

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2010

Thèse N° 106/10

# **LUPUS ET GROSSESSE**

## **(A propos de 02 cas et revue de la littérature)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10/06/2010

PAR

Mlle. BAHAOUI ASMAE

Née le 19 Juin 1984 à Azrou

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

**MOTS-CLES :**

Lupus érythémateux systémique - Grossesse - Anticorps antiphospholipide  
Anticorps anti SSA - Perte foetale - Prématurité - Lupus néonatal

**JURY**

M. BANANI ABDELAZIZ.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
M. ATMANI SAMIR.....	} JUGE
Professeur agrégé de pédiatrie	
Mme. BOUGUERN HAKIMA.....	
Professeur agrégé de Gynécologie Obstétrique	
Mme. BOUCHIKHI CHEHRAZED.....	} MEMBRE ASSOCIE
Professeur agrégé de Gynécologie Obstétrique	
Mme. ERRARHAY SANAA.....	
Professeur assistant de Gynécologie Obstétrique	

# SOMMAIRE

Liste des abréviations .....	5
Introduction .....	7
Rappel théorique .....	9
I. Généralité : lupus érythémateux systémique .....	10
I.1 Histoire du lupus .....	10
I.2 Définition et critères de classification.....	10
I.3 Données épidémiologiques.....	13
I.4 Pathogénie .....	14
I.5 Clinique.....	17
I.5.1 Signes généraux .....	17
I.5.2 Manifestations cutanées.....	17
I.5.3 Manifestations rhumatologiques .....	17
I.5.4 Manifestations rénales .....	18
I.5.5 Manifestations pleuropulmonaires.....	19
I.5.6 Manifestations cardiovasculaires .....	19
I.5.7 Manifestations neuropsychiatriques .....	19
I.5.8 Manifestations digestives et hépatiques.....	20
I.6 Biologie .....	20
I.7 LES et SAPL.....	22
I.8 Mesure de l'activité de la maladie lupique .....	24
I.9 Moyens thérapeutiques.....	24
II. Lupus et grossesse .....	28
II.1 Rappel de la physiologie de la grossesse humaine.....	28
II.2 Lupus et grossesse : Influence réciproque .....	32
II.2.1 Grossesse lupique et risque maternels.....	32
II.2.2 Complications fœtales et néonatales .....	33

Nos observations .....	34
Première observation .....	35
Deuxième observation .....	42
Discussion .....	46
I. Fertilité de la femme lupique .....	47
II. Influence de la grossesse sur lu lupus.....	49
II.1 Poussée lupique au cours de la grossesse .....	49
II.1.1 Définition.....	49
II.1.2 Fréquence des poussées.....	50
II.1.3 Type des poussées .....	51
II.1.4 Sévérité des poussées .....	52
II.1.5 Timing des poussées.....	52
II.1.6 Facteur prédictif de poussée lupique au cours de la grossesse .....	53
II.2 Néphropathie lupique et grossesse .....	54
III. Influence du lupus sur la grossesse .....	56
III.1 Complications maternelles .....	56
III.2 Devenir des grossesses lupiques .....	61
A. Pertes foétales .....	62
B. Prématurité .....	64
C. Retard de croissance intra-utérin .....	65
D. Effets de la corticothérapie maternelle.....	66
E. Lupus néonatal-bloc auriculoventriculaire congénital .....	67
IV. Surveillance des grossesses lupiques .....	70
IV.1 Surveillance maternelle .....	70
IV.2 Surveillance foétale .....	71

V. Prise en charge thérapeutique.....	73
V.1 Prise en charge de la maladie lupique au cours de la grossesse .....	73
V .2 Prise en charge de SAPL.....	74
V.3 Prise en charge en cas de présence d’anticorps anti SSA.....	76
VI. L’accouchement chez les parturientes lupiques.....	79
VII. Le Post-partum .....	79
VII.1 Activité da la maladie lupique .....	79
VII.2 Allaitement.....	80
VII.3 Prophylaxie thrombo-embolique.....	80
VII.4 Contraception hormonale chez la femme lupique .....	80
Grossesse lupique, en pratique, quelle stratégie ? .....	82
Conclusion.....	92
Résumé .....	94
Bibliographie.....	98

## Liste des abréviations :

- AAN : Anticorps anti-nucléaire
- ACR : American College of Rheumatology
- aCC : anticorps anticardiolipine
- aCL : anticorps anticoagulant circulant lupique
- aPL/SAPL : Anticorps anti-phospholipide/ Syndrome des anticorps antiphospholipides
- APS : Anti paludéens de synthèse
- ATCD : Antécédant
- BCF : Bruit cardiaque fœtal
- CO : Contraceptif oral
- CU : Contraction Utérine
- DDR : Date des Dernières Règles
- ECBU : Examen Cytobactériologique des Urines
- G : Gésité
- Hb: Hémoglobine
- HBPM: Héparine de bas poids moléculaire
- HTA: Hypertension artérielle
- ITG: Interruption thérapeutique de grossesse
- LB/ LT: lymphocyte B/lymphocyte T
- LES : Lupus Erythémateux Systémique
- NFS: Numération Formule Sanguine
- OMI: Oedème des Membres Inférieurs
- OMS: Organisation Mondiale de Santé
- P: Parité
- PBR: Ponction Biopsie Rénale

- PDE: Poche Des Eaux
- PN: Poids à la naissance
- RCF: Rythme cardiaque foetal
- RCIU: Retard de croissance intra-utérin
- SA : Semaine d'aménorrhée
- SNFMI : société nationale française de médecine interne
- TA : Tension artérielle
- THS : Traitement Hormonal substitutif
- VS : Vitesse de sédimentation

# INTRODUCTION



Le lupus érythémateux systémique est une maladie auto-immune, multifactorielle avec un déterminisme individuel fort.

C'est une affection où le statut hormonal intervient de façon très notable, elle touche de façon prépondérante la jeune femme en activité génitale. La fertilité des femmes lupiques stabilisée est comparable à celle de la population générale ; par conséquent ; la fréquence de l'association grossesse et maladie lupique est non négligeable.

Il y a longtemps, on recommandait aux femmes souffrant du lupus d'éviter une grossesse en raison de la morbidité et la mortalité maternelles et fœtales importantes qui en découlaient. Aujourd'hui, une grossesse peut être envisagée à condition qu'elle soit considérée comme une «grossesse à risque».

Le suivi multidisciplinaire permet de définir le risque individuel qui dépend de multiples aspects : antécédents obstétricaux, présence d'un syndrome d'anticorps anti phospholipides, activité de la maladie lupique, présence et gravité d'une atteinte rénale.

L'objectif de notre travail est, de faire une mise au point sur l'association LES et grossesse et de tenter d'en dégager un protocole de prise en charge afin de faciliter le suivi de la grossesse chez les patientes lupiques, en:

- Ø Faisant un rappel sur la maladie lupique et sur la physiologie de la grossesse,
- Ø Rapportant deux observations de parturientes colligées au service de gynéco-obstétrique au CHU HASSAN II de Fès, entre Janvier 2005 et Décembre 2009
- Ø Etudiant l'impact de la grossesse sur le lupus
- Ø Décrivant les complications maternelles obstétricales et les répercussions fœtales auxquelles expose la grossesse d'une femme lupique.

# Rappel théorique

# I) Généralité : Le Lupus érythémateux systémique (LES) :

## I-1) Histoire du lupus érythémateux systémique :

Le terme de lupus signifie « loup » en latin, employé pour décrire des lésions cutanées de la face dont les marques font penser à des morsures de loup. Il apparaît pour la première fois dans la littérature médicale en 916 après J.C. [1]

Rogierus, au treizième siècle, Paracelse, au début du seizième siècle, et Cazenave, en 1852, nous ont fourni des descriptions claires des lésions faciales du lupus. Entre 1895 et 1903, William Osler établissait clairement que les organes internes pouvaient être impliqués. Il décrivit bien la présence de phases de rémission et de phases d'activité dans cette maladie qui prend volontiers un cours chronique. C'est à Hargraves, en 1948, que revient le mérite de décrire le premier auto-anticorps antinucléaire responsable de la formation in vitro des cellules LE. En 1957, Seligmann et Cepellini découvrent indépendamment l'existence d'anticorps anti-ADN natif, signature biologique caractéristique de l'affection. [1,2,3]

## I.2) Définition et critères de classification :

Le caractère extrêmement polymorphe des modes de présentation de la maladie lupique rend impossible une définition purement clinique de l'affection. D'un autre côté, une définition purement immunologique, telle que l'existence d'anticorps anti-ADN natif, en l'absence de manifestations cliniques, serait absurde et ce, d'autant que leur spécificité est de 95 à 98 % et que leur sensibilité ne dépasse pas 70%. [2]

Le Collège Américain de Rhumatologie (ARA puis ACR) a donc proposé dès 1971 des critères de classification de la maladie lupique en comparaison avec un groupe témoin constitué majoritairement de polyarthrites rhumatoïdes. Ces critères ont été modifiés en 1982 pour tenir compte de la généralisation du test de dépistage des

anticorps antinucléaires en immunofluorescence indirecte, éliminer les items peu spécifiques (tel le syndrome de Raynaud ou l'alopecie) et préciser le caractère non destructeur de la polyarthrite. Une dernière modification a été apportée en 1997 pour mettre à jour certains paramètres immunologiques et éliminer la recherche des cellules LE devenue obsolète et de plus peu spécifique [4].

Ces critères mis à jour sont rassemblés dans le Tableau I. Quatre critères simultanés ou successifs sans limitation de temps sont nécessaires et suffisants pour classer un patient.

Ces critères ont une bonne sensibilité (96 %) et une bonne spécificité (96 %) dans l'étude menée par le comité de l'ACR vis-à-vis des LES nord-américains comparativement à des témoins atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) et restent robustes confrontés aux cohortes de LES européens, asiatiques, antillais et hispaniques, adultes ou pédiatriques (sensibilité entre 72 et 97 %) [4].

Tableau 1 : Critères (1982 modifiés en 1997) pour la classification du lupus érythémateux systémique

1. Eruption malaire en aile de papillon
2. Eruption de lupus discoïde
3. Photosensibilité
4. Ulcérations buccales ou nasopharyngées
5. polyarthrites non érosives
6. Pleurésie ou péricardite
7. Atteinte rénale : protéinurie  $> 0,5 \text{ g j}^{-1}$  (ou +++ ) ou cylindres urinaires
8. Convulsions ou psychose
9. Atteinte hématologique : anémie hémolytique ou hyperréticulocytose ou
  - a. leucopénie  $< 4\ 000 \text{ mm}^{-3}$  ou
  - b. lymphopénie  $< 1\ 500 \text{ mm}^{-3}$  ou
  - c. thrombopénie  $< 100\ 000 \text{ mm}^{-3}$
10. Anomalie immunologique : présence
  - a. D'anticorps anti-ADN natif ou
  - b. D'anti-Sm ou
  - c. D'anticorps antiphospholipides par l'un des tests suivants : Taux sérique anormal d'IgG ou d'IgM anticardiolipine, Présence d'un anticoagulant circulant de type lupique avec une méthode standard ou Fausse sérologie syphilitique depuis plus de 6 mois.
11. Présence d'un titre anormal d'anticorps antinucléaires

### I.3) Données épidémiologiques :

#### I.3.1) Incidence et prévalence :

L'incidence de la maladie (nombre de nouveaux cas par an pour 100 000 habitants) varie selon les pays de 0,2 à 10. Les études épidémiologiques les plus récentes font état d'une augmentation de l' incidence de près de quatre fois entre 1950 et 1992. Aux Etats-Unis, elle est passée de 1,51 à 5,56 pour 100 000 habitants durant cette période [5].

La prévalence (nombre total de cas pour 100 000 habitants) varie de 15 à 60. La maladie est deux à cinq fois plus fréquente chez les sujets noirs vivants aux Etats-Unis ou dans les Caraïbes que chez les sujets blancs. Elle est également trois fois plus fréquente chez les sujets originaires d'Extrême-Orient que chez les Européens[5].

#### I.3.2) Influence du sexe :

Toutes les études s'accordent pour souligner la prédominance féminine : 66 à 96%, soit en moyenne 8 à 9 femmes pour 1 à 2 hommes. Cette prédominance est marquée notamment en période d'activité ovarienne. Dans les tranches d'âge extrême, l'incidence masculine augmente significativement dans certaines séries avec tendance à l'égalisation pour les tranches d'âge élevées. [5]

## I.4) Pathogénie

### I.4.1) Mécanismes lésionnels :

L'étude des mécanismes immunologiques [6] ; a montré qu'il existe deux problèmes majeurs dans la physiopathologie de la maladie lupique, celui de l'induction des auto-anticorps et celui des mécanismes pathogènes mis en jeu par ces auto-anticorps.

#### ✓ Induction des auto-anticorps et développement de l'auto-immunité :

Sur un fond d'activation polyclonale des lymphocytes B (LB), la production des auto-anticorps par les LB se fait en réponse à un stimulus antigénique. Les interactions de reconnaissance LB et LT (lymphocyte T) sont essentielles pour la production d'auto-anticorps, les auto-anticorps anti ADN sont produits en réponse au nucléosome, le lymphocyte T jouant le rôle de présentation d'antigène. [6,7]

A côté de leur rôle dans la production des auto-anticorps les LB semblent jouer un rôle déterminant dans la rupture de la tolérance périphérique T et dans l'expansion des cellules T auto réactives. [8]

#### ✓ Développement des lésions :

Le développement des lésions cellulaires ou tissulaires peut faire appel à plusieurs mécanismes. Il est admis que les auto-anticorps jouent un rôle pathogène au cours des maladies lupiques soit directement soit par l'intermédiaire de la formation de complexes immuns. [6,7,8]

Les auto-anticorps peuvent être responsables de la lyse de cellules cibles ; c'est le cas des anticorps anti-globules rouges ou anti-plaquettes responsables d'anémies hémolytiques ou de thrombopénies; la lyse fait intervenir l'activation du système du

complément. Un mécanisme de cytotoxicité, dépendante d'anticorps faisant intervenir des cellules portant des récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines, peut également être mis en jeu (mais son importance pathogénique au cours des maladies lupiques n'est pas connue). D'autre part les anticorps antiphospholipides pourraient jouer un rôle pathogène dans le développement des lésions vasculaires et des autres manifestations pathologiques associées au syndrome des anticorps antiphospholipides. [7,8]

Le rôle du dépôt de complexes immuns est clairement démontré dans la genèse des lésions tissulaires. [6]

A côté de ces mécanismes physiopathologiques concernant la régulation de l'activation lymphocytaire et de la production d'auto-anticorps, un autre axe de recherche concerne l'hypothèse d'un défaut de fonctionnement des macrophages dans le LES ; une élimination trop lente ou insuffisante des cellules ayant subi le processus d'apoptose ou de leur débris pourrait entraîner :

- § la persistance prolongée d'antigènes nucléaires (auto antigènes) exposés à la surface de ces cellules,
- § leur prise en charge par des cellules dendritiques avec production de cytokines pro-inflammatoires,
- § et la stimulation d'une réponse lymphocytaire auto-immune.

Un défaut d'élimination par les macrophages de complexes immuns formés entre les auto-antigènes et des auto-anticorps aurait également un rôle délétère. [7,8]



## I.4.2) Facteurs étiologiques :

### a) Facteurs hormonaux : Rôle de l'œstrogène:

Le rôle des œstrogènes est indiscutable dans le lupus, maladie auto-immune au sex ratio le plus féminin. [9]

Chez la femme, le lupus apparaît souvent après la puberté et la maladie évolue avec le cycle menstruel. la grossesse peut induire de véritables poussées lupiques car les taux d'œstrogènes y sont 100 fois plus importants qu'au cours du cycle menstruel. Inversement, la ménopause se traduit le plus souvent par une diminution des poussées contemporaines de la cessation de l'activité ovarienne. Outre toute augmentation de l'imprégnation œstrogénique : pilule estroprogestative ou THS, est susceptible d'aggraver la maladie, ou de favoriser l'apparition d'un lupus [10,11,12], l'effet délétère des œstrogènes apparaît aussi lors de l'induction d'ovulation par les gonadotrophines en cas de stérilité [13].

### b) Autres facteurs :

L'influence des facteurs génétiques est bien connue dans le LES. La prévalence de la maladie est variable selon l'origine ethnique des malades, avec une plus grande fréquence chez les non caucasiens que chez les caucasiens. La prévalence du lupus est également plus élevée chez un apparenté du 1<sup>er</sup> degré d'un patient lupique [14].

Les facteurs d'environnement les mieux connus sont les rayons ultra-violet, les médicaments inducteurs lupiques, et de probables agents infectieux, bactériens ou rétro- virus, dont l'étiologie précise reste à déterminer [10,14].

## I.5) Clinique:

### I.5.1) Signes généraux :

Les signes généraux précèdent souvent une poussée viscérale de la maladie. La fièvre est le signe le plus fréquent, elle invite à rechercher une complication infectieuse, elle s'accompagne de fatigue de façon constante, et parfois de perte de poids [2].

### I.5.2) Manifestations cutanées :

Elles inaugurent l'affection une fois sur quatre, elles peuvent manquer tout au long de l'évolution également une fois sur quatre.

On distingue les lésions dermatologiques spécifiquement lupiques et les lésions liées à une vascularite [2].

#### ✓ Lésions lupiques :

- § Erythème en vesperilio
- § Lupus discoïde
- § Eruption de photosensibilité

#### ✓ Lésions de vascularites : indice précieux d'évolutivité et d'activité du LES:

- § Purpura pétéchial
- § Erythème péri unguéal
- § Livedo, nodules sous cutanés

#### ✓ Manifestations muqueuses et phanériennes.

#### ✓ Alopécie : circonscrite ou diffuse.

### I.5.3) Manifestations rhumatologiques :

Elles inaugurent la maladie une fois sur deux, et sont présentes à un moment quelconque de l'évolution huit à neuf fois sur dix [2].

Les arthralgies et les arthrites sont plus fréquentes et ont un profil aigu, subaigu ou chronique.

Les manifestations musculaires se résument à des myalgies.

#### I.5.4) Manifestation rénales :

L'atteinte rénale est une des complications les plus graves du LES. Elle représente un facteur de mauvais pronostic et une cause directe ou indirecte de décès. Dans 3 à 6 % des cas, elle précède les autres manifestations .dans plus d'un tiers des cas, elle apparait après le diagnostic [15].

La fréquence exacte de l'atteinte rénale, varie entre 40 et 60 % dans les différentes séries, la généralisation des biopsies rénales montre que la fréquence anatomique était plus élevée 70 à 80 % des cas. [15,16]

La biopsie rénale est indispensable pour adapter le traitement et prédire l'évolution. L'étude immunohistologique permet d'identifier différentes classes de gravité variable définis par une classification de l'OMS (tableau II).

Tableau II : classification de néphropathie lupique selon l'OMS :

CLASSE I	Rein optiquement normal
CLASSE II	Glomérulonéphrite mésangiale Lésions glomérulaires minimales Protéinurie modérée +/- hématurie microscopique
CLASSE III	Glomérulonéphrite proliférative segmentaire et focale Protéinurie +/- syndrome néphrotique impur Pas d'insuffisance rénale
CLASSE IV	Glomérulonéphrite proliférative diffuse Protéinurie, syndrome néphrotique, hématurie, leucocyturie Parfois insuffisance rénale
CLASSE V	Glomérulonéphrite extra-membraneuse Syndrome néphrotique impur Pas d'insuffisance rénale
CLASSE VI	Glomérulonéphrite avec sclérose diffuse Généralement association de lésions interstitielles

#### I.5.5) Manifestations pleuropulmonaires :

✓ Pleurésie : la plus fréquente des manifestations pleuropulmonaires.

✓ Lésions pulmonaires :

- La pneumonie lupique : rare.
- La fibrose pulmonaire interstitielle diffuse.
- L'hypertension artérielle pulmonaire.
- Les hémorragies alvéolaires massives.

#### I.5.6) Manifestation cardio-vasculaires :

✓ Les trois tuniques peuvent être atteintes :

- La péricardite est la cardiopathie la plus fréquente,
- La myocardite est volontiers latente
- L'endocardite.

✓ L'atteinte coronaire.

✓ L'hypertension artérielle : peut être satellite d'une néphropathie ou compliquant une corticothérapie.

✓ Le phénomène de Raynaud observé dans 20 à 30% des cas. [3]

✓ Les phlébothromboses : Leur caractère récidivant est très évocateur de la présence d'anticoagulant circulant ou plus généralement d'anticorps anti phospholipides. [3]

#### I.5.7) Manifestations neuropsychiatriques :

Elles surviennent dans 40% des cas et ont un caractère protéiforme dominé par les convulsions et les troubles psychiatriques. Leur gravité pronostique est diversement appréciée. [17]

### I.5.8) Manifestations digestives et hépatiques :

L'anorexie, nausées, vomissements accompagnent habituellement une poussée de la maladie dans 10 à 50% des cas [3].

Les douleurs abdominales relèvent de différents mécanismes :

- Ascite avec parfois une pseudo-obstruction intestinale ;
- Hémopéritoine ;
- Pancréatite ;
- Perforation intestinale liée à un mécanisme de vascularite.

De même, une insuffisance surrénalienne peut se révéler par des nausées et des troubles digestifs

L'atteinte hépatique est classiquement rare.

### I.6) Biologie:

Les examens biologiques revêtent un double intérêt au cours du lupus :

- Un intérêt diagnostique puisque deux critères sur onze leur sont consacrés, en dehors des manifestations hématologiques.
- Un intérêt pronostique car certaines modifications suivent l'évolutivité de la maladie.

#### I.6.1) Le syndrome inflammatoire :

La vitesse de sédimentation est augmentée au cours des poussées dans 80 à 100% des cas. [2]

Une hypergammaglobulinémie, une anémie de type inflammatoire, normochrome, normocytaire, en général modérée, est fréquente.

### I.6.2 ) Anomalie de l'hémogramme :

- Ø Anémie : fréquente, inflammatoire, hémolytique autoimmune.
- Ø Leucopénie : fréquente.
- Ø Thrombopénie : modérée ou purpura thrombopénique autoimmun

### I.6.3) Les anomalies sérologiques :

#### a) Les anticorps :

✓ Anticorps antinucléaires (AAN) : constituent un marqueur biologique quasi constant (98 %) du LES. Cette anomalie constitue à elle seule le onzième critère de classification de l'ACR. Seuls les titres supérieurs ou égaux à 160 sont considérés positifs. la recherche de ces anticorps se fait par immunofluorescence [18].

✓ Anticorps anti-ADN natifs ; Présents dans 70 % des cas [18]

✓ Anticorps anti-histones: Ils ont un grand intérêt diagnostique en faveur d'un lupus induit médicamenteux. [18]

✓ Anticorps anti-nucléosomes : présents chez 60 à 80 % des malades, voire plus, d'où leur intérêt diagnostique supérieur à celui des anti-ADN natif. Leur spécificité est voisine de 95 % [3]

✓ Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles :

Les principaux anticorps observés au cours du lupus :

§ Les anti-U1-RNP, également présents au cours des connectivites mixtes. Ils sont observés dans 40% des lupus.

§ Les anti-Sm sont extrêmement spécifiques du lupus, au point de faire partie des critères de classification.

§ Les anticorps anti-SS-A (Ro) : Ils sont possiblement associés à deux types de complications : des troubles du rythme cardiaque et une éruption lupique transitoire qui caractérisent le lupus néonatal. Le bloc auriculo-ventriculaire congénital et le bloc de branche surviennent chez 2 % des nouveau-nés de

mère lupique ayant un anti-Ro. [18]

§ Les anti-SSB (La) sont rares dans le lupus (10%) et sont habituellement un marqueur d'un syndrome de Sjogren associé.

▼ Autres anticorps : divers types d'auto-anticorps sont présents : aPL, facteur rhumatoïde, anticorps antihématies et antiplaquettes. [3]

#### b) L'hypocomplémentémie :

Une hypocomplémentémie est signalée chez 40 à 60 % des maladies lupiques. La diminution porte sur le CH50, C3 et du C4. Elle est fréquente au cours des LES avec atteinte rénale [2].

### 1.7) LES et Syndrome des Antiphospholipides (SAPL):

Le terme de « SAPL » désigne l'ensemble des manifestations cliniques et biologiques secondaires ou associées à la présence d'APL et/ou de leurs cofacteurs. Le SAPL a été défini initialement par Harris en 1987 par l'association de manifestations thrombotiques veineuses ou artérielles ou d'avortements répétés, avec la présence durable d'aPL : anticoagulant circulant de type lupique (aCC) ou anticardiolipine (aCL). Une thrombopénie périphérique modérée est souvent associée. La symptomatologie clinique du SAPL s'est enrichie de diverses manifestations dont certaines ne semblent pas de nature thrombotique ; leur intégration dans une définition élargie du SAPL n'est pas encore admise dans les critères internationaux révisée en 2006 (Tableau III). [4]

Des critères préliminaires internationaux de classification du SAPL ont été proposés et publiés en 1999 (critères de Sapporo) et révisés en 2006.

### Tableau III : Critères révisés (2006) de classification du SAPL. [19]

#### Critères cliniques :

Thrombose vasculaire : au moins 1 épisode de thrombose veineuse ou artérielle ou des petits vaisseaux dans n'importe quel organe. La thrombose doit être confirmée par une méthode objective validée d'imagerie ou histologique. En cas de confirmation histologique, la thrombose doit être présente sans signe inflammatoire de la paroi vasculaire

#### Maladie obstétricale

Une ou plusieurs pertes foetales survenant à 10 semaines de grossesse ou plus, le fœtus étant morphologiquement normal sur les données ultrasoniques ou de l'examen direct du fœtus, ou

Une ou plusieurs naissances prématurées d'un nouveau-né morphologiquement normal avant la 37e semaine de grossesse suite : (a) à une éclampsie ou à une prééclampsie sévère ; (b) à une insuffisance placentaire documentée, ou

Trois avortements spontanés ou plus survenant avant 10 semaines de grossesse après exclusion de toutes les causes anatomiques ou hormonales maternelles et de toutes causes chromosomiques d'origine parentale

#### Critères biologiques :

Présence d'un anticoagulant circulant de type lipique à au moins 2 déterminations espacées d'au moins 12 semaines, ou

Présence d'anticorps anticardioline (aCL de type IgG ou de type IgM) dans le sérum ou le plasma à des titres intermédiaires ou élevés (> 40U GPL ou MPL, ou > 99e percentile) à 2 occasions au moins espacées d'au moins 12 semaines, utilisant une méthode Elisa standardisée, ou

Présence d'anticorps anti-béta2 GPI IgG ou IgM dans le sérum ou le plasma (à un titre > 99e percentile) à au moins 2 occasions espacées d'au moins 12 semaines utilisant une méthode Elisa standardisée



## I.8) Mesure de l'activité de la maladie lupique :

Plusieurs indices ont été développés pour mesurer objectivement l'activité de la maladie lupique. Les plus utilisés sont :

- § Le SLEDAI : Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index;
- § Le SLAM : Systemic Lupus Activity Measure ;
- § Le LAI: Lupus Activity Index
- § L'ECLAM: European Consensus Activity Measurement ;
- § Le BILAG : British Isles Lupus Assesment Group index;

## I.9) Moyens thérapeutiques :

La prise en charge thérapeutique du lupus systémique a connu au cours des quatre dernières décennies une révolution silencieuse qui a permis une amélioration spectaculaire de son pronostic. [20]

A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement spécifique de la maladie lupique. La prise en charge thérapeutique se base sur l'utilisation des médicaments visant les mécanismes pathogéniques impliqués.

### I.9.1) les mesures générales

#### a) Règles hygiéno-diététiques :

- ✓ Le repos est de règle au moment des poussées.
- ✓ Régime hypocalorique en cas de corticothérapie prolongée à fortes doses, le régime désodé est à réserver aux patients présentant un facteur de risque telle une hypertension artérielle ou une insuffisance rénale avec syndrome néphrotique ou en cas de corticothérapie supérieure a  $15 \text{ mg j}^{-1}$  de prednisone.
- ✓ Arrêt complet du tabac, [21]

- ✓ L'éviction de l'exposition solaire. [22,23]
- ✓ Une prévention du risque d'ostéoporose secondaire aux corticoïdes ;
- ✓ Une prise en charge des facteurs de risque d'athérosclérose

#### b) Traitements locaux :

##### ✓ Thérapeutiques dermatologiques :

La photoprotection chez les patients présentant une photosensibilité ou des lésions de lupus chronique. Elle repose l'application d'écran solaire sur les zones exposées.

Les dermocorticoïdes peuvent être un traitement d'appoint en association au traitement général.

##### ✓ Traitements locaux rhumatologiques :

Les infiltrations articulaires lors d'une monoarthrite chronique non infectieuse peuvent être utilisées en cas d'échec du traitement par les AINS ou les corticoïdes.

#### 1.9.2) Traitement général :

##### a) Salicylés et Anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Utilisés pour leurs actions anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique. Leur propriétés antiagrégantes trouvent un intérêt en traitement préventif des accidents thrombotiques et obstétricaux du SAPL.

##### b) Les antipaludéens de synthèse ( APS):

Ils sont généralement bien tolérés, avec un risque d'atteinte rétinienne, qu'il faut dépister précocement par un examen ophtalmologique. [22,23]

Deux spécialités sont disponibles:

- l'hydroxychloroquine (PlaquénilB) à la posologie de 3,5 mg/kg/j
- la chloroquine (NivaquineB) à la posologie de 7 mg/kg/j

### c) Les immunosuppresseurs :

Le recours aux immunosuppresseurs répond à un double objectif :

- Obtenir un meilleur contrôle de la maladie résistant aux glucocorticoïdes seuls
- Permettre une épargne stéroïdienne chez les patients cortico-dépendants ou cortico-intolérants.

L'emploi des traitements immunosuppresseurs est limité aux formes viscérales graves ou corticodépendantes en raison de leurs risques (hypoplasie médullaire et infections à court terme, stérilité et oncogénèse possible à long terme). [22,23]

### d) La corticothérapie :

Elle a considérablement amélioré le pronostic de la maladie lupique mais aux prix d'effets secondaires qu'il faut prévenir par les thérapeutiques adjuvantes et la recherche de la dose minimale efficace. [22]

### e) Les anticorps monoclonaux :

- Un anticorps monoclonal anti CD20 : le Rituximab (Mabthera), l'observation de l'efficacité de ce traitement a été suggérée dans une anémie hémolytique réfractaire [24], dans le syndrome des anti-phospholipides [25], dans les thrombopénies [26], dans les lupus sévères réfractaires [27,28].
- Les anticorps monoclonaux anti CD40 ligand est à l'étude ainsi que les anticorps monoclonaux anti-B7 et anti-CD28, anti-CD4, anti-CD3 et anti-CD5 [29].

#### f) Perspectives thérapeutiques :

Une meilleure connaissance de la pathogénie du LED a permis le développement d'immunothérapie plus spécifiques comme l'illustre le Rituximab.

Schématiquement cette immuno-intervention rationnelle peut avoir 3 objectifs :

- l'inhibition de l'activation du système immunitaire, en particulier de la synthèse d'auto-anticorps pathogènes,
- l'élimination des auto-anticorps et des complexes immuns pathogènes
- l'inhibition des agressions tissulaires induites par ces auto-anticorps et les complexes immuns.

Ainsi sont à l'étude de nombreux anticorps monoclonaux, des tolérogènes spécifiques des LB, la vaccination peptidique, des inhibiteurs de l'activation du complément, des stratégies d'élimination des auto-anticorps par aphérèses, l'immunomodulation cytokinique.. . [29]

#### g) Traitements associés :

Les antiagrégants, anticoagulants, thrombolytiques.....

## II) LUPUS ET GROSSESSE :

Les modifications physiologiques, hormonales et immunologiques au cours d'une grossesse normale sont complexes, et sont encore différentes au cours de la grossesse lupique. Ainsi, il est important de comprendre les changements qui arrivent pendant une grossesse normale.

### II.1) Rappel de la physiologie de la grossesse humaine normale :

#### II.1.1) Modifications hématologiques :

Lors d'une grossesse normale, la masse sanguine augmente de 45%, ainsi, l'hémoglobine est diminuée par dilution, passant de 13,3 à 12,1 g/dl. Il y a donc une hémodilution et non une anémie vraie. L'hémoconcentration doit être suspecte car elle est en général pathologique. C'est un signe de prééclampsie. [30]

En ce qui concerne les globules blanc, on note une hyperleucocytose (15000/ml).mais durant la grossesse. On peut admettre que jusqu'à 20000/ml, c'est physiologique.

Une thrombocytopénie survient dans 8% des femmes pendant la grossesse elle est généralement bénigne et ne causent pas de problèmes de saignement. Inversement, la thrombophilie peut être un problème majeur durant la grossesse.

La grossesse est considérée comme un état de thrombophilie, le risque de thromboembolisme est multiplié par 5 et lié à l'augmentation du taux de fibrinogène, du facteur II, du facteur VII et de la thrombine, ainsi au déficit de la protéine S. La stase veineuse, la compression veineuse utérine sont des facteurs mécaniques qui contribuent à la thrombose pendant la grossesse [31,32].

### II.1.2) Modifications cardiovasculaires :

- ✓ Le rythme cardiaque est augmenté de 10 à 15 battements/min.
- ✓ Le débit cardiaque augmente de 30 à 40%, il y a donc une augmentation du volume d'éjection systolique. On peut noter de grandes variations selon la posture (orthostatisme, décubitus,...). Le syndrome de la veine cave est une hypotension en décubitus dorsal. La veine cave est écrasée par l'utérus qui grossit, ce qui gêne le retour veineux, d'autant plus que certaines collatérales peuvent ne pas être très développées. Les patientes doivent se mettre en décubitus latéral gauche pour que l'utérus bascule et ne comprime plus la veine cave.
- ✓ Les débits locaux (rein et placenta), Le placenta a sa propre vascularisation et reçoit 20% du débit cardiaque. Le rein reçoit quant à lui 30% du débit cardiaque.
- ✓ la pression artérielle diminue au cours de la grossesse car il y a une chute des résistances périphériques de 15%. Les chiffres tensionnels diminuent de 15 à 20 mmHg. Cette diminution a lieu de la 14<sup>ème</sup> à la 36<sup>ème</sup> semaines d'aménorrhée, puis on note un retour à la normale [33].
- ✓ la diminution des résistances périphériques est liée au système utéro-placentaire, qui est un système à basse pression. Cette diminution est due aux prostaglandines qui peuvent être vasoconstrictrices pour le thromboxane et vasodilatatrices pour les prostacyclines. Grâce aux prostaglandines, il y a une tendance à la vasodilatation pour éviter l'HTA. [30]

### II.1.3) Modifications respiratoires :

Un excès de progestérone lié à la grossesse peut entraîner une hyperventilation et une dyspnée. Si l'on mesure à l'aide d'un spiromètre, on note une diminution du volume résiduel et une augmentation du volume courant de 40%. Donc la ventilation minute augmente. Il existe une diminution parallèle de la capacité résiduelle fonctionnelle. C'est ce qui est source d'hypocapnie et d'alcalose ventilatoire [33].

### II-1-4) Modifications rénales :

Le flux sanguin rénal augmente de 50% ainsi que la filtration glomérulaire avec une clairance de la créatinine généralement supérieure à 100 ml/min. [32]

L'excrétion urinaire des protéines est augmentée pour 150 à 184 mg/24 h. Ainsi, une élévation modérée de la créatinine sérique et la pression artérielle sont prises plus au sérieux pendant la grossesse, mais une protéinurie quotidienne doit être supérieure à environ 200 mg pour être considérée comme significative. [33]

Il y a également une diminution du seuil de réabsorption du glucose. Le seuil diminue car la glycosurie est plus fréquente pendant la grossesse.

### II.1.5) Modifications immunologiques et hormonales :

La grossesse est une stimulation immunitaire particulière. Le système immunitaire, à travers ses deux principales composantes, l'immunité cellulaire et l'immunité humorale, doit s'adapter à la greffe semi-allogénique que constitue le fœtus. [35]

La tolérance aux cellules fœtales (exprimant à la fois des antigènes restreints à cette période de la vie et des antigènes paternels) résulte de nombreux mécanismes qui font intervenir l'immunité innée et adaptative. Ainsi, on observe au cours d'une grossesse normale une polarisation cytokinique de type TH2 par les

lymphocytes T sous l'action des œstrogènes. Ces modifications conduisent à l'inhibition des cytokines de type TH1 alors que l'immunité humorale, la production d'anticorps et des cytokines de type TH2 sont augmentées. Par ailleurs, Le lupus est médié par des cytokines de type TH2. Parmi ces cytokines, l'IL10 a un rôle central. En effet, l'IL10 inhibe les fonctions lymphocytaires T. Il s'agit parallèlement d'un puissant stimulateur des lymphocytes B et de la production d'anticorps anti-ADN au cours du lupus. Le taux d'IL10 circulant est ainsi corrélé à l'activité de la maladie lupique ainsi qu'au titre d'anticorps anti-ADN. [35,36,37,38,39,40]

Le rôle des œstrogènes a également été étudié. Ainsi, le 17 $\beta$ -œstradiol stimule la production d'IgG et la production d'IgG anti-ADN natifs au cours du lupus. L'immunomodulation des œstrogènes est dose dépendant ; à concentrations physiologiques, ces hormones stimulent les réponses humorales et cellulaires, alors qu'à concentrations supraphysiologiques, elles ont un rôle immunosuppresseur sur les réponses cellulaires et augmentent la production d'anticorps, suggérant là encore leur rôle dans une augmentation de l'activité du lupus au cours de la grossesse [40,41].



## II.2) Lupus et grossesse : influence réciproque :

### II.2.1) Grossesse lupique et risque maternel :

#### a) Poussées lupiques au cours de la grossesse:

L'impact de la grossesse sur l'activité du lupus est controversé dans la littérature, mais la majorité des études démontre l'augmentation de l'activité de la maladie pendant la grossesse [33]. Les poussées lupiques surviennent classiquement au cours des deuxièmes et troisièmes trimestres mais également une fois sur cinq dans les trois premiers mois du post-partum. La fréquence des poussées est directement liée à l'état d'activité du lupus maternel en début de grossesse. Le risque d'une poussée lupique augmente drastiquement si le lupus est actif cliniquement et biologiquement dans les 6 mois qui précèdent la grossesse [42].

L'activité de la maladie est difficile à évaluer au cours de la grossesse. Différentes échelles de mesure, dérivées des échelles de mesure de l'activité de la maladie, sont spécifiquement adaptées à la grossesse [33,43], le SLEPDAI (SLE-Pregnancy Disease Activity Index), Le LAI-P (LAI Pregnancy Scale), Le m-SLAM (modified-SLAM).

#### b) Cas particulier de La néphropathie lupique :

Dans le cas des lupus diagnostiqués avant la grossesse, le risque de détérioration de la fonction rénale semble peu important. Il est actuellement admis que la grossesse n'a pas d'effets rénaux notables lorsque la créatinémie au début de la grossesse est inférieure à 110 $\mu$ mol/l. De même, lorsque la patiente est en rémission et sous couvert de l'adaptation du traitement corticoïdes et éventuellement immunosuppresseur, la grossesse n'altère pas la fonction rénale. Le pronostic est beaucoup plus réservé s'il existe une insuffisance rénale significative. Une clairance de la créatinine < 50ml/min expose la femme à un risque de décompensation rénale pendant la grossesse [15,44,45].

### c) Pré-éclampsie

La pré-éclampsie est définie par l'association d'une HTA (TA systolique  $\geq 140$  mm Hg et/ou TA diastolique  $\geq 90$  mm Hg), d'une protéinurie des 24 heures  $\geq 0,3$  g et d'œdèmes. [40]

C'est une affection gravidique sévère avec une mortalité et une morbidité fœtale persistante et également des accidents maternels à type d'hématome rétro-placentaire, HELLP syndrome et éclampsie. Le pronostic vital maternel est engagé en l'absence de traitement qui, une fois la maladie installée, est fondé sur l'arrêt de la grossesse et la délivrance du placenta [40].

Il peut être difficile de différencier prééclampsie et poussée lupique, ces situations pouvant d'ailleurs coexister.

### d) Complications liées au traitement

Elles sont liées aux effets secondaires des différents traitements utilisés.

## II.2.2) Complications fœtales et néonatales :

### a) Pertes fœtales :

Le taux de pertes fœtales au cours du lupus est supérieur à celui de la population non lupique.

Plusieurs mécanismes sont évoqués : ischémie placentaire liées au SAPL, cardiomyopathie fœtale associée à la présence d'un anticorps anti Ro chez la mère, ainsi que d'autres mécanismes immunologiques non totalement élucidés. [42]

### b) Morbidité fœtale et néonatale

La morbidité fœtale et néonatale est influencée par essentiellement par trois facteurs : la prématurité, les effets secondaires de la corticothérapie et la présence d'anticorps anti-Ro maternels. [45]

**Nos observations**

## Première observation :

### Identité-Antécédents :

✓ Mme Loubna.B née en 1980, mariée depuis 5 ans ,2ème geste et 2ème pare, deux enfants vivants, femme au foyer, originaire de Boulmane et habitant Séfrou.

#### ✓ ATCDs Médicaux :

§ Suivie depuis Juin 2003 au service de médecine interne pour maladie lupique à déterminisme cutané, articulaire et immunologique.

§ Pas d'autre ATCDs médicaux notables.

#### ✓ ATCDs Chirurgicaux : jamais opérée

#### ✓ ATCDs Gynéco-obstétricaux :

§ Ménarches à l'âge de 13 ans ;

§ Pas de notion de prise de CO

§ G2P2, deux enfants vivants ;

### L'histoire de sa maladie lupique :

Le début de son lupus remonte à Février 2003 et a été révélé par la survenue progressive des polyarthralgies, de type inflammatoire, la symptomatologie s'était enrichi par l'apparition d'un érythème malaire en aile de papillon, une photosensibilité et une chute de cheveux, le tout évoluait dans un contexte de fléchissement de l'état général.

L'examen clinique avait trouvé une patiente en mauvais état général, consciente, bien orientée dans le temps et dans l'espace, fébrile et normotendue, présentant un érythème malaire, photosensibilité, alopecie, acrocyanose des orteils et polyarthralgies sans signe d'arthrite. Le reste de l'examen somatique

cardiovasculaire, pleuropulmonaire, neurologique, abdominal et ophtalmologique, était sans anomalie et toutes les aires ganglionnaires étaient libres.

Le bilan biologique a objectivé :

- Un syndrome inflammatoire manifeste,
- La NFS, la fonction rénale : correcte;
- La protéinurie des 24h : négative.
- anomalies sérologiques : AAN positifs > 1/1280 d'aspect moucheté;  
Anti ADN natif positifs > 50; sérologie VDRL-TPHA négative,

Le diagnostic du lupus a été retenu sur les critères suivants :

- |                           |
|---------------------------|
| § L'érythème malaire,     |
| § La Photosensibilité,    |
| § AAN positifs,           |
| § Anti ADN natif positifs |

La patiente fut mise sous traitement à base de :

- § Nivaquine 300mg/jr
- § Prédnisone à la dose journalière d'1 mg/kg

L'évolution a été marquée par une bonne évolution clinique

La patiente a été revue à la consultation, trois mois plus tard, accusant des vertiges, des céphalées et une diplopie. L'examen neurologique était sans anomalie. Le bilan biologique était normal. Un examen ophtalmologique a été fait et a objectivé une maculopathie bilatérale. La Nivaquine a été arrêtée.

La patiente a été équilibrée sous corticothérapie à dose dégressive.

## Grossesses et leurs évolutions :

**G1** : (en 2005) Grossesse non programmée, survenue après cinq mois de quiescence du lupus,

La patiente fut adressée du service de médecine interne et fut hospitalisée à la maternité dans un tableau de poussée lupique évolutive associée à une grossesse présumée à 21SA selon DDR précise.

A l'examen clinique, la patiente était consciente, apyrétique, normotendue (TA à 120/70 mmHg) ; elle ne présentait pas d'OMI et il y avait pas de protéinurie à Labstix. L'examen somatique trouvait un érythème du visage en aile de papillon, une chute de cheveux, un Syndrome de Raynaud et des polyarthralgies inflammatoire sans signes d'arthrite ni signes de prééclampsie. Le reste de l'examen somatique est sans anomalie:

L'examen obstétrical a montré une hauteur utérine correspondant à l'âge gestationnel. Un col long fermé postérieur, la PDE était intacte.

Le bilan biologique a été contrôlé chaque semaine et avait retrouvé un syndrome inflammatoire, les valeurs de la VS variaient entre 103 et 120 la 1<sup>ère</sup> heure, les NFS ont objectivé une anémie normochrome microcytaire à 9,7 g/dl le taux de leucocytes et de plaquettes était normal, la fonction rénale était correcte, la protéinurie était négative (l'ECBU concomitant : négatif et compte d'Addis : absence d'hématurie microscopique). Le bilan hépatique était normal. La recherche des auto-anticorps antiphospholipide était positive à 24 U GPL/ml.

Durant son hospitalisation dans notre service, la patiente a bénéficié de trois échographies obstétricales, faites à 15 jours d'intervalle à 22SA+2j à 24SA+4j et à 27SA qui ont montré une grossesse monofoetale évolutive sans anomalies fœtales sans signes de RCIU ou de souffrance fœtale avec des mensurations correspondant à l'âge gestationnel.

Notre conduite à tenir thérapeutique était de mettre la patiente sous :

- § Prédnisone à 40mg/jour pendant un mois puis diminué de 5mg/7jr  
+traitement adjuvant
- § Aspirine à dose antiagrégant (prévoir l'arrêt à 36 SA).
- § Traitement martial

L'évolution était marquée :

Ø Pour sa maladie : persistance de poussée lupique sans aggravation clinique.

Ø Sur le plan obstétrical : bonne évolution obstétricale sans signes de prééclampsie.

A 28SA la patiente était déclarée sortante avec bilan (à titre externe):

- Surveillance de la CRP

Et sur le plan obstétrical

- Échographie obstétricale/15jr
- Écho doppler obstétrical/mois
- RCF à partir de 32 SA
- ECBU à 33 SA

La patiente fut réhospitalisée pendant cinq jours à AG=32SA+3jr pour oligoamnios et suspicion de RCIU,

L'Echo doppler obstétrical a objectivé :

- Artères ombilicale et utérine présentent un spectre normal,
- Index de résistance sont sans particularité.

L'enregistrement du RCF fut sans anomalie.

A 37 SA, la patiente est admise au service de maternité pour accouchement.

L'examen à l'admission a montré une patiente en assez bon état général, apyrétique, normotendue, il n'y avait pas de prise de poids ni d'OMI ni de protéinurie à Labstix.

L'examen obstétrical a retrouvé une hauteur utérine à 28cm, les contractions utérines étaient d'intensité normale, les BCF étaient présents et réguliers à 140 bat/min, le col a été dilaté à 3cm, la présentation fut céphalique amorcée, la poche des eaux était rompue depuis 5 heures, le liquide amniotique fut clair.

L'accouchement s'est déroulé par voie basse donnant naissance à un nouveau-né de sexe masculin, Apgar à 1min 08/10 à 5min 10/10, son PN fut à 2kg100, pas de syndrome malformatif, pas de dysmorphie, pas de lésions cutanées, l'examen cardiaque, pleuropulmonaire furent sans particularité. Le bébé a été confié à sa famille, un bilan a été demandé à titre externe (NFS, CRP, échographie cardiaque du bébé).

Les suites de couches étaient sans particularité. La patiente a été mise sous héparinothérapie à dose prophylactique

La patiente est revue, à la consultation de médecine interne, un mois après l'accouchement, sous corticothérapie à dose dégressive, elle allait bien et allaitait son bébé. Aucune contraception orale n'a été proposée.

Dés lors la patiente a été perdue de vue.



G2 : (en 2007)

Grossesse non programmée et non suivie survenant apparemment, selon les dires de la patiente, après une année de rémission de sa maladie lupique.

La patiente fut admise à la maternité en Février 2007 à 37 SA pour accouchement, A l'interrogatoire, la patiente n'a pas rapporté de notion de poussée lupique au cours de sa deuxième grossesse, le déroulement sembla normal, l'anamnèse infectieuse fut négative, elle ne présenta pas de signes neurosensorielle d'HTA.

L'examen à l'admission a trouvé une patiente en bon état général, apyrétique, sa TA fut mesurée à 120/60 mmHg, il y avait pas de prise de poids, ni d'OMI. La protéinurie à Labstix fut négative. L'examen somatique a été sans anomalie.

L'examen obstétrical a montré une hauteur utérine à 31 cm, les contractions utérines étaient présentes (3CU/10min), les BCF sont bien perçus (146 bat/min), bishop à 7, la PDE était rompue depuis 4 heures, le liquide amniotique fut clair, et il y avait pas de signe de chorioamniotite.

Le bilan hématologique a été strictement normal

Le RCF normo-oscillant et réactif.

L'accouchement s'est déroulé par voix basse deux heures après son admission, soit 6 heures après rupture de la PDE, donnant naissance à un nouveau-né de sexe masculin Apgar à 1min 10/10 , son PN fut à 3kg200, le bébé a été vu par le pédiatre, l'examen était sans particularité.

Nous n'avons pas observé de poussée dans le post-partum immédiat. La patiente allaitait son bébé, une contraception par microprogestative était prescrite à sa sortie.

Nous n'avons pas de données concernant les trois mois suivant l'accouchement, la patiente n'a pas réalisé sa visite post-natale à la Maternité.

Nous n'avons pas eu, également, de notion sur le devenir de ses garçons malgré les tentatives de contact après déplacement à l'adresse indiquée dans le dossier d'admission.

## Deuxième observations :

### Identité-Antécédents :

✓ Mme Milouda. I née en 1982, mariée depuis quatre ans, mère d'un enfant, femme au foyer, originaire et habitant Fès.

#### ✓ ATCDs Médicaux :

§ Lupus depuis Aout 2007 à déterminisme cutanéomuqueux, articulaire immunologique, cardiaque et rénale.

§ Pas d'autres ATCDs médicaux particuliers

✓ ATCD Chirurgicaux : jamais opérée

#### ✓ ATCD Gynéco-obstétricaux :

- Ménarches à l'âge de 13 ans
- Cycles réguliers 6jrs/30 ;
- Prise de contraceptifs oraux (cérazette) depuis 1 an ;
- G2P1 ; un enfant vivant ;
  - G1 : (En 2007) grossesse, survenant avant la découverte du lupus, de déroulement apparemment normal, non suivie, menée à terme. L'accouchement fut médicalisé, par voie basse, le nouveau né est de sexe masculin âgé actuellement de 3ans (PN imprécis) et ayant un bon développement psychomoteur.
  - G2 : (En 2009) grossesse lupique

## Histoire de sa maladie lupique :

L'histoire du lupus a commencé en Mai 2007, la patiente était en un mois du post-partum, elle présentait des douleurs thoracique pseudo-angineuses évoluant dans un contexte de fléchissement de l'état général, le diagnostic de péricardite de moyenne abondance a été établie, la patiente fut prise en charge au service de cardiologie.

En Juillet 2007, la patiente fut admise au service de médecine interne pour bilan étiologique d'un syndrome néphrotique impur (Protéinurie à 5g, hypoprotidémie à 53g/l, hypoalbuminémie à 19,3g/l), à l'examen clinique la patiente fut consciente, normotendue et apyrétique, elle présentait un érythème malaire, une photosensibilité, des œdèmes du visage, des paupières et des OMI, le reste de l'examen somatique fut sans particularité.

Le bilan biologique a objectivé :

- Syndrome inflammatoire biologique ;
- La NFS : normale ;
- La fonction rénale : correcte ;
- L'ECBU : stérile, et compte d'Addis : hématurie microscopique.
- Les anticorps Anti ADN natif : positifs à 1/1280 d'aspect moucheté
- Anticorps Anti Phospholipide : négatifs
- Sérologie TPHA-VDRL : négative

La ponction biopsie rénale a été faite (pas de résultats : mauvaise conditions de conservation)

Le diagnostic de lupus a été retenu sur les critères suivant :

- § Atteinte cutanée
- § Péricardite
- § Atteinte rénale
- § Anti ADN natif positif

La patiente fut mise sous traitement à base de :

§ Prédnisone à la dose journalière de 40 mg + traitement adjuvant

§ Nivaquine à la dose de 300mg/jr (l'examen ophtalmologique+test couleur :normal).

L'évolution a été marquée par une bonne amélioration clinico-biologique, aucun traitement immunosuppresseur n'a été démarré.

En Octobre 2009 la patiente est revenue en poussée cutanéomuqueuse, avec protéinurie >4g/24h (ECBU concomitant négatif et compte d'Addis : absence d'hématurie microscopique) ; associées à une aménorrhée de six semaines (  $\beta$ HCG positif)

Une ponction biopsie rénale faite le 10/11/2009 est revenue en faveur d'une néphropathie lupique classe IV à 60% montrant des lésions rénales actives.

## G2 :

Grossesse non programmée survenant après dix huit mois de stabilisation du lupus et de normalisation de la fonction rénale.

Mme M.I fut adressée du service de médecine interne le 07 Décembre 2009 pour prise en charge obstétricale d'une grossesse présumée à 12SA associée a une poussée lupique floride (cutanéomuqueuse et surtout rénale).

A l'examen clinique la patiente est consciente, sa TA est mesurée à 120/70 mmHg, apyrétique.

L'examen cutanéomuqueux trouve des lésions érythémateuses en aile de papillon, des télangiectasies et une hyperpigmentation séquellaire au niveau du visage, sans lésions buccale ni vaginale.

L'examen gynécologique trouve à l'inspection un col grvide, pas de saignement, pas de leucorrhée. Le toucher vaginal montre un utérus augmenté de taille à mi-chemin entre la symphyse pubienne et l'ombilic, le col est long fermé postérieur.

Le reste de l'examen somatique est sans anomalie.

L'échographie obstétricale montre une grossesse monofoetale estimée à 12SA.

La patiente a été présenté au staff médical (gynécologues, internistes et néphrologues), la décision de l'interruption thérapeutique de grossesse a été faite vu la gravité de l'atteinte rénale.

La patiente a été informée de la décision médicale, ainsi que des risques liés à sa pathologie et son évolution au cours de la grossesse. Le 08 Décembre 2009 l'ITG a été faite et le traitement par immunosuppresseur a été démarré.

# DISCUSSION

## I) Fertilité de la femme lupique :

La fertilité des femmes lupiques est réputée comparable à celle de la population générale en dehors de l'aménorrhée accompagnant les poussées sévères.[12,40,45]

Dans une étude brésilienne [in45], l'âge aux premières règles de 23 jeunes femmes ou adolescentes lupiques s'est révélé plus élevé que dans la population générale ( $13,5 \pm 1,4$  ans versus  $12,5 \pm 1,3$  ans) et était corrélé à la durée d'évolution de la maladie et à la dose cumulée de corticoïdes. La fonction gonadique était normale chez 70 % des patientes, sans lien retrouvé avec l'activité du lupus.

L'infertilité, rarement liée à une ovarite autoimmune, résulte surtout d'une insuffisance rénale chronique ou d'une insuffisance ovarienne liée à l'utilisation antérieure du cyclophosphamide. [46]

### ▼ Infertilité et atteinte rénale

L'insuffisance rénale est responsable d'infertilité lorsque la créatininémie atteint ou dépasse  $300 \mu\text{mol/l}$ . La dialyse péritonéale peut permettre la persistance de cycles ovulatoires chez ces patientes. Après une transplantation rénale, les menstruations et les fonctions de reproduction réapparaissent de façon normale. Ainsi des grossesses menées chez des femmes transplantées rénales ou recevant une hémodialyse débutée au plus tard à la 20<sup>ème</sup> semaine de gestation peuvent être menées à terme [37].



### ▼ Infertilité et immunosuppresseurs :

La plus grosse part des causes de stérilité paraît imputable à l'utilisation prolongée du cyclophosphamide [37].

Après traitement par le cyclophosphamide intraveineux, le risque d'aménorrhée est essentiellement fonction de l'âge : il varie de 12 %, avant 25 ans, à 62 %, après 30 ans [46].

Les récentes publications montrant l'efficacité du mycophénolate mofétil, en première intention, dans la néphropathie lupique proliférative va sans doute tendre à réduire le nombre de cures de cyclophosphamide et/ou à réserver le cyclophosphamide aux échecs ou aux formes résistantes, limitant ainsi le risque d'infertilité [47,48].

### ▼ Infertilité et anticorps antiphospholipide :

Les anticorps antiphospholipides (aPL), outre leur rôle dans l'ischémie placentaire responsable de retard de croissance intra-utérin et de fausse couche, ont aussi été incriminés dans des troubles de l'implantation embryonnaire au cours de fécondation in vitro avec transfert embryonnaire (FIVETE) [45,49].

## II) Influence de la grossesse sur le lupus :

Les études consacrées à l'impact de la grossesse sur le lupus sont très nombreuses, mais rarement comparables entre elles pour plusieurs raisons :

- ✓ Les séries étudiées comportent des effectifs restreints et les études prospectives sont exceptionnelles ;
- ✓ Variation des durées d'études ;
- ✓ Hétérogénéité des populations étudiées (LES avec atteinte rénale, ethnies différentes,...)
- ✓ variabilité de la définition de la poussée lupique entre les équipes;
- ✓ Inclusion ou non des grossesses interrompues volontairement

### II.1) Poussée lupique au cours de la grossesse :

#### II.1.1) Définition:

Il n'y a pas de définition uniforme de la poussée lupique bien que de nombreuses échelles d'activité de la maladie soient disponibles.

Certains auteurs ont tendance à assimiler les thrombopénies et les protéinuries avec hypertension artérielle à des poussées lupiques, ce que d'autres auteurs rattachent à une pré-éclampsie [42]. De plus, le taux élevé d'avortements spontanés au cours du premier trimestre de la grossesse chez les femmes lupiques avec ou sans SAPL introduit un biais important.

## II.1.2) Fréquence des poussées :

Jusqu'au milieu des années 1980, il était admis qu'une grossesse survenant chez une femme lupique aggravait systématiquement la maladie. [40]

Dans les années 1990, quelques études comportant un faible nombre de patients et comparant des patientes lupiques enceintes et non enceintes n'ont pas montré d'augmentation significative de l'activité de la maladie au cours de la grossesse. [40]

Cependant, des études un peu plus récentes objectivent une augmentation de l'activité du lupus allant jusqu'à 80% dans l'expérience canadienne de Yuen et al, en 2008 [50]. La fréquence de survenue de poussées lupiques au cours de la grossesse est de l'ordre de 60 % des cas dans les études prospectives. [51]

Le tableau regroupe les résultats des sept études prospectives publiées jusqu'à présent [51].

Tableau IV : Fréquences des poussées lupiques au cours de la grossesse selon les études prospectives.(d'après Doria et al [51]):

Etudes	Nombre de grossesses	Poussées lupiques (%)
Lockshin et al. 1984	33	27
Mintz et al. 1986	92	59
Petri et al. 1991	79	70
Wong et al. 1991	78	45
Urowitz et al. 1993	40	60
Ruitz-Iraastroza el al.1996	29	58
Tandon et al. 2004	78	65

### II.1.3) Types de poussées :

La nature des poussées selon le système/organe touché durant la grossesse diffère de celle survenant hors grossesse. [37] (tableau V)

Tableau V: Manifestations principales des poussées du lupus au cours de la grossesse (d'après M. Petri [in37]) :

manifestations	LES enceintes (%)	LES non enceintes (%)
Signes généraux	57	66
Cutanées	52	47
Musculoarticulaires	35	58
Neurologiques	4	21
Rénales	43	22
pulmonaires	4	7
hématologiques	38	17

Il s'agit plus d'atteinte rénale (43 vs 22%) et hématologique (38 vs 17%) et moins de poussées musculo-articulaires (35 vs 58%) et neurologiques (4 vs 21%).

Ces poussées peuvent plus rarement engager le pronostic vital maternel par une atteinte myocardique. [52]

#### II.1.4) Sévérité des poussées :

V. Le Guern et al [40], notent que la sévérité des poussées est modérée dans 30% des cas, moyenne dans 59% des cas et sévère dans 11% des. Lorsque la poussée est modérée et traitée, elle ne semble pas avoir une influence défavorable sur l'issue de la grossesse. Une poussée sévère négligée peut en revanche être responsable d'une fréquente morbidité.

#### II.1.5) Timing des poussées :

Il semble aujourd'hui raisonnable de retenir qu'une poussée de lupus peut être observée à n'importe quel terme de la grossesse, mais aussi au cours des semaines et des mois qui suivent l'accouchement. [40] (Tableau VI)

Plusieurs travaux identifient des poussées plus fréquentes au cours du 2<sup>ème</sup> semestre et en post-partum [51,52].

Tableau VI: Fréquence des poussées lupiques selon le terme. Revue de la littérature des 30 dernières années (d'après M Petri [in37]) :

	1 <sup>er</sup> trimestre (%)	2 <sup>e</sup> trimestre (%)	3 <sup>e</sup> trimestre (%)	Post-partum (%)
<1970	0	43	22-29	11-30
1970-1980	0-13	3-13	13-52	17-22
>1980	18	47	15	21

### II.1.6) Facteurs prédictifs de poussée lupique au cours de la grossesse :

Certains facteurs de risque, impliqués dans la majoration de l'activité du lupus au cours de la grossesse, ont pu être définis :

#### i. L'activité du lupus lors de la conception :

Les auteurs s'accordent sur l'intérêt de débiter une grossesse à distance d'une poussée. [33,37,40,42,45,50,51,52,53]

En effet, Le risque d'une poussée lupique augmente drastiquement si le LES est actif cliniquement et biologiquement dans les 6 mois qui précèdent la grossesse. Ainsi, l'étude de la John Hopkins Lupus Clinic (centre de référence des grossesses chez les patientes lupiques) [53], qui s'est intéressée à 267 grossesses lupiques, objective une forte activité de la maladie chez 58 % des patientes dont le lupus était actif avant la grossesse contre seulement 8 % des patientes dont le lupus était quiescent avant la grossesse.

#### ii. L'origine ethnique :

Une étude prospective de Petri au John Hopkins Hospital [in52] ; retrouve une incidence des poussées différente en fonction de l'origine ethnique. Trente-sept grossesses ont été étudiées, dans une population comportant 50% de femmes noires. Le taux de poussées est de 1,85patiente/année de grossesse chez les femmes noires et 1,54patiente/année de grossesse chez les caucasiennes.

#### iii. Autres facteurs prédictifs : [52]

- ü ATCD d'au moins trois poussées lupiques avant la grossesse
- ü Elévation du titre des anticorps anti ADN natifs ;
- ü Arrêt des APS ;

## II.2) Néphropathie lupique et grossesse :

Tous les auteurs [15,33,37,40,42,43,44,45,54,55,56,57,58] notent le mauvais pronostic maternel et fœtal chez les femmes ayant une néphropathie lupique.

Chez les femmes porteuses d'une insuffisance rénale chronique, la grossesse peut aggraver la fonction rénale et majorer le risque de prééclampsie avec ses risques fœto-maternel. Le taux de naissance vivante dans ce contexte varie de 20 à 95 % et dépend de la créatininémie de base [45].

Dans l'expérience de Le Thi Huong et al [57], en 2001, lorsque la grossesse était programmée ( $n = 25$ ), l'issue de la grossesse comportait 20 naissances vivantes (14 prématurées) et cinq fausses couches. Une prééclampsie est survenue dans trois cas et une poussée rénale dans deux cas. Il n'y a pas eu d'altération durable de la fonction rénale.

En 2004, dans l'étude de Soubassi et al [56]. Sur 24 grossesses chez 22 femmes, 18 naissances vivantes ont été obtenues dont 14 prématurées. Une prééclampsie est survenue dans 25 % des cas, une protéinurie dans la moitié des cas, irréversible dans quatre cas sur 12.

Carmona et al [58], comparant l'issue des grossesses en fonction du type de néphropathie, n'ont pas trouvé de différence significative en ce qui concerne l'issue de la grossesse et l'âge gestationnel entre les femmes porteuses d'une néphropathie de classe III ou IV (groupe 1 : 42 grossesses chez 35 femmes), II ou V (groupe 2 : 12 grossesses chez dix femmes) ou exemptes de néphropathie (groupe 3 : 54 femmes). Cependant, l'hypertension et la pré-éclampsie étaient plus fréquentes (37 %) dans le groupe 1 que dans les groupes 2 et 3 (11 %) et le poids à la naissance plus bas.

Comparant 78 grossesses chez 53 femmes ayant une néphropathie lupique à 78 patientes lupiques non enceintes avec atteinte rénale, Tandon et al [55], ont constaté l'absence de différence en termes de survenue d'une détérioration de la fonction rénale et une incidence de poussée rénale similaire entre les deux groupes (45 % versus 42 %). Une aggravation persistante de la fonction rénale était observée dans moins de 5 % des cas.

En conclusion, il est possible d'obtenir une naissance vivante chez une femme porteuse d'une néphropathie lupique sous réserve que la grossesse soit programmée, que la fonction rénale de base soit correcte (créatininémie inférieure ou égale à 100  $\mu\text{mol/l}$ ), avec un risque de prééclampsie et d'accouchement prématuré qui reste toutefois non négligeable.

La mise en jeu du pronostic vital peut conduire à discuter dans quelques situations de néphropathie lupique active une interruption thérapeutique de grossesse [15]. En effet, la gravité de l'atteinte rénale a justifié une ITG chez notre patiente Mme Milouda. I.



### III) Influence du lupus sur la grossesse :

#### III-1) Complications maternelles :

##### a) Prééclampsie :

Les femmes lupiques enceintes ont un risque majoré de présenter une prééclampsie, ce risque augmente lorsqu'il existe une néphropathie préexistante [59] ;

Les études épidémiologiques sont peu nombreuses mais on retient un chiffre de 0,5 à 7 % de prééclampsie compliquant les grossesses dans la population générale [60]. En revanche, les taux de prééclampsie compliquant les grossesses lupiques sont nettement plus élevés avec des chiffres allant de 13 à 35 % selon les séries [61,62]

Physiopathologiquement, la prééclampsie est secondaire à une dysfonction placentaire qui est responsable de la libération dans la circulation maternelle de diverses substances responsables d'une activation, voire d'une lésion de l'endothélium maternel [40]. Des travaux expérimentaux ont montré qu'un taux élevé de sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1) et un taux diminué de PGIF (placenta growth factor) sont observés dans le placenta et le sérum des femmes avec prééclampsie [63]. Une étude cas-contrôle trouve des données identiques au cours de grossesses lupiques, confirmant le caractère prédictif d'une augmentation de sFlt-1 de survenue d'une prééclampsie au cours d'une grossesse lupique [64].

## b) distinction entre poussée lupique et prééclampsie :

Une des plus grandes difficultés dans la prise en charge d'une grossesse chez une patiente lupique est de différencier une prééclampsie d'une poussée de néphrite lupique.

Ces deux évènements associent des manifestations cliniques très similaires (hypertension artérielle, protéinurie, œdèmes des membres inférieurs). Le traitement est cependant extrêmement différent, fondé dans le cas de la prééclampsie sur la mise au monde du bébé, et dans le cas de la néphrite lupique sur l'intensification du traitement immunosuppresseur. Une hypocomplémentémie (C3, C4) et l'élévation des anticorps anti-DNA sont utiles pour faire le diagnostic de poussée lupique mais il faut savoir que prééclampsie et poussée lupique peuvent coexister. L'élévation de l'uricémie est un argument en faveur d'une prééclampsie. Le tableau VII résume les facteurs de risque, éléments cliniques et biologiques qui permettent de faire la part des choses. [40]

Tableau VII :

Eléments distinctifs entre la prééclampsie et la néphropathie lupique. [40]

	<i>Prééclampsie</i>	<i>Poussée lupique</i>
<u>Facteurs de risque :</u>		
§ 1ère grossesse	Oui	Pas d'impact
§ ATCD de prééclampsie	Oui	Pas d'impact
§ Grossesse multiples	Oui	Non connu
§ ATCD de néphrite lupique	Oui	Oui
§ Terme de la grossesse	Après 20 SA, souvent > 30 SA	A n'importe quel moment
<u>Données cliniques :</u>		
§ HTA	Elevée	Elevée
§ Signes dermatologiques	Absents	Peuvent être présents
§ Signes articulaires	absents	Peuvent être présents
<u>Données biologiques :</u>		
§ Protéinurie		
○ Mode d'installation	Brutal	Progressif ou brutal
○ Débit	Important	Variable
§ Sédiment urinaire actif	Absent	Présent
§ Thrombopénie	Présente	Peut être présente
§ Anticorps anti ADNnatif	Absents	Le plus souvent présents
§ Complément (C3, C4)	Le plus souvent normal	Le plus souvent bas
§ Test de coombs direct	Négatif	Peut être positif
§ ALAT-ASAT	Elevées	Normales
§ Uricémie	Elevée	Non connu

### c) Complications maternelles liées aux traitements :

#### ▼ Les corticoïdes :

La prednisone et la prednisolone ne traversent pas la barrière placentaire contrairement à la bétaméthasone et la dexaméthasone [37,40,45].

L'utilisation de fortes doses de corticoïdes majore le risque infectieux. Le risque de réactivation d'une toxoplasmose maternelle justifie de surveiller les taux d'anticorps sériques chez les femmes traités par corticothérapie. Le risque d'infection à CMV a également été signalé [45,65].

#### ▼ Les APS :

Les principaux effets sont oculaires et nécessitent une surveillance ophtalmologique. Les autres effets secondaires sont gastro-intestinaux, cutanéomuqueux, neuromusculaires, cardiovasculaires, hématologiques, ototoxiques, neurologiques et hépatiques. [66]

Il a longtemps été recommandé d'interrompre l'HCO chez les femmes enceintes. Cela découlait de l'observation de cas de toxicité rétinienne et auditive chez l'animal et chez l'homme lors de l'exposition in utero à la chloroquine. Néanmoins, compte tenu de la longue demi-vie de l'HCO et de son passage transplacentaire [67], cette attitude n'assurait pas une protection totale vis-à-vis d'éventuels effets secondaires. En outre, la grossesse constituant en elle-même un facteur de risque de poussée lupique, il est vite apparu que l'arrêt de l'HCO pouvait être délétère tant pour la mère que pour l'enfant [68].

Actuellement, même si le nombre rapporté de grossesses sous HCO est encore insuffisant pour éliminer formellement une discrète augmentation du risque fœtal, le caractère très rassurant des données publiées [68,69,70] et le risque démontré de

poussée à l'arrêt de ce traitement conduit à recommander de maintenir l'HCO chez les femmes enceintes lupiques [68].

▼ Les immunosuppresseurs :

Leur utilisation raisonnée ne semble pas majorer la morbidité et la mortalité fœtale et infantile.

Le méthotrexate, le mycophénolate mofétil et le cyclophosphamide sont tératogènes [65,71].

En cas d'absolue nécessité, le recours à l'azathioprine est possible. La cyclosporine a pu être utilisée sans effet tératogène dans quelques observations [71,72].

▼ L'aspirine

Les principaux effets indésirables sont :

- Digestifs : gastralgies, ulcères, hémorragie digestive
- Risque hémorragique
- Réactions allergiques

▼ Les immunoglobulines :

Les immunoglobulines à fortes doses et des échanges plasmatiques qui posent des problèmes particuliers d'hémodynamique. [72,73]

### III-2) Devenir des grossesses lupiques :

Le devenir des grossesses lupiques est moins bon que celui d'une population générale. On constate une fréquence importante des avortements spontanés, des prématurités et des retards de croissance intra-utérins [37]. (Tableau VIII)

Le devenir à long terme des enfants nés de mère lupique est habituellement normal en dehors du cas particulier du lupus néonatal.

#### Tableau VIII :

Devenir foetal des enfants, d'après une analyse de la littérature pour les 40 dernières années [37]:

période	Nombre de séries	Avortements, MFIU (%)	Prématurité (%)	ITG (%)
1960-1970	2 séries	28-43	6	4
1970-1980	4 séries	27-41	36	7
1980-1990	13 séries	8-34	9-57	11-29
1990-1993	4 séries	11-22	20-47	0
1993-2001	5 séries	11-17	39-54	0-1

### A. Pertes fœtales :

Le taux de pertes fœtales au cours du lupus est supérieur à celui des populations non lupiques. Elles peuvent correspondre à des avortements spontanés avant la 20<sup>ème</sup> SA, ou à des MFIU au-delà. [40]

Globalement, environ 20 % des grossesses chez les patientes lupiques se terminent par une fausse couche précoce ou tardive. Ainsi, dans une étude cas-contrôle menée aux États-Unis [74], le taux de pertes fœtales dans une population de patientes lupiques est presque 5 fois plus élevé que chez des femmes non lupique.

Dans notre expérience aucune perte fœtale (avortement spontané ou MFIU) n'a été constatée.

Les facteurs prédictifs de pertes fœtales les plus habituellement reconnus sont :

#### ▼ L'activité lupique :

Le tableau IX compare les résultats des études publiées sur ce point depuis 1963 jusqu'à 2005 :

Tableau IX : fréquence des pertes fœtales au cours des grossesse lupique. Revue de littérature 1963-2005 :

Etudes	Activité lupique lors de la conception	Pertes fœtales (%)
Donnée de la littérature entre 1963 et 1999 (d'après Yuen et al [50])	LES inactif	8-12
	LES actif	25-52
Georgiou PE et al en 2000 [75]	LES inactif	14
	LES actif	75
O. Meyer en 2004 [42]	LES inactif	10
	LES actif	35
Clowse ME et al en 2005 [53]	LES inactif	12
	LES actif	23

Ces études montrent que la relation entre les pertes fœtales et l'activité de la maladie lupique lors de la conception est clairement établie.

Dans la série américaine de Clowse ME et al [53], le risque de fausse couche précoce (< 20 SA) ne semblait pas particulièrement plus élevé, alors que les MFIU (> 20 SA) étaient en revanche multipliées par 3.

▼ L'existence de néphropathie lupique évolutive :

L'existence d'une atteinte rénale lupique évolutive durant la grossesse constitue un facteur de mauvais pronostic : 50 % de perte fœtale dans l'expérience de Khamashta et al [in42].

Dans l'expérience de Steven J et al [76], en 2008, le taux de pertes fœtales chez les patientes ayant une néphropathie lupique évolutive est de 35% alors que chez les patientes sans atteinte rénale le taux ne dépasse pas 9%.

En Arabie Saoudite, en 2009, Alshohaib S [77], a étudié, de façon prospective, les complications fœtales chez 20 femmes ayant toutes une néphropathie lupique quiescente classe IV, suivies depuis 1998 et 2008 au sein de l'hôpital universitaire du Roi Abdul Aziz à Djeddah et a constaté que le taux de pertes fœtales est comparable de celui de la population générale tandis que la néphropathie est quiescente au moins 6 mois avant la conception.

D'après Véronique Le Guern et al [40], chez les patientes ayant un ATCD de néphrite lupique avant la grossesse, les taux de pertes fœtales sont plus importants allant de 8 à 36 %. Chez les patientes ayant un 1<sup>er</sup> épisode de néphrite lupique au cours d'une grossesse, ces taux sont encore supérieurs allant de 36 à 52 % des grossesses, alors que si la néphrite est contrôlée avant la grossesse avec une fonction rénale stable, une protéinurie peu importante, le risque de pertes fœtales se situe plutôt entre 11 et 13 %.



▼ La présence des anticorps APL :

L'implication des aPL dans les fausses couches précoces à répétition est incontestable. Une étude a ainsi montré, chez 366 femmes ayant eu au moins 2 épisodes de pertes foetales, que 76 (21 %) d'entre elles avaient soit des aCL, soit un aCC, soit les deux. Parmi ces 76 femmes avec aPL, 50 % de ces pertes foetales survenaient après 10 SA, contre seulement 10% chez les patientes sans aPL. [78]

Un SAPL est fortement prédictif d'une perte fœtale. Ainsi, dans une population de patientes ayant un SAPL connu, le pourcentage de pertes foetales précoces, au cours du 1<sup>er</sup> trimestre, varie de 25 à 67 %. [79]

▼ La présence d'anticorps anti SSA:

Elle constitue un autre facteur de risque de perte foetale. Peut-être s'agit-il d'une toxicité directe de ces anticorps sur le tissu de conduction cardiaque [42].

B. Prématurité :

La diminution du taux de pertes fœtales grâce à une surveillance étroite de la grossesse, l'utilisation de la césarienne en cas de problème fœto-maternel, l'adaptation des doses de corticoïdes au cours de la grossesse, ont contribué à l'augmentation de la prématurité avec un taux de 63 % dans l'étude de la SNFMI, chiffre stable malgré la planification de la grossesse [80].

Les causes de prématurité sont multiples incluant une rupture prématurée des membranes, une prééclampsie, un HELLP syndrome, une menace d'accouchement prématuré. Il est bien entendu nécessaire de différencier les prématurités résultant d'un travail spontané débutant avant 37 SA, d'une prématurité induite, pour une raison médicale concernant la mère ou l'enfant. C'est une

complication estimée à environ 33 % de toutes les grossesses lupiques [81].

Une large étude épidémiologique réalisée en Californie a permis d'étudier le devenir de 555 grossesses lupiques comparées rétrospectivement à 600 000 grossesses non lupiques. Le taux de prématurité était estimé dans cette cohorte à 21 %, supérieur à celui observé chez les patientes non lupiques [82]. Lorsque l'on s'adresse aux centres spécialisés, il semblerait cependant que ces taux de prématurité soient plus élevés, estimés entre 20 et 54 % [in 40].

Les facteurs de risque de prématurité sont en premier lieu l'activité du lupus avant et pendant la grossesse, mais également l'existence d'anticorps antiphospholipides. [40]

Chez notre 1<sup>ère</sup> patiente, ses deux grossesses furent menées à terme (37SA), aucun cas de prématurité n'a été révélé.

### C. Retard de croissance intra-utérin :

En raison du fort taux de prématurité dans cette population de patientes lupiques, il est plus adapté de parler de poids de naissance en fonction de l'âge gestationnel plutôt que de retard de croissance intra-utérin (RCIU). Un petit poids pour l'âge gestationnel est défini comme étant inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile par rapport aux normes nationales. [40]

Les études sont cependant divergentes avec des taux de « petits poids » variant entre 10 % et 35 % des grossesses lupiques. Le facteur de risque le plus régulièrement évoqué pour expliquer ces données est une insuffisance placentaire, expliqué par un taux majoré de thrombose placentaire, avec un rôle certain joué par la coexistence d'anticorps antiphospholipides [40].

Selon Petri et al. Dans une étude randomisée américaine [83], le poids de

naissance était moindre chez les enfants blancs et Afro-américains par rapport à une population contrôle, ceci étant plus net chez les enfants blancs (tableau X). Plus la période de gestation est longue, plus ce phénomène est marqué ;

Tableau X : RCIU et grossesses lupiques : poids de naissance en grammes [83].

	LES	Population contrôle
Total	2557 +/- 805	2832 +/- 832
Afro-américains	2408 +/- 755	2630 +/- 786
Caucasiens	2703 +/- 834	3016 +/- 831
< 33 SA	1068 +/- 442	1315 +/- 555
≥ 33 SA	2737 +/- 609	3014 +/- 655

#### D. Effets de la corticothérapie maternelle :

La prednisone ne traverse pas la barrière placentaire, le risque d'insuffisance surrénalienne néonatale est théorique. En revanche, ce risque est attendu en cas de prescription de bétaméthasone et/ou de dexaméthasone dont le passage transplacentaire est utilisé pour traiter les fœtus in utero dans le cadre du bloc auriculoventriculaire congénital (BAVc). [84]

L'utilisation de corticoïdes s'accompagne d'un risque infectieux. L'enquête de la SNFMI a noté cinq cas d'infections néonatales sévères : quatre septicémies et un cas de toxoplasmose congénitale. Le risque de réactivation d'une toxoplasmose maternelle sous l'effet de la corticothérapie justifie de surveiller les taux sériques et, s'ils sont ascendants ou même stables mais élevés, de proposer un traitement prophylactique et de rechercher une infection par l'analyse du placenta et du sang du cordon, voire de discuter un diagnostic anténatal. Lorsque la grossesse est planifiée, le taux d'infection néonatale de 4 % est similaire à celui de la population générale. [45]

Dans notre expérience, aucun cas d'infection néonatale n'a été constaté.

### E. Lupus néonatal et bloc auriculoventriculaire congénital BAVc

Le lupus néonatal regroupe des manifestations liées à la transmission passive d'anticorps maternels : anticorps anti-SSA et anti-SSB, voire anti-RNP. Il se traduit diversement, selon les cas, par un BAVc ou d'autres manifestations cardiaques, une éruption cutanée, une photosensibilité et, beaucoup plus rarement, par une hépatite, une pneumonie, une anémie hémolytique, une leucopénie et/ou une thrombopénie [85].

Le terme de lupus néonatal est en fait trompeur dans la mesure où la plupart des mères ne présentent pas de LES mais d'autres maladies auto-immunes telles que des syndromes de Sjogren ou des connectivites indifférenciées, voire aucune pathologie cliniquement avérée. [86]

#### ▼ Manifestations cardiaques :

Le bloc atrioventriculaire (BAV) complet est la manifestation la plus sévère du lupus néonatal, dans la mesure où il est irréversible et comporte un taux élevé de morbidité et de mortalité. Le risque de BAVc chez un enfant né de mère porteuse d'un anti-SSA est de 1 à 2 %, le risque de récurrence étant évalué à 10-17 % [85,86,87,88,89]. La présence de signes cliniques est essentiellement liée au rythme ventriculaire, qui se situe habituellement entre 15 et 70 battements par minute. Plus ce rythme est lent, plus le risque d'anasarque et d'insuffisance cardiaque néonatale est élevé [90].

Le BAV complet est le plus souvent diagnostiqué in utero par l'examen ultrasonographique prénatal, entre 18 et 24 semaines d'âge gestationnel. Cette «fenêtre» est liée à la période de passage transplacentaire des autoanticorps (qui ne commence pas avant le 3e mois de grossesse) et au développement embryonnaire du système de conduction cardiaque, qui n'est pas achevé avant la 22e semaine

environ. Dans la majorité des cas, le BAV complet nécessite la pose d'un pacemaker en période néonatale. Le décès in utero est possible, en général lié à une défaillance cardiaque majeure. D'autres manifestations cardiaques ont été rapportées, telles que des blocs incomplets et plus récemment des bradycardies sinusales [87,88,90].

#### ▼ Manifestations cutanées :

Les manifestations cutanées surviennent en moyenne à 6 semaines de vie avec une éruption qui peut cependant être présente dès la naissance (25 % des cas) où ne survenir qu'à 5 mois de vie [91]. Une photosensibilité des lésions est retrouvée chez 94 % des 57 enfants avec atteinte cutanée du registre de Buyon [92]. L'apparition des lésions semble d'autant plus précoce que l'enfant est exposé au soleil et des lésions apparues dans les suites de photothérapie néonatale pour hyperbilirubinémie ont été décrites [91]. Les lésions consistent en des macules ou des papules érythémateuses arrondies, parfois recouvertes par de fines squames [92], similaires aux lésions de lupus érythémateux cutané subaigu (pathologie au cours de laquelle la présence d'anticorps anti-SSA/Ro est particulièrement fréquente). Le visage (notamment la région périorbitaire) est très fréquemment touché mais l'éruption peut être située sur tout le corps y compris dans le cuir chevelu. Il n'y a pas d'atteinte muqueuse [91].

#### ▼ Manifestation hépatiques :

L'atteinte hépatique est spécifique ou secondaire à une insuffisance cardiaque dans le contexte de BAVc. Bien que rarement rapportée, sa prévalence est estimée à 9 %. [91]

▼ Manifestations hématologiques :

Les anomalies hématologiques décrites peuvent toucher les trois lignées et comprennent une anémie hémolytique à Coombs positif, une neutropénie et une thrombopénie [93]. Leur prévalence n'est pas connue, les numérations n'étant pas faites systématiquement chez les enfants nés de mère avec anticorps anti-SSA/Ro .

## IV) Surveillance de la grossesse lupique :

La grossesse peut actuellement être envisagée de façon plus sereine lorsque le LES est stable depuis un an. Il s'agit toutefois d'une grossesse à risque qui demande une collaboration entre les différents intervenants : internistes, néphrologues et gynécologues-obstétriciens.

Le diagnostic du lupus associé à la grossesse étant posé il faut établir un bilan maternel et fœtal dont dépendront le pronostic et la conduite à tenir.

### IV-1) surveillance maternelle :

M. De Bandt [37] propose une surveillance maternelle clinique régulière, elle doit être au moins mensuelle, adaptée à la situation clinique, jusqu'à la 20<sup>ème</sup> SA puis toutes les 2 semaines jusqu'à la 32<sup>ème</sup> SA. A partir de la 32<sup>ème</sup> SA le rythme des consultations devient hebdomadaire.

La surveillance clinique se base essentiellement sur :

- ✓ La TA qui sera déterminé de façon précise et répétée,
- ✓ Un examen clinique régulier à la recherche des signes cliniques pouvant évoquer une poussée lupique et des signes d'aggravation d'une atteinte préexistante,
- ✓ Chercher des signes infectieux, si les corticoïdes sont administrés.

O. Blétry [94] trouve qu'il paraît prudent de réaliser une surveillance biologique toutes les 6 à 8 semaines au cours de la grossesse, cette surveillance biologique sera basée principalement sur :

- ✓ L'hémogramme avec numération des plaquettes,
- ✓ Les paramètres de la fonction rénale, la créatinine plasmatique, la protéinurie des 24 heures, l'examen du sédiment urinaire,

- ✓ L'haptoglobine qui est pratiquement la seule protéine de l'inflammation interprétable pendant la grossesse (les autres sont physiologiquement élevées).
- ✓ L'augmentation des transaminases doit faire craindre un HELLP syndrome, ou une complication possible du LES et du SAPL.
- ✓ La recherche des anticorps AAN, Anti ADNnatif et les APL.

#### IV-2) surveillance foetale :

A côté des éléments de la surveillance maternelle, G. Ruiz-Irastorsa et al [95], proposent d'autres éléments essentiels auront un intérêt important pour le pronostic foetal :

- ✓ La présence et le taux de l'anticorps anti SSA ou SSB :

Les femmes possédant cet anticorps, seraient à un risque plus grand d'avoir un enfant atteint de BAVc surtout si le taux de ces anticorps est élevé.

Aucune de nos patiente n'a bénéficié de ce bilan.

- ✓ Le titrage de l'anticoagulant lupique et de l'anticorps anticardiolipidique, est le meilleur prédicateur du risque foetal

Une surveillance foetale serrée, clinique et échographique, s'impose dès la viabilité foetale et repose sur :

- L'échographie foetale et placentaire : à la recherche de malformation foetale, une anomalie de la croissance foetale, ou encore apprécier la maturité placentaire et la quantité du liquide amniotique.
- L'échographie doppler et l'étude du flux placentaire
- L'étude du rythme cardiaque foetal



La surveillance foetale permet actuellement de dépister les rares cas de BAVc. Elle est rarement utile en prévention primaire compte tenu de la rareté de cette complication (1120 000 naissances), mais elle sera nécessaire en cas d'antécédent de lupus néonatal, à fortiori s'il s'agit d'un BAV car le risque de récurrence a été évalué entre 5 et 12% [90].

L'apparition du BAVc se situe généralement entre 20 et 24 SA [95]. Le dépistage est réalisé entre 16 et 24 SA : l'auscultation des bruits du cœur foetaux peut permettre d'évoquer un trouble du rythme cardiaque une échocardiographie foetale confirme une bradycardie foetale

## V) PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

### V-1) Prise en charge de la maladie lupique au cours de la grossesse :

#### a) Prévention d'une poussée lupique au cours de la grossesse :

Les auteurs s'accordent que le meilleur moyen de prévenir une poussée de lupus au cours de la grossesse, est le respect d'une période de quiescence de la maladie au moins égale à 6 mois. [40]

#### b) Traitement d'une poussée lupique au cours de la grossesse :

##### ✓ En l'absence d'activité clinique ou biologique du lupus pendant la grossesse :

Il n'y a pas d'indication à la mise en place d'un traitement spécifique. Il n'y a en particulier pas de raison de proposer une corticothérapie prophylactique car le risque de voir apparaître une hypertension artérielle, un diabète gestationnel avec des conséquences pour le fœtus (prématurité, RCIU) n'est pas nul. [40]

✓ Une activité modérée de la maladie, peut être traité par de faibles doses de prednisone (inférieures à 20 mg/jour). [40]

✓ Les poussées sévères justifient des fortes doses de corticoïdes, éventuellement sous forme de bolus intraveineux, lorsque la situation maternelle l'exige. [40]

## V-2) Prise en charge du SAPL :

L'objectif du traitement proposé au cours d'une grossesse chez une femme ayant un SAPL défini est double. Il s'agit dans un 1<sup>er</sup> temps de prévenir les complications fœtales et maternelles en diminuant le risque de pertes fœtales précoces ou tardives, le risque de prééclampsie, de retard de croissance, de prématurité par insuffisance placentaire. Il s'agit dans un 2<sup>e</sup> temps de réduire, voire d'éliminer, le risque de survenue d'une thrombose artérielle ou veineuse chez la mère.

Le traitement du SAPL au cours de la grossesse a considérablement évolué au cours des 10 à 15 dernières années [96]. Plusieurs lignes thérapeutiques ont été proposées, évaluées au cours d'essais thérapeutiques randomisés, Voici les propositions de prise en charge thérapeutique dans 3 situations différentes. [4]

(Tableau XI)

Tableau XI

<u>Situation clinique :</u>	<u>Traitement :</u>
1) SAPL défini par plusieurs fausses couches précoces (> 3) ou une MFIU	aspirine faible dose et HBPM à dose iso-coagulante en injection unique
2) SAPL défini par un ATCD de thrombose veineuse ou artérielle	aspirine et HBPM dose curative en deux injections quotidiennes.
3) Chez une patiente ayant des APL positifs et pas de grossesses antérieures	Il n'y a, selon les recommandations, pas d'indication à proposer un traitement pendant la grossesse. Cependant, 85 % des médecins interrogés quant à la conduite à tenir dans cette situation proposent une faible dose d'aspirine pendant toute la durée de la grossesse

### V-3) Prise en charge en cas de présence d'anticorps anti-SSA :

#### V.3.1) Traitement prophylactique :

##### ✓ Mère porteuse d'anti SSA sans ATCD obstétricaux particuliers :

\_Pas d'indication particulière à la prise de corticoïdes (ils sont à prescrire en fonction de l'éventuelle pathologie maternelle sous-jacente) [91].

##### ✓ Mère ayant eu antérieurement un enfant avec BAV ou une autre manifestation de lupus néonatal :

Il est extrêmement difficile de tirer des conclusions à partir des études sur ce sujet, compte tenu de la rareté de cette situation.

Shinohara et al. [in91] ont suggéré qu'un traitement par prednisolone ou bétaméthasone commencé avant 16 SA pourrait réduire le risque de récurrence de BAVc. Le caractère rétrospectif de cette étude rend cependant l'interprétation des résultats difficile. De plus, les auteurs ne différenciaient pas la prednisolone de la bétaméthasone. Si ces deux traitements sont équivalents, la prednisolone devrait être préférée puisqu'elle passe peu la barrière placentaire et ne peut être activée par le système enzymatique hépatique foetal [91].

#### V.3.2) Traitement curatif in utéro:

Les interventions prénatales visent à diminuer la réponse auto-immune et les lésions cardiaques inflammatoires, et à accélérer le rythme cardiaque foetal. [45]

Les corticoïdes ont été utilisés, notamment la dexaméthasone qui n'est pas métabolisée par le placenta et passe chez le fœtus sous forme active. Ces traitements corticoïdes ont fait la preuve de leur efficacité sur les signes inflammatoires (épanchements pleuraux, ascite et anasarque foetal) chez quelques enfants. Cependant, on ne sait toujours pas si le traitement est capable de corriger

un bloc de 3e degré une fois établi (c'est-à-dire lorsque la fibrose du système de conduction est présente). En raison de possibles effets secondaires maternels propres à tous les glucocorticoïdes, et des risques foetaux spécifiques (oligoamnios et insuffisance surrénale) la dexaméthasone (4 mg/j) doit être réservée aux blocs incomplets de survenue récente, ou aux blocs complets s'accompagnant de signes de défaillance foétale tels qu'une anasarque, des épanchements, une ascite ou une insuffisance cardiaque. Elle doit être prescrite précocement. Elle doit dans tous les cas être interrompue après quelques semaines si aucun bénéfice n'est obtenu. [90]

Sur la base de ces considérations, la conduite thérapeutique à tenir dans le cas d'un BAV in utero est la suivante : (D'après R. Cimaz et al [90])

- Ø Si le bloc est incomplet (c'est-à-dire du second degré) la dexaméthasone est recommandée à la dose de 4 mg/j chez la mère.
  
- Ø Si le bloc est complet et récent la dexaméthasone est recommandée également, et interrompue si aucun changement ne survient après quelques semaines.
  
- Ø Si le bloc est associé à des signes de myocardite ou de défaillance cardiaque, la dexaméthasone est recommandée.
  
- Ø Si le bloc est complet et présent depuis plus de 2 à 4 semaines, sans épanchement ni signes d'anasarque, on fera une surveillance échographique régulière sans traitement

Le salbutamol, un agoniste sélectif bêta-adrénergique, peut être utile pour augmenter le rythme cardiaque foetal, pour améliorer la fonction ventriculaire et

l'anasarque foetal. Cela peut être particulièrement utile pour atteindre un âge gestationnel plus avancé. Il peut être donné à la maman par voie orale, à la dose de 2 mg, 6 à 10 fois par jour, selon la compliance maternelle [90].

## VI) L'ACCOUCHEMENT CHEZ LES PARTURIENTES LUPIQUES :

La fréquence des accouchements par césarienne est plus élevée que dans la population générale (de 33 à 44%), significativement accrue en cas de prématurité [97].

Dans l'étude du registre français des grossesses lupiques [80], Le Thi Huong et al. observaient une fréquence des accouchements par césarienne de 37% significativement plus élevée en cas de prématurité ainsi que dans la population française où le taux de césarienne en 1981 était de 10,8%. Les indications de césarienne étaient dans 29% la présence d'une hypotrophie ou d'une souffrance foetale sans évolutivité lupique et dans 29% une évolutivité lupique (souvent accompagnée de souffrance foetale).

Le traitement par HBPM rend préférable la programmation de l'accouchement dans l'optique de réaliser une fenêtre thérapeutique, permettant l'accès à une analgésie péridurale.

## VII) LE POST-PARTUM :

### VII.1) Activité de la maladie lupique :

Le post-partum reste une période délicate à traverser chez la femme lupique. Le risque de poussée lupique persiste dans le post-partum.

Pour De Bandt [37], il semble que les femmes qui n'ont pas de poussées de la maladie durant la grossesse aient un risque plus important de poussée post-natale (RR 2,4). La survenue d'une poussée de lupus dans le post-partum tardif peut être méconnue de l'obstétricien. Les données concernant les trois mois post-partum sont peu fréquentes dans la littérature.



## VII.2) Allaitement :

L'allaitement maternel est autorisé, même chez les femmes recevant des corticoïdes ou des antimalariques de type hydroxychloroquine. Les immunosuppresseurs et les AINS à cycle entérohépatique contreindiquent l'allaitement maternel. Le pic d'aspirine dans le lait survenant deux heures après le pic sérique, ce traitement à dose anti-agrégante ne contre-indique pas l'allaitement s'il est fait à distance de la prise [42].

## VII.3) Prophylaxie thromboembolique :

Selon les recommandations pour la pratique clinique de la Société Française d'Anesthésie Réanimation [98], la présence d'un SAPL avec antécédent de thrombose veineuse constitue un risque élevé de thrombose veineuse dans le postpartum. Le risque devient modéré en l'absence d'antécédent de thrombose veineuse. Dans ces situations, l'instauration d'un traitement préventif par HBPM à forte dose est recommandée pendant six à huit semaines (par exemple :énoxaparine 4000 UI/j). La prescription d'une thromboprophylaxie du post-partum n'a pas été systématique et dans le cas où elle aurait été instaurée la durée du traitement est variable.

## VII.4) Contraception hormonale:

Compte tenu d'observations anciennes de cas de lupus survenant en début d'une contraception orale (CO) ainsi que l'observation de poussées lupiques chez des patientes sous CO, la CO a été longtemps déconseillé chez les femmes ayant un lupus, la préférence était donnée à une CO à base de progestatifs seuls [99].

De nos jours, cette attitude est entrain de se modifier. D'une part, parce que les pilules contraceptives de nouvelle génération contiennent de plus faibles doses

d'œstrogènes. D'autre part, une étude prospective SELENA (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment) [100] ; a porté sur un collectif de 183 femmes lupiques dont avaient été exclues les patientes avec un syndrome d'anticorps antiphospholipides ou porteuses d'anticorps antiphospholipides. Les auteurs n'ont pas observé de différences dans le nombre de poussées chez les patientes sous CO (pilule triphasique 35 mg éthinyloestradiol/0,5-1 mg noréthindrone) pendant un an par rapport aux femmes sous placebo. Une deuxième étude mexicaine [101] a randomisé 162 femmes entre une pilule estroprogestative de deuxième génération, un stérilet (DIU) et un microprogestatif. Là encore, aucune différence entre les trois groupes sur les critères cliniques ou les SLEDAI. Cinq grossesses ont été observées, deux sous CO, deux avec le microprogestatif et une avec le DIU.

En pratique ; Chez les patientes lupiques qui ont une maladie stable ou inactive et qui ne sont pas porteuses d'anticorps antiphospholipides, la contraception orale avec des œstrogènes minidosés, ou des progestatifs seuls ne semble donc pas être associée à une augmentation des poussées. Par contre, le risque d'événement thromboembolique associé à la CO est significativement augmenté en présence d'anticorps antiphospholipides. Cette dernière situation représente donc une contre-indication absolue à la CO [100].

Grossesse lupique,  
en pratique, quelle  
stratégie ?

En cas de maladie lupique, la grossesse et le post-partum restent une période délicate à traverser tant pour la mère que pour l'enfant. Une étroite collaboration entre la patiente et ses praticiens est nécessaire afin de programmer cet événement et le mener à terme sans complication grave.

## I. Consultation pré-conceptionnelle :

La littérature s'accorde, avant d'envisager une grossesse chez une jeune femme lupique, de réaliser une consultation pré-conceptionnelle pour planifier une grossesse dans les meilleures conditions.

Une telle consultation est fondamentale pour : [45]

a) Identifier les contre-indications à une grossesse,(Tableau XII)

Tableau XII :

Contre-indications de la grossesse chez les femmes lupiques [95] :

- Poussée évolutive sévère actuelle ou récente (rénale, neurologique, cardiovasculaire) ;
- Insuffisance rénale chronique ;
- Corticodépendance ( $\geq 0,5$ mg/kg par jour de prednisone)
- ATCD de thrombose artérielle cérébrale, hypertension artérielle pulmonaire et valvulopathie mal tolérée.

b) Estimer au mieux le risque individuel : le passé obstétrical, les facteurs de mauvais pronostic (Tableau XIII)

Tableau XIII :

Les facteurs de mauvais pronostic des grossesses lupiques [95] :

- Age > 40 ans ;
- Grossesse multiple ;
- Maladie lupique active ;
- Néphropathie lupique ;
- Insuffisance rénale ;
- Insuffisance cardiaque,
- Hypertension artérielle pulmonaire ;
- Atteinte pulmonaire interstitielle ;
- Présence d'APL ;
- Présence d'anticorps antiSSA/SSB

c) Evaluer les paramètres cliniques et paracliniques d'évolutivité de la maladie lupique,

d) Faire le point sur les sérologies (toxoplasmose, rubéole)

e) Informar la patiente du déroulement de la grossesse et des éléments d'alarme.

f) Mettre en route une surveillance multidisciplinaire (clinique, biologique et échographique)

g) Revoir l'ensemble des traitements de LES :

La corticothérapie, idéalement ramenée à sa dose minimale efficace, l'hydroxychloroquine (Plaquenil), l'azathioprine peuvent et doivent être maintenus lorsque cela est nécessaire. En revanche, d'autres immunosuppresseurs tels que le cyclophosphamide, le méthotrexate, le mycophénolate mofétil doivent impérativement être interrompus au moins 3 mois avant la conception, si ce n'est davantage [102]. En cas d'antécédent de néphrite lupique ou d'une hypertension artérielle d'une autre cause, il est indispensable d'interrompre les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II au profit d'antihypertenseurs que l'on peut maintenir au cours de la grossesse tels que la méthildopa (Aldomet), le labétalol (Trandate) ou les inhibiteurs calciques. Il convient également avant la grossesse d'interrompre les bisphosphonates donnés en prévention d'une ostéoporose cortico-induite. [40]

Le tableau XIV regroupe les principales molécules autorisées ou non au cours d'une grossesse lupique.

Tableau XIV :

Les principaux médicaments autorisés ou non au cours d'une grossesse lupique

[37] :

---

Autorisés :

- Corticoïdes
- Aspirine (faible dose)
- Antipaludéens (surtout l'hydroxychloroquine)
- Azathioprine
- Héparines (toutes formes)

Autorisés uniquement après avis spécialisé :

- Bêtabloquants
- Nifédipine
- Antidépresseurs
- Anticonvulsivants
- Ciclosporine
- AINS (second trimestre)
- Antivitamine K (second trimestre)

Interdits :

- Cyclophosphamide
  - Méthotrexate
  - Le flunomide
  - Mycophénolate mofétil
  - AINS et aspirine forte dose (au cours du 3e trimestre)
  - Thiazidiques
  - IEC
  - Inhibiteurs calciques
-

Après évaluation clinique et paraclinique des paramètres d'évolutivité, la grossesse pourra être autorisée si le lupus est stable depuis au moins 6 mois.

## II Surveillance multidisciplinaire :

Lorsque la grossesse débute, la planification de la surveillance doit être établie. Le médecin interniste de référence doit en être informé. Le rythme des consultations doit être précisé ainsi que celui de la surveillance biologique spécifique au lupus. La décision du lieu de réalisation de la surveillance biologique doit être prise. En effet, il faudra éviter la répétition d'examens coûteux mais il faudra également s'assurer que tous les médecins intervenant dans la surveillance de cette grossesse soient en possession des résultats. Une surveillance en hospitalisation de jour peut être instaurée, notamment en cas d'éloignement du domicile de la patiente, ce qui permet de coupler tous les examens et éventuellement la consultation de médecine interne. En effet, l'obstétricien responsable peut ne pas connaître parfaitement les différents traitements et les examens indispensables. Il devra donc être guidé par l'interniste. A partir de la 32ème SA le rythme des consultations devient bi-hebdomadaire voire hebdomadaire avec programmation d'un déclenchement.

La surveillance multidisciplinaire sera clinique, biologique et échographique



a) Surveillance clinique :

On insiste sur la surveillance de la tension artérielle avec la recherche de signes fonctionnels, la prise de poids, la présence d'œdèmes pouvant orienter vers une pré-éclampsie. La hauteur utérine permet de dépister un retard de croissance intra-utérin

b) Surveillance biologique :

La surveillance biologique sera réalisée toutes les six à huit semaines. Les différents dosages proposés par Meyer [42] sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau XV : Protocole de surveillance biologique mensuel (ou bimestriel) de la femme lupique enceinte [42]

1. NFS-Plaquettes*
2. Créatinine-Glycémie
3. Uricémie, SGOT, SGPT, Phosphatases alcalines
4. Protéinurie
5. CH50, C3, C4
6. AAN, anti-ADNnatif
7. AntiSSA (Ro) et SSB (La)**
8. APL : anticoagulant circulant, anticardiolipines**
9. Toxoplasmose***

\*bi-hebdomadaire en cas de traitement par héparine au début, puis toutes les semaines,

\*\*examens initiaux

\*\*\*et dont la répétition est facultative

c) Surveillance échographique :

▼ Echographie obstétricale :

Cet examen permet de mettre en évidence précocement d'une anomalie de la croissance fœtale, ainsi que d'apprécier la maturité placentaire et la quantité du liquide amniotique.

Une échographie de datation permet de confirmer l'évolutivité de la grossesse, suivie de l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre entre 12 et 14 SA.

L'échographie du 2<sup>ème</sup> trimestre est complétée par un doppler des artères utérines, qui sera contrôlée vers 25 SA en cas de présence d'un Notch ou d'une augmentation des résistances vasculaires. Un contrôle de la croissance peut être réalisé avant l'échographie du 3<sup>ème</sup> trimestre. Le rythme des échographies est rapproché au 3<sup>ème</sup> trimestre en fonction de la clinique.

Des variations de la quantité du liquide amniotique en excès comme en défaut peuvent être observées, le RCIU d'origine utéro-placentaire est le plus souvent accompagné d'une baisse de la quantité de LA. Il faut également prêter attention à la constatation d'un excès de LA en particulier chez les patientes sous corticothérapie, cet excès orientera le clinicien vers un diabète gestationnel.

▼ Echocardiographie fœtale :

Les recommandations [103] sont de réaliser une échocardiographie fœtale systématiquement à la 16<sup>ème</sup> ou 18<sup>ème</sup> semaine, répétée 15 jours après, chez toutes mamans porteuses d'anticorps anti-SSA ou SSB, ainsi qu'en cas d'ATCD de BAVc.

### III Attitude thérapeutique au cours de la grossesse :

L'attitude thérapeutique au cours de la grossesse est partiellement empirique. Nous pouvons retenir les propositions de l'équipe de médecine interne de la Pitié-Salpêtrière [42] :

✓ Maintien du traitement antérieur :

- antimalariques de synthèse : la posologie est adaptée à la fonction rénale ;
- corticothérapie : l'instauration ou la majoration des doses est à discuter avec le médecin interniste référent ;

✓ En cas de SAPL : le traitement est fonction de l'expression du SAPL (Tableau XI)

✓ L'aspirine est à arrêter vers 34-36 SA ;

Lorsqu'il paraît impossible de différencier une poussée lupique d'une prééclampsie, le traitement doit comporter une augmentation de la corticothérapie, une mise au repos, l'instauration ou l'adaptation d'un traitement antihypertenseur et une indication d'extraction foetale doit être discutée en fonction du terme [104].

### IV. Accouchement :

L'accouchement est programmé aux alentours de 37 SA avec fenêtre thérapeutique en cas de traitement par HBPM

## V. Post-partum :

- Ø Il est conseillé de poursuivre un traitement par HBPM pendant six à huit semaines.
- Ø L'allaitement est à discuter en fonction des traitements maternels.
- Ø Une contraception par microprogestatifs est proposée à la sortie.
- Ø Une visite obstétricale post-natale est à réaliser environ deux mois après l'accouchement auprès de l'obstétricien référent. De même, une consultation auprès du médecin interniste référent sera programmée avec un bilan de la maladie lupique.

# CONCLUSION

Le lupus érythémateux systémique est une affection qui touche habituellement la jeune femme, en période d'activité génitale.

La grossesse est une période particulièrement importante pour une femme atteinte de lupus. Cette période a également une dimension psychologique et affective majeure dont il faut tenir compte et s'astreindre à préparer médicalement et humainement.

Les manifestations évolutives du lupus peuvent survenir à n'importe quel moment de la grossesse et en post-partum, et ce essentiellement lorsque le lupus est actif lors de la conception. En revanche, lorsque le LES est inactif depuis au moins six mois avant la conception, la rémission persiste dans la majorité des cas surtout si une prise en charge adéquate, est mise en route.

Le pronostic fœtal reste encore médiocre essentiellement du fait de la prématurité et des pathologies vasculaires placentaires insuffisamment traitées par l'aspirine et l'héparine.

La programmation d'une surveillance coordonnée est indispensable au bon déroulement de la grossesse. Cela permet de dépister précocement les poussées de la maladie et d'adapter le traitement au plus vite. Le dialogue entre les différents intervenants est indispensable

# RESUME

# Résumé

Le lupus érythémateux systémique est une maladie relativement fréquente touchant de façon prépondérante la femme à l'âge de procréation.

Notre étude rapporte deux observations d'association du lupus érythémateux systémique et grossesse colligés à notre service. Après un rappel sur la maladie, nous avons eu recours à une bibliographie récente pour illustrer les effets réciproques de l'association lupus et grossesse.

Selon les auteurs, la fécondité n'est pas affectée chez les patientes lupiques, par conséquent ; la fréquence de l'association lupus et grossesse est non négligeable. Les complications d'une grossesse lupique intéressent la mère et l'enfant, les femmes les plus exposées sont celle qui ont une atteinte rénale préexistante et les lésions actives de la maladie lors de la conception. Les chiffres de perte fœtales sont plus élevés s'il existe un syndrome des anticorps antiphospholipides associé. La prématurité reste difficile à maîtriser. Le syndrome lupique néonatal est lié à l'existence d'anticorps anti-Ro.

La Grossesse chez les femmes lupiques devrait être considérée comme une grossesse à haut risque et la conception doit être planifiée, pendant une période d'accalmie. Une surveillance étroite et une prise en charge thérapeutique adéquate sont nécessaires pour le contrôle optimal de la maladie et pour augmenter les chances d'une grossesse réussie.



# Summary

Systemic lupus erythematosus is relatively common disease which affects predominantly women of childbearing age.

Two cases of the association of SLE and pregnancy, grasped from our service, are archived from our study. After a review of the disease, we used a recent bibliography to illustrate the effects of pregnancy on the lupus and vice-versa.

According to the authors, fertility is not affected in patients with lupus making the issue of pregnancy important to many patients. The Complications of lupus pregnancy concerns mother and baby, women at higher risk are those who have pre-existing renal lesions and active disease at the conception. Prematurity remains an important cause of morbidity. Fetal loss is more frequent if the patient has an antiphospholipid syndrome. Neonatal lupus was determined by anti-Ro/SSA antibodies.

Pregnancy in SLE patients should be considered as a high-risk pregnancy and conception should be planned, during a quiescent period. Close monitoring for optimal disease control and multidisciplinary obstetrical care are necessary throughout the gestation period to increase the chances of a successful pregnancy.

## الملخص

يصيب داء الذئبة الحمراء المنتشر شريحة سكانية هامة نسبياً، متكونة خصوصاً من النساء في سن الإنجاب.

تتطرق دراستنا لحالتي حمل لدى سيدتين مصابتين بداء الذئبة الحمراء المنتشر، بعد تذكير موجز بخصوص هذه العلة، تطرقنا في تحليلنا للتفاعلات والتأثيرات التي تلحق بالأم والجنين إذا ما اقترن الحمل بالذئبة الحمراء ومدى تأثير الحمل على تطوره.

جل الدراسات تشير إلى أن الإصابة بهذا الداء لا تؤثر على الخصوبة مما يجعل احتمال وقوع الحمل عند مرضى الذئبة جد وارد.

يعرض الحمل عند مرضى الذئبة لمضاعفات تخص الأم والجنين، وتبقى النساء الأكثر عرضة هن اللاتي تعانين من إصابة كلوية أو في حالة وجود آفات عضوية نشيطة.

تستفحل مشكل الولادات المبكرة وتبقى حالات فقدان الأجنة مرتفعة إذا ما اقترنت الذئبة بوجود مضادات الفوسفودهنيات ويرتبط انتقال مرض الذئبة الحمراء إلى الوليد بوجود مضاد جسمي من نوع AntiRo.

ينبغي اعتبار فترة الحمل عند مرضى الذئبة فترة خطيرة يجب التخطيط لها في مرحلة سكون المرض، المراقبة الصارمة والعلاجات الملائمة ترفع من فرص الحمل الناجح وتمكن من إيصال أغلبية حالات الحمل الموازية لهذا المرض إلى مرحلة الولادة.

# BIBLIOGRAPHIE

1. E.Grosshans, J.Sibilia

Le lupus érythémateux : son histoire et son polymorphisme

*Revue du Rhumatisme 72 (2005) 114-116*

2. O. Meyer

Lupus érythémateux systémique.

*EMC rhumatologie orthopédie 2(2005) 1-3*

3. J-M Bonnetblanc et al

Lupus érythémateux disséminé et syndrome des anticorps antiphospholipides.

*Annales de dermatologie et de vénéréologie 2008 135S F103-112*

4. O. Meyer

Lupus et syndrome des anticorps antiphospholipides. Critères de diagnostic et de suivi

*Revue du rhumatisme monographies (2010), doi:10.1016/j.monrhu.2010.02.006*

5. A. Saraux et al.

Epidémiologie du lupus érythémateux systémique

*Revue du Rhumatisme 72 (2005) 117-119*

6. C. Contin Bordes et al

Lupus érythémateux systémique: de la physiopathologie au traitement.

*La revue de médecine interne (décembre 2009) Vol 30, num 12S1 pages H9H13*

7. Robson MG, Walpost MJ.

Pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE).

*Clin Exp Allergy 2001 ;3 1 :678-85.*

8. Subra SF, Druet P, Fournie GJ.

Physiopathologie des maladies lupiques.

*Revue : Lupus 2000;7:529-36.*

9. F. Feng et al

The induction of the lupus phenotype by oestrogen is via an oestrogen receptor- $\alpha$ -dependant pathway

*Clinical immunology (2010) 134 ; 226-236*

10. Glinda S. Cooper, Kathleen M. Gilbert et al

Recent Advances and Opportunities in Research on Lupus: Environmental Influences and Mechanisms of Disease

*Environ Health Perspect. 2008 June; 116(6): 695-702.*

11. G. André

Traitement hormonaux et protection ovarienne au cours du lupus systémique

*Revue du Rhumatisme 72 (2005) 546-553.*

12. O.Meyer

Lupus et autres connectivites et vie hormonale

*Gynécologie, obstétrique et fertilité 31 (2003) 746-756*

13. S.Ketari et al

Rôle de l'œstrogène dans le lupus érythémateux systémique

*Gynécologie Obstétrique & Fertilité 33 (2005) 783-790*

14. A.Perdriger .

Génétique du lupus et environnement

*Revue du Rhumatisme 72 (2005) 120-125*

15. Editorial/ Rein, lupus et grossesse

*La revue de médecine interne 23(2002)813-818. 76 [27]*

16. Yiann E. Chen et al

Value of a Complete or Partial Remission in Severe Lupus Nephritis

*Clin J Am Soc Nephrol. 2008 January; 3(1): 46-53.*

17. Olfa Ben Abdallah, Sarra Toumi et al  
Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus  
*European Journal of Internal Medicine* 20S (2009), S1–S283
  
18. Claire Goulvestre  
Anticorps antinucléaires  
*Presse Med.* 2006; 35: 287-95
  
19. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al.  
International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS).  
*J Thromb Haemost* 2006;4:295–306.
  
20. Z.Amoura  
Le lupus systémique de 1968 à 2008 : la révolution silencieuse  
*La revue de médecine interne* 29 (2008) 689-690
  
21. Ghaussy NO et al  
Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus.  
*J Rheumatol* 2003;30:1215–21.
  
22. Z. Amoura, J.-C. Piette  
Traitement du lupus systémique  
*La Revue de médecine interne* 28S (2007) S306–S309
  
23. E.Hachulla , O.Moranne , F.Lioté  
Principes généraux des traitements du LES et mesures préventives  
*Revue du Rhumatisme* 72 (2005) 537–545
  
24. Perrotta S, Locatelli F, La Manna A, Cennamo L, De Stephano P, Nobili B.  
Anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) for life-threatening autoimmune haemolytic anemia in a patient with systemic lupus erythematosus.  
*J Haematol* 2002;116:465–7.

25. Mersill JT.  
Rituximab in antiphospholipid syndrome.  
*Curs Rheumatol Rep* 2003;5:381-2.
26. Kneith C, Wilhem M, Tony HP.  
Effective B ce11 depletion with rituximab in the treatment of autoimmune diseases.  
*Immunobiology* 2002;206:5 19-27.
27. Weide R, Heymanns J, Pandorf A, Koppler H.  
Successful long-term treatment of systemic lupus erythematosus with rituximab maintenance therapy.  
*Lupus* 2003;12:779-82.
28. Fra GP, Avanzi GC, Bartoli E.  
Remission of refractory lupus nephritis with a protocol including rituximab.  
*Lupus* 2003; 12:783 -7.
29. Fanny Monneaux and Sylviane Muller  
Molecular therapies for systemic lupus erythematosus: clinical trials and future prospects  
*Arthritis Res Ther.* 2009; 11(3): 234.
30. Williams.D and davison.J  
Chronic kidney disease in pregnancy  
*BMJ* 2008; 336:211
31. Michael J Kupfermenc  
Thrombophilia and pregnancy  
*Reprod Biol Endocrinol.* 2003; 1: 111
32. J.Conard et al;  
Grossesse et maladies thromboemboliques veineuses: recommandations professionnelles  
*Journal des maladies vasculaires* (2009) 34; 300-313

33. Josephine Patricia Dhar, MD and Robert J. Sokol, MD  
Lupus and Pregnancy: Complex Yet Manageable  
*Clinical Medicine and Research (2006) vol 4, number 4: 310-321*
34. B. Moulin, A. Hertig, E. Rondeau  
Rein et Prééclampsie.  
*Ann Fr Anesth Reanim (2010), doi:10.1016/j.annfar.2010.02.022*
35. Gilles Kayem and Frédéric Batteux ;  
Immunologie de la grossesse  
*Presse med 2008 ;37 :1612-1619*
36. J-M Berthelot ;  
Modification de la réponse immune durant la grossesse : implication dans la polyarthrite rhumatoïde et le lupus systémique  
*Revue de rhumatisme 72 (2005) 686-694*
37. Michel de Bandt  
Lupus et grossesse  
*Revue de rhumatisme 72 (2005) 554-562*
38. Andrea T. Borchers, Stanley M. Naguwa, Carl L et al.  
The implications of autoimmunity and pregnancy  
*Journal of Autoimmunity 34 (2010) J287-J299*
39. Kristina M. Adams Waldorf and J. Lee Nelson  
Autoimmune disease during pregnancy and the microchimerism legacy of pregnancy  
*Immunol Invest. 2008; 37(5): 631-644.*
40. Véronique Le Guern, Emmanuelle Pannier and François Goffinet  
Lupus érythémateux systémique et grossesse  
*Presse med 2008 ; 37 : 1627-1635*



41. Doria A, Cutolo M, Ghirardello A et al.  
Steroid hormones and disease activity during pregnancy in SLE  
*Arthritis Rheum* 2002;47(2):202-9.
42. O.Meyer;  
Quand et comment autoriser une grossesse chez une patiente lupique?  
*Revue de rhumatisme* 71 (2004) 337-342
43. Norella C. T. Kong ;  
Pregnancy of a lupus patient a challenge to the nephrologist  
*Nephrol Dial Transplant* (2006) 21: 268-272
44. Clara J. Day, Graham W. Lipkin and Caroline O. S. Savage  
Lupus nephritis and pregnancy in the 21st century  
*Nephrol Dial Transplant* (2009) 24: 344-347
45. Huong, B. Wechsler and J.-C. Piette ;  
Grossesse et lupus systémique  
*La Revue de médecine interne* 29 (2008) 725-730
46. Le Thi Huong D, Amoura Z et al.  
Risk of ovarian failure and fertility after intravenous cyclophosphamide. A study in 84 patients.  
*J Rheumatol* 2002;29:2571-6.
47. Moore RA, Derry S.  
Systematic review and metaanalysis of randomised trials and cohort studies of mycophenolate mofetil in lupus nephritis.  
*Arthritis Res Ther* 2006;8:R182.
48. Patrick FK Yong et David P D'Cruz  
Mycophenolate mofetil in the treatment of lupus nephritis  
*Biologics*. 2008 June; 2(2):297-310

49. Backos M, Rai R, Regan L.  
Antiphospholipid antibodies and infertility.  
*Hum Fertil (Camb) 2002;5:30-4.*
50. Sai Yan Yuen et al,  
Pregnancy Outcome in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is Improving: Results from Case Control Study and Literature Review  
*Open Rheumatol J. 2008; 2: 89-98.*
51. A.Doria et al,  
Challenge of lupus pregnancies  
*Rheumatology 2008;47:iii9-iii12*
52. E.Hachulla and D.Launay  
Complications maternelles graves des maladies auto-immunes  
*Réanimation 16 (2007) 393-402*
53. Clowse ME, Petri M et al;  
The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes.  
*Arthritis Rheum 2005;52 (2):514-21*
54. Moroni G, Ponticelli C.  
Pregnancy after lupus nephritis.  
*Lupus 2005;14:89-94*
55. Tandon A, Ibanez D, Gladman DD, Urowitz MB.  
The effect of pregnancy on lupus nephritis.  
*Arthritis Rheum 2004;50:394-6*
56. Soubassi L, Haidopoulos D, Sindos M et al.  
Pregnancy outcome in women with pre-existing lupus nephritis.  
*J Obs Gynaecol 2004;24:630-4.*

57. Le Thi Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D et al.  
Pregnancy in past or present lupus nephritis: a study of 32 pregnancies from a single centre.  
*Ann Rheum Dis* 2001;60:599-604.
58. Carmona F, Font J, Moga I et al.  
Class III-IV proliferative lupus nephritis and pregnancy: a study of 42 cases.  
*Am J Reprod Immunol* 2005;53:182-8.
59. Clowse et al,  
A national Study of the complications of lupus in pregnancy  
*Am J Obstet Gynecol.* 2008 August ; 199(2): 127.e1-127.e6
60. Winer N, Tsasaris V.  
Latest developments: management and treatment of preeclampsia.  
*J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*2008;37(1):5-15.
61. Chakravarty et al.  
Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus.  
*Am J Obstet Gynecol* 2005;192(6):1897-904.
62. Chakravarty EF, Nelson L, Krishnan E.  
Obstetric hospitalizations in the United States for women with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis.  
*Arthritis Rheum* 2006; 54(3):899-907.
63. Tsatsaris V, Fournier T, Winer N.  
Pathophysiology of preeclampsia.  
*J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008;37(1):16-23.
64. Qazi U, Lam C, Karumanchi SA, Petri M.  
Soluble Fms-like tyrosine kinase associated with preeclampsia in pregnancy in systemic lupus erythematosus.  
*J Rheumatol* 2008;35(4):631-4.

65. Ostensen M, Khamashta M et al.  
Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction.  
*Arthritis Res Ther* 2006;8:209.
66. Editorial/ Pourquoi faut-il traiter tous les patients atteints de lupus systémique par hydroxychloroquine ?  
*Revue du rhumatisme* 77 (2010) 4-6
67. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Aymard G al.  
Evidence of transplacental passage of hydroxychloroquine in humans.  
*Arthritis Rheum* 2002;46:1123-4.
68. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Huong DL, Lechat P, Piette JC.  
Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases.  
Review of the literature.  
*Autoimmun Rev* 2005;4:111-5
69. Clowse ME, Magder L, Witter F, Petri M.  
Hydroxychloroquine in lupus pregnancy.  
*Arthritis Rheum* 2006;54:3640-7.
70. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, et al.  
Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of 133 cases compared with a control group.  
*Arthritis Rheum* 2003;48:3207-11.
71. Elisabeth Elefant, Marie-Pierre Cournot, Faïza Assari, Catherine Vauzelle  
Immunosuppresseurs utilisés dans les maladies systémiques : que faire en cas de grossesse?  
*Presse med* 2008 ;37 :1620-1626
72. Ostensen M, Lockshin M, Doria A et al.  
Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive antirheumatic drugs.  
*Rheumatology* 2008;47(Suppl 3):iii28-31.

73. R. Perricone, C. De Carolis et al.

Intravenous immunoglobulin therapy in pregnant patients affected with SLE and recurrent spontaneous abortion

*Rheumatology* 2008;47:646-651

74. Dhar JP, Essenmacher LM, Ager JW, Sokol RJ.

Pregnancy outcomes before and after a diagnosis of systemic lupus erythematosus.

*Am J Obstet Gynecol* 2005;193(4):1444-55.

75. Georgiou PE, Politi EN, Katsimbri P, Sakka V, Drosos AA.

Outcome of lupus pregnancy: a controlled study.

*Rheumatology (Oxford)* 2000;39(9):1014-9.

76. Steven J. Wagner, Iasmina Craici, Darcy Reed et al,

Maternal and Fetal Outcomes in Pregnant Patients with Active Lupus Nephritis

*Lupus*. 2009 April; 18(4): 342-347.

77. Alshohaib S.

Outcome of pregnancy in patients with inactive systemic lupus erythematosus and minimal proteinuria.

*Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009;20:802-5

78. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA.

Antiphospholipid syndrome in pregnancy.

*Rheum Dis Clin North Am* 2007;33(2):287-97.

79. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR.

Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of Therapeutic trials .

*Obstet Gynecol* 2002;99(1):135-44

80. Le Thi Huong D, Wechsler B, Piette JC, Bletry O, Godeau P.  
Registre français des grossesses lupiques. Le bilan.  
*Rev Med Interne* 1994;15:305-17
81. Clark CA, Spitzer KA, Nadler JN, Laskin CA.  
Preterm deliveries in women with systemic lupus erythematosus.  
*J Rheumatol* 2003;30(10):2127-32.
82. Yasmeeen S, Wilkins EE, Field NT, Sheikh RA, Gilbert WM.  
Pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus.  
*J Matern Fetal Med* 2001;10(2):91-6.
83. Petri M.  
Hopkins Lupus Cohort. 1999 update.  
*Rheum Dis Clin North Am.* 2000;26(2):199-213.
84. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Le Thi Hong D et al.  
Questions about dexamethasone use for the prevention of anti-SSA related congenital heart block.  
*Ann Rheum Dis* 2003;62:1010-2.
85. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Villain E et al.  
Prise en charge obstétricale des patientes à risque de lupus néonatal. Revue de la littérature.  
*J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2006;35:146-56.
86. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Lupoglazoff JM et al.  
Outcome of pregnancies in patients with anti-SSA/Ro antibodies: a study of 165 pregnancies, with special focus on electrocardiographic variations in the children and comparison with a control group.  
*Arthritis Rheum* 2004;50:3187-94
87. Carolina Llanos, Peter M. Izmirly, Margaret Katholi et al  
Recurrence Rates of Cardiac Manifestations Associated with Neonatal Lupus and Maternal/Fetal Risk Factors  
*Arthritis Rheum.* 2009 October; 60(10): 3091-3097.doi: 10.1002/art.24768.

88. A. Tincani, C. B. Rebaioli, M. Taglietti and Y. Shoenfeld  
Heart involvement in systemic lupus erythematosus, anti-phospholipid syndrome and neonatal lupus  
*Rheumatology* 2006;45:iv8-iv13
89. K.Ayed, Y. Gorgi, I. Sfar, M. Khrouf  
Bloc auriculoventriculaire congénital associé à des autoanticorps anti-SSA/SSB maternels : à propos de quatre observations  
*Pathologie Biologie* 52 (2004) 138-147
90. R. Cimaz, A. Duquesne  
Le lupus néonatal  
*Archives de pédiatrie* 13 (2006) 473-478
91. N. Costedoat-Chalumeau et al.  
« Lupus néonatal » : Revue de la littérature.  
*La revue de médecine interne* 24 (2003) 659-671
92. Buyon JP, Neiman AR, Lee LA, Weston WL,  
Cutaneous manifestations of neonatal lupus without heart block: characteristics of mothers and children enrolled in a national registry.  
*J Pediatr* 2000;137:674-80.
93. Kitridou RC.  
The neonatal lupus syndrome. In: Hahn WAH, editor. Dubois' lupus erythematosus.  
*Lippincott Williams and Wilkins*; 2002.p. 1023-35.
94. O. Blétry, V. Molina, A. Somogyi  
Surveillance biologique des pathologies auto-immunes pendant la grossesse  
*Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 31 (2003) 151-156
95. Guillermo Ruiz-Irastorza, A. Khamashta et al  
Managing lupus patients during pregnancy  
*Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 23 (2009) 575-582

96. Véronique Le Guern, François Goffinet  
Grossesse et anticorps antiphospholipides  
*Presse Med.* 2008; 37: 1666–1675
97. Wechsler B, Le Thi Huong D, Piette JC.  
Pregnancy and systemic lupus erythematosus.  
*Ann Med Interne (Paris).* 1999; 1 50(53-70)
98. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation.  
Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale.  
Recommandations pour la pratique clinique 2005.
99. Petri M, Kim MY, Kalunian KC et al.  
Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus.  
*N Engl J Med* 2005;353:2550–8.
100. *Editorial/* contraception des femmes à risqué et en particulier des lupiques:  
doit-on reviser nos certitudes?  
*Revue du Rhumatisme* 73 (2006); 869-871
101. Sanchez-Guerrero J, Uribe AG, Jimenez-Santana L et al.  
A trial of Contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus.  
*N Engl J Med* 2005;353:2539–49.
102. Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL.  
Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation.  
*Semin Arthritis Rheum* 2005;35(2):112-21.
103. N. Monsarrat , V. Houfflin-Debarge et al  
Echographie et Doppler fœtaux dans le bloc auriculoventriculaire congénital  
d'origine immunologique.  
*EMC, Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 37 (2009) 633–644
104. Le Thi Hong D, Wechsler B, Piette JC.  
Grossesse et maladies systémiques.  
*EMC, Gynécologie/Obstétrique.* 2001;5-048-C-20, 6 p.