

# Sclérodermie systémique et grossesse

Luc Mouthon, Alice Bérezné

Service de Médecine Interne, hôpital Cochin,

Centre de Référence Vascularites nécrosantes et sclérodermie systémique

Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Paris

Université Paris Descartes, Inserm U1016, Institut Cochin, Paris



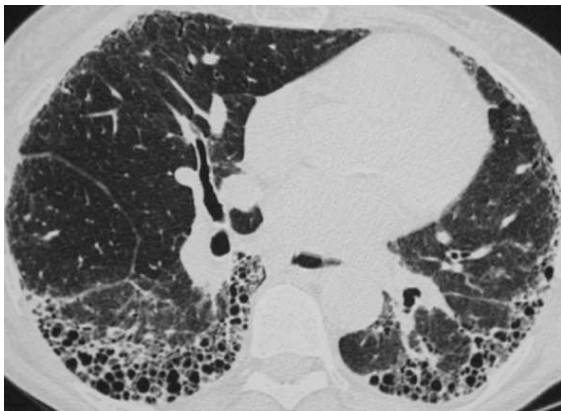
# Conflicts of interest

- **Consultant:** Actelion, CSL Behring, Cytheris, GSK, LFB Biotechnologies, Lilly, Pfizer
  - Financial support to ARMIIC
- **Investigator:** Actelion, CSL Behring, Pfizer
- **Financial support (grants):** Actelion, CSL Behring, GSK, LFB Biotechnologies, Pfizer

# Sclérodermie systémique

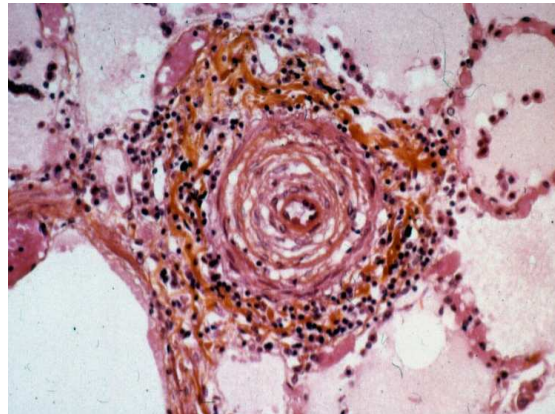
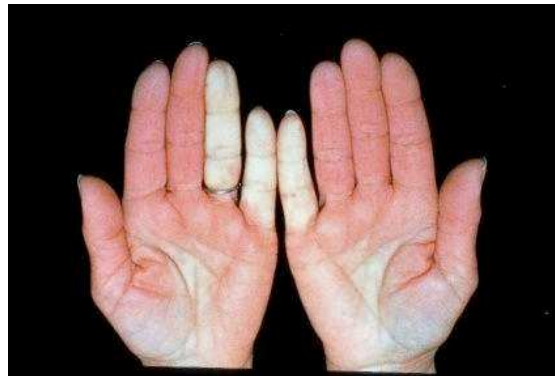
## Fibrose

Peau  
Poumon  
Appareil digestif  
Cœur



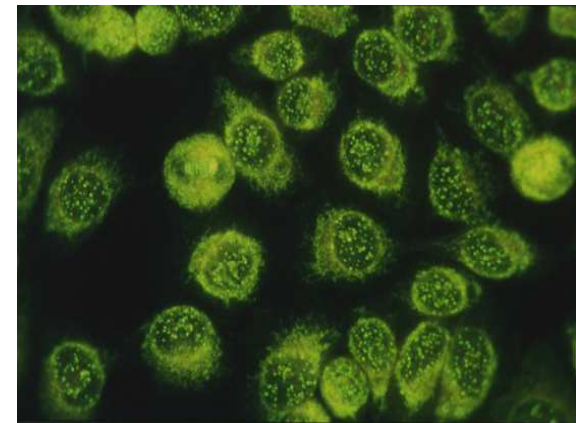
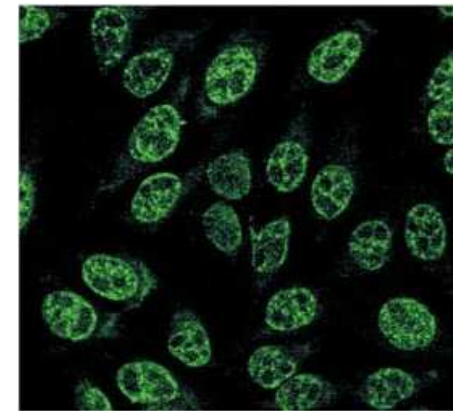
## Atteintes vasculaires

Phénomène de Raynaud  
Crise Rénale  
Hypertension artérielle  
pulmonaire (HTAP)



## Autoimmunité

Autoanticorps spécifiques  
Anti-Scl70  
Anti-centromère  
Anti-ARNPoliIII  
Autoanticorps non spécifiques



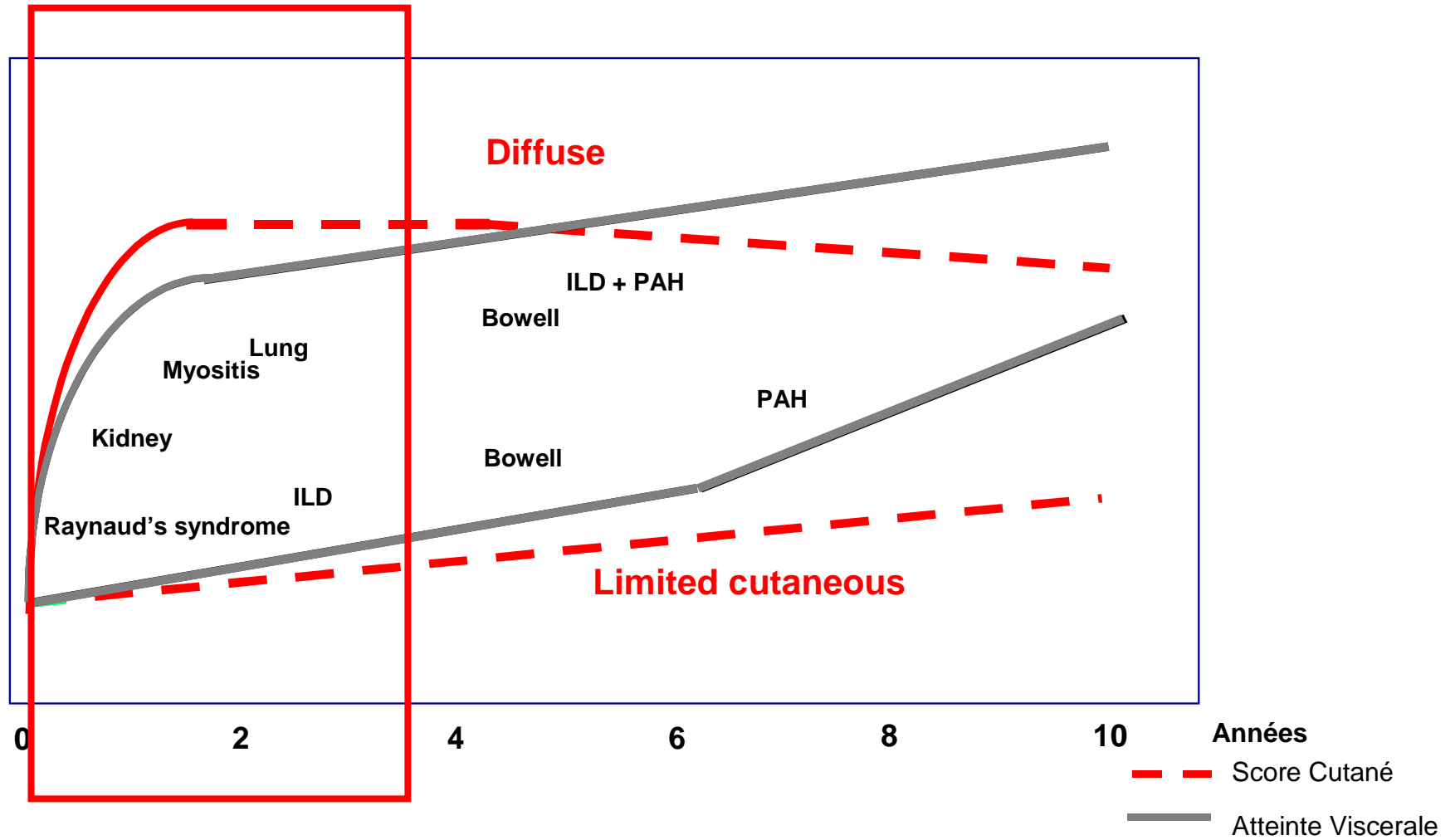
## Cas clinique: Mme A née en 1987

- ScS diffuse diagnostiquée en 2006
- Tabac > 1 paquet/jour, haschich, RGO, arthralgies, PID modérée, ulcères digitaux, Rodnan 12/51
- Traitement calcium bloqueur, IPP
- 2008: grossesse non programmée
- 5ème mois: absence de croissance fœtale (premier percentile), Rodnan 24/51, tabac+++
- Décision interruption médicale de grossesse
- .....
- 2012: nouvelle grossesse « peu programmée »
- Accouchement 29 semaine, suites simples....

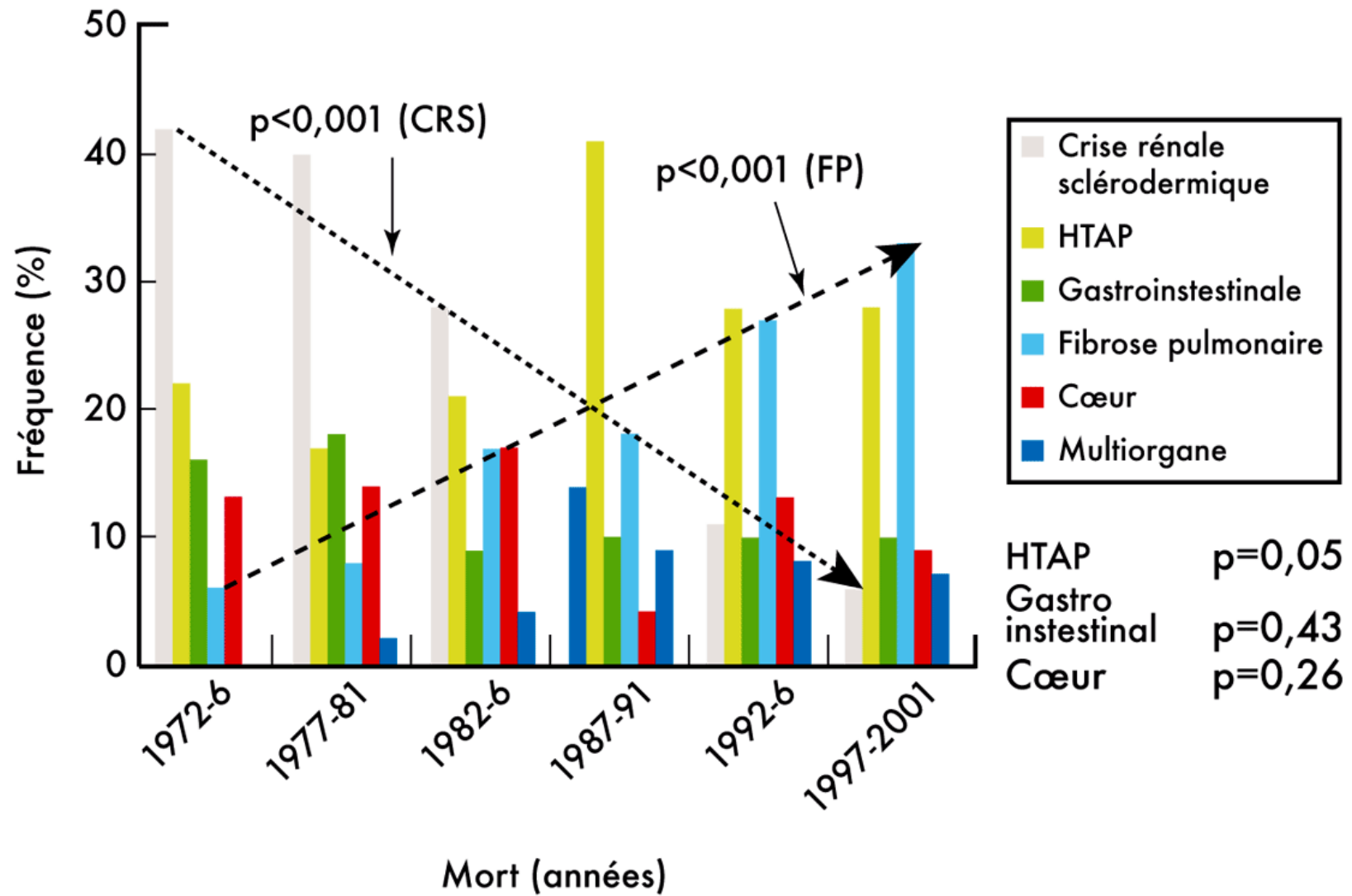
# Sclérodermie systémique et grossesse

- Pic de fréquence entre 45 et 64 ans
- Les femmes sont touchées plus jeunes que les hommes
- 50% des femmes sont en âge de procréer au moment des premiers symptômes

# SCLÉRODERMIE SYSTEMÉMIQUE : ÉVOLUTION



## Changes in causes of Systemic Sclerosis related deaths between 1972 and 2001



# Sclérodermie systémique et grossesse

- Risque d'aggravation de la ScS avec diminution de la survie

Steen VD, Arthritis Rheum 1989

Maymon R, Obstet Gynecol Surv, 1989

- Depuis.....

– Steen 1999 :

- 60% de patients stables, 20% améliorées et 20% aggravées
- Survie à 10 ans identiques aux patientes nullipares

Steen VD, Obstet Gynecol, 1999



# Influence de la grossesse sur le cours évolutif de la ScS

**reflux gastro-oesophagien**  
**Arthralgies**  
**œdèmes des membres inferieurs**  
**Dyspnée**

**Phénomène de Raynaud**

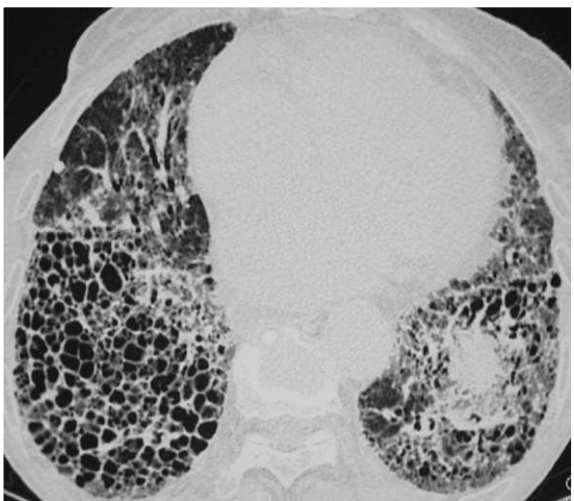
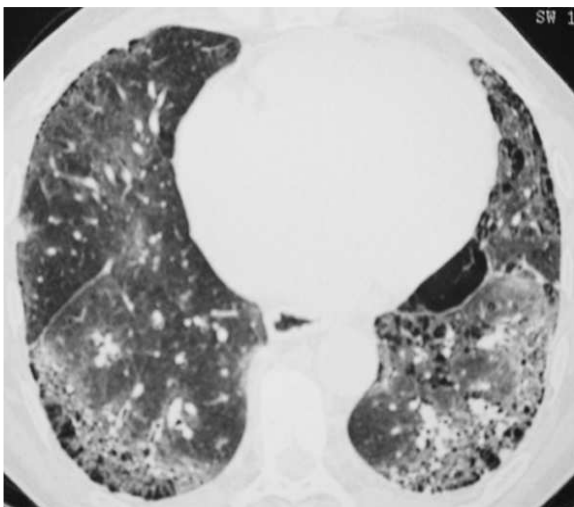
**Pas d'aggravation du score cutané (Rodnan)**

**Steen VD, Obstet Gynecol, 1999**

## Disease course in patients with SSc during pregnancy and up to 12 months postpartum

Organ/apparatus, variable	No. of evaluated pregnancies	Outcome of disease course		
		Stable	Worsened	Improved
<b>Skin</b>				
MRSS	109	82 (75)	17 (15)	10 (10)
Raynaud's phenomenon	109	73 (67)	1 (1)	35 (32)
<b>Vessels</b>				
Digital ulcers	109	83 (76)	4 (4)	22 (20)
Capillaroscopic pattern	48	44 (92)	4 (8)	0 (0)
<b>Musculoskeletal</b>				
Arthritis	109	99 (91)	4 (4)	6 (5)
Joint contractures	109	107 (98)	0 (0)	2 (2)
<b>Lung</b>				
Dyspnea	109	94 (86)	10 (10)	5 (4)
Spirometry findings (FVC, DLco)	43	34 (79)	5 (12)	4 (9)
Chest tomography and/or radiography findings	25	25 (100)	0 (0)	0 (0)
<b>Gastrointestinal tract</b>				
Esophageal reflux, dysphagia	109	84 (77)	21 (19)	4 (4)
Vomiting, dyspepsia	109	93 (85)	12 (11)	4 (4)
Diarrhea, stipsis	109	102 (88)	4 (9)	3 (3)
<b>Heart</b>				
Palpitations	109	100 (92)	8 (7)	1 (1)
Electrocardiogram alterations	44	41 (93)	3 (7)	0 (0)
Echocardiogram (LVEF, systolic PAP)	52	50 (96)	2 (4)	0 (0)
Kidney, serum creatinine level	109	108 (99)	1 (1)	0 (0)

# Pneumopathie infiltrante diffuse



-plus fréquente dans la ScS cutanée diffuse et en cas d' Ac anti-Scl70 positifs

-entre 16 et 100% des ScS selon les études

-Longtemps asymptomatique, puis dyspnée, crépitants

-Parfois responsable d'une insuffisance respiratoire pouvant aller jusqu'au décès

-EFR et scanner tous les ans

# Influence de la grossesse sur le cours évolutif de la ScS

## FIBROSE PULMONAIRE

Facteur pronostic important  
au cours de la ScS

Evolution rarement explosive ....

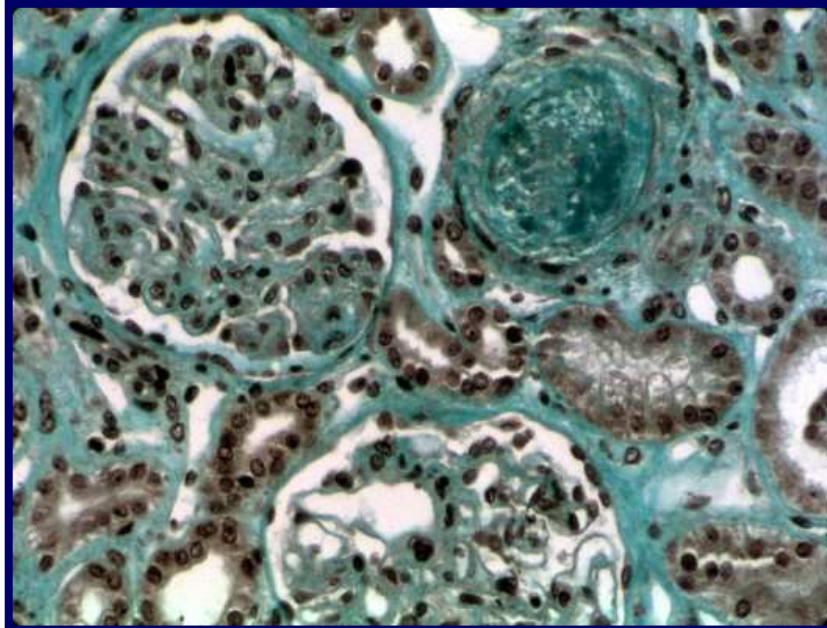
## **Bien évaluer la sévérité avant la grossesse**

Contre indication à la grossesse en cas de syndrome  
restrictif sévère

VEMS < 30%

# Crise rénale sclérodermique

- 5% des patients
- HTA maligne
- Insuffisance rénale aiguë oligurique
- Anémie hémolytique mécanique avec schizocytes
- Biopsie rénale non indispensable au diagnostic



- Pronostic
  - Est passé de 10% de survie à 3 mois à une mortalité <19% entre les années 70 et 90
- Facteurs prédictifs
  - **Corticothérapie >15mg/j**
  - Forme diffuse
  - Progression rapide de l'atteinte cutanée
  - Durée d'évolution <4 ans
  - Insuffisance cardiaque ou péricardite
  - Ac anti-ARN-polymérase III

Teixeira L et al. Ann N Y Acad Sci 2007;  
Teixeira L et al. Ann Rheum Dis 2007  
Steen VD et al, Arthr Rheum 2000  
Penn et al. BMJ 2007

# Crise rénale sclérodermique

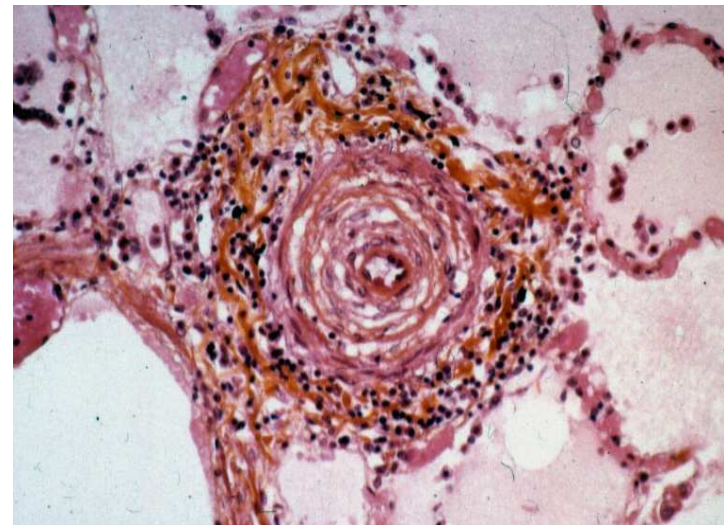
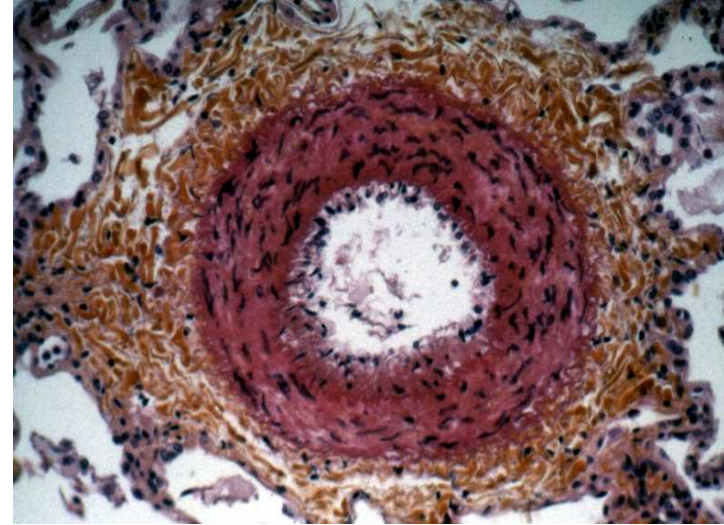
- complication la plus redoutée au cours d'une grossesse sclérodermique
- diagnostic différentiel avec la pré-éclampsie
  - HTA sévère
  - stigmates d'hémolyse mécanique et de thrombopénie
  - insuffisance rénale aiguë
- l'absence de perturbation du BHC et augmentation de la créatinine qui oriente vers la CRS

# CRS et grossesse

- Les IEC classiquement contre-indiqués au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse
  - risques d'anomalies foétales
    - atrésie rénale, oligohydramnios, mort in-utero  
(Metha N Lancet 1989 ; 2 :96-97)
- Les IEC doivent être débutés en urgences quelque soit le terme de la grossesse
- ATCD de crise rénale antérieure ne contre-indique pas une grossesse
- Quid des IEC en prévention ?



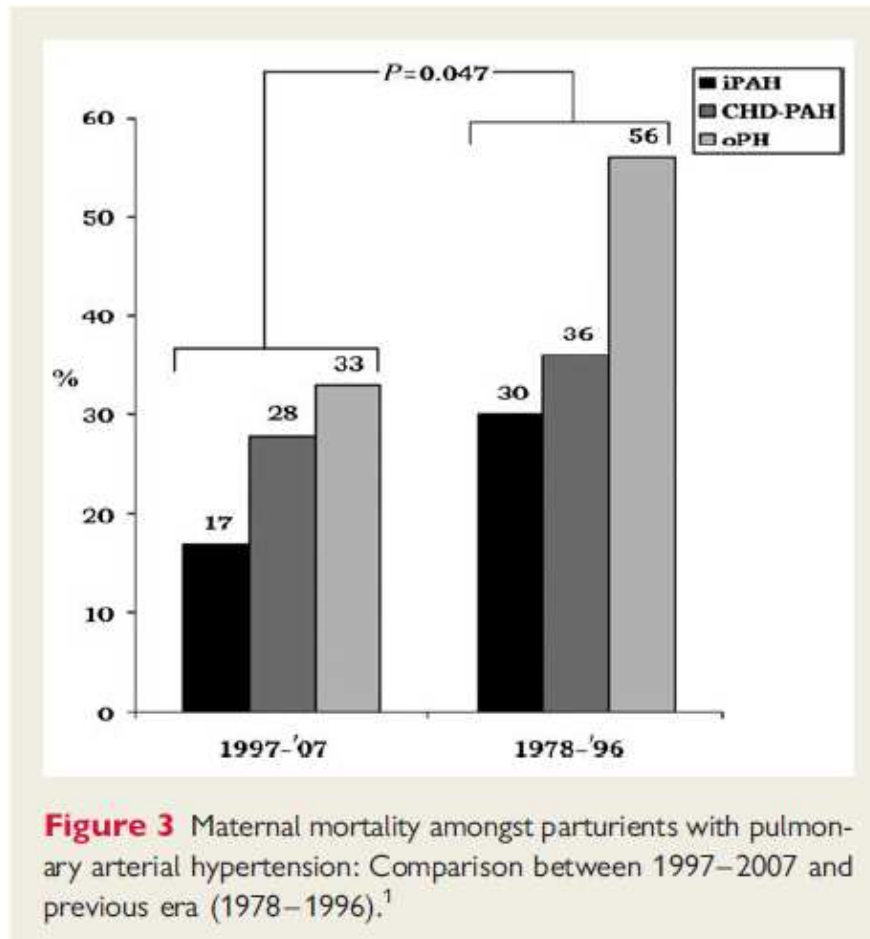
# Pulmonary hypertension



**La sclérodémie systémique se complique d'HTAP dans 8 à 12% des cas**



## PAH and Pregnancy Prognosis (between 1997-2007)

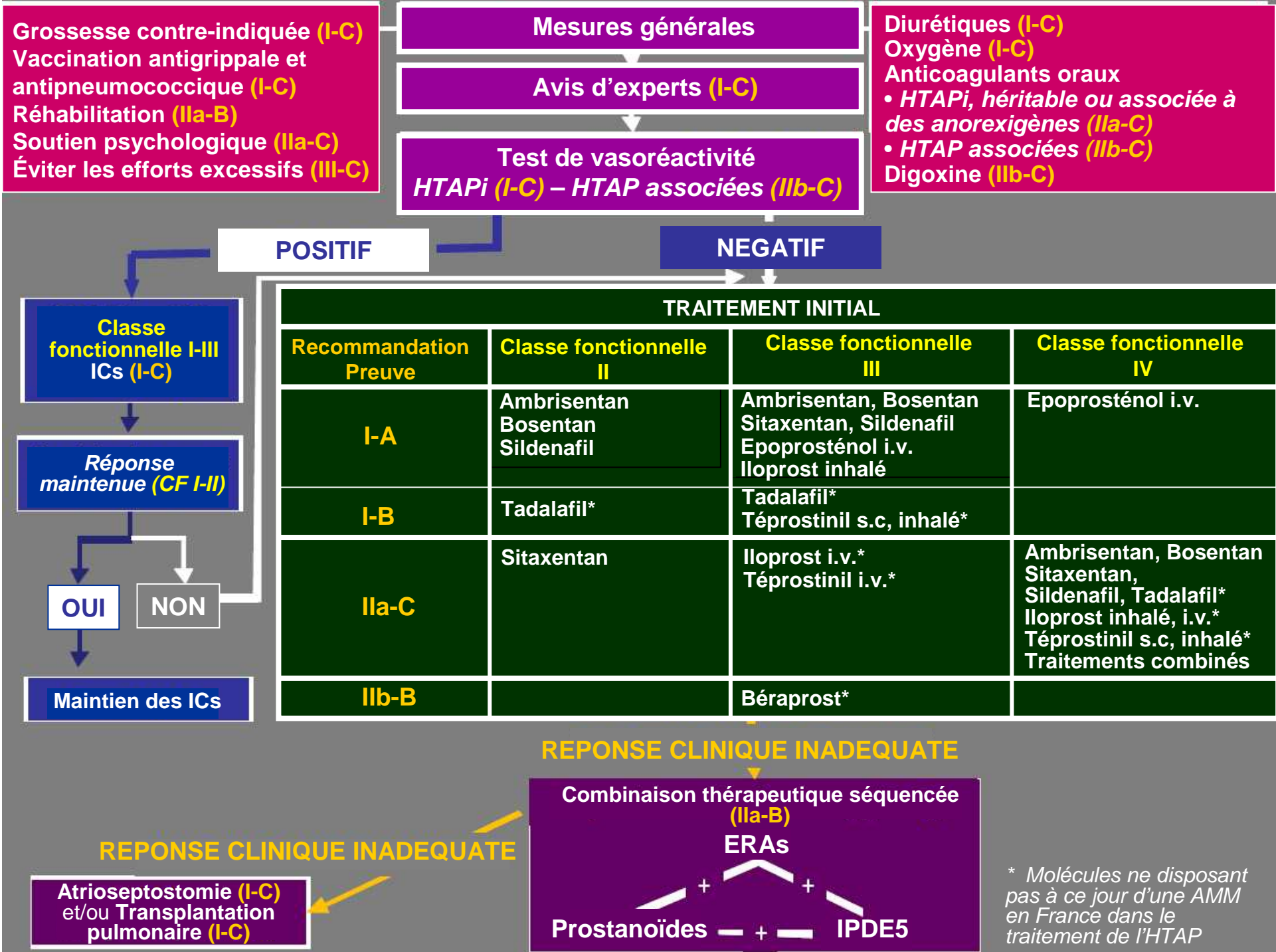


### Surmortalité:

mortalité maternelle de  
30%

Weiss J Am Coll Cardiol 1998

mortalité foétale de 10 à  
15%



# HTAP et grossesse : Prise en charge

- En fonction du terme et de la sévérité de l'HTAP, une interruption thérapeutique de grossesse doit être proposée
- Si poursuite de la grossesse, une prise en charge multidisciplinaire et une surveillance étroite dans un centre de référence
- Echographies obstétricales répétées pour détecter un retard de croissance intra-utérin (33 % des cas)
- "Travail " spontané prématuré fréquent (50%)
- Accouchement habituellement programmé entre les 32-34ème SA

*Monnery et al. Br J Anaesth 2001  
Budev et al. Crit Care Med 2005  
Weiss et al. JACC 1998  
Bédard E et al. Eur Heart J 2009*

# Grossesse et HTAP

- En dépit des récentes avancées thérapeutiques, la mortalité maternelle au cours d'une grossesse avec HTAP reste élevée
- Par conséquent, la grossesse doit être fortement déconseillée et une interruption thérapeutique de grossesse proposée particulièrement si une aggravation clinique apparaît précocement
- Dans le cas contraire ou en cas de découverte de l'HTAP au cours de la grossesse, un traitement par prostacycline (et/ou PDE5i) doit être proposé rapidement
- Les inhibiteurs des récepteurs à l'endothéline-1 doivent être interrompus

# Pronostic materno-foetal

Source	n	Miscarriage	Premature birth	Small full term baby	Neonatal death	Maternal death
Silman et al	155	28,7	ND	ND	ND	ND
Steen et al	48	15	11	ND	4	2
Steen et al	214	12	9	16	3,5	1
Steen et al	91	14,3	25	0	1	0
Sampio-Barros et al	150	13,5	ND	ND	0,7	0
Chung et al	20	10	39	50	0	0
Charkravaty et al	149	ND	1,16	5,3	ND	ND
Van Wyk et al	103	32,7	ND	13,7	ND	ND
Taraborelli	109	4	25	5	2	0

# Pregnancy outcome in patients with SSc

	All SSc patients	Patients fulfilling ACR criteria for SSc		General obstetric population	P, SSc vs. general obstetric population	OR (95% CI)
		lsSSc	dcSSc			
<b>Pregnancies†</b>						
Total no.	109	54	48	NA		
Maternal age at conception, mean ± SD years	31.8 ± 5.3	31.8 ± 5.8	32 ± 4.0	30.9 ± 4.3	NS‡	
Live births	98 (90)	48 (89)	44 (92)	NA		
Miscarriages (<10 weeks)	4 (4)	1 (2)	2 (4)	(8.1–9.5)§		
Fetal deaths (≥10 weeks)	2 (2)	1 (2)	1 (2)	(5)§		
Voluntary and therapeutic abortions	5 (4)	4 (7)	1 (2)	NA		
<b>Deliveries</b>						
Total no.	98	48	44	3,939		
Deliveries with twins	3 (3)	2 (4)	1 (2)	128 (3)	NS	
IUGR (<5th percentile)	6 (6)	1 (2)	5 (11)	58 (1)	0.001	4.36 (1.65–10.85)
Preterm premature rupture of membranes	6 (6)	3 (6)	2 (4)	126 (3)	NS	
Preterm deliveries <37 weeks	25 (25)	10 (20)	14 (32)	470 (12)	<0.001	2.53 (1.55–4.10)
Preterm deliveries 34–36.6 weeks	15 (15)	6 (12)	9 (20)	274 (7)	0.003	2.42 (1.32–4.36)
Preterm deliveries <34 weeks	10 (10)	4 (8)	5 (11)	196 (5)	0.03	2.17 (1.04–4.38)
Cesarean sections	51 (52)	22 (46)	25 (57)	1,222 (31)	<0.001	2.41 (1.58–3.67)
Gestational hypertension	2 (2)	1 (2)	1 (2)	123 (3)	NS	
Preeclampsia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	43 (1)	NS	
Eclampsia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NS	
<b>Newborns</b>						
Total no.	101	49	45	4,073		
Very-low birth weight (<1,500 grams)	5 (5)	1 (2)	4 (8)	43 (1)	0.002	4.88 (1.66–13.24)
Small for gestational age	14 (14)	5 (10)	9 (20)	394 (10)	NS	

# Insuffisance placentaire vasculaire et ScS?

- **Etude de 13 placentas chez 8 femmes ScS**
  - lésions vasculaires placentaires très semblables de celles observées dans la pré- éclampsie
  - 5 cas de vasculopathie déciduale
    - 4 morts fœtales
    - 1 RCIU
- **Ont été également observés**
  - Infarctus placentaires d'âge différent
  - Raréfaction villositaire
  - Lésion de chorangiome

Doss, Hum Pathol 1998

# Prise en charge de la grossesse au cours de la sclérodermie systémique (I)

- Grossesse à risque mais possible: ne doit plus être systématiquement contre-indiquée.
- Contre-indication à mener une grossesse:
  - HTAP
  - Fibrose pulmonaire évoluée
  - Insuffisance rénale marquée
  - doivent bénéficier d'une contraception efficace
- Forme évoluant depuis moins de quatre ans:
  - différer la grossesse du fait du risque important de développer une atteinte viscérale sévère.



# Prise en charge de la grossesse au cours de la sclérodermie systémique (II)

- Une prise en charge multidisciplinaire est indispensable associant
  - un spécialiste de la sclérodermie systémique
  - un obstétricien
  - un anesthésiste
- Permet d'assurer, dès le début de la grossesse
  - un suivi de la patiente et de sa maladie de fond
  - un suivi du développement fœtal
  - prise en considération des difficultés qui pourraient être rencontrées sur le plan anesthésique.

# Prise en charge de la grossesse au cours de la sclérodermie systémique (III)

- Surveillance
  - pluri-hebdomadaire de la pression artérielle (auto-mesure)
  - mensuelle de la créatinine
- Recherche de signes biologiques de CRS ou de pré-éclampsie si élévation de la pression artérielle.
- En cas de menace d'accouchement prématuré
  - inhibiteurs calciques préférés aux tocolytiques habituels (risque d'ischémie myocardique et d'œdème pulmonaire).
- En post-partum
  - CRS
  - Décompensation d'une atteinte viscérale
  - Les traitements interrompus avant la grossesse doivent être repris dès que possible après l'accouchement.

# Prise en charge de la grossesse au cours de la sclérodermie systémique (IV)

- L'anesthésiste doit être impliqué précocement
  - Nouvelle évaluation cardiaque et respiratoire au début de la grossesse si non réalisée dans les six mois précédents.
  - Difficultés liées à la mise en place d'une voie d'abord en cas d'atteinte cutanée diffuse, microstomie.
  - Anesthésie péridurale préférable (risque de difficulté d'intubation et risque d'inhalation majorée par le RGO).
  - Réchauffement de la salle de travail et des solutés de remplissage et utilisation de couverture chauffante.

# Médicaments, grossesse et allaitement

- La D-pénicillamine: fœtopathies avec hyperlaxités cutanées ou dysplasies vasculaires. Proscrite pendant la grossesse.
- L'hydroxychloroquine (Plaquenil®) peut être utilisée mais pas d'effet bénéfique dans la ScS.
- Les corticoïdes (>15mg/j prednisone): facteur de risque important de CRS.
- IPP ou anti-histaminique de type 2: peuvent être poursuivis. Les IPP contre-indiquent l'allaitement.
- Les inhibiteurs calciques peuvent être maintenus au cours de la grossesse. Tous les IEC sont contre-indiqués aux 2° et 3° trimestres de la grossesse (toxicité avérée sur l'appareil rénal fœtal).
- Immunosuppresseurs: cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, méthotrexate: contre indiqués. Seul l'azathioprine peut être utilisé au cours de la grossesse.

# GR2: Groupe de Recherche sur la Grossesse et les maladies rares (N Costedoat)

- Lupus systémique / Syndrome des antiphospholipides
- Syndrome de Gougerot-Sjögren
- Sclérodémie systémique
- Polymyosite, Dermatomyosite
- Maladie de Still
- Sarcoïdose
- PCA, Maladie de Behçet, Artérite de Takayasu, autres vascularites
- Biologie auto-immune sans pathologie définie
- PTI (hors TIGRO)
- Maladies auto-inflammatoires
- Spondylarthrite ankylosante, PR, Rhumatisme psoriasique
- Déficits immunitaires / PTT/ mastocytose / Angioedèmes

# Conclusion

- **Grossesse et ScS : possible**
- **Evaluation rigoureuse de l'état de santé de la mère indispensable avant d'autoriser une grossesse.**
- **Formes diffuse évoluant depuis < 4 ans: différer la grossesse.**
- **Surveillance étroite de la mère et du fœtus par une équipe multidisciplinaire aguerrie à la prise en charge des grossesses à risque.**
- **Risque de prématurité.**
- **La grossesse ne semble pas influencer sur la survenue d'une ScS ni sur son cours évolutif.**
- **CRS peut survenir lors de la grossesse et doit être diagnostiquée et traitée sans délai pour limiter le risque de mortalité materno-fœtale.**