaria, Silvia Bucciarelli, Manuel Ramos-Casals, Josep Font, for the Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group/European Forum on Antiphospholipid Antibodies\*



This paper is freely available online under the BMJ Journals unlocked scheme, see <http://ard.bmj.com/info/unlocked.dtl>

---

*Ann Rheum Dis* 2007;**66**:740–746. doi: 10.1136/ard.2006.061671

---




# Résultats

**15 cas :**

- **Age moyen 27 ans (17 – 38)**
- **50 % pdt grossesse, 50 % post partum/abortum**
- **Pas de différence avec autres CAPS du registre, sauf plus de FCS**
- **HELLP associé dans 53 % des cas**
- **infarctus placentaire dans 27% des cas**
- **Mortalité maternelle : 46 %**
- **Mortalité foétale : 54 %**

# Grossesse, lupus et SAPL

	MERE	ENFANT
LUPUS		
(S)APL		
Anti-SSA / SSB		
TRAITEMENTS		

# « Lupus néonatal »



- **Lié aux anticorps anti-SSA et anti-SSB**
- **Manifestations classiques :**
  - **Atteinte cutanée : transitoire**
  - **Atteinte hépatique**
  - **Atteinte hématologique**
  - **BAVc (1-2 %) : définitif**





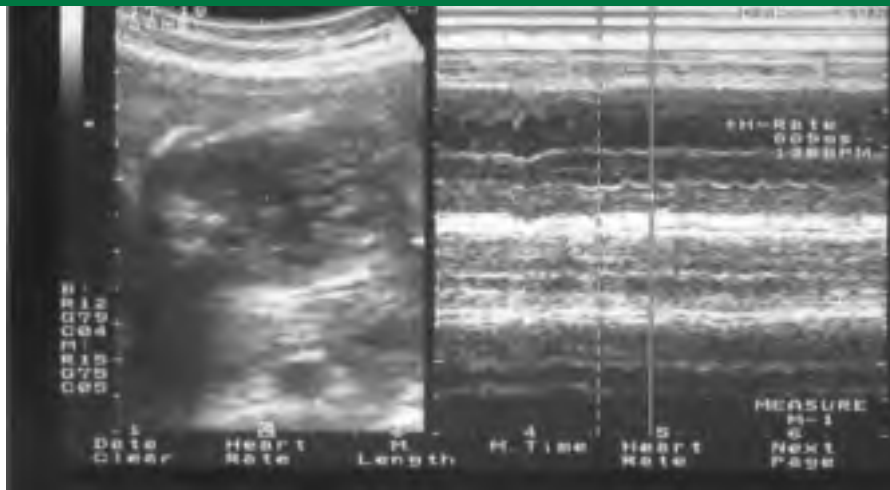
**Ines de Montgolfier**

# « Lupus néonatal »

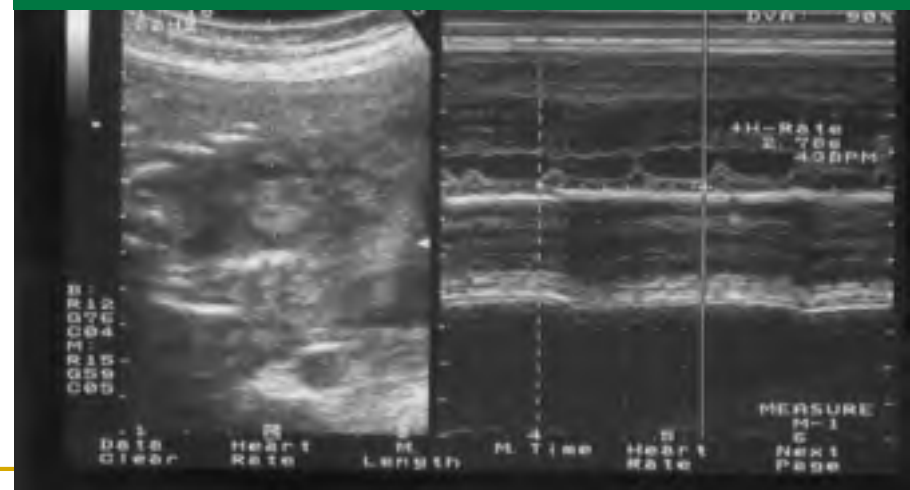
## ■ BAVc :

- ❑ 1 à 2 %, sur cœur sain, définitif.
- ❑ Entre 16 et 24 SA

Rythme auriculaire: 135/min

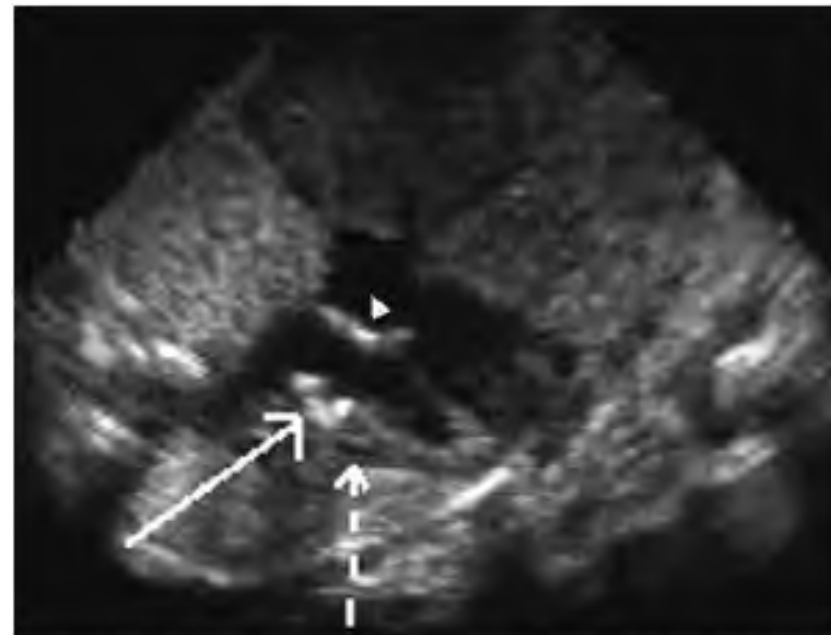


Rythme ventriculaire: 43/min



## A New Presentation of Neonatal Lupus: 5 Cases of Isolated Mild Endocardial Fibroelastosis Associated with Maternal Anti-SSA/Ro and Anti-SSB/La Antibodies

GAËLLE GUETTROT-IMBERT, LAURENCE COHEN, LAURENT FERMONT, ELISABETH VILLAIN, CAMILLE FRANCÈS, OLIVIER THIEBAUGEORGÈS, BERNARD FOLIGUET, GAËLLE LEROUX, PATRICE CACOUB, ZAHIR AMOURA, JEAN-CHARLES PIETTE, and NATHALIE COSTEDOAT-CHALUMEAU



J Rheumatol 2011;38:378-86;

Figure 5, Case 4 at 28 weeks. Increased echogenicity was predominantly seen in the left atrial area, especially on the mitral (solid arrow) and tricuspid annuli (arrowhead). Mild pericardial effusion was seen (hatched arrow).



---

# Observatoire du lupus néonatal

- **Institué sous l'égide de la SNFMI et avec le soutien du CRI**
- **Les BAVc et les lupus néonataux cutanés liés aux anticorps maternels anti-SSA ou anti-SSB.**

**plus de 120 cas  
qui seront soumis pour publication**

---

---

# Observatoire du lupus néonatal



- Des données rétrospectives permettent de penser que le Plaquénil aurait un effet protecteur sur le risque (d'environ 15%) de récurrence du BAVc.
- Une étude prospective a commencé.

**Si vous avez des patientes qui ont eu un enfant avec BAVc ou lupus néonatal cutané et qui souhaitent à nouveau être enceinte, merci de me contacter.**

---



# Grossesse, lupus et SAPL

	MERE	ENFANT
LUPUS		
(S)APL		
Anti-SSA / SSB		
TRAITEMENTS		

# Des histoires de « petits lupus » ou autres...

**Madame R, 34 ans, suivie pour sa 1<sup>ière</sup> grossesse en 2002.**

■ **ATCD: lupus cutané-articulaire (Plaquénil et AINS)**

■ **1e grossesse :**

- arrêt PLAQUENIL
- arthralgies 3e trimestre
- accouchement à 38 SA : bébé OK.
- Allaitement => pas de traitement

**Plaquénil non contre-indiqué**

**Attention à ne pas courir derrière**

## Safety of Hydroxychloroquine in Pregnant Patients With Connective Tissue Diseases

A Study of One Hundred Thirty-Three Cases Compared With a Control Group

Nathalie Costedoat-Chalumeau,<sup>1</sup> Zahir Amoura,<sup>1</sup> Pierre Duhaut,<sup>1</sup> Du Le Thi Huong,<sup>1</sup>  
Djamel Sebbough,<sup>1</sup> Bertrand Wechsler,<sup>1</sup> Danièle Vauthier,<sup>1</sup> Isabelle Denjoy,<sup>2</sup>  
Jean-Marc Lupoglazoff,<sup>2</sup> and Jean-Charles Piette<sup>1</sup>

---

# Médicaments

**OK**

**CORTICOIDES**

**PLAQUENIL**

**ASPIRINE**

**HEPARINE**

**IMUREL**

**Cyclosporine**

**Dapsone**

**Ig IV**

**colchicine**

**≠ VIDAL**

**NON**

**ENDOXAN\***

**METHOTREXATE**

**CELLCEPT\***

**Anticoagulants oraux**

**(Sintrom\*, Previscan\*...)**

**Thalidomide, Réinoïdes**

**IEC, Biphosphonates**

---

Review

**Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction**

Monika Østensen<sup>1</sup>, Munther Khamashta<sup>2</sup>, Michael Lockshin<sup>3</sup>, Ann Parke<sup>4</sup>, Antonio Brucato<sup>5</sup>, Howard Carp<sup>6</sup>, Andrea Doria<sup>7</sup>, Raj Rai<sup>8</sup>, Pierluigi Meroni<sup>9</sup>, Irene Cetin<sup>10</sup>, Ronald Derksen<sup>11</sup>, Ware Branch<sup>12</sup>, Mario Motta<sup>13</sup>, Caroline Gordon<sup>14</sup>, Guillermo Ruiz-Irastorza<sup>15</sup>, Arsenio Spinillo<sup>16</sup>, Deborah Friedman<sup>17</sup>, Rolando Cimaz<sup>18</sup>, Andrew Czeizel<sup>19</sup>, Jean Charles Piette<sup>20</sup>, Ricard Cervera<sup>21</sup>, Roger A Levy<sup>22</sup>, Maurizio Clementi<sup>23</sup>, Sara De Carolis<sup>23</sup>, Michelle Petri<sup>24</sup>, Yehuda Shoenfeld<sup>25</sup>, David Faden<sup>26\*</sup>, Guido Valesini<sup>27</sup> and Angela Tincani<sup>28</sup>

<http://www.lecrat.org>

---

---

**En pratique**

---

---

# Consultation pré-conceptionnelle

---

---

# Consultation préconceptionnelle

- **Reconnaître les rares contre-indications**
  - **Estimer au mieux le risque individuel**
    - **Lupus/ aPL associé/ anti-SSA/B**
    - **de principe : TSH, toxoplasmose et vaccin grippe, coqueluche,**
    - **+/-rougeole, rubéole**
  - **Adapter le traitement (arrêt bisphosphonates, IEC...)**
  - **Spéciafoldine**
  - **Informer la patiente (transmission du « lupus » ?)**
  - **Organiser une surveillance multidisciplinaire.**
-



---

# Consultation préconceptionnelle : CI

- **Poussée lupique récente ou actuelle**
  - **Corticodépendance > à 0,5 mg/kg/j**
  - **Hypertension artérielle pulmonaire**
  - **Clairance de la créatinine < 40 ml/min**
  - **Valvulopathie mal tolérée, HTA sévère**
  - **Antécédents thrombotiques majeurs, éclampsie sévère, Thrombopénie induite par héparine ?**
-

---

# Traitements

---

---

# Traitement personnalisé

- **Age de la patiente**
  - **Existence d'un LS : sévérité passée, évolutivité actuelle**
  - **Antécédents de thrombose veineuse ou artérielle**
  - **Passé obstétrical**
    - nombre de pertes fœtales, enfants vivants
    - traitements éventuels lors des grossesses antérieures
  - **Anxiété: malade / médecin**
-

# Traitement

## **Plaquénil :**

- **OUI si lupus**
- **À taux efficace...**

## **Corticoïdes :**

- **souvent OUI si lupus**
- **si possible, pas plus de 10 mg/j**
- **voire, si échec aspirine + HBPM dans SAPL primaire**

---

## Brief report

# First-trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss

\*Kate Bramham,<sup>1</sup> \*Mari Thomas,<sup>2</sup> Catherine Nelson-Piercy,<sup>3</sup> Munther Khamashta,<sup>4</sup> and Beverley J. Hunt<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Maternal and Fetal Research Unit, King's College London, London, United Kingdom; <sup>2</sup>Department of Haematology, Guy's and St Thomas' National Health Service (NHS) Foundation Trust, London, United Kingdom; <sup>3</sup>Obstetric Medicine, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, United Kingdom; <sup>4</sup>Lupus Research Unit, King's College London, London, United Kingdom; and <sup>5</sup>Thrombosis and Haemostasis and Lupus Unit, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, United Kingdom

***Blood.* 2011;117(25):6948-6951**

---

# Traitement

## **Aspirine 100 mg/j :**

- **Toujours si bio APL +**
- **et même si négative (?)**
- **avec relais HBPM péri-partum si bio APL +**

## **HBPM (+ Ca/Vit D) :**

- **ATCD thrombose (à dose efficace)**
- **ATCD mort fœtale, 2 FCS**
- **ou ...**

---

# Traitement

## **IVIG**

- **si échec traitements précédents**
  - **Prévention BAV : bôf...**
-

---

# Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine

Peter M Izmirly,<sup>1</sup> Mimi Y Kim,<sup>2</sup> Carolina Llanos,<sup>1</sup> Phuong U Le,<sup>3</sup> Marta M Guerra,<sup>3</sup>  
Anca D Askanase,<sup>1</sup> Jane E Salmon,<sup>3</sup> Jill P Buyon<sup>1</sup>



---

# Surveillance

---

---

# Surveillance clinique

**Signes d'évolutivité du lupus et signes annonciateurs de HELLP, pré-eclampsie...**

- Poids, TA, BU +++
  - Articulations,
  - Cutanée,
  - Ulcérations buccales,
  - Alopécie,
  - Œdèmes MI
  - Douleurs thoraciques, barre épigastrique
-

---

# Surveillance biologique

- **Numération, Plaquettes**
  - **Créatininémie,**
  - **Transaminases**
  - **Protéinurie**
  - **C3 ++, CH-50, C4**
  - **Anti-ADN, +/- anti-nucléosomes**
  - **Glycémie**
  - **+/- : Uricémie, D-dimères, Anticoagulant circulant, anti-cardiolipine, anti-SSA et SSB,**
  - **Sérologie toxoplasmique**
-

# Surveillance échographique

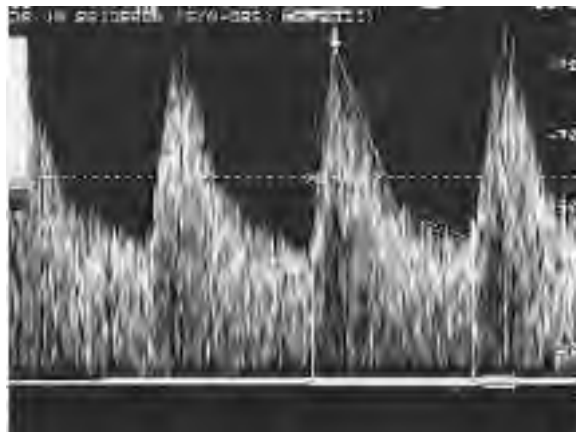
- Echographie fœtale
- Doppler des artères utérines et ombilicale ++
- Echocardiographie fœtale (16 à 24 semaine) si anti-SSA

**+++ prise en charge multidisciplinaire**

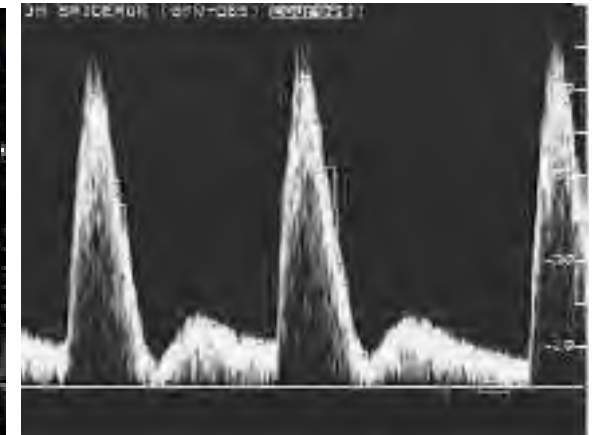
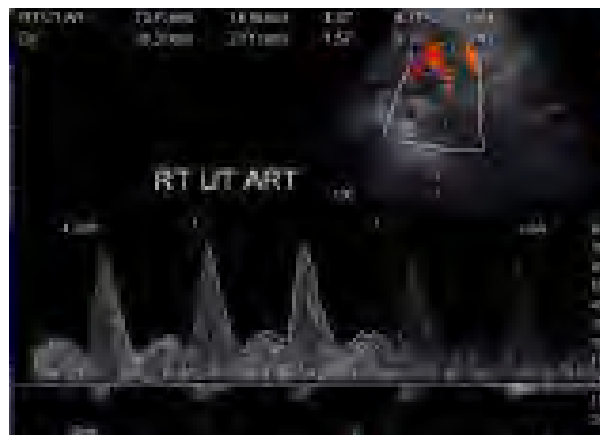
**The second trimester Doppler ultrasound examination is the best predictor of late pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus and/or the antiphospholipid syndrome**

D. Le Thi Huong, B. Wechsler, D. Vauthier-Brouzes<sup>1</sup>, P. Duhaut, N. Costedoat, M. R. Andreu, G. Lefebvre<sup>1</sup> and J.-C. Piette

**Normal**



**Notch : incisure protodiastolique**



---

# Surveillance

- **Maintien en post-partum**

**Moyennant quoi...**

---



---

## La suite

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

---



---

# Merci...

---

[nathalie.costedoat@gmail.com](mailto:nathalie.costedoat@gmail.com)