



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2017

Thèse N° 116/17

MALADIES IMMUNITAIRES ET GROSSESSE
Expérience du service de gynécologie de l'hôpital militaire
Moulay Ismail de Meknès
(A propos de 32 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24/05/2017

PAR

Mlle. MADANI ALAOUI Fatima zahrae

Née le 21 Juillet 1991 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Maladies immunitaires - grossesse - Lupus - Polyarthrite rhumatoïde - Maladie de Behçet
Sclérose en plaques - Sclérodermie

JURY

M. MELHOUF MOULAY ABDELILAH.....	PRESIDENT
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
M. BOUKAIDI LAGHZAOUI OMAR	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Gynécologie Obstétrique	
M. ROUIMI ABDELHADI.....	JUGES
Professeur de Neurologie	
M. EL AZAMI EL IDRISSE MOHAMMED.....	
Professeur habilité d'Immunologie	

Liste des abréviations :

AAN	: Anticorps antinucléaires
AC	: Anticorps
ACC	: Anticorps anticardiolipine
aCL	: Anticorps anticoagulant circulant lupique
ACR	: American College of Rheumatology
Ag	: Antigène
AHA	: American Heart association
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien.
AntiCCP	: Anti-cyclic Citrullinated Peptide
aPL	: Anticorps antiphospholipides
AVC	: Accident vasculaire cérébral
BAVc	: Bloc auriculo-ventriculaire congénital
BHM	: Barrière hémato-encéphalique
CD	: Cellules dendritiques
CH50	: Complément hémolytique 50
CHU	: Centre hospitalo-universitaire
CPA	: cellule présentatrice d'Antigène
CRP	: protéine C réactive
CTGF	: Connective growth factor
CTLA 4	: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
CVD	: Cardiovascular disease
DAS28	: Disease activity score
DH	: Dermo hypodermique
DID	: Diabète insulino-dépendant
DLCO	: Coefficient de transfert du monoxyde du carbon
DMARDs	: Disease-modifying antirheumatic drugs
DNID	: Diabète non insulino-dépendant
EEG	: Electro-encéphalogramme
EFR	: Etude de la fonction respiratoire
EULAR	: European league against rheumatism
FR	: Facteurs rhumatoïde

GAVE	: Ectasia vasculaire antrale gastrique.
HAQ	: Health assessment questionnaire
HBPM	: Héparine de bas poids moléculaire
HDL	: High density lipoprotein
HGPO	: Hyperglycémie par voie orale.
HLA –DR	: human leucocyte antigène antigen D Related
HMMI	: Hôpital militaire Moulay Ismail
HSP	: Heat shock proteins
HTA	: Hypertension artérielle
HTAP	: Hypertension artérielle pulmonaire
Ig	: Immunoglobuline
IL 1	: Interleukine
IPP	: Inter phalangienne proximale
IRM	: Imagerie par résonance magnétique.
LB	: lymphocyte B
LEMP	: Leucoencéphalopathie multifocale progressive
LT	: lymphocyte T
MB	: la maladie de Behçet
MBP	: Myelin basic protein
MCP	: Métacarpo-phalangiens
MFIU	: Mort foetale in utéro
MOG	: Myeline oligodendrocyte glycoprotein
MTP	: Métatarsophalangiennes
NF	: Interferon
NFS	: Numération formule sanguine
NK	: Natural killer
NO	: Oxyde nitrique
NT-pro BNP	: N terminal pro brain natriuretic
OIN	: Ophtalmoplégie internucléaire
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PEA	: Potentiels évoqués auditifs
PEM	: Potentiels évoqués moteurs

PES	: Potentiels évoqués sensitif
PEV	: Potentiels évoqués visuels
PIGF	: Placenta growth factor
PNN	: Polynucléaire neutrophile
PR	: Polyarthrite rhumatoïde.
RANKL	: receptor activator of nfkb ligand
RCIU	: Retard de croissance intra-utérin
RIC	: Rhumatisme inflammatoire chronique
SA	: Samaine d'aménorrhée
SAPL	: Syndrome des anticorps antiphospholipides
SCS	: Sclérodémie systémique
SD	: Syndrome
SM	: Syndrome métabolique
SNFMI	: Société nationale française de médecine interne.
TH1	: Tianhe-i
TLR	: Toll like receptors
TLR	: Toll like receptor
TNF	: Tumor necrosis factor
TVP	: Thrombose veineuse profonde
VEGF	: Vascular endothelial growth factor
VS	: Vitesse de sedimentation

Liste des tableaux :

Tableau I : critères classification du lupus

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

Tableau III : tableau clinique et biologie du lupus

Tableau IV : facteurs de risque de prématurité

Tableau V : médicaments autorisés ou interdits au cours des grossesses

Tableau VI : PEC thérapeutique du SEP

Tableau VII : protocole PEC surveillance biologique femme lupique enceinte

Tableau VIII : critères classification PR

Tableau IX : nouveaux critères 2010 ACR EULAR PR

Tableau X : critères biologiques et radiologiques PR

Tableau XI : utilisation des antalgiques et des AINS durant la grossesse et l'allaitement

Tableau XII : emploi des traitements de fond durant la grossesse et l'allaitement

Tableau XIII : arrêt prophylactique des traitements de fond durant une grossesse

Tableau XIV : critères diagnostiques BEHCET

Tableau XV : Anomalies biologiques des patientes lupiques dans notre série

Tableau XVI : Résultats de l'échographie obstétricale à l'admission.

Tableau XVII: Complications maternelles et foetales au cours des maladies auto-immunes chez nos patientes

Tableau XVIII : Devenir foetal des enfants, d'après une analyse de la littérature pour les 40 dernières années. [342]

Tableau XIX: évolution de la PR pendant la grossesse et le post partum :

Tableau XX: Revue de la littérature Effet de la grossesse sur l'évolution de la maladie de behçet

Tableau XXI : les complications de la grossesse chez les femmes atteintes de maladie de behçet (jadaon et al).

Tableau XXII : indications de la césarienne pour les femmes atteintes de maladie de behçet (jadaon et al).

Tableau XXIII : Fréquence des fausses couches et prématurité (Steen et Medsger)

Liste des figures :

Figure 1 : lupus vespertillo

Figure 2 : lupus érythémateux discoïde

Figure 3 : lupus cutané aigu

Figure 4 : lupus érythémateux cutané subaigu

Figure 5 : érythème des pulpes des doigts

Figure 6 : livédo articulaires

Figure 7 : lésions papulosquameuses, lupus néonatal

Figure 8 : érythème psoriasiforme, lupus néonatal

Figure 9 : physiopathologie PR

Figure 10 : SQUEEZ test main

Figure 12 : SQUEEZ test pieds

Figure 13 : main en dos de chameau

Figure 14 : pouce en Z

Figure 15 : pieds hallux valgus, avant pied triangulaire

Figure 16 : explication : pieds hallux valgus, avant pied triangulaire

Figure 17 : manifestation maladie de BEHCET

Figure 18 : aphte buccal BEHCET

Figure 19 : aphtes buccaux langue

Figure 20 : aphtes petites lèvres

Figure 21 : uvéite antérieure

Figure 22 : hypopion

Figure 22 : vascularite rétinienne

Figure 23 : physiopathologie sclérodermie

Figure 24 : schéma résumé paraclinique

Figure 25 : fréquence association maladie auto immune et grossesse dans notre série

Figure 26 : bilan immunologique de notre série

Figure 28 : IRM cérébrale-images ovalaires péri ventriculaire (SEP)

Figure 29 : IRM névrite du nerf optique (SEP)

Figure 30 : perte de la dentition

Figure 31 :sclérose labiale

PLAN

PARTIE THEORIQUE :	12
INTRODUCTION :	13
GENARALITES :	14
Définition des maladies auto-immunes	15
Immunologie de la grossesse	16
Lupus et grossesse :	22
1) Histoire naturelle	22
2) Définition	23
3) Critères de classification	23
4) Epidémiologie :	24
a-incidence et prévalence.	24
b-age de début.	25
c-incidence familiale.	25
5) Physiopathologie :	25
a. pathogénie de la maladie lupique.	25
b. Pathogénie de l'association lupus et grossesse :	28
6) diagnostic positif :	29
a. clinique :	29
a-1 manifestations générales :	29
a-2 manifestations dermatologiques	29
a-3Manifestation rhumatologiques	33
a-4 Manifestations rénales	33
a-5 Manifestations neuropsychiatriques	34
a-6 Manifestations cardiovasculaires :	34
a-7 Manifestations digestives :	35
a-8 Manifestations ganglionnaires et spléniques :	35
a-9 Manifestations ophtalmologiques :	35
b- diagnostic biologique :	36
b.1-Anomalies des protéines de l'inflammation	36
b.2-Manifestations hématologiques	36

b.3-Les troubles de l'hémostase	36
b.4-Anomalies immunologiques	37
7) Influence du lupus sur la grossesse :	39
A. Fertilité de la femme lupique	39
B. Complication maternelles	41
C. Complications foetales et néonatales	45
8) influence de la grossesse sur le lupus :	55
A-Poussée lupique au cours de la grossesse	55
B -Influence de la grossesse sur la néphropathie lupique	57
9) Prise en charge des grossesses lupiques :	58
A. Avant la conception	58
B-Traitement du lupus au cours de la grossesse	60
C - Surveillance maternelle et foetale	69
D. Indications de l'interruption thérapeutique de la grossesse	71
E. L'accouchement des parturientes lupiques	72
F. Le post-partum	72
G. Grossesse lupique	75
Polyarthrite rhumatoïde :	81
A) définition.....	81
B) épidémiologie	82
C) physiopathologie :	82
1. Phase de déclenchement de la maladie :	83
2. Phase d'inflammation de la synoviale :	85
3. Phases de destruction cartilagineuse :	88
4. Immunopathologie des manifestations extra articulaires :	88
D) diagnostic positif :	89
1. Présentation clinique	89
2. Données biologiques	96
3. Données radiographiques	97
4. Critères de diagnostic	99

E. Evaluation de la polyarthrite rhumatoïde :.....	102
F) influence de la PR sur la grossesse	104
G) influence de la grossesse sur la PR.....	105
H) TRAITEMENT DURANT LA GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT	106
Maladie de behçet :.....	111
A) définition	111
B) Epidémiologie :	112
C) Etiopathogénie :.....	114
D) Diagnostic positif :	122
E) CRITERES DE DIAGNOSTIC :.....	142
F) EVOLUTION, PRONOSTIC ET COMPLICATIONS.....	142
G) INFLUENCE DE LA GROSSESSE SUR LA MALADIE DE BEHCET :	143
H) Prise en charge Traitement de la maladie de Behçet au cours de la grossesse	146
Sclérose en plaque.....	150
A) définition	150
B) Epidemiologie	151
C) Physiopathologie	152
D) clinique :	154
1. PHASE DE DEBUT	154
2. PHASE D'ETAT	156
3. FORMES EVOLUTIVES	157
E) DIAGNOSTIC POSITIF	159
F) PARACLINIQUE	159
G) Influence de la grossesse sur la SEP	164
H) Influence de la SEP sur la grossesse	165
I) Prise en charge de la grossesse et sclérose en plaques	166
Sclérodermie systémique	171
A) définition	171
B) Epidémiologie :	171
c) Physiopathologie :.....	173

D) diagnostic positif :	177
E-Influence la sclérodermie sur la grossesse :	194
F-évolution dans le post partum	200
G- Prise en charge en pratique :	201
Partie pratique :	204
A-Patientes	205
B-Type, lieu et durée de l'étude	205
C- Résultats :	206
I- Profil épidémiologique :	206
II-Lupus érythémateux disséminé :	208
III-La polyarthrite rhumatoïde (PR) :	212
IV-La maladie de Behçet:	213
V-Sclérose en plaque:	215
VI- La sclérodermie :	217
VII- suivi obstétrical :	218
VIII- L'issue des grossesses:	219
IX- Evolution maternelle:	219
X-Evolution fœtale:	220
DISCUSSION :	221
I- Lupus érythémateux disséminé	222
II-La polyarthrite rhumatoïde (PR) :	232
III- La maladie de Behçet:	240
IV- Sclérose en plaques :	249
V- La sclérodermie :	256
Conclusion	262
Résumé	264
Annexes	268
Bibliographie	272

PARTIE

THEORIQUE

INTRODUCTION

Les maladies immunitaires ou maladies systémiques sont l'ensemble de maladies dues à une auto agressivité du système immunitaire vis à vis de ses propres constituants, elles sont caractérisées par leur évolution par poussées et leurs polymorphismes cliniques .

Les maladies systémiques constituent un vaste ensemble de pathologies polymorphes et dont la physiopathologie relève de mécanismes variables.

L'influence de la maladie systémique sur la grossesse et vice-versa dépend de la pathologie sous-jacente, elles ont peu de traits communs hormis les conséquences de l'insuffisance rénale. Il est difficile en quelques pages de traiter l'ensemble des maladies systémiques et ne sont traitées ici que les principales.

Pendant des années, la grossesse a été contre-indiquée chez les femmes ayant des maladies auto-immunes. Aujourd'hui, grâce à une meilleure connaissance de ces pathologies, il ne persiste que peu de contre-indications formelles à la grossesse.

En revanche les conditions d'une grossesse sont bien établies :

- la maladie ne doit pas être en poussée
- le traitement ne doit pas être contre indiqué
- le suivi médical doit être fait par un binôme médecin-obstétricien dans le cadre d'une grossesse à risque afin d'assurer une prise en charge adéquate
- une collaboration étroite entre la patiente et les différents praticiens afin d'assurer un suivi adéquat et mener à terme la grossesse dans les meilleures conditions .

Notre étude rétrospective a porté sur 32 cas de patientes colligées à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès dont 15 cas de lupus ,8 cas de polyarthrite rhumatoïde ,6 cas de maladie Behçet ,2 cas de sclérose en plaques et 1 cas de sclérodermie .

GENERALITES

DEFINITION

Il s'agit d'un grand groupe de maladies caractérisées par une altération du système immunitaire, conduisant à la production d'anticorps contre les propres cellules du corps. (1)

Les antigènes normalement présents sur les cellules du corps stimulent le développement d'autoanticorps qui, incapables de distinguer ces antigènes des antigènes externes, agissent contre les cellules du corps pour provoquer des réactions localisées et systémiques. Ces réactions peuvent affecter presque toutes les cellules ou tissus et provoquer une variété de maladies, y compris le lupus érythémateux disséminé (SLS) et la thyroïdite auto-immune. Certains troubles auto-immunitaires, tels que la maladie de Hashimoto, sont spécifiques des tissus, alors que d'autres, comme le SLE, affectent plusieurs organes et systèmes.

Des déclencheurs génétiques et environnementaux peuvent contribuer à la maladie auto-immune.

Il existe plus que 80 types de maladies immunitaires, elles sont plus fréquentes chez les femmes.

Le traitement des maladies auto-immunes varie avec chaque maladie spécifique, mais dans tous les cas les membres de l'équipe de soins de santé doivent s'efforcer d'atteindre un équilibre délicat entre une suppression adéquate de la réaction auto-immune pour éviter les dommages continus aux tissus corporels et le maintien d'un fonctionnement suffisant de l'immunité Pour protéger le patient contre les envahisseurs étrangers.

IMMUNOLOGIE DE LA GROSSESSE

La grossesse est une stimulation immunitaire particulière qui se développe dans un organe très spécialisé (l'utérus), protégé par sa propre barrière (la décidue).

Le système immunitaire se modifie pendant la grossesse. Le fœtus, immunologiquement étranger à l'organisme maternel, impose des adaptations physiologiques pour empêcher le processus de rejet. Les régions propices aux interactions immunologiques fœto-maternelles sont le placenta, la décidue utérine et le compartiment sanguin maternel. Le système immunitaire, à travers ses deux principales composantes, l'immunité cellulaire et l'immunité humorale, doit s'adapter à la greffe sémi-allogénique que constitue le fœtus. Plusieurs mécanismes physiologiques sont mis en œuvre et font intervenir l'immunité innée et adaptative. De nombreuses hormones, substances lipidiques et cytokines sont ainsi produites et sont capables de moduler le système immunitaire maternel.

1-Mécanismes protecteurs spécifiques au niveau du placenta

Le placenta préserve le fœtus des lymphocytes T maternels par plusieurs mécanismes complémentaires : l'absence d'expression du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), l'expression de l'HLA G et un mécanisme d'épuisement actif du tryptophane.

Le trophoblaste, interface entre le fœtus et les tissus maternels, n'exprime pas de molécules du CMH de classe I et II conventionnelles. Cela le protège de la reconnaissance et de l'attaque par les lymphocytes T maternels.

Cependant, les tissus n'exprimant pas le CMH de classe I, sont vulnérables à l'attaque par les cellules *natural killer* (NK) présentes en grandes quantités dans la décidue pendant la grossesse.

L'expression de la molécule HLA G, molécule de HLA de classe I non conventionnelle, permet d'empêcher l'attaque des cellules NK en se liant aux *killer*

inhibitor receptor (KIR) 1 et 2. L'expression de HLA G est principalement restreinte au placenta pendant la grossesse.

Le placenta peut également protéger le fœtus des cellules T de la mère au moyen d'un mécanisme actif d'épuisement des nutriments.

L'enzyme indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO) catabolise le tryptophane dont les cellules T ont besoin pour leur activité. Ainsi les cellules T allo réactives maternelles dirigées contre les protéines du CMH paternel seraient maîtrisées dans le placenta par la déplétion du tryptophane.

Il existe d'autres processus de régulation du système immunitaire.

En effet le trophoblaste n'est pas une barrière absolue entre le fœtus et l'organisme maternel, et des cellules fœtales sont trouvées dans la circulation maternelle. Il existerait une tolérance spécifique des lymphocytes T du compartiment sanguin maternel contre les antigènes paternels, celle-ci pouvant être facilitée par des modifications spécifiques de l'immunité adaptative comme la production de certaines cytokines de type Th2.

2-Rôle de l'immunité innée

a-Les Leucocytes au site de l'implantation du trophoblaste

Les rôles des macrophages au niveau du site d'implantation du placenta et plus particulièrement de la décidue sont de deux ordres : ils participent à la défense antibactérienne mais aussi au remodelage tissulaire et à la création d'un micro-environnement favorable au maintien de la grossesse.

Durant la grossesse normale, la décidue est colonisée par 20 à 30 % de macrophages. Cette population reste stable tout au long de la grossesse et suggère une fonction importante dans l'implantation et le maintien de la grossesse. Le rôle qui leur est attribué serait l'établissement d'un micro-environnement qui favorise la croissance cellulaire et inhibe une réaction inflammatoire délétère.

L'apoptose cellulaire est un mécanisme important de l'implantation du trophoblaste qui participe au remodelage des tissus. Ainsi, il existe une induction de l'apoptose des tissus concernés par l'invasion du trophoblaste qui autorise son implantation.

L'un des rôles essentiels des macrophages pourrait être la phagocytose des débris cellulaires produits. En effet, ceux-ci, en particulier pour le trophoblaste, dont le phénotype HLA est à moitié constitué par le patrimoine génétique paternel, sont des débris potentiellement immunogènes capables de provoquer une réaction inflammatoire délétère pour la poursuite de la grossesse.

Les macrophages participent également à la production de cytokines anti-inflammatoires qui contribuent au maintien de la grossesse.

Le rôle des macrophages est donc probable dans la survenue de pathologies obstétricales comme le retard de croissance intra-utérin et l'accouchement prématuré.

3-Rôle de l'immunité adaptative :

la dichotomie Th1/Th2

Les cellules T CD8 + qui sortent du thymus sont déjà programmées pour devenir des effecteurs cytotoxiques. Le cas des cellules CD4 + est plus complexe. Les lymphocytes T CD4 + "naïfs" (lymphocytes T précurseurs) issus du thymus se différencient en lymphocytes T auxiliaires (Th0) lorsqu'ils sont spécifiquement stimulés par les antigènes qui leur sont présentés par les cellules présentatrices de l'antigène. La différenciation de ces lymphocytes Th0 en lymphocytes Th1 ou Th2 dépend de la nature des cytokines présentes dans l'environnement. Si l'IL-12 et l'IFN- γ sont majoritairement présents, les lymphocytes se différencient en Th1. En revanche, si l'IL-4 est majoritairement présente, les lymphocytes Th0 se différencient en Th2. Ces deux types de cellules CD4 + diffèrent par le spectre des

cytokines qu'elles peuvent produire. Les cytokines secrétées par les lymphocytes déterminent leurs fonctions :

- Les lymphocytes Th1 activent les macrophages, déclenchent les réactions d'hypersensibilité retardée et la commutation des Ig vers l'iso type IgG1 (chez l'homme) favorisant une réponse immunitaire à médiation cellulaire.
- Les lymphocytes Th2 contrôlent la prolifération des lymphocytes B, des éosinophiles, la production d'anticorps et favorisent la commutation des Ig vers les isotypes IgG4 et IgE chez l'homme.
- Les lymphocytes Th1 et Th2 s'inhibent réciproquement. En effet, l'IFN- γ et l'IL-12 inhibent la prolifération des Th2 et l'IL-10 inhibe la production d'IFN- γ par les Th1 Bien que les lymphocytes T constituent une source abondante de cytokines, d'autres cellules participent à cet équilibre Th1/Th2. Ainsi, l'IFN- γ est aussi produit par les cellules NK, l'IL-4 par les mastocytes, l'IL-10 par les macrophages. Cette production de cytokines n'est pas limitée au compartiment cellulaire immunitaire. De nombreuses cytokines sont produites, entre autres, par les épithéliums utérins et les cellules trophoblastiques.

Profil cytokinique gestationnel :

Une grande partie de la régulation du système immunitaire pendant la grossesse est sous la dépendance des cytokines qui déterminent le profil cytokinique gestationnel. L'état physiologique de la grossesse est associé à un profil cytokinique particulier d'immunotolérance Th2, tandis que le risque d'accouchement prématuré correspond à une immun toxicité Th1.

-Equilibre Th1/Th2 et période péri-implantatoire

Durant la phase lutéale, il existe une expression accrue de l'ARNm des cytokines de type Th2 par rapport aux cytokines de type Th1 au niveau de l'endomètre. Le rôle de la progestérone est majeur. Elle diminue l'activité du TNF et induit la synthèse de TGF β par les cellules de l'endomètre et les lymphocytes T TCR $\gamma\delta$ + de la décidue. Ces cellules induisent la différenciation des lymphocytes Th0 TCR β + en cellules T régulatrices qui ont la capacité d'inhiber la réponse T aux allo antigènes paternels.

-Equilibre Th1/Th2 dans la circulation maternelle

On observe une diminution de la production de l'IL-2 et de l'IFN- γ accompagnée d'une synthèse accrue d'IL-4, et d'IL-10 lors de grossesses normales.

En revanche, dans les grossesses pathologiques aboutissant à des avortements spontanés, on note un profil inversé avec une augmentation de l'IL-2 et de l'IFN- γ . De manière significative, ces cytokines Th1, injectées à des souris gravides, conduisent à des avortements.

Cette prédominance de type Th2 est retrouvée in vivo par l'étude de l'expression des gènes des cytokines par les lymphocytes T maternels circulants et le nombre de cellules surexprimantes qui montre que l'IL-4 augmente progressivement au cours de la grossesse. L'observation d'une production augmentée d'IL-4 en cas de réaction lymphocytaire mixte entre les lymphocytes maternels et les lymphocytes paternels fait émettre l'hypothèse que cette augmentation de lymphocytes circulants surexprimant l'IL-4 est due au moins en partie à des lymphocytes Th2 spécifiques des allo-antigènes paternels. Les cytokines Th2 notamment l'IL-10 préviennent activement la résorption fœtale. Par ailleurs, cet effet est renforcé par la progestérone.

Au cours de l'état gravide, on note une modification de l'immunité cellulaire maternelle avec une diminution de l'efficacité à éradiquer les germes à

développement intracellulaire, comme par exemple : les infections à *Listeria monocytogenes*, *Toxoplasma gondii*, *Mycobacterium tuberculosis*.

Enfin, les maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus érythémateux disséminé modifient le profil Th1/Th2 maternel. Par exemple, la polyarthrite rhumatoïde qui s'accompagne d'une forte réponse Th1 entre souvent en rémission au cours de la grossesse. Les symptômes de la maladie réapparaissent, en moyenne, huit semaines après la naissance

A l'inverse, on observe une exacerbation des poussées lupiques pendant la grossesse chez les femmes atteintes de cette maladie, considérée comme un modèle de maladie Th2.

Activité Th1 et grossesse

Aux notions dichotomiques entre Th1 et Th2 pendant la grossesse succède une notion plus actuelle d'équilibre et de coopération entre ces deux facettes de l'immunité adaptative. Il existe ainsi des périodes ou situations pendant lesquelles le versant Th1 possède des fonctions essentielles pendant la grossesse.

LUPUS ET GROSSESSE

1. Histoire du lupus :

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. Ce terme est apparu pour la première fois dans la littérature médicale en 916 après J.C. [2] En 1828, Laurent Bielt d'origine suisse a décrit le premier une dermatose localisée à la face comme un érythème centrifuge mais il ne l'a pas publiée. en 1851, son élève Cazenave a proposé d'appeler cette variété « lupus érythémateux ». [2] En 1872, Kaposi, à Vienne remarque que certains lupus cutanés peuvent se compliquer de manifestations viscérales diffuses, parfois mortelles. [2] La description des formes systémiques sans atteinte cutanée revient à William Osler en Angleterre à la fin du XIXe siècle. Les manifestations histologiques caractéristiques telles que les corps hématoxyliques ont été reconnues par Gross en 1932. C'est à Hargraves, en 1948, que revient le mérite de décrire le premier autoanticorps antinucléaire responsable de la formation in vitro des cellules LE. [3] En 1950, l'importance des facteurs hormonaux est soulignée par Haserick. En 1957, Seligmann et Cepellini découvrent indépendamment l'existence d'anticorps anti-ADN natif, signature biologique caractéristique de l'affection. [3] Durant les années 1960-1970, des impressions pessimistes prévalaient quant aux grossesses chez les femmes lupiques. La prévalence féminine de la maladie et son maximum en période d'activité génitale constituaient autant d'arguments pour invoquer le rôle néfaste des oestrogènes dans le déclenchement ou l'exacerbation *Lupus et* de la maladie. L'étude de Garseinstein en 1962, est la première à conclure que la grossesse est un risque chez la femme lupique.

2. Définition :

Le lupus érythémateux systémique est une maladie auto-immune caractérisée par une atteinte cutané-articulaire, viscérale (rein, système nerveux, séreuses) et hématologique.

Le caractère extrêmement polymorphe des modes de présentation de la maladie lupique rend impossible une définition purement clinique de l'affection. aussi, 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%. [3]Donc, le Collège Américain de Rhumatologie (ACR) a proposé dès 1971 des critères de classification de la maladie lupique . [3]

3. Critères de classification :

Ces critères ont été mis à jour en 1982 avec d'une part l'adjonction d'anticorps anti-Sm et d'autre part l'exclusion du phénomène de Raynaud et de l'alopecie et la précision du caractère non destructeur de la polyarthrite. Une dernière modification a été apportée en 1997 pour mettre à jour certains paramètres immunologiques .[4]On a alors dénombré 11 critères rassemblés dans le Tableau [1]. Quatre critères simultanés ou successifs sans limitation de temps sont nécessaires et suffisants pour classer une patiente.

Tableau I: Critères de classification du lupus érythémateux systémique proposés par l'American College of Rheumatology 1982, modifiés en 1997[5]

1-ulcération malaire en aile de papillon
2-éruption de lupus discoïde
3-photosensibilité
4-Ulcérations orales ou nasopharyngées
5-polyarthrite non érosive
6-pleurésie ou péricardite
7-atteinte rénale :protéinurie> 0,5g/24h ou cylindres urinaires .
8-atteinte neurologique : convulsion ou psychose
9-anomalies hématologiques :anémie hémolytique , leucopénie,lymphopénie,thrombopénie
10-désordre immunologique présence de cellules LE ou Ac anti ADN natif,AC anti Sm ou fausse sérologie syphilitique.
11-Ac anti nucléaires à taux normal (en l'absence de médicaments inducteurs
La survenue concomitante ou successive de 4 critères confirme le diagnostic

4. Epidémiologie :

a. Incidence et prévalence :

L'incidence de la maladie (nombre de nouveaux cas par an pour 100000 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 100000 habitants durant cette période. [6] La prévalence (nombre total de cas pour 100000 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. [6] La fréquence de la maladie lupique est de 1/10.000 femmes de la population générale. [7]

b. Âge de début :

La maladie se rencontre à tout âge, avec un maximum de fréquence entre 10 et 40 ans. L'âge de début correspond à l'âge d'apparition du premier signe imputable à la maladie lupique, même si ce signe reste initialement isolé et insuffisant à lui seul pour porter un diagnostic précis. [8]

c. Incidence familiale :

La fréquence des lupus familiaux varie de 4 à 12% selon les séries[3].Elle est plus élevée (jusqu'à 30%) dans les familles où le propositus atteint de lupus érythémateux disséminé est de sexe masculin. Chez les jumeaux monozygotes, le taux de concordance varie de 30 à 80%, mais le phénotype du lupus est discordant dans 30 à 50% des cas. [7]

Ces études soulignent donc le rôle de l'inné (facteur génétique) sur l'acquis (facteur d'environnement). Plusieurs gènes de prédisposition ont été associés à la maladie lupique : certains gènes sont situés dans le complexe HLA d'histocompatibilité, mais d'autres sont situés en dehors de la région HLA.

5. Physiopathologie:

a. Pathogénie de la maladie lupique :

L'étude des mécanismes immunologiques a montré qu'il existe deux éléments 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. [9]

a-1 Mécanismes lésionnels :

Le lupus érythémateux systémique résulte d'interactions entre des gènes de susceptibilité et des facteurs d'environnement, ayant pour conséquence une réponse immune anormale comportant une hyperréactivité lymphocytaire T et B qui n'est pas réprimée par les circuits habituels d'immunorégulation. [5]La phase initiale serait

médiée par le matériel antigénique des cellules en apoptose capté par un type particulier de cellules dendritiques fournissant des antigènes et stimulant la production d'interféron (IFN). Une fois le processus initié, la production d'IFN provoque l'activation des cellules autoréactives (Lymphocytes B et T), la maturation et la survie des Lymphocytes B autoréactifs. Les autoanticorps produits forment des complexes immuns constitués de molécules dérivées des cellules apoptotiques. Ces effets combinés aboutissent au « cercle vicieux » du processus auto-immun.

a-2 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. [9,10, 11] 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. 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. [10, 11] Le rôle du dépôt de complexes immuns est clairement démontré dans la genèse des lésions tissulaires. [9]

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 lupus érythémateux systémique, 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. [10, 11]

a-3 Les facteurs étiologiques :

▼ Facteurs génétiques :

Le « poids » de la génétique est difficile à apprécier dans cette affection multifactorielle. Néanmoins, il existe des cas familiaux dans 2 à 5 % des cas avec, en cas de jumeaux monozygotes, une concordance de l'ordre de 30 %. Le risque de développer un lupus pour la fratrie d'un malade est de l'ordre de 4-6 %. Il est intéressant de noter que, dans certaines familles, si l'on ne retrouve pas d'authentique lupus, plusieurs autres membres de la famille sont atteints d'autres maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Gougerot-Sjogren, thyroïdite), ce qui suggère qu'il n'y a pas de gène totalement spécifique d'une maladie auto-immune. Le déficit génétique en composés précoces de la voie classique du complément (C1q, C2, C3, ou C4) augmente le risque de développer une maladie lupique (le déficit en complément pourrait être responsable d'un défaut d'élimination des complexes immuns).

▼ Facteurs environnementaux :

Les facteurs d'environnement les plus influents dans cette maladie sont - cutanées .

Les facteurs toxiques (tartrazine) ou des médicaments peuvent également avoir un rôle, mais ne sont responsables que d'une minorité (moins de 10 %) de maladies lupiques.

Le rôle d'agents infectieux, en particulier viraux (rétrovirus) suggéré par l'étude de modèles animaux et est toujours étudié.

▼ Facteurs hormonaux :

Le rôle des oestrogènes est indiscutable dans le lupus, maladie auto-immune au sexe ratio le plus féminin. [12] 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'oestrogènes 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. En Outre toute augmentation de l'imprégnation ostrogénique : pilule oestro-progestative ou traitement hormonal substitutif, est susceptible d'aggraver la maladie, ou de favoriser l'apparition d'un lupus [13, 14, 15], l'effet délétère des oestrogènes apparaît aussi lors de l'induction d'ovulation par les gonadotrophines en cas de stérilité. [16] Ces facteurs hormonaux expliquent aussi la gravité des lupus masculins survenant chez les patients atteints de syndrome de Klinefelter et le rôle bénéfique, au moins expérimental, de l'hormono-modulation anti-ostrogénique.

b. Pathogénie de l'association lupus et grossesse :

L'immunologie du lupus, dont les connaissances sont encore incertaines, va interférer avec un domaine encore moins exploré, celui de l'immunologie de la grossesse. La grossesse est une situation physiologique d'immunodépression car elle doit autoriser au système immunitaire une tolérance vis-à-vis de la greffe semi-allogénique que constitue le fœtus.

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 oestrogènes. Dans les modèles murins de lupus érythémateux systémique, des doses croissantes d'oestrogènes; comme celles observées au cours de la grossesse, sont à l'origine de modifications physiologiques

et immunologiques associées à une augmentation de l'activité du lupus. [1] 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.

6. diagnostic positif :

a. Clinique :

a-1 manifestations générales :

Les signes généraux précèdent souvent une poussée viscérale de la maladie.

- La fièvre est le signe le plus fréquent, elle incite à rechercher une complication infectieuse locale ou générale. [3]
- L'asthénie, symptôme difficile à apprécier, est extrêmement fréquente au cours des poussées.
- L'anorexie, responsable d'un amaigrissement complète le tableau général.

a-2 manifestations dermatologiques :

Sont particulièrement évocateurs de la maladie. ils inaugurent l'affection une fois sur quatre, ils peuvent manquer tout au long de l'évolution également une fois sur quatre.

■ Manifestations cutanées :

On distingue les lésions dermatologiques spécifiquement lupiques et les lésions liées à une vascularite [3].

- Lésions lupiques :

- Erythème en vespertilio (ou en ailes de papillon): plaque maculo-papuleuse, finement squameuse siégeant au niveau des ailes du nez et des pommettes, c'est la manifestation cutanée la plus évocatrice du lupus érythémateux systémique.
- Lupus discoïde : plaques érythémateuses uniques ou multiples à limites nettes avec un centre atrophique, il caractérise le lupus chronique.
- Eruption de photosensibilité.

- Lésions de vascularite :

Sont un indice précieux d'évolutivité et d'activité de la maladie(4) : Phénomène de Raynaud, purpura, télangiectasies, livedo, érythème péri-unguéal, nodules sous cutanés d'allure rhumatoïde.

- Manifestations muqueuses et phanériennes :

- Ulcérations muqueuses : signent un lupus actif, sont le plus souvent bucco-pharyngées.
- L'alopecie : peut être diffuse ou circonscrite en plaques.
- Les ongles sont parfois le siège de dépressions en cupule ou des striations voire une onycholyse témoignant d'un lupus actif.



Figure 1 :vespertillo ,erythème évoluant vers une hyperpigmentation sur peau noire



Figure 2 :lupus érythémateux discoïde sur pavillon de l'oreille



Figure 3 :lupus érythémateux cutané aigu des zones photoexposées



Figure 4 :lupus érythémateux cutané subaigu du dos



Figure 5 :érythèmes des pulpes des doigts et paume des mains



Figure 6 :livédo réticulaire des cuisses

a-3 Manifestation 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. Les arthralgies résument les manifestations articulaires une fois sur quatre. Les arthrites sont présentes chez 80% des malades au moment du diagnostic et réalisent habituellement une polyarthrite bilatérale et symétrique et ont un profil aigu, subaigu ou parfois chronique. [3] Les manifestations musculaires se résument à des myalgies.

a-4 Manifestations rénales :

Elles ont une importance pronostique majeure. 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. [3].

Les atteintes glomérulaires surviennent habituellement au cours des premières années d'évolution, mais dans un tiers des cas, elles sont plus tardives. Parfois, l'atteinte rénale est inaugurale (il faut rechercher systématiquement une maladie lupique lorsqu'un syndrome glomérulaire est découvert chez une femme en période d'activité ovarienne +++). Les lésions sont principalement glomérulaires, mais aussi tubulo-interstitielles et parfois vasculaires ; elles coexistent fréquemment sur une même biopsie. La biopsie rénale doit être pratiquée précocement devant :

- Une hématurie microscopique associée à une protéinurie > 0,5 g/j ; ou
- Une protéinurie isolée > 1 g/j ; ou
- Une insuffisance rénale

Elle permet de définir un index d'activité et un index de chronicité, guidant la thérapeutique et améliorant la définition d'un pronostic [3].

L'étude immunohistologique permet d'identifier différentes classes de gravité variable définies par une classification de l'OMS (tableau X).

Tableau II : Classification de la 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

a-5 Manifestations neuropsychiatriques

Elles constituent la troisième cause de mortalité du lupus après les complications infectieuses et l'atteinte rénale. Leur fréquence globale est en moyenne de 30 à 40 %. Elles sont dominées par les convulsions et les troubles psychiatriques.

a-6 Manifestations cardiovasculaires :

- Péricardite: est la cardiopathie la plus fréquente (20-40 %), très corticosensible.
- Myocardite: Le plus souvent sans traduction clinique, elle est dépistée par l'échographie.
- Endocardite: Très souvent associée à la présence d'anticorps anti-phospholipides, elle peut se traduire par un souffle vasculaire et peut se compliquer d'une greffe oslérienne ou d'une insuffisance cardiaque.

- HTA, surtout en cas d'atteinte rénale ou de syndrome des anticorps antiphospholipides, favorisée par la corticothérapie.
- Syndrome de Raynaud (20-30 % des cas).
- Phlébo-thromboses : sont notées dans 8 à 20 %, Leur caractère récidivant est très évocateur de la présence d'anticoagulant circulant ou plus généralement d'anticorps anti phospholipides. (3)
- L'atteinte coronaire se traduit par un angor ou un infarctus du myocarde responsable d'un pic de mortalité tardive.

a-7 Manifestations digestives :

L'anorexie, nausées, vomissements accompagnent habituellement une poussée de la maladie dans 10 à 50% des cas. Les douleurs abdominales relèvent de différentes causes: (3)

- Péritonite lupique: très rare, parfois révélatrice.
- Ascite avec parfois une pseudo-obstruction intestinale.
- Pancréatite.
- Perforation intestinale liée à un mécanisme de vascularite.
- Thromboses veineuses hépatiques ou mésentériques: possibles dans le cadre du syndrome des anticorps antiphospholipides.

a-8 Manifestations ganglionnaires et spléniques :

Les adénopathies cervicales sont fréquentes au cours d'un lupus évolutif (30-70 % des cas).

Une splénomégalie modérée est possible, mais assez rare (10-20 % des cas).
(13)

a-9 Manifestations ophtalmologiques :

Rétinite dysorique

Névrite optique

Syndrome de Gougerot-Sjogren

b- diagnostic biologique :**b.1-Anomalies des protéines de l'inflammation :**

Les poussées lupiques sont généralement accompagnées d'un syndrome inflammatoire net: élévation de la vitesse de sédimentation (VS), hyperfibrinémie, hyperalpha-2- globulinémie. La protéine C réactive reste peu élevée, sauf en cas d'infection concomitante.

b.2-Manifestations hématologiques :

Elles portent sur les trois lignées. On peut observer:

■ une anémie :

le plus souvent inflammatoire, lors des poussées, hémolytique auto-immune à test de Coombs positif plus rarement liée à d'autres causes (insuffisance rénale, érythroblastopénie, microangiopathie thrombotique. .)

■ une leucopénie :

modérée, habituelle lors des poussées, résultant d'une lymphopénie (surtout T) et parfois d'une neutropénie .

■ une thrombopénie

Périphérique, dans 10 à 20 % des cas. Elle est parfois responsable d'un syndrome hémorragique cutanéomuqueux, plus rarement viscéral. Elle peut précéder de plusieurs années les autres manifestations de la maladie ou s'inscrire dans le cadre d'un SAPL.

b.3-Les troubles de l'hémostase :

Dominés par la présence d'un anticorps antiprothrombinase (15 à 35 % des cas), aussi appelé anticoagulant circulant de type lupique. Il est dépisté in vitro par un allongement du temps de céphaline activée non corrigé par l'adjonction de plasma témoin. In vivo, l'antiprothrombinase n'est pas responsable d'hémorragies, mais au contraire s'associe à une incidence accrue de thromboses artérielles et/ou veineuses dans le cadre du SAPL.

b.4-Anomalies immunologiques :

b-4-a -Les anticorps antinucléaires (AAN) :

Constituent un marqueur biologique quasi constant (98 %) du lupus érythémateux systémique. 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.

b-4-b-Les anticorps anti-ADN natif :

Sont présents chez 70 % des lupus à un moment quelconque de l'évolution (66 % des lupus actifs, mais 86 % des lupus rénaux actifs).

b-4-c-Les anticorps antihistones :

Sont présents avec une fréquence identique au cours du lupus spontané, mais aussi du lupus induit, médicamenteux ou autre. Le contraste entre la présence d'anticorps antihistones à titre élevé et l'absence d'anticorps anti-ADN natif a un grand intérêt diagnostique en faveur d'un lupus induit médicamenteux. [3]

b-4-d-Les anticorps antinucléosomes :

Sont 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 %. Ils sont parfois présents dans le lupus spontané en l'absence d'anti-ADN natif, notamment en dehors d'une poussée évolutive.

b-4-e-Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles : [3]

- Les anti-U1-RNP : également présents au cours des connectivites mixtes, ils sont observés chez 40 % des lupus. Ils s'associent volontiers à un phénomène de Raynaud.
- Les anti-Sm sont extrêmement spécifiques du lupus, au point de faire partie des critères de classification.
- Les anticorps anti-SS-A (Ro) sont présents au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif et du lupus érythémateux systémique, du lupus subaigu et du lupus néonatal, Ils sont associés à deux types de

complications : des troubles du rythme cardiaque (bloc auriculo-ventriculaire congénital et bloc de branche) et une éruption lupique transitoire qui caractérisent le lupus néonatal.

- Les anticorps anti-SS-B (La) sont rares dans le lupus (10 %), et sont habituellement un marqueur d'un syndrome de Gougerot- Sjögren associé.

b-4-f Les anticorps antiribosomes :

Ils s'observent chez 10 à 20 % des lupus et, pour certains auteurs, ils s'associent souvent aux manifestations neuropsychiatriques.

b-4-g -Les anticorps antiphospholipides :

Ces anticorps comprennent les anticoagulants circulants, ou anti-prothrombinase, les anticorps anti-cardiolipine, les anticorps anti- β 2-glycoprotéine-I et d'autres spécificités plus rares. Ces anticorps peuvent exister isolément ou se compliquer de thromboses veineuses et/ou artérielles ou d'avortements à répétition, définissant alors le syndrome des anticorps antiphospholipides. [3]

b-4-h -Facteurs rhumatoïdes :

Le test au latex est positif chez environ 20 % des lupus, Les lupus avec facteurs rhumatoïdes ont moins souvent d'atteinte rénale que les lupus sans facteurs rhumatoïdes. [3]

b-4-i- Anomalies du complément total (CH50) et de ses fractions:

Les poussées lupiques sont très souvent associées à une activation de la voie classique du complément : la chute du CH50, et des fractions C3 et C4 est signalée chez 40 à 60% des maladies lupiques. Une diminution isolée en C4 est le témoin d'un déficit constitutionnel en C4.

7- Influence du lupus sur la grossesse:

A.Fertilité de la femme lupique:

La fertilité des femmes lupiques est identique à celle de la population générale en dehors des poussées de la maladie, qui peuvent être responsables de périodes d'aménorrhée. La prévalence de la stérilité au cours du lupus érythémateux systémique est estimée aux environs de 10 à 13 %, ce qui est proche des 8 à 15 % observés dans la population générale.

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

Après traitement par le cyclophosphamide intraveineux, le risque d'aménorrhée est essentiellement fonction de l'âge de la patiente et de la dose cumulée du cyclophosphamide : il varie de 12 %, avant 25 ans, à 62 %, après 30 ans, Le risque est nul avant 25 ans quand la dose cumulée est inférieure à 8 grammes, et il est de 90 % si elle dépasse 12 g/m². [12]Ces données ont amené à limiter l'utilisation du cyclophosphamide au cours du lupus afin de ne pas dépasser 6 grammes (dose totale) ; et d'utiliser préférentiellement le mycophénolatemofétil. Une protection ovarienne est nécessaire en cas d'utilisation du cyclophosphamide soit par macro-progestatifs soit par agonistes de la LH-RH [12].Mais cet effet protecteur des progestatifs et des analogues de la LHRH (acétate de leuprolide, par exemple) est en cours d'évaluation. Dans un essai mené par Somers et al. Chez des patientes lupiques traitées par cyclophosphamide, seule une femme sur 20 sous acétate de leuprolide a développé une ménopause précoce contre six sur 20 dans le groupe placebo (p < 0,04).

Les récentes publications montrant l'efficacité du mycophénolatemofétil, 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. [14]

- Ø La stérilité résulte aussi de l'insuffisance rénale séquellaire d'une glomérulonéphrite proliférative. Les femmes dont la créatininémie se situe au-delà de 300 $\mu\text{mol/l}$ sont généralement stériles. Après transplantation rénale, la fertilité peut se normaliser.[15]
- Ø Elle est rarement liée à une ovarite auto-immune, même si Pasoto et al.ont trouvé des anticorps dirigés contre le corps jaune chez 22 % de 87 femmes lupiques de moins de 40 ans. Ces anticorps étaient associés à une augmentation de la FSH, marqueur de dysfonction ovarienne. [14]
- Ø Finalement, les anticorps antiphospholipides (aPL), outre leur rôle dans l'ischémie placentaire responsable de retard de croissance intra-utérin et de fausse couche, sont aussi incriminés dans des troubles de l'implantation embryonnaire .[14]

L'effet des anticorps antiphospholipides sur la nidation est moins clair.

Expérimentalement, les anticorps antiphospholipides se fixent sur la B2-GPI adhérent aux phospholipides anioniques de la surface des trophoblastes, inhibant l'invasion et leur extension dans la muqueuse utérine. Ils diminuent également la sécrétion de l'hormone chorionique gonadotrope (hCG).

Ces mécanismes seraient responsables d'une implantation embryonnaire défectueuse, pouvant conduire à des situations de stérilité, par ailleurs, inexplicables.. [14]

On note que chez des femmes traitées pour stérilité, des poussées ont été signalées après une induction d'ovulation alors que le lupus était stabilisé ou méconnu. Toutefois, le risque de poussée paraît moindre avec le clomiphène qu'avec les gonadotrophines et des grossesses, après fécondation in vitro planifiée, ont pu être menées avec succès.

B. Complication maternelles :

B-1 Prééclampsie et HELLP syndrome :

La prééclampsie est définie par l'association d'une pression artérielle élevée ($PAS \geq 140$ et / ou $PAD \geq 90$ mmHg) avec une protéinurie $>0,3g/24h$ après 20 semaines d'aménorrhées. C'est une affection gravidique sévère avec une mortalité et une morbidité foetale 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'extraction foetale.

Les femmes lupiques enceintes ont un risque majoré de présenter une prééclampsie. 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. . [16]

En revanche, les taux de prééclampsie compliquant les grossesses lupiques sont nettement plus élevés avec des chiffres allant de 13 à 35 % . Ce risque augmente lorsqu'il existe une néphropathie préexistante: La prééclampsie peut se développer chez plus de 30 % des patientes ayant une néphropathie préexistante.

A part les facteurs de risque suivant: La primiparité, une HTA systolique préexistante, le tabac, l'obésité et les antécédents de prééclampsie, de fausses couches ou d'avortements ; la présence d'anticorps antiphospholipides constitue un facteur de prééclampsie précoce.

Au total, les facteurs de bon pronostic pour la mère et pour l'enfant sont :

- la présence d'une maladie rénale quiescente depuis au moins trois mois avant la conception.
- une créatininémie inférieure à $140 \mu\text{mol/l}$ (avec une clairance de la créatinine supérieure à 60 ml par minute)
- une protéinurie inférieure à 0,3 g par jour et une pression artérielle parfaitement contrôlée.

Il est important de différencier une prééclampsie d'une poussée lupique car les traitements sont radicalement différents. La distinction peut être délicate. Toutes les deux peuvent être responsables d'hypertension, de protéinurie, d'oedèmes et d'aggravation de la fonction rénale. [15]Elles peuvent également coexister chez la même patiente.

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 III résume les éléments cliniques et biologiques qui permettent de faire la part des choses.

Tableau III : différence clinique et biologique poussée lupique et prééclampsie

Signes	Prééclampsie	Poussée lupique	Distinctif
Tension artérielle	↑	⊥ ou ↑	Non
Protéinurie	Brutale	Brutale ou progressive	Non
Son débit	important	variable	
Hématurie	±	+	++
Culot urinaire	Hématies rares	Hématies fréquentes	++
Thrombopénie	↓	↓	Non
Transaminases	⊥ ou ↑	Rarement a⊥	Non
Créatinine	⊥	⊥	Non
Uricémie	↑	⊥	Non
Complément (C3, C4, CH50)	⊥ ou ↓	↓	++
Ac anti DNA	⊥	↑	++
Réponse aux stéroïdes	Non	Oui	++

B-2 - Complications thromboemboliques :

Les femmes non enceintes atteintes du lupus érythémateux systémique sont à risque accru pour la thrombose veineuse et artérielle avec un taux estimé à 2% d'avoir un événement thrombotique au cours de chaque année de la maladie. La grossesse augmente également le risque de thrombose d'environ 3 fois, même chez les femmes en bonne santé. L'étude de Megan E. B. Clowse [18] a constaté que le risque de thrombose a encore augmenté chez les femmes souffrant de lupus 10 fois après ajustement pour l'âge maternel. Cela a conduit à 1,7% des grossesses lupiques ayant une complication thrombotique. Compte tenu de ce risque élevé, les femmes souffrant de lupus qui se plaignent des symptômes thrombotiques possibles doivent être évaluées avec soin. En outre, les facteurs de risque thrombotiques, comme la thrombophilie (en particulier des anticorps antiphospholipides), l'hypertension, le tabagisme, et l'immobilité devraient être traitées de manière prophylactique chez les femmes souffrant de lupus pendant la grossesse. [18]

B-3- Complications infectieuses :

Les femmes souffrant de lupus ont un risque accru d'infection provoquée par l'immunodépression liée à la fois à la maladie et aux immunosuppresseurs. Ceci est reflété par le risque accru de pneumonie et de sepsis trouvé. Dans une étude cohorte chez des patientes lupiques, le sepsis est survenu chez 0,24 par 100 patients-années et l'infection pulmonaire chez 1.4/100 patientes-années [18]. La fréquence de la septicémie et de la pneumonie trouvée dans cette étude est similaire à celle attendue chez les patientes lupiques non enceintes. [18]

B-4- Anomalies hématologiques :

Elles portent sur les trois lignées :

- Une anémie : le plus souvent inflammatoire, lors des poussées. Elle est
- hémolytique auto-immune dans 5 à 10 % des cas, et elle est rarement due à d'autres causes (insuffisance rénale, érythro-blastopénie, micro-angiopathie thrombotique...).

■ La leucopénie modérée, habituelle lors des poussées, résulte d'une lymphopénie et parfois d'une neutropénie. [19]

■ La survenue d'une thrombopénie inférieure à 150 000 plaquettes/mm³ est fréquente chez les femmes lupiques pendant la grossesse, notamment en cas de présence d'anticorps antiphospholipides. [21]

■ Les troubles de l'hémostase sont dominés par la présence d'un anticorps antiprothrombinase (15 à 35% des cas), aussi appelé anticoagulant circulant de type lupique. Il est dépisté in vitro par un allongement du temps de céphaline activée non corrigé par l'adjonction de plasma témoin. In vivo, l'antiprothrombinase n'est pas responsable d'hémorragies, mais au contraire s'associe à une incidence accrue de thromboses artérielles et/ou veineuses dans le cadre du syndrome des anticorps antiphospholipides. [20]

B-5- Mortalité maternelle :

Les principales causes de mortalité chez la femme enceinte lupique sont les infections (secondaire au déficit immunitaire lié aux thérapeutiques), les complications thromboemboliques, l'insuffisance rénale, l'insuffisance cardiaque et surtout coronaire et l'atteinte du système nerveux (accidents vasculaires cérébraux, crises comitiales, méningites, myélites aiguës transverses...). Dans les NEI, on a constaté que le taux de mortalité maternelle est de 325 pour 100.000 naissances vivantes (0,325%) pour les femmes avec lupus érythémateux disséminé est plus de 20 fois plus élevé que le taux de mortalité pour la population non lupique. Cette statistique est alarmante et devrait accroître le niveau de vigilance que nous utilisons pour les grossesses lupiques. Cependant, ce taux n'est pas surprenant étant donné le taux annuel de mortalité pour les femmes lupiques. Parmi les études publiées depuis 1995, le taux de mortalité annuel pour les Patientes lupiques non enceintes vari entre 790 et 3208 décès pour 100.000 patientes par an (0,79 à 3,2%). [12][17]

C - Complications foetales et néonatales

a. Arrêt de la grossesse:

Ce terme regroupe les avortements spontanés précoces (avant 18 SA), les avortements tardifs (entre 18 et 22 SA) et les morts foetales in utero (arrêt de la grossesse après 22 SA).[1]

Le devenir des grossesses lupiques est moins bon que celui de la population générale [22]. Leur fréquence était évaluée dans les séries rétrospectives entre 8 et 39%, les études prospectives font état d'une fréquence moindre quand la grossesse survient en cas de maladie lupique connue.[23] 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, le taux d'arrêt de grossesse dans une population de patientes lupiques est presque 5 fois plus élevé que chez des femmes non lupiques.

Les facteurs de risque les plus habituellement identifiés concernant l'arrêt de grossesse sont :

§ une forte activité de la maladie lupique :

L'impact de l'activité du lupus érythémateux systémique sur le devenir d'une grossesse est un sujet de débat dans la littérature. Plusieurs travaux ont montré que l'activité de la maladie augmente le risque de complications obstétricales, alors que d'autres travaux, au contraire, ne retrouvent aucune différence statistiquement significative entre les grossesses menées chez des femmes ayant un lupus actif ou un lupus inactif.

§ La présence d'un syndrome des anticorps antiphospholipides :

L'implication des anticorps antiphospholipides dans les fausses couches précoces à répétition est incontestable. La présence d'un taux modéré d'aCL entraînerait un risque d'arrêt de grossesse de 30 % lors d'une première grossesse. Ce risque augmente à 70, voire 90 %, s'il y a déjà eu deux avortements, en l'absence

de traitement. [15] le taux de grossesses menées à terme se situe aux environs de 10 %. Traitée, la grossesse aboutit dans 63 à 100% des cas à la naissance d'un enfant vivant. [14]

§ La présence d'une néphropathie lupique :

Le risque d'arrêt de grossesse en cas de néphrite lupique varie entre 13 et 46% selon les séries, il est réduit si l'activité de la maladie rénale est nulle.

§ Une anomalie du doppler de l'artère ombilicale du deuxième trimestre :

En analyse multivariée, la présence d'un notch sur un ou deux artères utérines sur l'échodoppler du deuxième trimestre était le seul facteur prédictif d'issue pathologique de la grossesse ($p = 0,001$). Une équipe italienne [41] a confirmé l'intérêt de l'échographie-doppler obstétricale dans l'identification des grossesses à haut risque dans une série de 40 grossesses chez des femmes atteintes de diverses maladies systémiques. (14)

b. Prématurité :

Les causes de prématurité, définie par un accouchement avant 37 semaines, sont multiples. Il est nécessaire de différencier les prématurités résultant d'un travail spontané des prématurités induites pour une raison médicale maternofoetale (pré-eclampsie, syndrome HELLP [*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*], retard de croissance intra-utérin [RCIU]). Elles compliquent entre 20 et 54 % des grossesses.

Parmi les facteurs de risque de prématurité, on retient :

- le caractère « actif » du lupus avant et pendant la grossesse
- l'administration de fortes doses de corticoïdes

Tableau IV : Facteurs de risque de prématurité. [18]

<p>Principaux facteurs de risque de prématurité chez une femme non lupique :</p> <ul style="list-style-type: none">• Rupture prématurée des membranes• HELLP syndrome• Oligo-hydramnios• Infections• Travail prématuré• Éclampsie
<p>Principaux facteurs de risque de prématurité propres à la femme lupique :</p> <ul style="list-style-type: none">• Activité de la maladie• Atteinte rénale• Hypertension artérielle• Corticothérapie• Syndrome des antiphospholipides

c. Retard de croissance intra-utérin :

Il est plus adapté de parler de poids de naissance en fonction de l'âge gestationnel plutôt que de retard de croissance intra-utérin en raison du fort taux de prématurité dans cette population de patientes lupiques. Un petit poids pour l'âge gestationnel est défini comme étant inférieur au 10ème percentile par rapport aux normes nationales.

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. [1]

d. Effets secondaires de la thérapie maternelle :

▼ AINS :

Ils peuvent entraîner :

- une fermeture prématurée du canal artériel in utero

- une hypertension artérielle pulmonaire à la naissance s'ils sont pris dans les 3 jours avant l'accouchement.

- une insuffisance rénale foetale

- un oligoamnios

- une entérocolite nécrosante lors du 2ème et 3ème trimestre de grossesse.

▼ LES CORTICOIDES :

La prednisone ne traversant pas la barrière placentaire, le risque d'insuffisance surrénalienne néonatale est théorique. En revanche, ce risque est attendu en cas de prescription de bêtaméthasone et/ou de dexaméthasone dont le passage transplacentaire est utilisé pour traiter les foetus in utero dans le cadre du bloc auriculoventriculaire congénital (BAVc). L'utilisation de corticoïdes s'accompagne d'un risque infectieux.

▼ Les antipaludéens de synthèse :

Des cas de toxicité rétinienne et auditive chez l'animal et chez l'homme lors de l'exposition in utero à la chloroquine ont été décrits, pour cela, on recommandait d'interrompre l'hydroxychloroquine chez les femmes enceintes. En outre, la grossesse constituant en elle-même un facteur de risque de poussée lupique, il est vite apparu que l'arrêt de l'hydroxychloroquine pouvait être délétère tant pour la mère que pour l'enfant. [24]

Actuellement, même si le nombre rapporté de grossesses sous hydroxychloroquine est encore insuffisant pour éliminer formellement une discrète augmentation du risque foetal, le caractère très rassurant des données publiées [25, 26] et le risque démontré de poussée à l'arrêt de ce traitement conduisent à

recommander de maintenir l'hydroxychloroquine chez les femmes enceintes lupiques. [27]

▼ Les immunosuppresseurs :

Le cyclophosphamide, le mycophénolatemofétil et le méthotrexate sont tératogènes. En cas de nécessité (néphropathie grave, atteinte neurologique centrale), le recours à l'azathioprine est possible ; la cyclosporine qui ne passe pas la barrière placentaire chez l'animal et dont les données sur la grossesse sont nombreuses dans le cadre de la transplantation rénale peut également être employée.

Si l'utilisation d'immunosuppresseurs ne paraît pas modifier la morbidité ni la mortalité foetales, l'innocuité de ces produits n'est pas certaine.

e. Lupus néonatal :

Le lupus néonatal regroupe des manifestations liées à la transmission passive au fœtus d'anticorps maternels : anticorps anti-SSA et anti-SSB, voire anti-RNP. [14]Le terme de lupus néonatal est en fait trompeur dans la mesure où la plupart des mères ne présentent pas de lupus érythémateux systémique mais d'autres maladies auto-immunes telles que le syndrome de Gougerot-Sjögren ou des connectivites indifférenciées, voire aucune pathologie cliniquement avérée. [28]

▼ Pathogénie :

Ces anticorps traversent la barrière placentaire à partir de 16 semaines de grossesse et gagnent les tissus fœtaux. Leur rôle pathogène est attesté par le fait que, à l'exception du BAV complet, les manifestations cliniques du syndrome de lupus néonatal disparaissent en même temps que les anticorps de la circulation fœtale.

Dans les tissus cardiaques fœtaux les anticorps peuvent avoir au moins 3 effets : ils peuvent induire une myocardite, ils peuvent être arythmogènes, et

interférer avec l'apoptose. Tous ces éléments sont susceptibles d'induire une inflammation auto-immune qui aboutit à une lésion du système de conduction cardiaque et sa substitution par du tissu fibreux. L'incapacité à restaurer le tissu lésé explique la persistance des lésions.

▼ Les signes 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 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 troisième mois de grossesse) et au développement embryonnaire du système de conduction cardiaque, qui n'est pas achevé avant la 22ème semaine environ.

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 17%. [30,31]

Les discordances de survenue de BAVc au sein de paires de jumeaux monozygotes indiquent que d'autres facteurs encore inconnus entrent en jeu.[14]

Contrairement aux autres manifestations du lupus néonatal qui disparaissent spontanément au bout de six mois, le BAVc est définitif et est associé à une mortalité de 16 à 19% et à une morbidité significative, nécessitant l'implantation d'un pacemaker dans 63% des cas. [30] D'autres manifestations cardiaques ont été rapportées, telles que des blocs incomplets et plus récemment des bradycardies sinusales. Cela suggère que le nœud atrio-ventriculaire n'est pas le seul concerné mais que le nœud sinusal peut l'être également. Il est intéressant de noter que ces anomalies électro-cardiographiques disparaissent en même temps que les anticorps maternels du sang de l'enfant. [30]

▼ L'éruption cutanée :

Une éruption cutanée peut être présente dans la période néonatale, mais elle apparaît plus souvent entre le 2ème et le 3ème mois de vie parfois plus tardivement jusqu'à sept mois après la naissance.

Typiquement, il s'agit de plaques érythémato-squameuses annulaires ou polycyclique atteignant préférentiellement les zones exposées au soleil avec une prédilection pour les régions périorbitaires. L'exposition aux rayons ultraviolets peut être un facteur déclenchant et peut exacerber une éruption préexistante. D'autres lésions sont rapportées, en particuliers:

- Des télangiectasies assez profuses avec croûtes et cicatrices.
- Des cicatrices atrophiques péri-orbitaires ou du front peuvent subsister, ainsi que des hypo ou hyper-chromies tenaces.
- Un purpura, un rash, une stomatite et des lésions discoïdes.

Contrairement au BAV, elle est transitoire et disparaît lorsque les autoanticorps maternels sont éliminés de la circulation sanguine du bébé, habituellement sans séquelle. Les lésions cutanées étant localisées et transitoires, aucun traitement n'est habituellement nécessaire en dehors de la protection solaire, cependant on peut conseiller une courte corticothérapie locale pour éviter des cicatrices résiduelles si les lésions sont importantes.



Figure 7 :lésions papulosquameuses, lupus néonatal



Figure 8: érythème psoriasiforme ,lupus néonatal

▼ Anomalies biologiques :

Des anomalies hématologiques ont été décrites, essentiellement une anémie et une thrombopénie.

Des perturbations du bilan hépatique sont également possibles, de la simple augmentation asymptomatique des transaminases à une cholestase sévère. Elles peuvent être présentes dès la naissance ou se révéler cliniquement après plusieurs semaines de vie. De même que les manifestations cutanées et contrairement au BAV complet, ces anomalies sont transitoires et ne nécessitent habituellement aucun traitement.

f. Mortalité périnatale:[32]

Les grossesses chez les femmes souffrant de lupus érythémateux systémique sont connues par leur morbidité et mortalité périnatale excessive [33].

g. Evolution foetale en fonction de l'activité lupique :

▼ Avant le début clinique de la maladie :

Un excès de mortalité foetale s'observait même dès la période prodromique, c'est-à-dire au cours des grossesses commencées avant le début clinique apparent du lupus. La fréquence inhabituelle de mortalité foetale avant même le début de la symptomatologie clinique, admise et soulignée par la plupart des auteurs, doit inciter à rechercher systématiquement des signes biologiques et immunologiques du lupus chez les patientes aux antécédents obstétricaux chargés (avortements, spontanés à répétition, mort foetale in utero) dont la révélation de la maladie peut être retardée.

▼ Les grossesses contemporaines au début clinique du lupus:

Le pronostic foetal, en cas de lupus diagnostiqué à l'occasion d'une grossesse, paraît bien sombre. Le taux d'arrêt de grossesse est en effet particulièrement élevé

chez les patientes chez qui le début clinique du lupus survient au cours de la gestation ou à son décours immédiat.

h. Evolution foetale selon la néphrite lupique :

Un antécédent de néphrite lupique est un facteur de risque notable chez une femme lupique enceinte. En particulier, une fonction rénale altérée compromet le devenir foetal. [1]

Chez les patientes ayant un antécédent de néphrite lupique avant la grossesse, les taux d'arrêt de grossesse sont plus importants allant de 8 à 36%. Chez les patientes ayant un premier 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 d'arrêt de grossesse se situe plutôt entre 11 et 13 %. [1]

La prématurité est également plus fréquente régulièrement rapportée entre 35 et 40 %. [1]

L'insuffisance rénale s'accompagne d'un pronostic particulièrement défavorable pour l'enfant.

Une créatininémie supérieure à 140 mmol/l et/ ou une hypertension artérielle s'accompagnent d'une mortalité foetale d'au moins 50%. Si la créatininémie avoisine 400 mmol/l, moins de 20 % des grossesses aboutiront à un enfant vivant.

Au contraire, des grossesses menées chez des femmes transplantées rénales ou sous dialyse se soldent souvent par un succès.

8- Influence de la grossesse sur le lupus:

A-Poussée lupique au cours de la grossesse :

a. Définition d'une poussée lupique :

Il faut réaliser qu'il n'y a pas de définition uniforme de la poussée lupique bien que de nombreuses échelles d'activité de la maladie soient disponibles. [16] 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 prééclampsie. [34]

Différentes échelles de mesure, dérivées des échelles de mesure d'activité de la maladie, sont spécifiquement adaptées à la grossesse. Ces échelles sont : Le SLEPDAI: Systemic Lupus ErythematosisPregnancyDisease Activity Index

Le LAI-P : LAI Pregnancyscale

Le m-SLAM : modified-SLAM.

i. Fréquence des poussées lupiques lors de la grossesse :

Jusqu'au milieu des années 1980, il était admis qu'une grossesse survenant chez une femme lupique aggravait systématiquement la maladie. Depuis, de très nombreux travaux ont été publiés, faisant état de données disparates, liées à l'hétérogénéité des populations étudiées (lupus érythémateux systémique avec atteinte rénale, ethnies différentes. . .), et à l'hétérogénéité de la définition même d'une poussée de lupus. Dans les années 1990, quelques études comportant un faible nombre de patientes 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. [1]

Cependant, des études un peu plus récentes objectivent une augmentation de l'activité du lupus, multipliée par 2 à 3 au cours de la grossesse. [1]En reprenant l'ensemble de ces études, nous retenons qu'une activité de la maladie est

objectivable au cours de 35 % à 70 % des grossesses chez des patientes lupiques, rapportée plus régulièrement au cours de 40 à 50 % d'entre elles.

Une donnée supplémentaire est à considérer : il semble que les femmes qui n'ont pas de poussées de la maladie durant la grossesse aient un risque plus important de poussées néonatales (RR 2,4). [17]

j. Chronologie des poussées lupiques par rapport à l'âge gestationnel :

Le débat concernant la période de survenue d'une poussée de la maladie au cours de la grossesse a fait couler beaucoup d'encre. 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. [1]

Le fait que les poussées soient possiblement un peu moins fréquentes au cours du 3ème trimestre serait expliqué par, sur le plan physiopathologique, l'augmentation moins importante qu'attendue de la synthèse d'Interleukine 6 (IL6).

k. Type et sévérité des poussées lupiques :

La nature des poussées selon le système/organe touché durant la grossesse diffère de celle survenant hors grossesse. [32] 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%).

V. Le Guern et al [1], notent que la sévérité des poussées est modérée dans 30% des cas, moyenne dans 59% des cas et sévère dans 11% des cas. 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.

l. Facteurs prédictifs de poussée lupique :

Le risque d'une poussée lupique augmente drastiquement si le lupus est actif cliniquement et biologiquement dans les 6 mois qui précèdent la grossesse.

B -Influence de la grossesse sur la néphropathie lupique :

L'atteinte rénale est une des complications les plus graves du lupus systémique. Elle représentait antérieurement un facteur de mauvais pronostic et une cause directe ou indirecte de décès. La néphropathie lupique est passée en l'espace d'une trentaine d'années d'un processus généralement fatal à une atteinte qui autorise généralement une qualité de vie satisfaisante.[14]

L'atteinte rénale au cours du lupus est présente dans 60 à 80 % des cas. [22] Elle est généralement présente dès la première poussée. Dans 3 à 6 % des cas, elle précède les autres manifestations de plusieurs années. Dans plus d'un tiers des cas, l'atteinte rénale apparaît après le diagnostic, d'où la nécessité d'une surveillance régulière du sédiment urinaire. La biopsie rénale est indispensable pour adapter le traitement et prédire l'évolution. [14]

Certains éléments cliniques et biologiques ont une valeur prédictive d'une poussée rénale au cours de la grossesse : le sédiment urinaire, l'hypertension artérielle et la valeur de la créatininémie ; Une créatinine > 140 $\mu\text{mol/l}$ est associée avec une augmentation du risque d'hypertension artérielle et d'insuffisance rénale progressive.

En cas de dégradation de la fonction rénale ou d'anomalies massives du sédiment urinaire, une ponction-biopsie rénale peut être réalisée pendant la gestation.[32]

Au total, les facteurs de bon pronostic pour la mère et pour l'enfant sont la présence d'une maladie rénale quiescente depuis au moins trois mois avant la conception, une créatininémie inférieure à 140 $\mu\text{mol/l}$ (avec une clairance de la créatinine supérieure à 60 ml par minute), une protéinurie inférieure à 3 g par jour et une pression artérielle parfaitement contrôlée. [32]

Les contre-indications de la grossesse en cas d'atteinte rénale sont la persistance d'une glomérulonéphrite proliférative diffuse, d'un syndrome

néphrotique sévère, ainsi que d'une hypertension artérielle modérée ou sévère. Ces contre-indications sont relatives car elles peuvent être modulées en cas de traitement efficace. Une contre-indication absolument définitive est l'insuffisance rénale, en effet, sauf cas particulier, au delà d'une valeur de 140 à 180 $\mu\text{mol/l}$, le risque maternel ainsi que le risque foetal de complications sont tellement élevés que ces grossesses ne doivent pas être autorisées. [32]

Il faut cependant garder à l'esprit que les poussées rénales durant la grossesse peuvent évoluer de façon dramatique avec installation d'une insuffisance rénale et même aboutir à la mort maternelle. La mise en jeu du pronostic vital peut conduire à discuter dans quelques situations de néphropathie lupique active une interruption thérapeutique de grossesse. [30]

9 - Prise en charge des grossesses lupiques:

Une patiente lupique débutant une grossesse doit idéalement être prise en charge par un médecin spécialiste de sa maladie (interniste, rhumatologue) et un obstétricien au sein d'une maternité habituée à prendre en charge des maladies maternelles lourdes, ce ci est essentiel pour une évolution optimale de la grossesse.[1]

A . Avant la conception :

Avant d'envisager une grossesse chez une femme lupique une consultation préconceptionnelle revêtd' une importance capitale, elle permet de:

- § Reconnaître une contre indication à la grossesse.
- § Une clairance de la créatinine $< 40\text{ml/min}$ (60) ;
- § Une hypertension artérielle sévère ;
- § Une hypertension artérielle pulmonaire;
- § Une valvuloplastie mal tolérée ;

§ Des antécédents thrombotiques majeurs ;

§ Une corticodépendance > 0,5 mg/kg/j.

§ S'assurer de la rémission de la maladie.

La rémission se définit par l'absence de tout symptôme clinique en rapport avec la maladie lupique et la normalité du bilan biologique, limité au dosage du complément (complément total, fractions C3 et C4), et aux marqueurs inflammatoires (vitesse de sédimentation, fibrinogène). Cette rémission peut être spontanée ou nécessiter un traitement de fond (corticothérapie égale ou inférieure à 10mg/j d'équivalent prednisone). La prise d'antipaludéens de synthèse n'est pas un obstacle à la grossesse. [37]

La nécessité d'un autre traitement immunosuppresseur pour maintenir en rémission le lupus paraît contre-indiquer une grossesse d'une part à cause du rôle tératogène potentiel de ces médicaments et d'autre part du fait de la sévérité du lupus.

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

▼ Rechercher un syndrome des anticorps antiphospholipides :

La recherche d'anticorps antiphospholipides est systématique. Leur découverte de façon isolée, en l'absence d'antécédents de phlébite ou de fausses couches n'est pas suffisante pour introduire un quelconque traitement spécifique en début de grossesse.[36]

▼ Ajuster le traitement de la patiente :

Avant d'autoriser une grossesse chez une patiente lupique, il faut revoir l'ensemble des traitements du lupus érythémateux systémique mais également les traitements associés que prend la patiente. 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, le

cyclophosphamide, le méthotrexate et le mycophénolatemofétil (Cellcept) doivent impérativement être interrompus au moins 3 mois avant la conception, si ce n'est davantage.[1]

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 laméthyl dopa (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 .[1]

- ✓ Informer la patiente de la grossesse, de son déroulement, et de la nécessité de sa collaboration étroite avec ses praticiens afin de mener sa grossesse sans complications graves.

B-Traitement du lupus au cours de la grossesse :

a-Moyens thérapeutiques :

✓ Mesures générales :

Dans tous les cas, des mesures générales doivent être prises :

- Correction des facteurs de risque cardiovasculaires : lutter contre le surpoids, contrôler la glycémie, le bilan lipidique, la pression artérielle.
- Photoprotection : l'exposition aux rayons du soleil peut favoriser les poussées cutanées, voire viscérales. Il faut donc encourager en période estivale l'application de crème solaire écran extrême. Pour être bien efficace, ces crèmes doivent être appliquées toutes les 2 heures, voire toutes les 3 à 4 heures pour les formes les plus récentes de longue durée.

- Eviter l'utilisation de médicaments photosensibilisants comme les AINS en topique. [36]
- Arrêt total du tabac avant la grossesse.

✓ Les règles imposées au maniement des traitements médicamenteux :

Du fait qu'il y ait une aggravation de l'activité de la maladie durant la grossesse, il est extrêmement important de maintenir les traitements nécessaires au contrôle de la maladie à condition qu'il y ait des données rassurantes sur leurs sécurité.

Tableau V : Quelques médicaments autorisés ou interdits au cours d'une grossesse

lupique :

<p><u>Autorisés :</u></p> <p><input type="checkbox"/> Glucocorticoïdes</p> <p><input type="checkbox"/> Aspirine,</p> <p><input type="checkbox"/> Méthylodopa,</p> <p><input type="checkbox"/> Hydralazine,</p> <p><input type="checkbox"/> murel</p> <p><input type="checkbox"/> Héparines (toutes formes),</p> <p><input type="checkbox"/> Antimalarique (préférer l'hydroxychloroquine)</p>
<p><u>Autorisés uniquement après avis spécialisé :</u></p> <p><input type="checkbox"/> Bêta-bloquants,</p> <p><input type="checkbox"/> nifédipine</p> <p><input type="checkbox"/> antidépresseurs</p> <p><input type="checkbox"/> Anti-convulsivants,</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Cyclosporine</p> <p><input type="checkbox"/> Anti-vitamine K (second trimestre)</p>
<p><u>Interdis :</u></p> <p><input type="checkbox"/> Cyclophosphamide,</p> <p><input type="checkbox"/> Méthotrexate,</p> <p><input type="checkbox"/> AINS,</p> <p><input type="checkbox"/> Thiazidiques,</p> <p><input type="checkbox"/> EC, Inhibiteurs calciques.</p>

▼ La corticothérapie :

Les glucocorticoïdes, tels que la prednisone et la prednisolone ne traversent pas la barrière placentaire. Il n'y a donc pas à craindre d'insuffisance surrénalienne du nouveau-né. En revanche, ils sont source de morbidité maternelle élevée si leur posologie dépasse 30 mg par jour : hyperglycémie, diabète sucré, hypertension artérielle, problèmes infectieux : urinaires, réactivation d'une toxoplasmose maternelle, infection à cytomégalo virus, voire septicémie maternelle. [34] Les corticoïdes fluorés tels que la dexaméthasone ou la bêtaméthasone, parfois indiqués en traitement d'un bloc auriculoventriculaire congénital, pourraient avoir cependant des effets secondaires sur le fœtus, avec en particulier des risques neurologiques centraux, avec des troubles cognitifs. [1] La bêtaméthasone ou la dexaméthasone sont les seuls corticoïdes non dégradés par le placenta, la dexaméthasone n'est pas dénuée de risque pour le fœtus avec en particulier des hypotrophies sévères et l'atrophie cérébrale fœtale. [16]

Ø Les antipaludéens de synthèse:

Il a longtemps été recommandé d'interrompre l'hydroxychloroquine 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'hydroxychloroquine et de son passage Trans placentaire [38], 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'hydroxychloroquine pouvait être délétère tant pour la mère que pour l'enfant. [27]

Des études ont permis de montrer l'intérêt de cette molécule en traitement de fond du lupus systémique. En effet, elle permet de diminuer le risque de poussée de lupus, améliore le pronostic des néphrites lupiques, diminue le risque de séquelles de la maladie, a une action antiaggrégante et permet de réduire les doses de corticoïdes.

C'est un traitement, en règle générale, parfaitement bien toléré, offrant le meilleur rapport bénéfice/risque parmi les différents traitements disponibles. Il est aujourd'hui fortement recommandé de le poursuivre pendant la grossesse, puisque au cours de 300 grossesses menées sous hydroxychloroquine, aucune anomalie foetale n'a été observée. Aucune toxicité rétinienne ni auditive n'a par ailleurs été détectée chez les nouveau-nés de mamans traitées par hydroxychloroquine. [39]

Ø Autres :

L'azathioprine : est probablement l'immunosuppresseur le moins toxique à proposer au cours de la grossesse. Ceci est lié au fait que le foie foetal ne possède pas l'enzyme permettant de métaboliser l'azathioprine dans sa forme active. Plusieurs séries publiées de grossesses menées sous l'azathioprine au cours de maladies inflammatoires intestinales ou de transplantations rénales n'ont pas montré d'augmentation d'anomalies foetales. Cependant, il n'existe que de peu de données concernant les grossesses lupiques sous azathioprine. L'allaitement est en revanche contre-indiqué sous ce traitement. [1]

le cyclophosphamide : est contre indiqué et doit être arrêté trois à six mois avant la conception [17]. Une exposition du fœtus à cet immunosuppresseur au cours du premier trimestre expose à des anomalies foetales. Son utilisation au cours des deuxième et troisième trimestres ne semble pas augmenter ce risque chez les femmes enceintes traitées par cette molécule pour un cancer du sein.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens : sont à utiliser avec parcimonie, en fin du premier trimestre et au deuxième trimestre, jamais au cours du 3e trimestre principalement en raison de la possibilité d'une fermeture prématurée du canal artériel et des conséquences rénales chez le nouveau-né. [1]

Les immunoglobulines intraveineuses : peuvent être utilisées au cours de la grossesse, particulièrement au cours de problèmes hématologiques (thrombopénie auto-immune peu corticosensible ou s'aggravant en cours de grossesse). Elles ont

parfois été utilisées en traitement d'une atteinte rénale. Il n'y a cependant aucune donnée précise de la littérature sur ce point. Certaines préparations d'immunoglobulines intraveineuses riches en sucrose exposent cependant à une insuffisance rénale. [1]

Les héparines de bas poids moléculaire n'ont pas d'AMM (autorisation de mise au marché) durant la grossesse, mais ont été utilisées sans inconvénient avec des résultats équivalents. Elles offrent l'avantage, par rapport à l'héparine non fractionnée, d'une meilleure biodisponibilité, d'une demi-vie plus longue avec un risque moins élevé de thrombopénie et peut-être d'ostéoporose. [13]

Une supplémentation par calcium et vitamine D sera systématique pour limiter la perte osseuse induite par les héparines. (15)

b- Indications:

- Prévention d'une poussée lupique au cours de la grossesse :

Le respect d'une période de quiescence de la maladie au moins égale à 6 mois est le meilleur moyen de prévenir une poussée de lupus au cours d'une grossesse. Dans cette idée, il ne faut donc pas interrompre un traitement de fond par hydroxychloroquine lorsque celui-ci permet de contrôler la maladie. [1]

- Traitement d'une poussée lupique au cours de la grossesse :[1]

- 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, retard de croissance intra-utérin) n'est pas nul. [40]

- Une activité modérée de la maladie, s'exprimant par exemple par des manifestations articulaires spécifiques peut cependant justifier des doses de prednisone qui doivent rester inférieures à 20 mg/jour. Ces faibles doses de corticoïdes pourraient être responsable d'une augmentation du risque de fente

palatine, même si ce risque demeure faible (20 naissances/ 10 000 grossesses exposées à des corticoïdes). [41]

En cas de poussées sévères : De plus fortes doses de corticoïdes peuvent se justifier, éventuellement sous forme de bolus intraveineux, mais seulement lorsque la situation maternelle l'exige. [42]

• Prise en charge en cas de syndrome des anticorps antiphospholipides :

L'objectif du traitement proposé au cours d'une grossesse chez une femme ayant un SAPL défini est double. Il s'agit dans un premier temps de prévenir les complications foetales et maternelles en diminuant le risque d'avortements précoces ou tardifs, le risque de prééclampsie, de retard de croissance et de prématurité par insuffisance placentaire. Il s'agit dans un deuxième temps de réduire, voire d'éliminer, le risque de survenue d'une thrombose artérielle ou veineuse chez la mère.

Deux études contrôlées ont montré que la corticothérapie, en association à l'aspirine, bien qu'ayant une efficacité similaire à l'héparine ou l'aspirine seule, exposait à un risque plus élevé de rupture prématurée des membranes et de prééclampsie [43,44]. Elle n'a donc pas d'indication en première intention dans le SAPL primaire.

Des phlébites étant survenues au cours de grossesses traitées par aspirine, voire sous héparine à doses prophylactiques, l'héparine doit donc être prescrite sans discussion, en première intention et à doses efficaces en cas d'antécédents thrombotiques qu'ils soient veineux ou artériels, associée à l'aspirine à dose antiagrégant plaquettaire. Deux essais [45,46] ont montré la supériorité de l'association héparine plus aspirine sur l'aspirine seule. [13]

En pratique :

- Ø En cas de présence d'anticorps antiphospholipides sans signe clinique nous prescrivons l'aspirine 80 mg/j seule en première intention en l'absence d'antécédents thrombotiques et obstétricaux.

- Ø L'héparine à dose anticoagulante est associée à l'aspirine en première intention en cas d'antécédents thrombotiques.
- Ø L'héparine à dose isocoagulante est associée à l'aspirine en cas d'antécédents obstétricaux survenus malgré l'aspirine. Un échec amène à discuter l'adjonction d'immunoglobulines intraveineuses dont l'indication est affaire de services spécialisés. [13]

Voici les propositions de prise en charge thérapeutique dans 3 situations différentes :

Tableau VI: Propositions de prise en charge thérapeutique dans les trois situations différentes du SAPL.

Situation clinique :	Traitement :
1) SAPL défini par plusieurs fausses couches précoces (>3) ou une mort foetale in utero	aspirine faible dose et HBPM à dose iso-coagulante en injection unique
2) SAPL défini par un antécédent 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 la durée de la grossesse.

- Prise en charge en cas de présence d'anticorps anti-SSA/B :

- ▶ Mère porteuse d'anti SSA sans antécédent de bloc auriculoventriculaire congénital :

Si la positivité est incertaine ou le titre bas, le dosage doit être répété et confirmé par un laboratoire de référence et par des techniques standardisées.

Des échocardiographies et des enregistrements sonographiques obstétricaux itératifs réalisés au moins tous les 15 jours à partir de la 16ème semaine de gestation sont recommandés. Le but est de détecter des anomalies fœtales précoces qui pourraient précéder la survenue d'un BAV complet et être le signal d'un traitement préventif. Un traitement prophylactique par dexaméthasone ou bêtaméthasone n'est pas recommandé, au regard du risque faible et des effets secondaires potentiels. Les autres stéroïdes ne sont pas efficaces dans la mesure où ils ne traversent pas la barrière placentaire sous forme active.

- ▶ 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. [47] ont suggéré qu'un traitement par prednisolone ou bêtaméthasone commencé avant 16 semaines d'aménorrhées 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 bêtaméthasone. 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 fœtal. [47]

- ▶ Traitement intra-utérin du BAV :

Les interventions prénatales visent à diminuer la réponse auto-immune et les lésions cardiaques inflammatoires, et à accélérer le rythme cardiaque foetal. 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 3ème 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 foetale 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. Il faut savoir que la dexaméthasone (et non la bêtaméthasone), a récemment été associée à un risque accru de leucomalacie chez des nouveau-nés traités pour prévenir les complications de la prématurité. Ainsi, les effets bénéfiques escomptés doivent être mis en balance avec les effets secondaires potentiels. [29] 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. [29])

- 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.
- Si le bloc est complet et récent la dexaméthasone est recommandée également, et interrompue si aucun changement ne survient après quelques semaines.
- Si le bloc est associé à des signes de myocardite ou de défaillance cardiaque, la dexaméthasone est recommandée.
- 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 [29].

► Traitement postnatal :

Le traitement postnatal du BAV complet est l'implantation d'un pacemaker. En présence d'une extrême bradycardie ou d'arythmies cardiaques, des médicaments tels que l'isoprotérénol (0,1 à 0,3 µg/kg par minute) peuvent être également utilisés. Les manifestations autres que cardiaques telles que le rash cutané ou les anomalies hématologiques ne requièrent aucun traitement, dans la mesure où elles sont réversibles et disparaissent spontanément, habituellement dans le 2ème trimestre de la vie. [29]

C - Surveillance maternelle et foetale :

La surveillance multidisciplinaire sera clinique, biologique et échographique, adaptée à l'état clinique de la patiente ; surveillance mensuelle, jusqu'à la 20ème semaine d'aménorrhée puis toutes les 2 semaines jusqu'à la 30ème semaine. Une visite hebdomadaire permettra ensuite d'apprécier la date de déclenchement de l'accouchement. [16]

a- La surveillance clinique :

Se base essentiellement sur :

- La tension artérielle qui sera déterminée de façon précise et répétée, la bandelette urinaire.
- 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.

b- La 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).
- Dosage du complément et ses fractions : le taux du complément est habituellement augmenté au cours de la grossesse, sa normalité ou sa chute doit faire craindre une poussée.
- L'augmentation des transaminases doit faire craindre un HELLP syndrome, ou une complication possible du lupus érythémateux systémique et du SAPL.
- La recherche des anticorps antinucléaires, Anti ADN natif et les anticorps antiphospholipides.
- La présence et le taux de l'anticorps anti-SSA ou anti-SSB.
- Le titrage de l'anticoagulant lupique et de l'anticorps anticardioliipidique, est le meilleur prédicateur du risque foetal.

Tableau VII: Protocole de surveillance biologique mensuel (ou bimestriel) de la femme lupique enceinte :

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. NFS - plaquettes2. Créatinine, glycémie3. Uricémie, SGOT, SGPT, phosphatases alcalines4. Protéinurie - Sédiment urinaire5. CH50, C3, C46. Anticorps antinucléaires, anti-ADN natif7. Anti-SSA (Ro) et SSB (La) *8. Antiphospholipides : anticoagulant circulant, anticardioliipine *9. Toxoplasmose , Rubéole ** |
|---|

* Examens initiaux ** Examens dont la répétition est facultative

c- L'étude du rythme cardiaque fœtal

d- L'échographie obstétricale :

L'échographie sera pratiquée au 1er trimestre entre 12 et 14 SA pour confirmer la grossesse et préciser l'âge gestationnel. Au 2ème et 3ème trimestre, l'échographie recherchera des malformations foetales, une anomalie de la croissance foetale, appréciera la maturité placentaire et la quantité du liquide amniotique.

Des échographies itératives spécialisées du cœur foetal sont pratiquées au second trimestre en présence d'anticorps anti-SSA/B1. (14)

Un examen par échographie-doppler obstétrical est pratiqué au minimum chaque trimestre. Au 2ème trimestre, elle recherche une incisure proto-diastolique qui semble avoir une bonne valeur prédictive de la survenue de complications vasculaires (prééclampsie, retard de croissance intra-utérin...). Un doppler des artères ombilicales permet d'évaluer la fonction placentaire : l'absence ou l'inversion du flux diastolique est en général corrélé à un très mauvais pronostic foetal.

D. Indications de l'interruption thérapeutique de la grossesse :

Au cours du lupus érythémateux systémique, les indications d'une interruption thérapeutique de la grossesse, pour des raisons strictement médicales sont de plus en plus rares, excepté lors des grossesses commencées au cours d'un lupus érythémateux disséminé sévère et hautement évolutif. Dans cette éventualité, en fait, la mort foetale spontanée est très fréquente et l'interruption thérapeutique de la grossesse n'entraîne pas la rétrocession de la poussée lupique.

En revanche, si l'évolutivité du lupus est modérée et s'il n'existe pas d'atteinte viscérale majeure, il est habituellement préférable d'autoriser la poursuite de la gestation, sous couvert du renforcement de la corticothérapie.

E. L'accouchement des parturientes lupiques :

Le moment et la voie d'accouchement peuvent être influencés par des événements liés au lupus mais, le plus souvent, les indications sont guidées par les critères obstétricaux habituels : l'accouchement par les voies naturelles n'est pas contre-indiqué si les conditions locales le permettent.

Les indications de césarienne les plus fréquentes sont l'hypotrophie et la souffrance foetale aiguë en dehors de toute évolutivité lupique.[21]Cependant, une poussée lupique peut, bien sûr, amener à une décision de césarienne si elle menace le pronostic foetal ou maternel. 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.

F. Le post-partum :

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

a. l'allaitement :

L'allaitement est autorisé chez les femmes traitées par corticoïdes ou antimalariques de synthèse. A l'inverse, le traitement par immunosuppresseurs ou anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à cycle entéro-hépatique contre-indique l'allaitement. [48]

Le pic d'aspirine dans le lait survenant deux heures après le pic sérique, ce traitement à dose antiagrégante ne contre-indique pas l'allaitement s'il est fait à distance de la prise.[49]

b. Prophylaxie thromboembolique :

Selon les recommandations pour la pratique clinique de la Société Française d'Anesthésie Réanimation [50], la présence d'un syndrome des anticorps antiphospholipides 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).

c. Contraception :

La mise en place d'une politique de contraception efficace et bien tolérée revêt une grande importance compte tenu du jeune âge des patientes lupiques et de la nécessité d'éviter une grossesse en période défavorable. [51]

Les contraceptifs oraux contenant des oestrogènes de synthèse même faiblement dosés (30-50ug d'éthinyls estradiol) [52] sont contre-indiqués non seulement du fait des risques thromboemboliques mais aussi et surtout du fait de l'influence néfaste des oestrogènes sur le système immunitaire et entraînent ainsi une exacerbation de la maladie dans environ 44% des cas dans un délai moyen de 3 mois suivant le début de la contraception. [52]

L'alternative est représentée par les progestatifs purs normo-dosés et utilisés en prise discontinue ou micro-dosés utilisés de manière continue, mais leur innocuité vis-à-vis des thromboses veineuses ne paraît pas certaine. Cependant, le risque thrombotique des progestatifs de troisième génération n'est pas prouvé. Le bénéfice d'une telle contraception (désogestrel : Cérazette®) étant supérieur au risque de mener une grossesse lors d'une maladie non équilibrée ou trop rapprochée, elle est proposée en contraception courante et dans les suites de couche.

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 oestrogènes 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 contraception orale est significativement augmenté en présence d'anticorps antiphospholipides. Cette dernière situation représente donc une contre-indication absolue à la contraception orale. [53]

Une contraception par l'intermédiaire de dispositifs intra-utérins est possible si la patiente n'est pas sous stéroïdes ou immunosuppresseurs et qui n'a pas de contre-indications au dispositif intra-utérin.

G. Grossesse lupique : Prise en charge pratique :

Triade : Planifier + Surveiller + Anticiper

1-La grossesse chez la femme lupique se programme :

La consultation préconceptionnelle est fondamentale pour :

- Chercher les conditions nécessaires pour autoriser la grossesse :

Lupus inactif depuis au moins 6 mois.

La dose de prednisone doit être inférieure à 20 mg/j avec ou sans antipaludéen de synthèse.

L'atteinte rénale doit être modérée (créatinémie < 150 µmol/l).

- rechercher les contre-indications : [54]

-Poussée récente ou en cours.

- Insuffisance rénale (créatininémie > 150 micromol/l).

-HTA sévère (2 hypotenseurs ou plus).

-Hypertension artérielle pulmonaire

-Valvulopathie mal tolérée.

-Antécédents thrombotiques graves.

Corticodépendance > 0,5 mg/Kg /j.

• Estimer au mieux le risque individuel, le passé obstétrical et les facteurs de mauvais pronostic :

Les facteurs de mauvais pronostic des grossesses lupiques : [55]

§ Age > 40 ans ;

§ Grossesse multiple ;

§ Maladie lupique active ;

§ Néphropathie lupique ;

§ Insuffisance rénale ;

§ Présence d'anticorps antiphospholipides ;

§ Hypertension artérielle pulmonaire

§ Atteinte pulmonaire interstitielle

§ Insuffisance cardiaque

§ Présence d'anticorps anti-SSA/SSB.

• Informer sur les risques maternels et foetaux, sur les éléments d'alarme, le déroulement de la grossesse, et l'importance de la surveillance et du traitement.

• Instaurer d'éventuels traitements, interrompre les éventuels médicaments tératogènes.

• Mettre en route une surveillance multidisciplinaire.

2- Instaurer une surveillance régulière:

a. Clinique :

Poids, tension artérielle, bandelette urinaire, signes cutanés, articulaires....

b. Echographique :

- Biométrie mensuelle.

- Echocardiographie foetale mensuelle dès 18 SA si présence d'a-SSA ou d'a-SSB.

- Doppler des artères utérines, doppler ombilical.

c. Biologiques :

1- Biologie standard : NFS-plaquettes, uricémie, créatininémie, glycémie à jeun, ALAT, CPK, LDH.

§ 1/mois avant 20 SA.

§ 1/ 2 semaines de 20 à 30 SA.

§ 1/ semaine après 30 SA.

2- Activité du lupus : CH50, C3, C4,

3-haptoglobine : 1/ mois.

4- Autoanticorps : AAN, DNA natif, ACC : 1/ 2 mois.

3- Ajuster le traitement :

-Maintenance du traitement antérieur :

§ Les antimalariques de synthèse : la posologie est adaptée à la fonction rénale, elle ne doit pas dépasser 6,5mg/kg/j.

§ La corticothérapie : Il est particulièrement recommandé de ne pas diminuer la corticothérapie au cours de la grossesse (54), l'instauration ou la majoration des doses est à discuter avec le médecin interniste référent.

-Si la patiente n'est sous aucun traitement :

Il doit être instauré en préconceptionnel. Nous proposons un traitement systématique associant une corticothérapie (prednisone 10mg/j) et de l'aspirine à dose antiagrégante (diminution du risque de prééclampsie et de syndrome des anticorps antiphospholipides).L'aspirine est à arrêter vers 34-36 semaines d'aménorrhées.

-L'existence d'un anticoagulant circulant de type lupique (antiprothrombinase) ou d'anti-cardiolipines à un titre significatif impose la prescription d'un traitement anticoagulant au cours de la grossesse, de plus en plus fréquemment par héparine de bas poids moléculaire.

§ En cas de signes cliniques et/ou biologiques évocateurs de poussée :

L'adaptation thérapeutique portera essentiellement sur l'augmentation des doses de corticoïdes, [20] la nouvelle posologie sera maintenue à ce niveau pour le reste de la gestation. Lorsqu'il paraît impossible de différencier une poussée lupique d'une prééclampsie, le traitement doit être mené sur plusieurs fronts : augmentation de la corticothérapie, repos, mise en route ou adaptation du traitement antihypertenseur, voire discussion d'une extraction en fonction du terme.

Donc dès le diagnostic de grossesse : [54]

§ Bilan biologique : Biologie standard + sérologies + bilan d'activité du lupus+ les anticorps

§ Revoir le traitement du lupus (antipaludéen de synthèse, corticothérapie, hypotenseurs, ...)

§ Débuter le traitement préventif des complications de la grossesse .

a) Lupus :

- Prednisone 10 mg/j(ou dose antérieure)

- Aspirine 100 mg/j

- Antipaludéen de synthèse +/-

-Immunoglobulines intraveineuses ou échange plasmatique exceptionnellement.

b) Syndrome des anticorps antiphospholipides :

- Antécédents de fausses couches spontanées précoces (>3) ou d'une mort

foetale in utéro:

Aspirine + HBPM (0,4/j)

- Antécédent de thrombose veineuse ou artérielle :

Aspirine + HBPM (0,1cc/10kg/12h)

- Si aucun antécédent et anticorps antiphospholipides positifs: Aspirine seule

Surveillance planifiée :

§ 10 SA : échographie de datation

§ 16 SA : Biologie standard + bilan d'activité + anticorps

§ 18 SA : échocardiographie foetale si a-SSA ou a-SSB (à refaire tous les mois)

§ 20 SA : Biologie standard + bilan d'activité

§ 22 SA : Biologie standard + échodoppler des artères utérines

§ 24 SA : Biologie standard + bilan d'activité + anticorps

§ 26 SA : Biologie standard + biométrie + doppler ombilical

§ 28 SA : Biologie standard + bilan d'activité

§ 30 SA : Biologie standard + biométrie + doppler ombilical

§ 31 SA : Biologie standard

- § 32 SA : Biologie standard + bilan d'activité + anticorps+ consultation anesthésie
- § 33 SA : Biologie standard
- § 34 SA : Biologie standard + biométrie + doppler ombilical + relais de l'aspirine par de l'héparine (calciparine ou enoxaparine)
- § Puis Biologie standard + ex clinique/ semaine +plaquettes 2/semaine
- § Si poussée lupique : hospitalisation, augmenter la dose de corticothérapie
- § Si complication vasculaire gravidique (retard de croissance intra-utérin, prééclampsie...) : protocole habituel des grossesses pathologiques.
- § A 34 SA, arrêt de l'aspirine et relais par l'héparine.

4- Accouchement et post-partum :

4.1. L'accouchement :

Le moment et la voie d'accouchement peuvent être influencés par des événements liés au lupus mais, le plus souvent, les indications sont guidées par les critères obstétricaux habituels : l'accouchement par les voies naturelles n'est pas contre-indiqué si les conditions locales le permettent. Cependant, une poussée lupique peut, bien sûr, amener à une décision de césarienne si elle menace le pronostic foetal ou maternel. Pour certains, les patientes traitées par corticoïdes doivent, au moment de l'accouchement, recevoir une corticothérapie à forte dose (dose de « stress » : par exemple hydrocortisone 300 mg/j) jusqu'à 24 heures après l'accouchement.

4.2. Traitement au post-partum :

Poursuivre l'héparine pendant 1 semaine si pas de SAPL, pendant 6 semaines si le SAPL est présent. (l'antivitamine K est une alternative). Poursuivre l'aspirine pendant 6 semaines, à vie si le SAPL est présent. Maintenir la corticothérapie 4 à 6

semaines puis revenir au traitement antérieur à la grossesse ou sevrage de la corticothérapie (dégression progressive).

4.3. L'allaitement :

Possible sous corticoïdes, HBPM, aspirine et antipaludéens de synthèse ; pas sous antivitamine K.

4.4. La contraception:

Une contraception par microprogestatifs est proposée à la sortie.

Il faut prévoir une consultation médicale spécialisée à 6 semaines, puis à 3, 6 et 12 mois.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE :

A) définition :

La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire chronique caractérisé par une inflammation synoviale. C'est le RIC le plus fréquent.

La synoviale est la membrane qui tapisse l'intérieur de la cavité articulaire et qui a pour fonction de sécréter le liquide articulaire : le liquide synovial qui lubrifie l'articulation.

Au cours de la PR, la membrane est le siège d'une inflammation avec hypertrophie synoviale. Elle sécrète une quantité trop importante de liquide qui s'accumule dans l'articulation. Celle-ci gonfle et devient douloureuse. Ce phénomène se produit dans chaque rhumatisme où il existe une inflammation d'une articulation. Mais il se caractérise au cours de la PR, par le fait que les cellules de la membrane synoviale se multiplient anormalement. Il en résulte un épaissement de cette membrane que l'on appelle pannus synovial.

Si l'inflammation de la synoviale persiste, des conséquences sur tous les éléments de l'articulation (cartilage, os situé sous le cartilage) mais aussi sur ceux qui l'entourent (ligaments, tendons) vont survenir.

Ainsi, les lésions du cartilage et de l'os au-dessous surviennent lorsque le pannus synovial et les cytokines inflammatoires contenues dans le liquide se mettent à agresser ces structures. Les tendons qui entourent l'articulation sont également touchés et participent, en l'absence de traitement, au développement des dégâts, et des déformations articulaires. La douleur et la gêne fonctionnelle qui caractérisent la PR sont dues soit à l'inflammation, soit aux lésions du cartilage et de l'os situées au-dessous.

On la qualifie également de maladie systémique car elle ne touche pas seulement les articulations, mais divers organes peuvent être atteints. Elle fait partie

des maladies auto-immunes, car dans son déclenchement et dans sa pérennisation intervient un dérèglement de l'immunité avec formation d'auto-anticorps. [56]

B) épidémiologie :

La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques (prévalence estimée entre 0,3 et 0,8 % de la population adulte).

L'âge moyen du début est cinquante ans mais elle peut débuter précocément entre quinze et trente ans ou tardivement après soixante-dix ans.

La polyarthrite rhumatoïde est trois fois plus fréquente chez la femme avant soixante ans mais cette différence de sex-ratio s'atténue progressivement au-delà de soixante-dix ans.

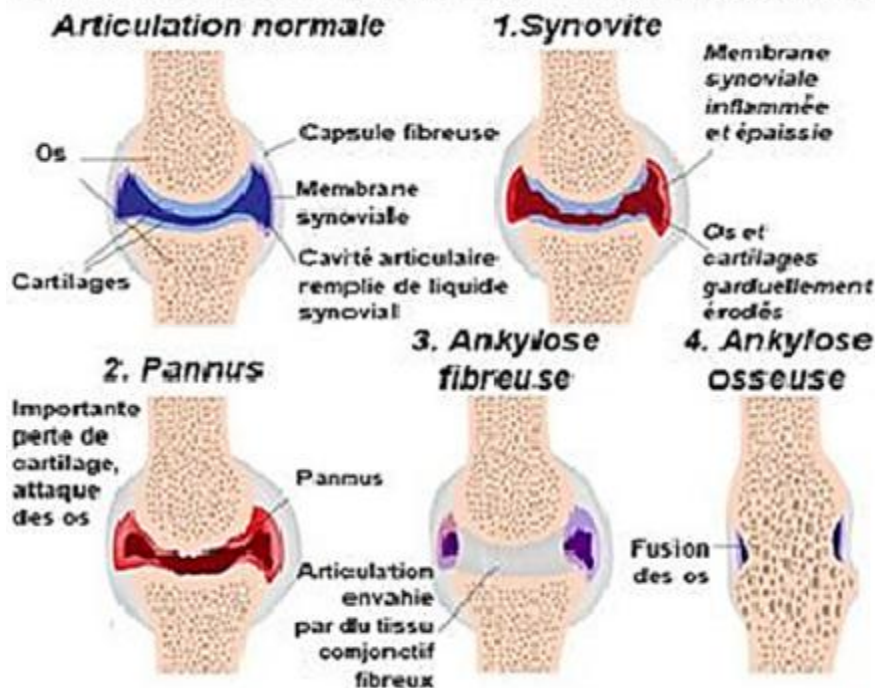
C) Physiopathologie :

La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire responsable d'une destruction de l'articulation qui contribue à une impotence fonctionnelle.

Même si des progrès considérables ont été faits dans la compréhension de sa physiopathologie, son origine reste inconnue.

De façon schématique, nous distinguons la phase de déclenchement de la maladie, avec les différents facteurs responsables de l'initiation de la PR, la phase d'inflammation de la membrane synoviale dont la pathogénie est mieux connue et la phase de destruction articulaire.

Stades de l'arthrite rhumatoïde



1. Phase de déclenchement de la maladie :

Plusieurs facteurs interviennent dans le déclenchement de la maladie : des facteurs hormonaux, le terrain génétique et aussi des facteurs environnementaux.

Lorsque tous ces facteurs sont réunis, ils activent une réponse immunitaire innée et acquise incontrôlée qui se traduit par une réaction inflammatoire exagérée, en particulier de la membrane synoviale.

a) Facteur hormonaux :

La plus grande incidence de la PR chez la femme, avec une sex-ratio de un homme pour quatre femmes suggère une implication hormonale dans le développement de la maladie.

Pendant la grossesse le risque du développement est faible tandis que dans l'année qui suit le postpartum le risque est nettement plus élevé. L'allaitement a été incriminé comme étant un facteur de risque, responsable de l'incidence plus élevée dans le post-partum.

Cette implication des facteurs hormonaux androgène est soulignée par certaines études qui ont montré une hypoandrogénie relative chez les femmes mais aussi chez les hommes atteints de PR, avec des taux de testostérone et de déhydroépiandrostérone plus bas [57]

b) Facteurs environnementaux :

Les agents infectieux viraux (Epstein-Barr), bactériens (E. coli) et mycobactéries ont été incriminés dans le déclenchement de la PR.

Une infection commune sur un terrain génétiquement prédisposé pourrait déclencher la maladie par mimétisme moléculaire de certains composants de ces agents infectieux avec des composants de l'articulation. La protéine de choc thermique HSP65 a une structure voisine avec une protéine présente dans le cytoplasme des cellules de la couche bordante. L'HSP 70 d'E. Coli est reconnu par l'épitope partagé de la molécule HLA-DR.

Les agents infectieux peuvent induire une réponse immunitaire innée par activation des toll like receptors (TLR). Ces TLR reconnaissent des molécules exprimées par les microorganismes : TLR4 est activée par les composants lipopolysaccharidiques de la membrane bactérienne et TLR9 interagit avec l'oligonucléotide CpG présent dans l'acide désoxyribonucléique (ADN) bactérien. [57,58]

c) Facteurs génétiques :

Le taux de concordance pour la PR chez les jumeaux homozygotes atteints est en moyenne de 13 %.

L'association génétique la plus forte est observée avec les gènes codant pour les molécules human Leukocyte antigen (HLA) de classe II qui sont surtout exprimées à la membrane des cellules présentant l'antigène.

Dans nos populations, la PR est associée aux allèles HLA-DRB1*0401,

DRB1*0404, DRB1*0101. Les molécules HLA codées par ces allèles se caractérisent par une séquence commune d'acides aminés (QKRAA), située entre les

positions 70 et 74 de la chaîne β et qui correspond également au site impliqué dans la reconnaissance antigénique. Cette séquence commune, appelée aussi épitope partagé, pourrait être au cœur de la réaction auto-immun médiée par les lymphocytes T [58].

2. Phase d'inflammation de la synoviale :

L'inflammation de la synoviale, ou synovite, implique de nombreux acteurs cellulaires, extracellulaires et intracellulaires.

a) Acteurs cellulaires :

Le mécanisme physiopathologique de la PR est basé sur le complexe tri cellulaire CPA/lymphocytes/synoviocytes :

►Cellules présentants l'antigène :

Les macrophages, les lymphocytes B et les cellules dendritiques sont capables de présenter un antigène aux lymphocytes T ; Ces cellules expriment en effet à la surface de leur membrane des molécules HLA de classe II qui sont indispensables au déclenchement d'une réponse immunitaire médiée par lymphocytes T.

Les cellules dendritiques (CD) sont les cellules présentatrices professionnelles du système immunitaire et sont supposées être les cellules qui présentent initialement l'antigène aux lymphocytes T dans la PR. [59]

►Lymphocytes T :

Les lymphocytes naïfs, après reconnaissance d'un antigène, vont se différencier en lymphocytes T producteurs d'interféron γ , d'IL2 ou encore d'IL17.

Cette réponse est dite de type Th1 par opposition à une réponse de type Th2 qui se traduit plutôt par une production d'IL4.

L'activation des lymphocytes T est sous le contrôle des lymphocytes T régulateurs CD4+ et CD25+ capables d'inhiber l'expansion clonale des lymphocytes T CD4+. La molécule CTLA4 exprimée sur les lymphocytes T régulateurs 1 interagit

avec la protéine CD28 exprimée sur les lymphocytes T CD4+ et induit un message inhibiteur et constitue également une cible thérapeutique (abatacept).

L'ensemble du processus de recrutement des cellules circulantes du compartiment sanguin vers le compartiment synovial est appelé l'adressage ou homing. Les synoviocytes en contact direct avec des lymphocytes T produisent de nombreux médiateurs de l'inflammation mais aussi de la destruction ostéocartilagineuse tels que la prostaglandine E2, la métalloprotéinase MMP-1, l'IL6 [60,61]

L'activation antigénique peut se faire différemment en impliquant les Toll Like Receptor (TLR) et le récepteur du lymphocyte B (BCR) [62].

►Synoviocytes :

Ils constituent le principal composant cellulaire de la couche bordante de la membrane synoviale, Stimulés par l'IL1 et le TNF α elles produisent des facteurs de croissance et des cytokines pro-inflammatoires.

Les synoviocytes ont une capacité de prolifération qui ressemble par certains aspects à celle des cellules cancéreuses constituant un panus. Les protéines p53, FAS ligand ainsi que les voies de signalisation β γ δ PI3 kinase sont particulièrement impliquées dans le phénomène de résistance des synoviocytes à l'apoptose [61,63]

►Lymphocytes B :

La théorie du complexe tri moléculaire minimise le rôle tenu par les lymphocytes B. Cependant, l'efficacité du rituximab, un anticorps dirigé contre le marqueur CD20 des lymphocytes B, responsable de la déplétion des lymphocytes B chez les patients atteints de PR, souligne leur importance dans la physiopathologie de la PR. Leur contribution dans la pathogénie de la PR se situe à plusieurs niveaux.

Les lymphocytes B peuvent se comporter comme de véritables CPA car ils sont capables de présenter des antigènes aux lymphocytes TCD4+. En effet, Ils sont capables de reconnaître des auto antigènes via leurs récepteurs de type Ig(BCR). La

prolifération clonale de ces lymphocytes B auto réactifs pourrait être favorisée par la cytokine BAFF qui fait partie de la grande famille des TNF. Cette cytokine, interagit avec des récepteurs présents sur les lymphocytes B. Ces dernières produisent également certains autoanticorps détectés dans la PR tels que les facteurs rhumatoïdes, les anticorps anti- peptides citrullinés et les antis carbamyl peptides récemment découverts [63].

b) Acteurs intercellulaires : les cytokines

Dans la PR, il existe un déséquilibre entre les cytokines pro- et anti - inflammatoires.

Les cytokines produites par les synoviocytes, telles que le TNF α , l'IL1, l'IL15, l'IL18, l'IL6, mais aussi les facteurs de croissance et les chimiokines, sont présentes à des concentrations élevées dans le liquide synovial mais aussi dans le sérum des patients atteints de PR.

c) Acteurs intracellulaires : les voies de signalisation :

Lorsqu'une cytokine se fixe sur un récepteur membranaire, elle provoque une modification de conformation du récepteur qui aboutit à la phosphorylation du récepteur lui-même ou d'une enzyme associée à ce récepteur, Cette première phosphorylation entraîne l'activation en cascade d'autres enzymes appelées les protéines kinases qui activent à leur tour les facteurs de transcription, ces facteurs de transcription régulent la synthèse de protéines en agissant directement sur le promoteur des gènes.

L'activation des facteurs de transcription est induite par des protéines kinases qui ont une activité phosphorylante, cette phosphorylation du facteur de transcription permet sa translocation du cytoplasme vers le noyau ou encore augmente son affinité pour l'ADN par changement conformationnel.

Ces voies de phosphorylation contribuent en fin à la synthèse des cytokines pro-inflammatoires et des métalloprotéinases responsables de la destruction cartilagineuse [64].

3. Phases de destruction cartilagineuse :

La destruction ostéoarticulaire est la conséquence de la prolifération pseudo tumorale de la synoviale et de l'action des cytokines. La nette réduction des destructions articulaires chez les patients traités pour leur PR par des antagonistes de l'IL6 et du TNF α démontre clairement le rôle structural de ces cytokines dans cette maladie.

Les cytokines pro inflammatoires participent à cette destruction articulaire en induisant non seulement la synthèse de facteurs de croissance nécessaires à la prolifération de la synoviale, mais aussi la production par les synoviocytes de métalloprotéinases, de cathepsines et de collagénases responsables de la dégradation des principaux composants du cartilage.

L'implication du système RANK/RANKL dans la résorption osseuse sous chondrale des patientes atteintes de PR est démontrée. Le receptor activator of NFKB ligand (RANKL) est une cytokine exprimée à la surface des cellules de la lignée ostéoblastique, mais aussi des lymphocytes activés et des cellules endothéliales. La production de RANKL est régulée par les cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL6 et le \square mais aussi l'IL17. RANK est le récepteur membranaire de RANKL et l'ostéoprotégérine la forme soluble du récepteur.

La liaison de RANKL à son récepteur membranaire RANK, présent sur les prés ostéoclastes, favorise la différenciation et l'activation des ostéoclastes. RANKL est trouvé à des concentrations élevées dans le sérum et le liquide synovial des patientes atteintes de PR. [65]

4. Immunopathologie des manifestations extra articulaires :

Différents mécanismes sont impliqués dans l'atteinte systémique au cours de la PR. Les complexes immuns contenant souvent du facteur rhumatoïde chez des sujets prédisposés génétiquement contribuent à cette atteinte.

De même, plusieurs travaux ont démontré le rôle de certaines cellules inflammatoires (macrophages, lymphocyteCD8) et leurs produits de sécrétion dans la genèse de toutes manifestations cardiaques, rénales, oculaires , pulmonaire et cutanées observées au cours de la PR [66]

D. Diagnostic positif :

Le diagnostic d'une PR récente au stade de début n'est pas une chose simple car aucun signe clinique ni biologique n'est caractéristique.

C'est habituellement une maladie inflammatoire polysynoviale, intéressant au moins trois articulations et évoluant depuis plus de six semaines et moins de six mois. [67-68, 69,70]

1.Présentation clinique :

a-PR débutante :

Le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde doit être aussi précoce que possible car c'est au stade du début de la maladie que les traitements ont le plus de chance d'être efficaces. Cette « fenêtre d'opportunité thérapeutique » est d'autant plus capitale qu'à ce stade de la maladie, il n'existe aucune déformation ou lésion radiologique. Savoir évoquer, devant une polyarthrite débutante, le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde est donc fondamental.

Les tableaux cliniques inaugurants une PR sont multiples ; ils sont loin d'être toujours évocateurs de la maladie.

Schématiquement, 4 tableaux cliniques peuvent s'observer au début d'un rhumatisme inflammatoire [70] :

- Une arthrite évidente, qu'elle touche une articulation (monoarthrite), 2 ou 3 articulations (oligoarthrite) ou plus de 3 articulations (polyarthrite).
- Des arthralgies inflammatoires, mais sans Signe clinique objectif.

- Un rhumatisme intermittent, où la notion d'arthrite n'est retrouvée qu'à l'interrogatoire.
- Des manifestations rhumatismales dont l'origine articulaire n'est pas évidente (myalgies, tendinopathies...).

L'examen clinique recherchera l'existence d'une synovite, d'arthrite ou une douleur des métacarpo-phalangiennes et/ou des métatarsophalangiennes objectivée par un Squeeze test positif (Figures 10 et 11). [71]



figure 10 : squeeze test MCP



Figure 11 : MTP SQUEEZE TEST

Le problème pratique est donc de reconnaître l'existence même d'une arthrite chez un patient consultant pour une symptomatologie fonctionnelle pouvant faire évoquer un rhumatisme inflammatoire débutant. [71]

Actuellement, l'échographie articulaire et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permettent aisément de reconnaître une synovite MCP et/ou MTP et rendre ainsi un tableau initialement oligoarticulaire polyarticulaire.

Les dernières recommandations du «clinical guide» parues dans la revue *Annals of the Rheumatic Diseases* notent que toute raideur matinale supérieure à 30 minutes associée ou non à une douleur des MCP et/ou des MTP objectivée par un squeeze test positif et un gonflement de plus de trois articulations nécessitent une prise en charge spécialisée par rhumatologue qui doit évaluer les facteurs d'évolution vers la chronicité. [67-68,69-72].

b-La phase d'état :

Le diagnostic est facile

1. Clinique :1.1. Les mains

Les signes articulaires prédominent aux mains :

- les gonflements touchent poignets et doigts
- ils sont toujours grossièrement symétriques
- ils s'accompagnent d'un enraidissement douloureux maximal au réveil
- les destructions articulaires et capsuloligamentaires aboutissent à des déformations caractéristiques : De profil la main rhumatoïde prend un aspect en dos de chameau : gonflement dorsal du poignet et gonflement des métacarpophalangiennes sont séparés par une dépression qu'accentue l'atrophie musculaire des interosseux Les doigts sont déviés vers le bord cubital de la main, classique " coup de vent " initialement réductible (figure 12)

Les articulations interphalangiennes proximales, d'abord renflées en fuseau, s'enraidissent soit en flexion (aboutissant aux doigts en boutonnière, pouce en " Z ") soit en extension (doigts en col de cygne) La tête cubitale est parfois le siège d'une mobilité anormale, en touche de piano, et peut se luxer en arrière, venant menacer les tendons extenseurs qui peuvent se rompre (figure 13).

Aux signes articulaires peuvent s'associer un amincissement de la peau, une atrophie des muscles et parfois un érythème vermillon de la paume de la main.



Figure 12 : Aspect en dos de chameau



Figure 13 :pouce en Z.

1.2. Autres atteintes articulaires

Pieds : les atteintes sont volontiers associées à celles de la main :

- elles touchent les métatarsophalangiennes qui sont tuméfiées, douloureuses, limitées; les signes sont ici aussi grossièrement symétriques ; des déformations vont s'installer par effondrement de l'arche plantaire antérieure et subluxations métatarsophalangiennes (avant-pied rond, orteils rétractés en marteau ou en griffe, hallux valgus aboutissant à un avant-pied triangulaire) .[figure14]



FIGURE 14 :HALLUX VALGUS et avant pieds triangulaire

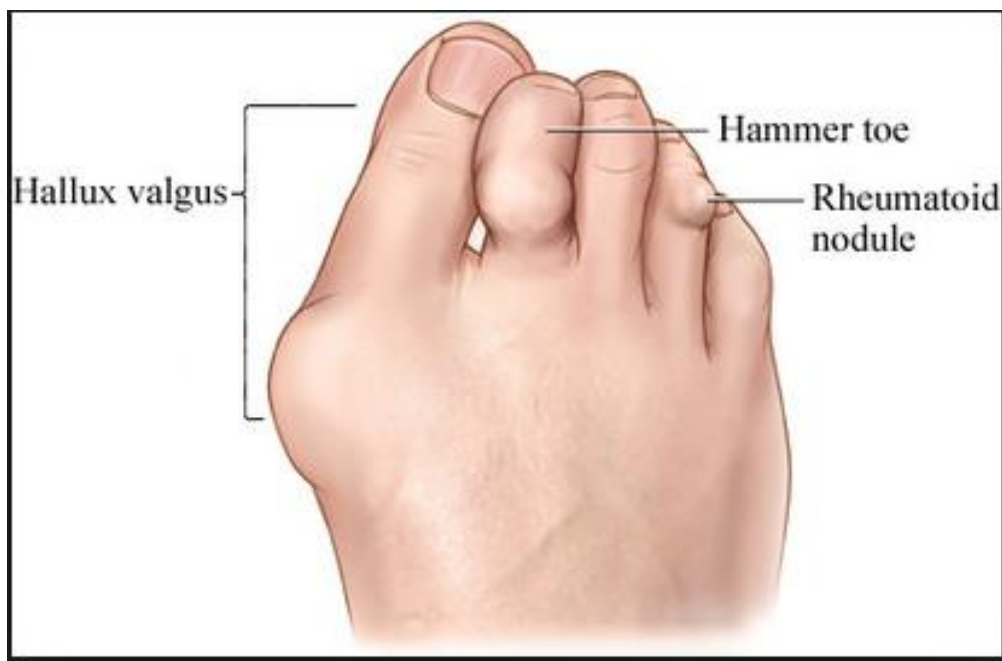


Figure 15 :avant pieds triangulaire

- une atteinte médiotarsienne ou tibiotalienne est plus rare.
- les grosses articulations des membres : elles ne sont pas épargnées. Leur atteinte garde souvent un caractère de symétrie. Elle se traduit par un gonflement douloureux spontanément et à la mobilisation, aboutissant à une limitation de l'amplitude articulaire. Ainsi sont habituellement touchés: les genoux, les coudes, les épaules, La hanche est rarement atteinte. Les genoux sont volontiers le siège d'un épanchement comme l'atteste l'existence d'un choc rotulien.
- L'examen du liquide synovial est utile au diagnostic. On palpe le creux poplité et le mollet à la recherche d'un kyste synovial dont la rupture peut en imposer pour une phlébite. Il convient de faire un bilan précis des atteintes articulaires (amplitude chiffrée des mouvements, rétractions, attitudes vicieuses, laxité)
- Petites articulations : leur atteinte est beaucoup plus rare (temporomaxillaires surtout).
- Rachis : le rachis cervical est fréquemment le siège de douleurs inflammatoires; son atteinte peut aboutir à une luxation atloïdoaxoïdienne, antéropostérieure longtemps asymptomatique, ou verticale risquant de comprimer le tronc cérébral ou la moelle.
- la polyarthrite rhumatoïde épargne le rachis dorsal et lombaire.

2. Données biologiques :

Le facteur rhumatoïde (FR) détecté par les tests d'agglutination, c'est-à-dire les tests de fixation du Latex et de Waaler-Rose qui identifient principalement le FR IgM, est souvent absent et manque de spécificité pour la maladie.

D'autres tests ont été développés pour aider à diagnostiquer la PR. En effet, le test ELISA permettant d'identifier les iso-types du FR semble être une technique plus sensible et plus reproductible que les tests d'agglutination [73-74].

Les anticorps antiflaggrines comprennent les anticorps antiperinucleaires (APN) décrits en 1964, les anticorps anti kératines (AK) en 1979 et les anticorps anti-Sa en 1994.

L'intérêt de ces anticorps réside avant tout dans leur utilité pour un diagnostic précoce de la PR lequel repose actuellement sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques.

Bien que les APN et les AK puissent être présents avant le début clinique de la PR, les APN ne sont présents que chez 27 à 46% des PR récentes et chez seulement 13 % des PR très récentes (74-76), les AK ne sont présents que chez moins de 38 % des PR au début de leur évolution et les anti-Sa que chez 29 % à 24 % des PR pendant les premiers mois d'évolution.

Les tests ELISA qui utilisent des peptides cycliques citrullinés (anti CCP dits aussi ACPA) sont positifs chez 52 à 57 % des PR récentes [74,75].

Il existe deux types d'anticorps antiCCP : antiCCP1 et antiCCP2. Les antiCCP ont une sensibilité de 68 % et une spécificité de 98 % pour les PR tout-venant, mais chez les malades atteints d'arthrites récentes, la sensibilité varie de 40 à 66 % ; leur spécificité serait de 96 % dans les PR récentes avec une légère supériorité des antiCCP2 (77).

Les antis CCP sont positifs chez 30 % des PR négatives pour le FR.

La positivité conjointe des FR et des antiCCP donne les meilleures performances en termes de spécificité et de valeur prédictive positive (98 -100 %), rendant quasi certain le diagnostic de PR, avec toutefois une sensibilité excédant pas 40-50 %. [74]

L'anticorps anti-fibrinogène citrullinés (ACF), dirigé contre les chaînes α et β de la fibrine du tissu synovial humain, a une sensibilité (55,7 %) et une spécificité (92,6 %) presque identique aux antiCCP pour le diagnostic précoce de PR [77].

Les antiCCP 3 et les anti-vimentines citrullinés semblent avoir une sensibilité équivalente ou sensiblement plus élevée par rapport aux anti CCP2 [78].

D'autres autoAc ont été décrits comme les autoAc anti-Sa, les autoAc antialphaénolase, les autoAc anti-calpastatine , l'anti-glucose-6-phosphate isomérase, les anti-RA 33 et les anti-p68. Cependant, leur valeur diagnostique reste limitée comparée aux AntiCCP2 [79].

3. Données radiographiques :

- La radiographie standard :

La valeur diagnostique des radiographies des mains et des pieds pour le diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde débutante a été très peu étudiée. Or elles font généralement partie du bilan initial réalisé devant un rhumatisme inflammatoire débutant.

Les érosions semblent être le critère le plus fiable alors que la déminéralisation en bande, qui fait aussi partie des critères de classification de l'ACR, reste très controversée. Les radiographies des pieds augmentent la sensibilité du critère radiographique. Cependant, vu le délai d'apparition des anomalies radiologiques, celles-ci n'auront qu'une faible valeur ajoutée en ce qui concerne le diagnostic précoce de PR. L'IRM et l'échographie semblent prometteuses mais sont en cours de validation [80-81].

- L'échographie articulaire :

Elle peut amener deux informations distinctes et importantes en cas d'arthrite: d'une part objectiver les synovites et d'autre part rechercher le caractère érosif de l'arthrite.

A l'échelle d'une population, il a été démontré que l'échographie permet de détecter plus de synovites que l'examen clinique, et qu'elle Permet de détecter plus d'érosions que la radiographie standard.

Dans l'étude de Wakefield comportant 100 PR, et comparant échographie et radiographie des métacarpo-phalangiennes de la main dominante, l'échographie détectait 3,5 fois plus d'érosions que la radiographie, et la corrélation avec les érosions vues par IRM était excellente. Le power doppler donne de plus des observations sur le caractère inflammatoire des synovites en permettant de détecter et de quantifier la vascularisation. Cependant, il existe des difficultés pratiques liées à la méthode non standardisée et au manque de personnel entraîné [82-83].

- L'imagerie par résonance magnétique :

Elle permet une évaluation des lésions osseuses précoces (oedèmes, géodes et érosions), une description de la synoviale inflammatoire des articulations et des gaines tendineuses, et permet de distinguer entre lésions inflammatoires actives et lésions synoviales chroniques fibreuses. Il a été montré qu'un système de graduation et/ou des méthodes d'évaluation du volume de la membrane synoviale hypertrophiée pouvaient être utiles à l'évaluation de l'activité de la maladie et de sa réponse au traitement. [82, 84].

4. Critères de diagnostic :

a. Critères ACR 1987 :

TABLEAU VIII : CRITERES DE CLASSIFICATION ACR 1987

1. Raideur articulaire matinale : raideur matinale articulaire ou péri articulaire, durant au moins une heure avant l'amélioration maximale.
2. Arthrite d'au moins 3 groupes articulaires : gonflement des tissus mous ou épanchement (et non pas saillie osseuse isolée) d'au moins 3 groupes articulaires touchés simultanément, observés par un médecin. Les 14 groupes possibles sont, à droite ou à gauche, les IPP (inter phalangiennes proximales), les MCP (métacarpophalangiennes), les poignets, les coudes, les genoux, les chevilles et les MTP (métatarsophalangiennes).
3. Arthrite des articulations des mains : gonflement d'au moins un groupe articulaire (voir définition en 2) parmi poignets, IPP ou MCP.
4. Arthrite symétrique : atteinte simultanée des mêmes groupes articulaires (voir définition en 2) des deux côtés du corps (l'atteinte bilatérale des IPP, des MCP, ou des MTP est acceptable sans symétrie absolue).
5. Nodules rhumatoïdes : nodules sous-cutanés, sur les proéminences osseuses, les surfaces d'extension, ou dans les régions para-articulaires, observés par un médecin
6. Facteur rhumatoïde sérique mise en évidence de quantités anormales de facteur rhumatoïde sérique par une méthode dont les résultats sont positifs chez moins de 5 % des sujets témoins normaux.
7. Modifications radiologiques : modifications radiologiques typiques de polyarthrite rhumatoïde sur les radiographies de face des mains et des poignets, avec obligatoirement des érosions ou une décalcification osseuse évidente localisée des articulations atteintes ou de façon plus nette dans les régions adjacentes à ces articulations (des modifications d'allure seulement arthrosique ne conviennent pas).

* Au moins 4 des 7 critères sont exigés

Les critères 1 à 4 doivent être présents depuis au moins 6 semaines.

b. Nouveaux critères diagnostiques de la polyarthrite Rhumatoïde débutante :

Très récemment en 2010, les collèges américain et européen de rhumatologie (ACR, EULAR) ont développé des critères permettant un diagnostic précoce de PR et par conséquent, l'instauration immédiate d'un traitement de fond (comme le méthotrexate).

Il s'agit d'une démarche en plusieurs temps comportant tout d'abord l'identification d'une articulation gonflée témoignant de l'inflammation, l'élimination d'une autre affection pouvant expliquer ces articulations gonflées, et la visualisation d'une érosion radiographique typique de PR.

S'il n'y a pas d'érosion osseuse identifiable (radiographie normale), ce qui est le cas le plus fréquent, il est proposé d'utiliser des critères pondérés sur 10 points comportant :

- Ø Le nombre et le type d'articulations (petites ou grosses articulations)
- Ø touchées (0 à 5 points);
- Ø La présence de facteur rhumatoïde ou d'ACPA (d'anti CCP) (0 à 3 points);
- Ø La présence d'une inflammation biologique (VS, CRP) (0 ou 1 point);
- Ø ET la durée des symptômes (supérieure à 6 semaines) (0 ou 1 point).

S'il y a plus de 6 points sur ces critères, le diagnostic de PR peut être retenu.

TABLEAU IX : Critères ACR/EULAR 2010 de classification de la PR.

Atteinte articulaire (0-5)	
1 grosse articulation	0
2-10 grosses articulations	1
1-3 petites articulations (grosses articulations non comptées)	2
4-10 petites articulations (grosses articulations non comptées)	3
> 10 articulations (au moins 1 petite articulation)	5
Sérologie (0-3)	
FR négatif et ACPA négatif	0
FR faiblement positif (1 à 3 × normale) ou ACPA faiblement positif (1 à 3 × normale)	2
FR fortement positif (> 3 × normale) ou ACPA fortement positif (> 3 × normale)	3
Durée des symptômes (0-1)	
< 6 semaines	0
≥ 6 semaines	1
Biologie inflammatoire (0-1)	
CRP normale et VS normale	0
CRP anormale ou VS anormale	1

E. Evaluation de la polyarthrite rhumatoïde :

L'activité de la PR définit l'importance de l'inflammation articulaire et générale à un moment donné. Evaluer l'activité de la maladie chez un patient atteint de PR est particulièrement important car l'on sait que l'importance de cette activité est liée aux risques évolutifs à moyen et long termes et en particulier, au risque de dégradation Osteocartilagineuse et au risque de handicap fonctionnel ultérieur.

Enfin, l'évaluation de l'activité de la maladie est un critère fondamental pour juger de l'efficacité des traitements utilisés. [85].

Trois domaines doivent être évalués par le praticien au cours du suivi de la PR:

1. Critères d'activité :

Ces mesures permettent de prendre en compte la modification de l'activité de la maladie sous traitement et de classer les patients en deux ou trois catégories : non répondeurs, bon répondeurs, répondeurs modérés, Le DAS28 est actuellement le score le plus fréquemment utilisé pour l'évaluation de l'activité de la PR, que ce soit dans les études cliniques ou en pratique courante. Il intéresse 28 articulations. (85)

Ce score repose sur une formule mathématique complexe mais facilement utilisable en pratique courante avec l'aide de calculatrices ou sur l'ordinateur en combinant :

- o Le nombre d'articulations douloureuses à la pression,
- o Le nombre d'articulations gonflées,
- o La vitesse de sédimentation globulaire à la première heure (VS).
- o L'état général ou l'activité globale de la maladie évaluée par le patient sur une échelle visuelle analogique de 100 mm .

En considérant le DAS28, une polyarthrite rhumatoïde une :

- o Activité élevée si $DAS28 > 5, 1$;
- o Activité modérée si $DAS28 > 3, 2$ ET $\leq 5, 1$;
- o Activité faible si $DAS28 \leq 3, 2$;
- o Rémission si $DAS28 \leq 2, 6$.

2. la sévérité de la maladie :

La notion de bénignité et de sévérité d'une PR n'obéit pas à une définition unanimement admise. Il n'existe pour le moment aucun consensus sur ce point.

Selon les études et les auteurs, la sévérité d'une PR est définie en fonction des critères cliniques biologiques et radiologiques (Tableau X) :

TABLEAU X :critère de sévérité de la PR

a) Critères cliniques	b) Critères biologiques	c) Critères radiologiques
-Âge jeune de début -le début aigu -Début poly articulaire -Nodule rhumatoïde	-Facteur rhumatoïde -Anticorps antiCCP -VS, CRP	-Erosions précoces

3. Evaluation du retentissement fonctionnel (HAQ). :

La mesure de l'impotence fonctionnelle était longtemps calculée par l'Indice fonctionnelle de Lee beaucoup plus fréquemment par le HAQ: Health Assessment Questionnaire.

Le HAQ est rempli par le patient. Il explore 8 items. Le score obtenu est compris entre 0 et 3. Le HAQ est lent à réaliser. Il est utile pour évaluer le niveau d'handicap chez un groupe de patients dans les essais cliniques mais il est peu utile dans l'appréciation de l'activité de la maladie et la réponse thérapeutique.

Quatre types de réponses sont possibles : cotation de 0 à 3 (sans aucune difficulté, avec quelque difficulté, avec beaucoup de difficulté, incapable de le faire).

Un score global de « 0 » signifie l'absence d'incapacité, alors qu'un score à 3 correspond à une incapacité maximale. (85).

F) INFLUENCES DE LA GROSSESSE SUR LA MALADIE :

▼ Activité de la maladie durant la grossesse :

L'amélioration de la PR pendant la grossesse, décrite initialement par Hench en 1938, a été confirmée par des études rétrospectives comprenant 345 grossesses et prospectives regroupant 177 grossesses, dans 75% (54 à 83%) et 70% des cas respectivement.

Cette amélioration survient pendant le premier trimestre et elle est prolongée, voir augmentée, durant toute la durée de la grossesse. Elle n'est pas liée à la présence d'un facteur rhumatoïde, à l'âge, la classe fonctionnelle ou la durée de la maladie.

Il est probable qu'une amélioration pendant une première grossesse se répète durant les grossesses ultérieures. Celle-ci serait due au profil des cytokines durant la grossesse, avec une augmentation de la réponse de type T-helper 2.

L'effet de la grossesse sur les manifestations extra-articulaires de la PR est par contre inconnu.

Dans le post-partum, il existe un risque élevé de poussée de la maladie, aussi bien chez les patientes avec amélioration gestationnelle que chez les autres. Dans 98% des cas, les arthrites réapparaissent à la fin du quatrième mois après l'accouchement. La récurrence de la maladie est aussi décrite après des abortus spontanés ou induits. Une étude prospective de 137 patientes a montré que l'allaitement augmenterait le risque de rechute en raison du taux élevé de prolactine, mais uniquement après une première grossesse et chez des patientes génétiquement déterminées (HLA-DRB1).

Finalement, avant d'évaluer l'activité d'une PR pendant une grossesse, il faut se rappeler que celle-ci entraîne des modifications physiologiques normales, comme un érythème facial ou palmaire, mais aussi une asthénie, des arthralgies, une anémie, une thrombopénie modérée et une augmentation des protéines de

l'inflammation, à l'exception de la CRP et de l'haptoglobine. Selon Stensen, les meilleurs indices d'activité de la PR pendant une grossesse sont le compte des articulations tuméfiées et le RADAI qui ne semblent pas avoir d'interférence avec les symptômes liés à la grossesse.

Risque de PR et grossesse :

Si le risque de développer une PR est diminué de manière significative durant la grossesse, il est significativement augmenté la première année du post-partum. Longtemps, la nulliparité a été considérée comme un facteur de risque de PR, facteur pronostique qui n'a pas été retrouvé dans des études plus récentes. Par contre, une grossesse avec perte fœtale augmenterait le risque de développer une PR.

G) influence de la grossesse sur la polyarthrite rhumatoïde

La grossesse n'a pas d'influence négative sur le devenir de la PR. Oka et Vainio, ont retrouvé aucune différence concernant la capacité fonctionnelle, l'activité de la maladie, le nombre d'arthrites érosives et les valeurs de VS ou d'hémoglobine, dans leur analyse rétrospective sur 100 patientes consécutives, enceintes après l'apparition d'une PR.

On suggère que les grossesses au cours de la polyarthrite chronique évolutive peuvent avoir une action inhibitrice sur le mécanisme d'immunisation responsable de la production du facteur rhumatoïde.

Une étude récente de cohorte comprenant 132 femmes avec PR n'a pas montré non plus d'influence de la grossesse ou des contraceptifs oraux sur l'évolution fonctionnelle et radiologique de la maladie, après un suivi de douze ans. Il existerait même une tendance à un meilleur fonctionnement et à moins de lésions radiologiques chez les patientes avec des grossesses multiples (M 3) ou un usage prolongé de contraceptifs oraux.

H) TRAITEMENT DURANT LA GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT :

Comme noté auparavant, la grossesse s'accompagne souvent d'une diminution de l'activité de la maladie, voire d'une rémission. On estime qu'un traitement n'est nécessaire que chez 10 à 25% des patientes.

Il n'y a bien sûr pas d'études randomisées et contrôlées et les séries rapportées ne regroupent qu'un petit nombre de patientes. Il est aussi toujours difficile de savoir si un événement négatif sur le fœtus est dû au médicament ou à la maladie sous-jacente. La plupart des connaissances acquises sur l'usage des immunosuppresseurs durant la grossesse proviennent du traitement de patientes atteintes de maladies inflammatoires digestives ou greffées avec un traitement antirejet. Ainsi, les recommandations émises par les différents auteurs ne sont pas fondées sur des preuves.[94,96]

Antalgiques

Le paracétamol et les dérivés de la codéine peuvent être utilisés lors de la grossesse et l'allaitement (tableau XI). De même, les opiacés, comme la morphine et la péthidine, peuvent être employés lors de douleurs sévères. Toutefois, les agonistes partiels, tels le tramadol et le dextropropoxyphène, devraient être évités en fin de grossesse, leurs effets secondaires, en particulier la dépression respiratoire, ne pouvant être antagonisés par la naloxone.

TABLEAU XI : utilisation des antalgiques et AINS pendant la grossesse et l'allaitement

Tableau Utilisation des antalgiques et des AINS durant la grossesse et l'allaitement			
	Risque fœtal	Grossesse	Allaitement
Paracétamol	Peu probable	Oui	Oui
Codéine	Dépression respiratoire Sevrage	Oui (prudence)	Prudence
Ibuprofène	Anomalie fœtale ? Fermeture du canal artériel HTA pulmonaire Mort fœtale	Prudence avant la grossesse, pendant les 1 ^{er} et 3 ^e trimestres	Oui (faibles doses)

AINS

Actuellement, les AINS ne sont pas recommandés durant la période de conception et le premier trimestre en raison du risque de mort foetale. Ils sont également contre-indiqués dès la 33^{ème} semaine de grossesse vu le risque de diminution de la fonction rénale et de constriction, voire de fermeture prématurée, du canal artériel, responsable d'une hypertension artérielle pulmonaire (tableau XIII).

Chez la mère, les AINS sont également contre-indiqués durant la période de conception en raison d'une possible diminution de la fécondité et lors du troisième trimestre, car ils entraînent une prolongation de la grossesse et du travail, et augmentent les pertes sanguines à l'accouchement. Ils peuvent, par contre, être utilisés pendant l'allaitement à de petites doses, le choix devant se porter sur des AINS à courte durée d'action.

Corticostéroïdes

Contrairement à la dexaméthasone utilisée pour améliorer la maturation pulmonaire foetale, la prednisolone et la prednisone sont métabolisées et seuls 10% de la dose traversent le placenta. A petites doses (m 10 mg/j), la prednisone est donc un traitement de base acceptable pendant la grossesse et l'allaitement. En cas de poussée sévère, un bolus de méthylprednisolone peut être administré, bien qu'il n'y ait aucune étude contrôlée qui compare ce traitement à de hautes doses de prednisone per os en termes d'efficacité et de sécurité. Il existe, par contre, une augmentation du risque de fente palatine, de retard de croissance et d'insuffisance surrénalienne chez le fœtus, à des doses supérieures à 20 mg/j. De même, on note une majoration du risque d'hypertension, de pré éclampsie, de diabète gestationnel, d'infection et de rupture prématurée des membranes chez la mère, au-delà de 10 mg/j (tableau XII)

Tableau XII : emploi des traitement de fond au cours de la grossesse et l'allaitement

Tableau Emploi des traitements de fond durant la grossesse et l'allaitement			
	Risque fœtal	Grossesse	Allaitement
Prednisone	Fente palatine, insuffisance surrénalienne, petit poids, mort in utero si > 20 mg/j	Oui prudence si doses élevées	Oui prudence si doses élevées
Hydroxychloroquine	Anomalie œil et oreille avec chloroquine	Oui faibles doses	Oui faibles doses
Sulfasalazine	Donner supplément en folate	Oui	Oui éviter doses élevées (> 2 g/j)
Méthotrexate	Anomalie faciale et squelettique	Non	Non
Léflunomide	Anomalie congénitale	Non	Non
Azathioprine	Aucun défini	Oui prudence si doses élevées	Prudence données contradictoires
Ciclosporine A	Retard de croissance	Prudence données limitées	Non
Anti-TNF α	?	Non	Non

Traitement de fond (DMARD, Disease modifying anti-rheumatic drugs) :

L'hydroxychloroquine a été beaucoup utilisée pendant la grossesse, avec plus de 500 cas rapportés. Plusieurs études observationnelles n'ont démontré aucune anomalie congénitale. En revanche, la chloroquine est à éviter en raison du risque potentiel d'anomalie congénitale touchant l'œil et l'oreille.

La sulfasalazine a aussi été très largement employée durant la grossesse, avec plus de 2000 cas rapportés, la plupart chez des patientes souffrant de maladies inflammatoires digestives. Aucune augmentation des malformations ou des petits poids de naissance n'a été rapportée. Comme il s'agit d'un inhibiteur de la dihydrofolate réductase, il est néanmoins recommandé de donner un supplément en folate et de ne pas dépasser la dose de 2 g/j pendant l'allaitement.

Le méthotrexate est tératogène et ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. La période critique se situe entre la sixième et la huitième semaine après la conception et la dose-seuil semble être de 10 mg/semaine. Il entraîne des anomalies cérébrales (hydrocéphalie, anencéphalie et méningomyélocèle), des

malformations du crâne et de la face, des malformations squelettiques, un retard de croissance et divers troubles mentaux. Toutefois, 39 grossesses sous méthotrexate ont été rapportées, avec 21 enfants nés à terme en bonne santé, trois malformations congénitales, huit abortus électifs et sept spontanés.¹³

Le léflunomide est aussi tératogène et foetotoxique chez les rats et les lapins, entraînant des anomalies du squelette et du système nerveux central, un retard de croissance et une augmentation de la mortalité in utero. Il n'y a pas d'études chez la femme enceinte et ce traitement reste contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

L'azathioprine et la ciclosporine sont moins utilisées dans la PR. L'azathioprine a néanmoins été largement employée pendant la grossesse, avec plus de 2000 cas rapportés, principalement chez des patientes avec lymphomes et maladies inflammatoires digestives ou après transplantation. L'azathioprine devant être convertie en 6-mercaptopurine par une enzyme hépatique absente chez le fœtus, celui-ci est théoriquement protégé. Les anomalies congénitales ne sont pas significativement augmentées jusqu'à une dose de 2 mg/kg/j, mais des risques de prématurité et de petits poids de naissance ont été rapportés, probablement liés à la maladie sous-jacente. Pour l'allaitement, les données sont contradictoires quant à une éventuelle toxicité hématologique, et un dosage inférieur à 2 mg/kg/j est recommandé. Encore une fois, l'expérience avec la ciclosporine A provient surtout de grossesse chez des patientes transplantées (plus de 800 cas rapportés). Les anomalies congénitales ne semblent pas significativement augmentées jusqu'à une dose de 5 mg/kg/j et, à nouveau, les risques de prématurité et de petits poids de naissance relevés sont probablement liés à la maladie sous-jacente. Ce médicament n'est, par contre, pas recommandé pendant l'allaitement.

Finalement, les anti-TNFa ne sont pas tératogènes ni foetotoxiques chez les souris et les lapins. En l'absence de données chez l'être humain, ils ne sont pas recommandés pendant la grossesse et l'allaitement. Toutefois, dans le cadre de la

surveillance de l'infliximab, 35 grossesses ont été rapportées, avec 26 naissances d'un enfant en bonne santé (74,3%), cinq abortus spontanés et quatre électifs, résultats identiques à ceux d'une cohorte de femmes en bonne santé.

Arrêt prophylactique des DMARD avant la conception : (tableau XIV)

Les données sont limitées et encore une fois constituent plutôt des recommandations émises par les experts que des évidences fondées sur les preuves. Un arrêt prophylactique de trois mois pour le méthotrexate est toutefois recommandé, alors qu'un washout avec de la cholestyramine semble indispensable pour le léflunomide vu sa demi-vie extrêmement longue associée à une recirculation entéro-hépatique (tableau XV).

TABLEAU XIII : Arrêt prophylactique des traitements de fond avant la grossesse

Tableau Arrêt prophylactique des traitements de fond avant une grossesse		
	Risque de malformation	Retrait du médicament
Méthotrexate	10%	3 mois avant
Léflunomide	Etudes animales	Washout
Infliximab	?	Avant?
Etanercept	?	Dès confirmation de la grossesse au plus tard

MALADIE DE BEHCET ET GROSSESSE :

A) Définition :

La maladie de Behçet est une maladie inflammatoire chronique caractérisée cliniquement par une aphtose buccale ou le plus souvent buccogénitale associée à des manifestations systémiques dont les plus fréquentes sont cutanées, oculaires et articulaires et les plus graves sont neurologiques, cardiovasculaires et intestinales [99 ,100 ,101].

Le substratum anatomique est une vascularite à prédominance lymphocytaire ou polynucléaire, selon l'âge des lésions des vaisseaux de petit calibre [104].

C'est une maladie qui évolue par poussées parfois spontanément régressives et dont le traitement n'est pas codifié du fait de la rareté de cette affection et du manque d'études de cohorte.

Plusieurs affections ou groupes d'affections peuvent poser des problèmes nosologiques avec la maladie de Behçet. En effet, son origine inconnue et l'absence de tests biologiques spécifiques font que certains auteurs distinguent MB et syndrome de Behçet [105].

De plus, il s'agit d'une vascularite qui touche aussi bien les veines que les artères et elle ne fait pas partie de la classification des vascularites de Chapel Hill qui rapporte uniquement les vascularites systémiques primitives touchant les artères

B) Epidémiologie :

1-Age et sexe :

a-âge :

L'âge de prédilection débute généralement avant 50 ans.

En effet, quel que soit la population étudiée, la MB s'installe généralement à la 3^{ème} décennie de la vie ; un âge moyen de début de 31,7ans est rapporté dans les séries de l'Asie de l'est ; de 26,5ans dans les pays maghrébins de 25,6 ans en Turquie [107 ; 101].

En israel, la MB semble survenir plus précocement avec une moyenne d'âge de début de 19,9 ans [107 ; 102]

La fréquence des formes juvéniles varie de 7% à 44% selon les séries ; d'ailleurs, on parle de MB juvénile lorsqu'au moins 2 critères majeurs de diagnostic sont apparus avant l'âge de 16ans [103].

L'âge intervient à coup sûr sur l'expression clinique et la sévérité de la maladie. En effet, les formes qui se déclarent chez les sujets de moins de 25ans sont de pronostic plus réservé.

L'âge atténue l'activité de la maladie dans la mesure où l'on assiste à des poussées autrement moins sévères au fur et à mesure que le sujet vieillit surtout au cours de la ménopause chez la femme [105,106].

b-sexe :

La MB touche essentiellement les hommes par rapport aux femmes ; d'ailleurs dans les séries marocaines, le sex-ratio est de 2,43 et 3,26[107 ,108 ,109].

En Tunisie, la prédominance masculine est retrouvée par toutes les séries tunisiennes, avec un sex-ratio entre 2,75 et 3[107 ; 110].

Les séries des pays du Moyen-Orient ont un sex-ratio entre 3 et 5 [107, 111].

La prédominance masculine semble stable au fil des années dans le bassin méditerranéen contrairement au Japon et la Turquie où le sex-ratio est entrain de

baisser avec une tendance à l'égalisation des sexes ces 20 dernières années [107 , 111].

Les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes dans les régions où la MB est rare .[112]

Les formes féminines se singularisent par leur survenue plus tardive et leur caractère moins sévère que les formes masculines. [113]

Il semble d'après des études, que le sexe module l'expression et même la sévérité de la MB.

2-répartition géographique :

C'est une maladie relativement rare, ubiquitaire, mais qui touche avec prédilection les populations de l'Asie centrale , l'Est, et du pourtour méditerranéen selon une distribution géographique rappelant les itinéraires de «la route de la soie». [112].

3-la fréquence :

La prévalence de la Maladie de Behçet est de 80 à 370 par 100000 habitants en Turquie ; et de 2 à 30 pour 100000 habitants en Asie, et de 0.1 à 7.5 par 100000 habitants en Europe et aux états unis [104 ;114].

Au Maghreb, elle est de 110 par 100000 habitants en Tunisie [102] et elle est fréquente au Maroc ; plus de 900 cas entre 1977 et 2002[102, 104].

Les formes familiales sont plus fréquentes chez les coréens (15,4%) que les chinois et les japonais (2,2-2,6%). Elles sont également plus fréquentes chez les patients d'origine arabe, israélienne ou turque (18,2%) que les patients d'origine européenne (4,5%) [107 ; 111].

En Tunisie, les données sont hétérogènes; puisque cette fréquence est de 7,7% dans la série de Hamzaoui (107) 2% dans celle de Hamza (107 ; 110) et de 11,9% dans celle de Makni (2 ;18). Au Maroc, elle est beaucoup plus rare <8%.

C) Etiopathogénie :

L'étiologie de la MB reste inconnue et les mécanismes physiopathologiques ne sont pas clairement élucidés. C'est une pathologie multifactorielle qui résulte vraisemblablement de l'intervention de facteurs environnementaux (infectieux : herpès virus, streptocoque ; toxiques ; hormones....) chez les sujets génétiquement prédisposés comme en témoigne la fréquence de l'Ag HLA 51, l'existence de formes familiales et l'hypersensibilité au traumatisme [102 ; 115].

1-Terrain génétique :

L'existence de formes familiales et la prédominance de la maladie dans le bassin méditerranéen ont suggéré l'existence d'une susceptibilité génétique [116].

a- Gènes *HLA* et gènes proches du locus HLA

a-1-MB et HLAB51 :

L'association de la MB au type HLA-B51 a été décrite, pour la première fois en 1982, par Ohno [116;117] dans la population japonaise.

L'antigène HLA-B51 était présent chez 57 % des patients alors qu'il n'était retrouvé que dans 16 % de la population générale ($P < 0,001$).

Depuis Cette association a été confirmée dans de nombreuses autres populations d'origine géographique et ethnique différentes (française, anglaise, italienne, grecque, turque, tunisienne, israélienne, iranienne, saoudienne, koweïtienne, chinoise, coréenne, taiwanaise et mexicaine) [116 , 118]

L'antigène HLA-B51 serait plus fréquent chez les malades ayant une uvéite postérieure, une atteinte du système nerveux central ou une thrombophlébite [116

,119]. Ces associations phénotype-génotype sont toutefois controversées car elles varient en fonction de l'origine ethnique des patients, de l'activité de la maladie et du type de l'étude.

Le fait que la maladie de Behçet soit associée au même allèle HLA dans les différentes ethnies étudiées est en faveur d'une hypothèse ,selon laquelle cette maladie se serait développée dans les pays du pourtour méditerranéen et à travers l'Asie jusqu'au Japon, suivant la route de la soie qu'empruntaient les tribus nomades ou turques porteuses de l'antigène B51, qui auraient ainsi diffusé la maladie (effet fondateur) [116 ; 118].

L'Ag HLAB51 joue un rôle potentiel dans le dysfonctionnement des neutrophiles observé au cours de la maladie de Behçet mais on souligne le fait que sa présence est un facteur insuffisant pour expliquer la prédisposition à la MB puisqu'une population HLAB51 ne fera pas forcément une MB et toutes les MB authentiques n'ont pas toutes un type HLAB51.

a-2-autre molécules HLAB :

D'autres molécules HLA-B ont été possiblement impliquées dans la susceptibilité génétique à la LT. La fréquence du HLA-B5701 était significativement augmentée dans une étude anglaise portant sur des patients caucasiens [116 ; 120].

Dans une étude marocaine, l'allèle HLA-B15 était plus fréquemment retrouvé chez les femmes, et chez les hommes avec un début de tardif de la maladie [116 ;121].

Cette étude suggérerait l'intervention de facteurs liés au sexe interagissant avec les molécules HLA dans la susceptibilité à la maladie. Enfin, une étude turque a montré l'existence d'une faible association de la MB avec l'allèle HLA-B2702 [116 ; 122].

a-3- gènes proches de HLAB :

En 1994, une nouvelle famille de gènes nommée MIC pour « MHC Class I

Chain related gene » a été identifiée [20 ; 27]. Parmi les cinq gènes MIC (MICA à MICE), seule MICA ET MICB qui sont bien caractérisés,

Et seule MICA qui semble, d'après plusieurs études ,être associé à la MB [116 ; 124 ; 125].

a-4-autres gènes :

►Gène du TNF : le TNFalpha est une des cytotoxines majeures de la maladie de Behçet(116 ; 126)

►Gène MEFV : Ce gène est lié à la fièvre méditerranéenne familiale (FMF).

La MB présente des similitudes épidémiologiques et anatomopathologiques avec la FMF qui ont conduit des auteurs à proposer que la MB pourrait appartenir au groupe des maladies auto-inflammatoires . [116 ,127]

Plusieurs études ont montré que la présence de mutations de MEFV, en particulier M694V, était un marqueur de susceptibilité des manifestations vasculaires de la MB [116 ,128,129].

►Gènes du récepteur du TNF : Deux gènes, TNFRS1A et TNFRS1B codent les récepteurs du TNF. Dans une étude de 74 patients européens non apparentés atteints de MB, nous avons montré qu'il existait une surprévalence de la mutation R92Q du gène TNFRS1A qui était associée à un risque de thrombose veineuse périphérique [116 ,130].

►Gènes de l'IL1 : Les gènes de l'IL1 (IL-1A et IL-1 B) sont situés sur le chromosome 2 à proximité l'un de l'autre. L'IL1 induit des réponses immunes pro inflammatoires, active les cellules endothéliales et induit l'expression de molécules d'adhésion. Une production accrue d'IL-1 a été rapportée au cours de la MB [116 ;131].

►Gène ICAM : La molécule ICAM est une glycoprotéine de surface qui appartient à la superfamille des immunoglobulines. C'est une molécule d'adhérence intercellulaire. Une association faible mais significative a été trouvée entre la MB et

la présence de l'allèle ICAM- 1 E469 chez des populations palestiniennes, jordaniennes et italiennes [116 , 132 ,133 ,134 ,135].

2-facteurs environnementaux :

2-1-infection virale

Dès 1937, Behçet avait mis en évidence des inclusions intra- et extranucléaires dans les frottis d'aphtes et d'hypopion suggérant une origine virale.

Plusieurs virus de la famille Herpès ont été incriminés dans la genèse des lésions muqueuses de la MB : herpes simplex virus 1, [116,136 ,137], cytomégalovirus [116 ;138],virus d'Epstein-Barr [116 ;132] et virus de la varicelle [116,140]. Cependant, l'absence d'efficacité des thérapeutiques antiherpès sur l'évolutivité de la maladie rend cette hypothèse peu plausible.

2-2- Infections streptococciques

La présence constante des aphtes buccaux au cours de la MB a suggéré que la flore microbienne orale, notamment streptococcique, pourrait être impliquée dans la pathogénie de la maladie.

L'Incidence de la maladie semble plus élevée chez des sujets ayant une hygiène buccale déficiente et de nombreuses caries . [116 ,141]

Ceci a amené certaines équipes à traiter les patients par de la pénicilline et des améliorations ont également été rapportées après un traitement antistreptococcique mais ceci reste controversé [116 ,142].

En fait, on peut concevoir la MB comme une réaction différée à une infection, que celle-ci favorise la maladie ou sert de « starter » comme dans d'autres pathologies réactionnelles et notamment rhumatismales (143).

3- Anomalies de la réponse inflammatoire :

3.1. Rôle des protéines du choc thermique :

Les protéines du choc thermique (en anglais heat shock proteins : HSP), spécialement celles de 60 et 65 kDa, sont des antigènes candidats potentiels comme initiateurs de l'apparition de la MB ou des poussées[144 ,145 ,146 ,147 ,148].

Les HSP jouent le rôle de protéines transporteuses pour les autres protéines intracellulaires quand la cellule est soumise à des conditions de stress comme l'infection, l'hypoxie, les traumatismes, les irradiations par les UV et les drogues toxiques[149 ,151 ,152 ,153 ,154 ,155].

L'hypothèse du rôle des HSP dans la physiopathologie de la MB pose un problème qui est celui de la sélectivité des tissus. En effet, les molécules HSP sont exprimées par tous les tissus dans des conditions de stress, alors que la MB ne touche qu'un nombre limité de tissus. Cette sélectivité pourrait s'expliquer par des différences dans l'expression locale des protéines HSP, comme par exemple une expression préférentielle au niveau de la rétine ou de la peau [116].

3.2. Rôle du NO :

L'oxyde nitrique (NO) est produit à partir de la L-arginine par la nitrite oxide synthétase endothéliale (ENOS), qui est exprimée à la surface des cellules endothéliales.

Le NO est un médiateur important impliqué dans l'inflammation de l'uvéa.

Une augmentation des concentrations de NO a été rapportée au cours de la MB, dans le sérum [157], les érythrocytes [158] le liquide synovial [159] et l'humeur aqueuse. [160]

4. Anomalies de l'immunité :

4.1. L'immunité non spécifique

La réponse initiale de la réaction pathergique est médiée par les monocytes et les neutrophiles, avec une accumulation rapide de neutrophiles au point de ponction de l'aiguille. Par la suite, au bout de 48 heures, le derme est infiltré majoritairement par des cellules mononuclées (LT, monocytes et macrophages, les neutrophiles ne constituant que moins de 5 % de l'infiltrat cellulaire). Les monocytes sont activés et sécrètent des cytokines pro-inflammatoires, IL-1, IL-6, TNF α , GMCSF et IL-8, capables d'attirer et d'activer les polynucléaires au sein des tissus [161,162].

Les neutrophiles des patients atteints de MB expriment des récepteurs d'activation, des protéines d'adhésion, des récepteurs de chimiokine (CXCR2), produisent des radicaux libres en excès et ont une activité phagocytaire accrue. Les LT participent également au recrutement et à l'activation des Neutrophiles au sein des lésions [163 ; 164].

La présence du HLA-B51 prédisposerait les patients à l'hyperactivité des polynucléaires par un mécanisme qui n'est pas encore élucidé. Les patients porteurs du HLA-B51 et les souris exprimant le transgène HLA-B51 ont une hyperactivation des polynucléaires neutrophiles [165]. L'hyperproduction de NO favorise également l'activation des polynucléaires neutrophiles. Cette hyperactivité est, en effet, diminuée en présence d'inhibiteurs de la production de NO [166].

4.2. Immunité humorale :

Bien que le nombre de lymphocytes B de patients atteints de MB soit normal, plusieurs arguments suggèrent que l'immunité humorale participe à la physiopathologie de la MB.

Les lymphocytes B des patients avec MB expriment des niveaux élevés de marqueurs d'activation tels que le CD13, CD33, CD80 et CD45RO (167). L'analyse des mutations somatiques des gènes des immunoglobulines effectuée sur les LB

isolés du liquide articulaire d'un patient avec une arthrite de la MB a montré qu'il existait un taux élevé de mutations somatiques suggérant que la réponse B se faisait par expansion clonale des LB sous pression d'un antigène [168].

Des anticorps anticellules endothéliales ont été retrouvés au cours de la MB (169). Leur présence est associée à l'existence d'une atteinte ophtalmologique active ou de lésions de thrombose vasculaire aiguës. Ces anticorps pourraient favoriser la réponse inflammatoire en augmentant l'expression des molécules d'adhésion à la surface de l'endothélium vasculaire.

La cible antigénique des anticorps anticellules endothéliales de la MB a été identifiée en 2003 [140]. Il s'agit d'une protéine nommée α -enolase qui intervient dans la fibrinolyse.

Des anticorps anti- α -enolase ont également été retrouvés chez des malades ayant une autre pathologie inflammatoire, mais la présence d'IgM paraît spécifique de la MB.

L' α -tropomyosine est un antigène reconnu par les immunoglobulines des patients atteints de MB [171]. Des anticorps anti- α -tropomyosine ont été détectés chez un quart des patients avec une uvéite postérieure de la MB. [172]

5- Facteur Hormonal :

L'intervention de nombreuses hormones dans la réponse immunitaire, l'âge et le sexe qui modulent l'expression de la maladie de Behçet sont autant d'indices qui laissent supposer que les facteurs hormonaux interviennent dans sa pathogénie .[173]

On pense que l'inflammation sous-jacente à la MB est une réponse immunitaire à médiation cellulaire, qui est atténuée pendant la grossesse dans le cadre de l'état anti-inflammatoire conduisant à une «tolérance» envers le fœtus. Des preuves supplémentaires à l'appui de la modification immunitaire pendant la

grossesse proviennent de Krause et al. qui ont signalé une dépression dans la chimiotaxie et l'adhérence des neutrophiles. Les changements physiologiques pendant la grossesse sous-jacente à ces résultats incluent des niveaux élevés d'œstrogènes, qui ont montré qu'ils inhibent l'activité immunitaire spécifique, ainsi qu'une augmentation des autres hormones principales liées à la grossesse (β HCG, α FP, progestérone) qui peuvent également induire une immunosuppression prénatale. Ceci est encore aggravé par une augmentation de trois fois en antenatal de l'hormone anti-inflammatoire puissante qui est le cortisol.¹⁶ Le rôle précis que les changements de la progestérone et d'autres niveaux d'hormones liés à la grossesse jouent dans BS n'est pas clair

Deux rapports de cas de BS quiescents pendant la grossesse qui se sont déclenchés après l'accouchement, ont conduit certains à conclure que des niveaux élevés de progestérone pendant la grossesse peuvent contribuer à atténuer la réponse inflammatoire chez les patientes atteintes de MB, avec une exacerbation après l'accouchement à mesure que les niveaux tombent. Un mécanisme similaire peut expliquer les flacs prémenstruels de BS.

L'influence de la grossesse sur la maladie est variable. Elle peut entraîner une rémission, tout comme elle peut occasionner une aggravation avec des poussées cutanéomuqueuses et articulaires [173].

La MB n'a pas de répercussions sur le déroulement de la grossesse. Il est à noter cependant que, exceptionnellement, certains nouveaux nés issus de mères porteuses de MB présentent des formes cutanéomuqueuses de cette affection qui disparaissent à la 8^{ème} semaine de vie [174].

D) Diagnostic positif :

I) Manifestation clinique

Depuis que Behçet a décrit la triade aphtose buccale, aphtose génitale et uvéïte, les observations d'autres manifestations n'ont pas cessé de compléter le tableau clinique fort diversifié de cette affection . C'est pour cela que la MB est considérée comme une authentique maladie systémique. Par ailleurs, il persiste beaucoup de mystère sur son étiologie, et l'absence de signes biologiques ou histologiques spécifiques rehausse l'intérêt d'un bon interrogatoire et examen clinique.

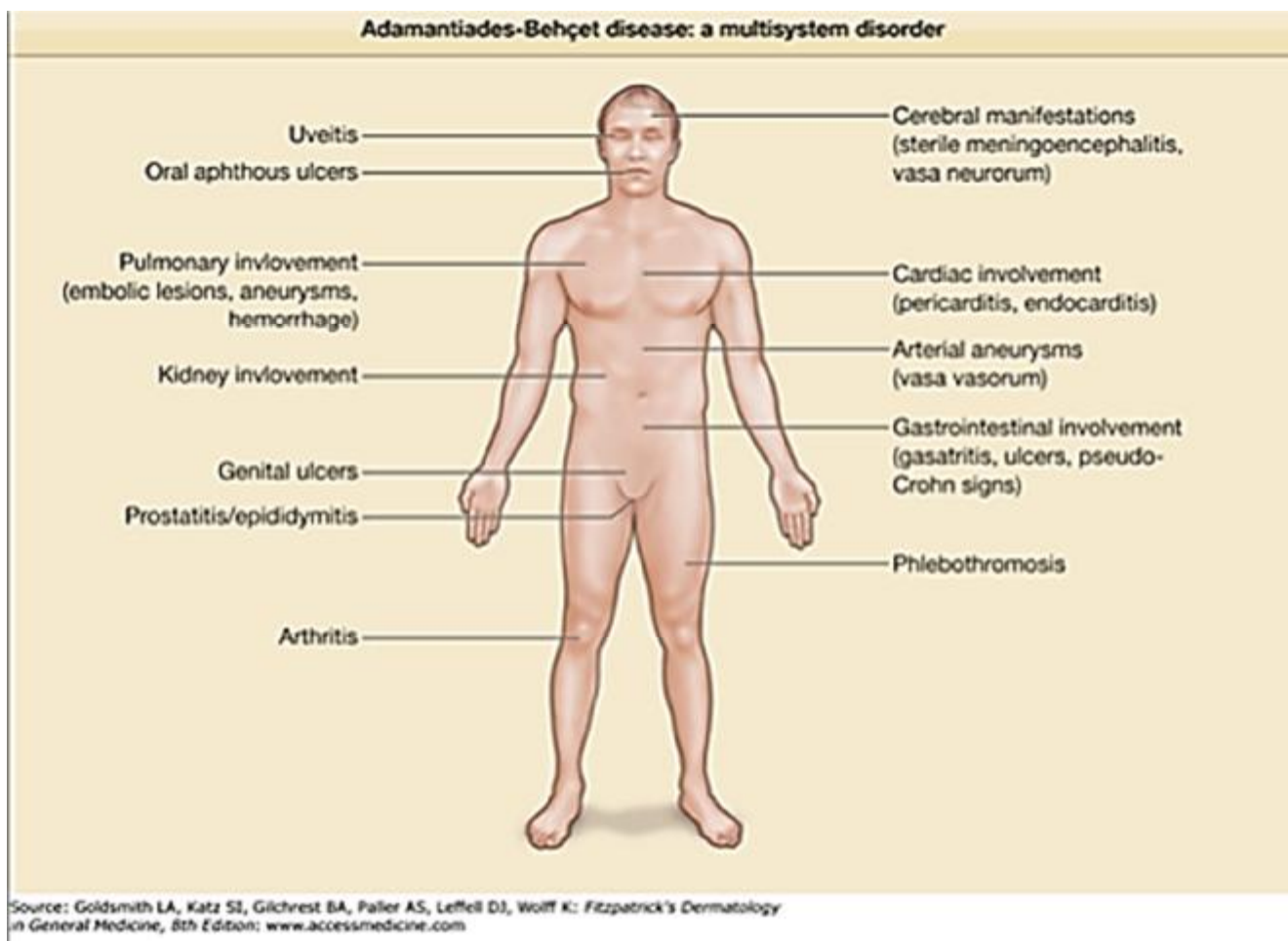


Figure 16 :Manifestations de la maladie de behçet

1. les signes généraux

Ils sont rares ; Une fièvre isolée a été parfois constatée comme signe de début (175,176). La dysphagie entraînée par une aphtose subintrante, les manifestations digestives et neurologiques peuvent altérer plus au moins sévèrement l'état général.

2. les manifestations cutané-muqueuses :

L'aphtose, quel que soit son siège, est une lésion élémentaire bien définie.

C'est une ulcération dont les bords sont taillés à pic, entourée d'un halo érythémateux et dont le fond est jaune beurre. La taille de cette ulcération est variable: quelques mm à 1cm de diamètre en moyenne, parfois ce sont des lésions géantes de 3 à 4cm de diamètre. Leur nombre est variable allant de un à quelques ou plusieurs éléments.

Les aphtes buccaux siègent habituellement sur la face interne des lèvres, la face interne des joues, les bords de la langue, le plancher buccal, la muqueuse gingivale, quelquefois sur la voûte du palais, les amygdales et le pharynx.(figures 17-18).

L'aphtose buccale régresse en une à deux semaines en règle générale, sans laisser de cicatrice sauf dans les cas d'aphtes géants ou persiste une cicatrice qui nécessite plusieurs mois pour disparaître.

Son évolution générale est marquée par des récurrences dont la fréquence est variable et par la disparition sans cicatrices.

La gêne fonctionnelle est en générale modérée à type de brûlures, de picotements, surtout au contact des aliments chauds et épicés et des peaux des fruits, des noix, noisettes, et amandes, ainsi que les traumatismes dentaires, les cycles menstruels et les émotions (175).

Dans la grande majorité des cas, l'aphtose buccale précède ou s'installe en même temps que les autres manifestations cliniques.

Rarement, les manifestations systémiques la précèdent de plusieurs mois voire de quelques années : phase préaphteuse. A l'inverse, il arrive que l'on trouve la notion d'aphte buccale à rechute qui remonte à l'enfance chez des patients qui développent une MB.

Sur le plan pathologique, l'aphte buccal correspond à une nécrose de la couche épithéliale et la sous muqueuse superficielle. La réaction inflammatoire dans le chorion est souvent intense et touche même les glandes salivaires accessoires, elle est faite d'un infiltrat lymphocytaire et monocytaires, les polynucléaires et les plasmocytes se voient à un stade tardif et en petit nombre. Il y a également une augmentation du nombre des mastocytes. Cet infiltrat prend volontiers une disposition périvasculaire. Les vaisseaux peuvent être le siège de turgescence endothéliale ou de thrombose. L'étude en immunofluorescence montre les dépôts types Ig G et Ig M surtout dans le cytoplasme des cellules épithéliales du stratum spinosum [177].

Les études immunohistochimiques par les anticorps monoclonaux des biopsies d'aphtes buccaux montrent que la majorité des lymphocytes présents sont les cellules T, les LB étant en très petit nombre, les LT4 et LT8 sont en proportion égale (178).



Figure 17 :Aphtes buccaux sur la face interne des lèvres .



Figure 18 : Aphtose buccale sur la langue .

a) Aphthose génitale :

L'aphthose génitale se voit dans 80% des cas; son aspect est identique à celui de l'aphthose buccale. Cependant ses rechutes sont en général peu fréquentes .

Cette aphthose évolue dans de très nombreux cas en laissant une cicatrice indélébile qui constitue un élément précieux pour le diagnostic rétrospectif surtout quand on se trouve devant un malade en dehors de poussée.

Chez la femme, l'aphthose génitale siège avec prédilection sur les petites lèvres et les grandes lèvres. Les ulcérations peuvent parfois diffuser à la racine des cuisses. Elles peuvent prendre un aspect gangréneux [175].



Figure 19 : Aphthes petites lèvres

b) autres aphthoses :

L'aphthose buccale peut diffuser à la muqueuse pharyngée.

L'aphthose périanale est possible dans la MB surtout chez l'enfant, mais c'est très rare.

D'autres localisations sont possibles mais très rares : muqueuse nasale, muqueuse conjonctivale, larynx, urètre et oesophage [175].

L'aphte cutané vrai reste rare, Il se distingue de l'aphte bucco-génital par un début sous forme de vésicule puis de pustule. La survenue secondaire d'une ulcération la différencie de pseudofolliculite nécrotique. Il intéresse surtout les plis axillaires, inguinaux et inter-orteils [179].

c) pseudofolliculite, pustule et lésions acnéiformes :

La pseudofolliculite est fréquente et se voit dans 60% des cas. Elle siège surtout sur le dos, le visage, les membres inférieurs, les fesses et les bourses.

La pseudofolliculite nécrotique a été très bien décrite par Touraine : « lésions non centrées par un poil qui débutent par une lésion légèrement papuleuse de quelques millimètres de diamètre; cette papule se recouvre en 2 à 3 jours d'une vésicule qui devient une pustule puis d'une croûte qui se détache et laisse apparaître une petite ulcération qui cicatrice sans laisser de trace.

Le contenu de ces lésions papulo-vesiculo-pustuleuses est stérile. On peut voir des lésions pustuleuses de grande taille réalisant une véritable pustulose [175].

Parfois, les lésions cutanées ont un aspect acnéiforme papulonodulaire sans évoluer vers une pustule ou une ulcération. Elles sont plus larges que les lésions des pseudofolliculites, de couleur rouge vif et siègent sur le dos des mains, les faces latérales des doigts, les avant-bras et les jambes [179].

Les lésions cutanées de la maladie de Behçet sont parfois difficiles à distinguer de l'acné vraie surtout quand elles siègent sur des régions séborrhéiques.

L'étude histologique de ces lésions cutanées montre une pustule sous-cornée remplie de PNN et d'éosinophiles, elle est suivie d'une nécrose de l'épiderme aboutissant à une ulcération cutanée. Le derme est le plus souvent dense et fibreux avec quelquefois une dégénérescence fibrinoïde des fibres collagènes; les lésions vasculaires sont modérées, elles touchent les capillaires, les veinules et les artérioles, elles se traduisent par une turgescence endothéliale, un infiltrat inflammatoire périvasculaire et envahissant la paroi des vaisseaux, la nécrose fibrinoïde étant plus rare [180].

L'étude en immunofluorescence ne montre pas de dépôts d'immunoglobulines, mais plutôt un dépôt de C3 dans les vaisseaux du derme [181].

d) nodules dermohypodermiques :

Ils se voient dans 20% des cas et ils sont très douloureux et siègent surtout sur les membres inférieurs. Classiquement, ils ne passent pas par les teintes de labilignèse, en fait ils peuvent régresser en subissant les variations chromatiques de l'érythème noueux.

Cliniquement, on peut distinguer deux types de lésions DH :

-érythème noueux : de coloration rouge vif, qui disparaît rapidement en quelques jours et s'accompagne volontiers d'arthrite.

-des lésions de consistance dure, de coloration sombre rouge violacée, d'évolution torpide durant quelques semaines, s'associant fréquemment à une phlébite [182 , 183 , 184].

e) le phénomène pathergique cutané :

Il s'agit d'une hypersensibilité cutanée aux points de piqûre qui se traduit par une lésion papuleuse, qui devient papulovésiculeuse puis papulopustuleuse. Elle reproduit la pseudofolliculite nécrotique qui apparaît spontanément et est l'équivalent des lésions vésiculopustuleuses qu'on observe dans la MB après un traumatisme minime de la peau à type d'écorchure ou de griffe.

La lésion apparaît 12 à 24h après la piqûre et devient maximale à 48h;

l'injection locale, au préalable, d'hydrocortisone empêche son apparition, de même que les traitements immunodépresseurs et corticoïdes par voie générale à forte dose.

Plusieurs paramètres font varier l'intensité et le type des lésions à la piqûre comme le diamètre de l'aiguille, la région de l'organisme piquée et le type de piqûre.

3. les manifestations oculaires :

L'atteinte oculaire due à la MB est considérée au Japon comme la première cause de cécité acquise chez le sujet jeune. Elle peut être uni ou bilatérale, et sa fréquence varie de 40 à 80%.

a) L'uvéite :

Il s'agit d'une manifestation oculaire très caractéristique de la MB. En effet, elle n'est retrouvée avec une aussi haute fréquence dans aucune autre maladie systématique.

L'uvéite de la MB est en fait une uvéite totale le plus souvent, c'est-à-dire qu'elle touche aussi bien le segment antérieur que postérieur de l'oeil, le vitré étant alors le siège d'une hyalite. Elle est d'évolution sévère malgré un syndrome irritatif peu important.[figure 20]

L'hypopion n'est ni constant ni spécifique de la MB puisqu'il s'observe aussi dans l'uvéite de la spondylarthrite ankylosante, du syndrome de REITER ou au cours de la lèpre. [figure 21]

L'évolution de l'uvéite se fait par poussées fréquentes qui aboutissent à des dommages irréversibles et entraînent une cécité.

Elle est difficile à contrôler malgré l'instauration de traitements immunosuppresseurs (corticothérapie, chimiothérapie utilisant le Chlorambucil, le Cyclophosphamide ou le Méthotrexate et depuis peu la cyclosporine A).

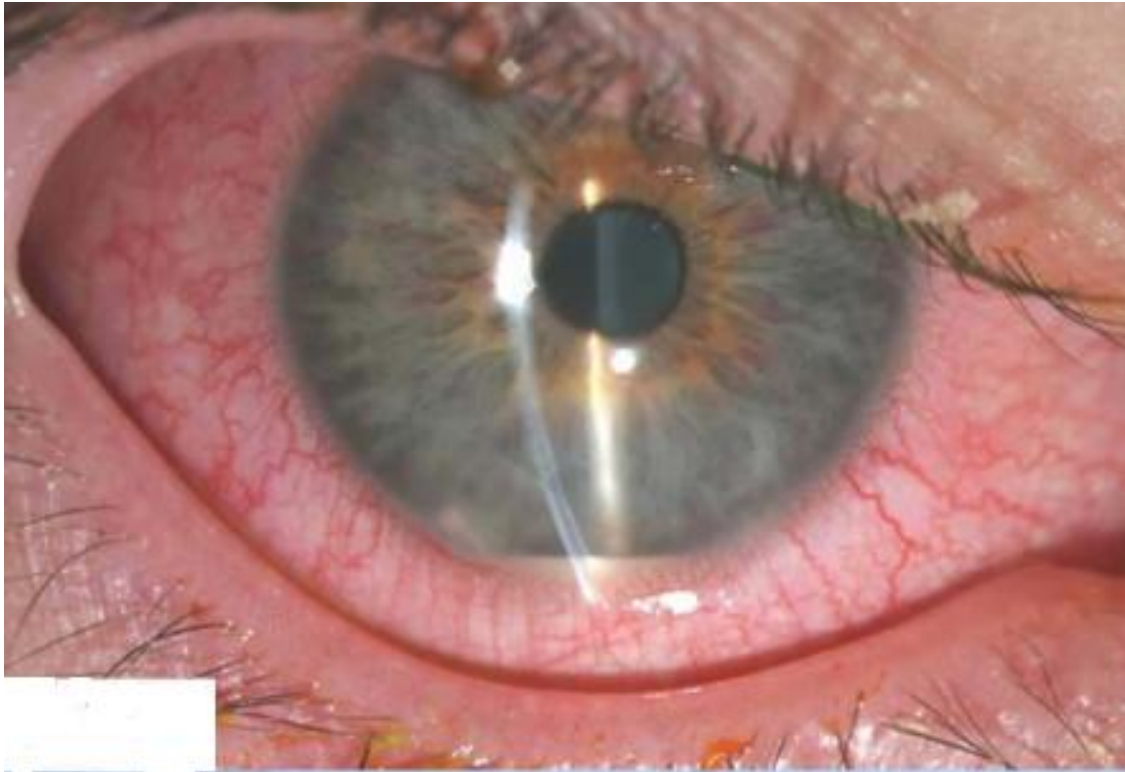


Figure 20 : uvéite antérieure

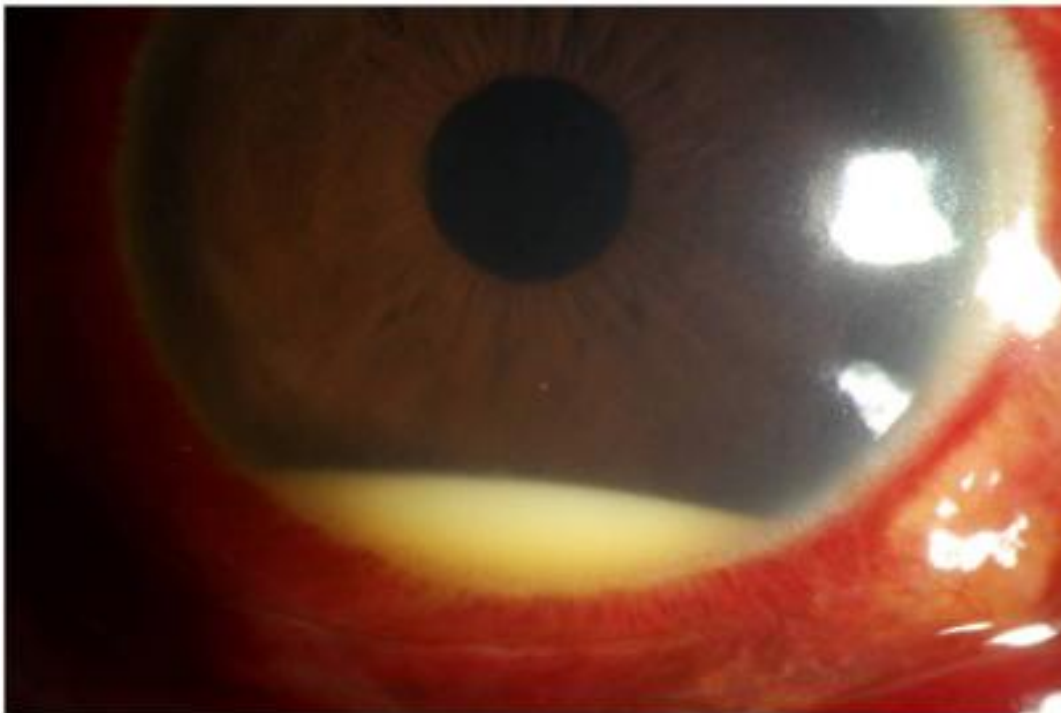


Figure 21 : atteinte oculaire de la MB : hypopyon

b) La vascularite rétinienne :

Elle est grave car responsable dans 90% des cas de cécité et précède ou accompagne l'uvéïte généralement.

Elle se traduit par des atteintes veineuses dont les plus caractéristiques sont les lésions de périphlébite. Les autres lésions sont beaucoup plus rares et comprennent les hémorragies, les exsudats, les thromboses veineuses et les néo-vaisseaux [185].

La périphlébite se manifeste sous forme d'un engainement blanchâtre avec perte de la transparence de la paroi vasculaire. Parfois, c'est un fin liseré soulignant les bords. Il est à noter qu'elle peut intéresser aussi bien le pôle postérieur que la périphérie rétinienne [185].

La bilatéralité est la règle [185].

Les atteintes artérielles sont beaucoup plus rarement observées. Elles se manifestent sous la forme de périartérites, et sont toujours associées à une périphlébite réalisant de ce fait une panvascularite.

L'angiographie rétinienne, indispensable même en cas d'examen ophtalmoscopique normal peut dévoiler une augmentation de la perméabilité capillaire [185].



Figure 22 : vascularite rétinienne

c) Autres :

D'autres manifestations oculaires peuvent se voir mais sont plus rares [185], à savoir :

Ø Les neuropathies optiques d'origine inflammatoire, ischémique ou secondaire à une hypertension intra-crânienne.

Ø Sont décrites aussi : la conjonctivite, la kératite, la sclérite ou l'épisclérite.

Ainsi, la cécité peut survenir par atrophie optique, dégénérescence maculaire, disparition du corps vitré, envahissement du tissu rétinien par un tissu glial, glaucome et cataracte.

4. les manifestations articulaires :

Elles sont retrouvées dans près de la moitié des cas.

Elles peuvent être inaugurales ou le plus souvent postérieures à d'autres manifestations de la MB [185].,

On retrouve surtout des polyarthralgies d'allure inflammatoire, mais aussi une atteinte des grosses jointures sous forme de monoarthrite ou d'oligoarthrite subaiguë, non déformante et non destructrice.

Plus rarement, il s'agit d'une authentique polyarthrite

Ce sont surtout les genoux et les chevilles qui sont intéressées; l'atteinte des coudes et des poignets est aussi relativement fréquente. Celle des mains et des pieds est plutôt rare, celle des autres articulations est exceptionnelle. [187,188,189].

L'intensité de ces arthrites est variable.

Le plus souvent, elles sont discrètes. Elles ont un caractère aigu ou subaigu beaucoup plus que chronique, et le liquide synovial est type inflammatoire. [183]

L'histologie de la synoviale est peu spécifique, et montre un oedème du chorion avec dilatation des veinules et un infiltrat inflammatoire mononucléé. [190].

Il est à noter que la MB peut s'accompagner d'une atteinte du rachis axial.

Dans la littérature, des cas d'ostéo-nécrose aseptique des articulations de charge (tête et condyles fémoraux) secondaire à une corticothérapie sont rapportés.

En effet, la corticodépendance, particulièrement fréquente au cours de la MB, expose à cette complication handicapante. La vascularite de la MB y joue un rôle significatif également [191].

5. les manifestations neurologiques :

Inaugurales dans 5 % des cas de MB, et touchant les sujets de sexe masculin le plus souvent, elles se verraient chez 3 à 30 % des patients, parfois jusqu'au 49 % [192].

Elles sont très polymorphes. En effet, plusieurs structures peuvent être atteintes simultanément ou successivement, et on distingue 3 types d'atteintes :

► la neuro-BEHcet ou atteinte inflammatoire du système nerveux central, qui se traduit par une atteinte méningée, méningo-encéphalite ou même ménigoencéphalo-myélique. La méningite est retrouvée jusqu'à 80 % des cas, et peut être asymptomatique ou donner lieu à des céphalées discrètes; le LCR recueilli par ponction lombaire est de type lymphocytaire sans spécificité.

L'atteinte encéphalique peut intéresser n'importe quel territoire, et réaliser des tableaux difficiles à systématiser parfois, tel un syndrome pyramidal, cérébelleux, et peut se manifester par un tableau simulant une compression médullaire lente, des troubles sphinctériens, des réflexes anormaux.

► L'angéite cérébrale se manifeste essentiellement par une atteinte veineuse sous forme de thrombophlébite cérébrale. Cette dernière se traduit cliniquement par

un syndrome d'hypertension intracrânienne avec céphalées, vomissements et oedème papillaire au fond d'oeil. Son mécanisme est expliqué par un défaut de résorption du liquide céphalo-rachidien du fait de l'inversion du gradient de pression [193].

La neuropathie n'a été rapportée que rarement, tout au plus dans une dizaine de cas à travers la littérature. Il s'agit de polynévrite ou de paralysie faciale[194].

6. Les manifestations vasculaires : Angio-Behçet

Le tropisme vasculaire de la MB est connu depuis longtemps et fait toute l'originalité de cette affection dont le mécanisme de base est une vascularite. En effet, elle atteint surtout les vaisseaux de moyen et petit calibre, mais peut aussi intéresser les gros vaisseaux. La capillaroscopie retrouve un aspect de microvascularite non spécifique. [195].

La MB associée à une atteinte des vaisseaux de gros calibre est individualisée dans un cadre nommé angio BEHCET qui est divisée en trois sous groupes :

- Ø Groupe I : thromboses veineuses.
- Ø Groupe II : thromboses artérielles.
- Ø Groupe III : anévrismes artériels.

-manifestations veineuses :

C'est la plus fréquente des atteintes vasculaires de la MB.

Elle intéresse aussi bien les veines superficielles que profondes .

- Les phlébites superficielles :

Elles sont les plus fréquentes, siègent surtout aux membres inférieurs dans le territoire des veines saphènes. Rarement, elles intéressent le membre supérieur ; elles surviennent au niveau des points de ponction veineuse. Leur aspect peut être confondu avec celui d'un érythème noueux.

- Les thromboses profondes :

Toutes les grosses veines de l'organisme peuvent être intéressées avec une nette prédilection pour les territoires veineux des membres inférieurs : sural, poplité, fémoral, iliaque. Si les thromboses surales sont cliniquement parlantes, les thromboses proximales peuvent se manifester par un simple oedème de la jambe correspondante.

Il faut savoir qu'elles présentent un risque d'extension à la veine cave inférieure mais qu'en contre-partie, elles sont dotées d'un faible risque emboligène.

Ainsi, la survenue d'une phlébite récidivante ou à bascule, d'un oedème des membres inférieurs chez un patient porteur d'une MB doit faire rechercher une thrombose cave inférieure. L'extension de celle-ci aux veines rénales est rare, et peut donner lieu à un syndrome néphrotique [130].

Les thromboses des veines du membre supérieur sont bien connues ;

La thrombose de la veine cave supérieure est également rapportée, mais avec une moindre fréquence que celle de la veine cave inférieure. Elle se manifeste par un syndrome cave supérieur avec circulation veineuse collatérale thoracique ou cervicofaciale et oedème en pèlerine. Elle peut même donner lieu à une hypertension intracrânienne, à un oedème papillaire bilatéral, des douleurs thoraciques, une fièvre, un épanchement pleural, un chylothorax ou un chylopéricarde et peut se compliquer d'une hémoptysie par rupture des veines bronchiques.

La thrombose des veines sus-hépatiques donne lieu à un syndrome de BUDD

CHIARI dont toute la gravité réside dans le degré de déchéance hépatique et la possibilité de saignement par rupture de varices oesophagiennes [196].

D'autres localisations abdominales sont décrites, mais restent exceptionnelles: tronc porte, veine splénique, veines mésentériques. L'existence d'une splénomégalie chez une patiente porteuse d'une maladie de BEHCET doit inciter à la recherche minutieuse de l'une de ces localisations thrombotiques [197].

La thrombose veineuse cérébrale (déjà traitée parmi les manifestations neurologiques de la MB) est une entité classique. Elle entraîne un syndrome

d'hypertension intracrânienne avec retentissement visuel et mise en jeu du pronostic fonctionnel et parfois même vital.

- Les manifestations artérielles :

Beaucoup plus rares que les atteintes veineuses de la MB, elle surviennent chez 2.5% de ces patients avec une égale fréquence chez les sujets des deux sexes, mais plus tardivement, en moyenne 8 à 10 ans par rapport au début de la maladie.

Cette atteinte artérielle se subdivise en deux catégories : les anévrismes des troncs artériels et les occlusions vasculaires artérielles (198).

- Les anévrismes artériels :

L'aorte et les artères pulmonaires sont incontestablement les localisations les plus fréquentes des anévrismes de la MB et méritent une attention particulière du fait de l'inflammation et la fragilité de leur paroi et donc du risque accru de rupture.

L'anévrisme aortique de la MB ne présente pas de caractères cliniques ni radiologiques spécifiques pouvant le différencier des autres anévrismes aortiques ; et c'est la présence des autres signes de la maladie qui oriente le diagnostic. Il peut intéresser aussi bien la portion abdominale que thoracique de l'aorte.

L'anévrisme de l'artère pulmonaire peut être unique ou multiple, survenir de façon uni ou bilatérale. Il se manifeste le plus souvent par une toux irritative et des hémoptysies à répétition. Le risque majeur est celui d'une rupture dans les branches avec hémorragie foudroyante.

Les anévrismes des artères des membres sont relativement moins fréquentes, et intéressent surtout l'artère fémorale et l'artère poplitée. Leur constitution au décours d'une ponction ou d'un traumatisme artériel (chirurgie) est maintenant bien connue. On rattache ce phénomène au phénomène pathergique.

Les autres localisations anévrismales sont exceptionnelles. En effet, l'atteinte des coronaires peut être asymptomatique ou se traduire par des signes d'ischémie voire d'infarctus myocardique. Ainsi, la survenue d'un infarctus du myocarde chez un sujet jeune sans facteurs de risque cardiovasculaires doit faire penser à la

MB entre autres causes rares. Les anévrismes des artères cérébrales ou viscérales peuvent être rattachés à la MB en présence des autres signes de cette affection.

- Les occlusions artérielles : [190]

Elles sont plus rares que les anévrismes artériels au cours de la MB, et représentent 1/3 des complications artérielles de cette dernière.

Les lésions occlusives sont constituées par les thromboses et les sténoses. Les thromboses intéressent les artères de tout calibre et peuvent siéger n'importe où.

Les sténoses sont exceptionnelles, et intéressent surtout les carotides et les anastomoses.

L'association thrombose et anévrisme est loin d'être rare, et intéresse surtout les artères pulmonaires et sous-clavières.

L'association à une atteinte veineuse est fréquente ; le syndrome de HUGUESSTOVIN regroupant thrombose veineuse et anévrisme de l'artère pulmonaire en est une illustration.

Ainsi, l'atteinte des gros troncs artériels des membres réalise un aspect simulant une maladie de TAKAYASU, avec des signes d'ischémie relative, et absence de pouls.

Les artères distales par contre, lorsqu'elles sont atteintes, se manifestent par des gangrènes sèches sous unguéales et des extrémités simulant une maladie de LEO BURGER.

Les artères viscérales semblent moins concernées que les artères périphériques ; cependant, les thromboses des artères coronaires peuvent donner lieu à un infarctus du myocarde chez un sujet jeune apparemment sans facteur de risque.

7. Les manifestations pleuro-pulmonaires :

Elles sont rares au cours de la MB mais importantes à connaître.

On distingue :

-L'angéite pulmonaire :

Elle peut intéresser les petits vaisseaux et donner lieu à des infarctus sans gravité, qui se traduisent par une fièvre, des douleurs thoraciques et une hémoptysie.

L'atteinte des artères pulmonaires ou de leurs branches segmentaires sous forme d'anévrisme surtout, plus rarement de thrombose comporte un mauvais pronostic du fait du risque de rupture et d'hémorragie foudroyante.

L'anévrisme de l'artère pulmonaire peut être asymptomatique, de découverte radiologique, ou au contraire se manifester par des douleurs thoraciques, une dyspnée, une toux, des hémoptysies minimales répétées (conférer atteinte artérielle de la MB). La présence de ces dernières et d'infiltrats radiologiques doit le faire rechercher avec acharnement (200).

-L'atteinte pleurale :

Elle est exceptionnelle. Elle correspond à une petite pleurésie réactionnelle à un infarctus périphérique.

-Les lésions parenchymateuses proprement dites :

- Ø La fibrose pulmonaire
- Ø le plus souvent, ces lésions correspondent à la surinfection d'un foyer de nécrose ou à une infestation parasitaire.
- Ø Les embolies pulmonaires sont relativement rares au cours de la MB et en tout cas peu graves, vu la fréquence élevée des thromboses veineuses. L'embolie pulmonaire entraîne un arrêt de la vascularisation et infarctissement du territoire correspondant à la branche embolisée.

8. Les lésions médiastinales :

Correspondent à l'attente des gros vaisseaux.

- Ø Thrombose cave supérieure et des troncs innominés + circulation collatérale pariétale.
- Ø Anévrisme de l'aorte thoracique.

9. les manifestations digestives

Les ulcérations iléo-caecales sont décrites au premier plan. En effet, c'est devant un tableau de péritonite aiguë généralisée par perforation que leur diagnostic est le plus souvent posé. Elles réalisent l'aspect d'ulcérations rondes ou polycycliques avec atteinte de toute la paroi intestinale.

Les ulcérations coliques sont également bien connues, et intéressent surtout le côlon droit, le transverse et le gauche l'étant exceptionnellement.

L'atteinte œsophagienne, gastrique ou recto anale est beaucoup plus rare.

Ce tableau particulier pose parfois des problèmes diagnostiques et nosologiques avec les entérocolites inflammatoires que sont la rectocolite hémorragique et la maladie de CROHN, surtout quand ces dernières comportent une aphtose buccale, une uvéite, des arthrites, un érythème noueux, ou même parfois une thrombophlébite

10. Les manifestations cardiaques :

L'atteinte cardiaque est rare au cours de la MB.

Toutes les structures cardiaques peuvent être lésées. Ainsi, la manifestation cardiaque la plus fréquente au cours de la MB est représentée par la péricardite. En effet, celle-ci est généralement de faible abondance et peu symptomatique.

La tamponnade est exceptionnelle.

L'endocardite est plus rare, et survient généralement au coeur droit. Il s'agit d'une forme fibreuse dont le mécanisme de survenue est rapproché du mécanisme de la thrombose veineuse.

Dans le même cadre, on peut voir une atteinte valvulaire à type d'insuffisance plutôt que de rétrécissement.

11. Les manifestations rénales :

En dehors de l'amylose, elles sont exceptionnelles. Ont été décrites une glomérulonéphrite segmentaire et focale, et une glomérulonéphrite proliférative à croissants épithéliaux avec nécrose fibrinoïde.

12. Les manifestations glandulaires :

- Ø L'orchépididymite est classée parmi les critères Japonais pour le diagnostic de la MB. C'est dire sa fréquence (entre 5 et 30 % selon les séries). De caractère aigu le plus souvent, elle régresse sans laisser de séquelles.
- Ø Les autres atteintes glandulaires sont exceptionnelles : thyroïde, pancréas [201] .

13. Autres manifestations :

- Ø Atteinte du système réticulo-endothélial : splénomégalie en dehors de la thrombose de la veine splénique, hépatomégalie, polyadénopathies.
- Ø Myosite [201].
- Ø Fièvre au long cours [202].
- Ø Atteinte de la sphère ORL : perforation du voile palatin, sténose pharyngée, atteinte de l'oreille interne.
- Ø Les manifestations hématologiques.

II) EXAMENS PARACLINIQUES

A ce jour, aucun marqueur biologique pathognomonique de la MB n'est connu.

Un syndrome inflammatoire non spécifique est retrouvé dans la plupart des cas, et permet le suivi de la maladie. En effet, on peut avoir une accélération de la vitesse de sédimentation, une hyperfibrinémie pouvant atteindre jusqu'à 12g/l, une hyperleucocytose à PNN, une hyper-alpha 1 et une hyper-alpha 2 globulinémie, une perturbation du métabolisme du fer.

Les complexes immuns circulants ainsi que les anticorps anti-muqueuse buccale, anti-cellules endothéliales, et anti-cardiolipine sont retrouvés de façon inconstante. Leur présence n'a pas plus de valeur qu'un syndrome inflammatoire classique, notamment pour les anticardiolipine dont la présence n'est corrélée significativement aux phénomènes de thrombose [103].

La recherche de l'antigène HLA B51 est un argument diagnostique de plus dans les formes douteuses ou frontières avec les autres maladies inflammatoires, mais n'a qu'une valeur épidémiologique ; tous les HLAB51 ne font pas la maladie de Behçet.

Enfin, il n'existe pas de marqueur de la thrombose au cours de la maladie de BEHCET. Si une hyperfibrinémie est observée dans d'autres états inflammatoires, il n'y a pas une telle tendance aux thromboses comme au cours de la maladie de BEHCET [103]. Une augmentation du taux de plaquettes peut être constatée chez certains patients.

En cas d'atteinte neurologique l'IRM est d'un grand secours et montre des lésions parfois non visibles au scanner .

En outre l'angio-behçet, l'angio TDM ainsi que l'échodoppler veineux et artériel jouent un rôle primordial pour objectiver les lésions.

Enfin pour l'atteinte oculaire un examen ophtalmologique doit être faite de manière systématique même en absence de signes cliniques avec fond d'oeil et angiographie si signes de vascularite.

De même, la radiographie thoracique est obligatoire dès le départ afin de dépister les anévrysmes pulmonaires.

E) CRITERES DE DIAGNOSTIC :

TABLEAU XIV :Critères de classification de la maladie de Behçet, proposés par l'International Study Group for Behçet's Disease¹⁵

<p>Aphthose buccale récidivante</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 3 types: majeur, mineur, herpétiforme ○ ≥ 3 poussées/an ○ observé par un médecin ou le patient
<p><u>+ au moins 2 des critères suivants:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ulcérations génitales récidivantes ou lésions cicatricielles <ul style="list-style-type: none"> ○ observées par un médecin ou le patient • Lésions oculaires <ul style="list-style-type: none"> ○ uvéite antérieure, uvéite postérieure, hyalite à la lampe à fente ○ vasculite rétinienne observé par un ophtalmologue • Lésions cutanées <ul style="list-style-type: none"> ○ érythème noueux, pseudofolliculite, lésions papulo-pustuleuses ○ nodules acnéiformes observés par un médecin en dehors de l'adolescence ou d'un traitement corticoïde. • Test pathergique cutané positif <ul style="list-style-type: none"> ○ lu par un médecin après 24-48h

F) EVOLUTION, PRONOSTIC ET COMPLICATIONS:

La MB évolue par poussées imprévisibles, la sévérité des atteintes étant très variable d'une poussée à l'autre et d'un malade à l'autre. Elle a tendance à « s'éteindre » progressivement avec l'âge.

La mortalité est relativement faible ; environ 5% et essentiellement liée aux accidents vasculaires.

Les handicaps sont liés à l'inflammation oculaire et à l'atteinte neurologique.

Les grossesses sont possibles mais doivent se faire sous surveillance stricte en relation avec le médecin traitant et l'obstétricien de manière à adapter les traitements indispensables pendant la grossesse.

G) INFLUENCE DE LA GROSSESSE SUR LA MALADIE DE BEHCET :

Peu d'études concernant l'influence de la maladie de Behçet sur la grossesse ont pu être réalisées. On dénombre dans la littérature en langue anglaise uniquement 13 *case reports* et cinq petites séries. La plus récente d'entre elles publiée en 2005 par Jadaon et al. a étudié 31 patientes atteintes par la maladie de Behçet porteuses de 135 grossesses (204). Elle a mis en évidence de manière significative ($p < 0,001$) un taux de rémission de la maladie de 70 % au cours de la grossesse pour un taux d'exacerbation de 15 %. De même en post-partum ils constatent un taux de rémission de 61 % pour un taux d'exacerbation de 17 % ($p < 0,001$). Il est intéressant de noter qu'au cours de cette étude, les auteurs ont pu étudier dix patientes qui ont été enceintes avant et après le diagnostic de la maladie. Au sein de ce petit groupe comportant 62 grossesses dont 38 avant le diagnostic et 24 après, le taux de complications gravidiques (hypertension artérielle gravidique, diabète gestationnel, prématurité, infection, rupture prématurée des membranes, accidents thromboemboliques) est plus important après, qu'avant le diagnostic (25 % versus 0 % [$p < 0,001$]).

Lorsque l'on étudie les autres publications, les résultats sont variables concernant le taux de rémission au cours de la grossesse. Quatre cas et deux séries rapportent une majorité d'exacerbation de la maladie au cours de la grossesse [205, 206, 207, 208, 209, 210]. Contrairement aux articles précédents, neuf autres cas rapportés et deux autres séries [211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220] retrouvent une nette régression des symptômes de la maladie au cours de la

grossesse. Si l'on regroupe l'ensemble de ces publications, on totalise 93 patientes pour 143 grossesses. Le taux de rémission est alors de 56 % pour un taux d'exacerbation de 35 %.

L'exacerbation se manifeste la plupart du temps par des poussées d'aphtose.

Le métabolisme de la femme enceinte peut expliquer en partie les résultats en faveur d'une amélioration des symptômes au cours de la grossesse. Nous savons qu'au cours de la grossesse, il existe une diminution des fonctions immunes aussi bien au niveau de la voie cellulaire qu'humorale, sans que nous n'en connaissions la raison [205]. Cela pourrait partiellement être expliqué par un taux très important de progestérone, d'HCG, d'alpha-fœtoprotéine et d'estrogène qui semble avoir un effet inhibiteur sur les réponses immunitaires [205]. Finalement, une rémission de la maladie est compréhensible, sachant que l'origine des lésions tissulaires est liée à une hyperactivation des neutrophiles et qu'une diminution du chimiotactisme des neutrophiles et de leurs propriétés adhérentielles ont été décrites au cours de la grossesse [222].

▼ Complications de la maladie de Behçet au cours de la grossesse :

Le taux de complication obstétricales notamment de fausses couches, d'hypertension artérielle gravidique et d'événements thromboemboliques plus élevés pourrait être expliqué par l'atteinte vasculaire de la maladie de Behçet [204, 223,224, 225].

Les complications thromboemboliques décrites sont des thrombophlébites cérébrales [223], des embolies pulmonaires avec thromboses de la veine cave [225], un syndrome de Budd-Chiari [217].

L'ensemble de ces complications pourrait être expliqué par les constatations suivantes. En 2009, Hwang et al. ont analysé les placentas de deux patientes atteintes par la maladie de Behçet [231]. Ils ont mis en évidence une inflammation importante des vaisseaux du placenta sur la face maternelle et dans les chambres intervillieuses dès le premier trimestre de la grossesse. L'analyse du placenta

montrait une forte infiltration vasculaire par des neutrophiles et de nombreuses plages de nécrose mesurant jusqu'à 2cm. Espinosa et al. ont largement étudié les anomalies des facteurs de la coagulation et les anomalies lésionnelles des structures vasculaires [232].

Les anomalies des facteurs de la coagulation tels que la protéine C, la protéine S, les anticorps antiphospholipides et le facteur V ne sont pas retrouvées de manière systématique chez les patientes, et les résultats des différentes études sont relativement contradictoires. Il semblerait également exister de manière inconstante une diminution de l'activité fibrinolytique au cours du troisième trimestre de la grossesse (également retrouvée de manière inconstante chez la femme saine). La structure des vaisseaux est altérée à la fois par une altération de la média, une division des fibres élastiques et une inflammation périvasculaire .[222]

L'association des différentes modifications de l'hémostase liées à la grossesse et des atteintes vasculaires liées à la maladie de Behçet justifierait la mise en place de conduite à tenir afin d'éviter ce genre d'événements indésirables [213]. Aucune recommandation n'a été faite jusqu'à présent à cause du manque d'études réalisées. Dans la littérature seules des expériences personnelles de certains services sont rapportées. L'équipe de Wechsler conseille donc une prévention par l'aspirine en l'absence d'antécédents thrombotiques, ou par l'héparine à doses curatives dans le cas contraire [230].

H) Prise en charge Traitement de la maladie de Behçet au cours de la grossesse :

La principale précaution à prendre suite à la découverte d'une grossesse chez une patiente atteinte de la maladie est de réguler l'utilisation d'immunosuppresseurs qui peuvent s'avérer toxique pour le fœtus. Selon les recommandations du Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) seront définis les différents médicaments utilisables au cours de la grossesse et leurs effets secondaires. Le thalidomide a été responsable de malformations graves dans les années 1950-1960, surtout des membres (phocomélie), des dysgénésies des reins, du cœur et des yeux, il est contre-indiqué en cours de grossesse ou chez une patiente en âge de procréer sans une contraception efficace [233,234].

Les corticoïdes : comme la prednisone et la prednisolone peuvent être utilisés sans restriction particulière pour traiter les vascularites chez la femme enceinte et allaitante Le fœtus n'est exposé qu'à 10 % de la dose maternelle. En revanche, la béthaméthasone et la dexaméthasone (peu utilisés dans la maladie de Behçet) induisent des insuffisances surrénales chez le nouveau-né. Le risque d'hypotrophie lié aux corticoïdes ne semble pas confirmé.

L'azathioprine (Imurel) : est un immunosuppresseur que l'on peut utiliser au cours de la grossesse. En prévision d'une grossesse, si l'azathioprine est nécessaire à l'équilibre maternel, il n'est pas justifié d'arrêter ou de modifier le traitement. Si après avis du prescripteur, l'azathioprine est nécessaire à l'équilibre maternel, son utilisation est possible quel que soit le terme de la grossesse. En revanche, il est à noter qu'un risque accru d'infection materno-fœtale (en particulier à CMV) est possible en raison de l'immunosuppression induite par le traitement. Concernant l'allaitement la quantité de 6-mercaptopurine (métabolite de l'azathioprine) ingérée via le lait est très faible : l'enfant reçoit (en milligramme par kilogramme) moins de 0,6 % de la dose maternelle, ce qui autorise donc l'allaitement sous traitement (235).

La colchicine (Colchimax, Colchicine opocalcium) :

Bien qu'embryolétale et tératogène chez l'animal ne semble pas mettre en évidence d'augmentation des malformations. Seuls quelques rares cas isolés de trisomie 21 ont été mis en évidence. En pratique, la colchicine doit être poursuivie pendant toute la grossesse. L'opportunité d'une amniocentèse chez les patientes qui ont reçu de la colchicine au moment de la conception n'est pas établie. L'utilisation de la colchicine est donc possible quel que soit le terme de la grossesse. Concernant l'allaitement la quantité de colchicine ingérée via le lait est importante : l'enfant reçoit jusqu'à 10 % de la dose maternelle. Malgré tout, au vu de ces éléments, l'allaitement est donc possible chez une femme traitée par colchicine. On préférera en revanche éviter l'utilisation de la spécialité Colchimax® dans laquelle la colchicine est associée à de l'opium (morphinique) et du tiémonium (atropinique). Afin de réduire la quantité de colchicine reçue par l'enfant, on peut proposer de prendre le traitement juste avant la tétée du soir. Ainsi l'intervalle jusqu'à la tétée suivante s'allongera au fur et à mesure que l'enfant fait ses nuits.

L'infliximab (Remicade) : semble ne pas être responsable de plus de malformations par rapport à la population générale et peut donc être poursuivi lors d'une grossesse si celui-ci est indispensable pour la stabilité de la maladie [234,236].

L'interféron alpha-2 :

Il n'est pas tératogène chez l'animal. Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à l'interféron alpha sont peu nombreuses mais aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour. En effet, l'interféron alpha ne passe pas le placenta probablement en raison de son poids moléculaire très élevé. Une augmentation des fausses couches a été décrite chez le singe à des doses très supérieures à celles utilisées en thérapeutique. Si après avis du prescripteur, l'interféron alpha est nécessaire à l'équilibre maternel, son utilisation est possible quel que soit le terme de la grossesse. Pour l'allaitement, le passage de l'interféron alpha dans le lait est

négligeable (dosages réalisés sur un petit effectif), probablement en raison de son poids moléculaire très élevé. Aucun événement particulier n'a été publié à ce jour chez des enfants allaités. Par ailleurs, l'interféron alpha n'est pas absorbé par voie digestive. Au vu de ces éléments, un risque pour l'enfant n'étant pas attendu, l'utilisation de l'interféron alpha est envisageable pendant l'allaitement.

CSF par voie locale et thalidomide :

Sont contre-indiqués en cours de grossesse. Le thalidomide a été responsable de malformations graves dans les années 1950-1960, surtout des membres (phocomélie), des dysgénésies des reins, du cœur et des yeux, il est contre-indiqué en cours de grossesse ou chez une patiente en âge de procréer sans une contraception efficace (233,234).

▼ Indications de traitement :

Comme cela a été proposé par Du Le Thi Huong (237).

Le traitement habituel de cette vascularite est l'aspirine et la colchicine. Il paraît indispensable de le poursuivre pendant la grossesse et pendant l'allaitement. Chez les femmes qui n'ont jamais fait de complication systémique de la maladie, et qui n'ont pas de risque majoré de thrombose, seul ce traitement par aspirine et colchicine est à poursuivre.

Si la patiente est déjà sous anticoagulation efficace au préalable du fait d'une atteinte vasculaire de la maladie de Behçet, un relais par HBPM (en plus de l'aspirine et de la colchicine) est envisagé. Le suivi obstétrical reste mensuel et le suivi échographique devient mensuel.

En cas d'atteinte systémique de la maladie de Behçet, sans antécédent d'atteinte vasculaire, outre l'aspirine et la colchicine, un traitement par HBPM à dose préventive est à proposer. Le suivi obstétrical est majoré, avec une échographie supplémentaire entre le septième et le huitième mois de grossesse. Dans le post-partum, une prophylaxie par HBPM est à privilégier pendant six semaines environ.

Si la patiente a un traitement par corticoïde et azathioprine, celui-ci peut être poursuivi et sa dose pourra être adaptée en fonction de l'évolution (235).

▼ Suivie obstétrical :

Le suivi obstétrical, notamment la fréquence des échographies, ne diffère pas d'une grossesse à bas risque.

▼ Voie d'accouchement :

Dans la littérature il n'a pas été décrit de recommandations particulières concernant la voie d'accouchement des patientes atteintes de la maladie de Behçet. Celle-ci est laissée à la libre appréciation du praticien selon l'état clinique du périnée. Il est évident que le clinicien doit éliminer toute atteinte herpétique avant d'accorder une voie basse. Si les atteintes du périnée sont minimales et peu symptomatiques sous traitement, l'accouchement par voie basse est à encourager.

▼ Devenir néonatal :

Différentes publications ont montré l'existence de maladie de Behçet néonatales bien qu'il ne s'agisse pas de la majorité des grossesses [238, 239, 231]. Dans la série de Marsal et al. sur 55 enfants nés de maman atteinte de la maladie de Behçet, aucun n'a développé la maladie [217]. En cas d'atteinte néonatale, il s'agit le plus souvent de lésions cutanées à type de maculopustules laissant des cicatrices à l'enfant. Un seul cas d'atteinte particulièrement sévère mettant en péril la vie de l'enfant a été publiée par Stark et al. [231] Il s'agissait d'une atteinte digestive et respiratoire ayant nécessité jusqu'à l'intubation et qui ont rapidement régressé sous corticoïdes [231]. Clausen et Bierring ont également rapporté une atteinte sévère de l'aorte chez un fœtus de 16 semaines [238]. De même un cas de retard de croissance inférieur au troisième percentile a été décrit [227]. En se reportant aux récentes descriptions du placenta d'Hwang et al. il est légitime de penser que l'atteinte vasculaire de la maladie de Behçet puisse avoir un retentissement sur les échanges placentaires [229,227].

LA SCLEROSE EN PLAQUES

A) Définition :

La sclérose en plaques est une pathologie chronique et incurable du SNC, habituellement diagnostiquée au cours de la deuxième ou la troisième décennie de la vie. Elle atteint plus souvent les femmes que les hommes, altérant significativement leur qualité de vie, et générant des coûts considérables aux patients, aux systèmes de soins, et à la société.

Bien que l'étiologie de la SEP ne soit pas totalement élucidée, de très nombreux éléments de preuve permettent d'affirmer une interaction complexe entre des facteurs génétiques et environnementaux.

Sa physiopathologie implique une attaque auto-immune aberrante des oligodendrocytes, qui synthétisent et préservent la gaine de myéline.

Quatre formes évolutives de la maladie ont été identifiées, et environ 85% des personnes atteintes de SEP ont une forme récurrente rémittente, caractérisée par des poussées suivies de rémissions. Les signes et symptômes de la SEP dépendent des zones du SNC démyélinisées.

Les critères diagnostiques de la SEP imposent une preuve d'atteinte d'au moins deux zones séparées du SNC, une preuve que l'atteinte est survenue à deux moments différents dans le temps, et l'élimination d'autres diagnostics possibles. Ceci repose surtout sur la clinique et l'apport de l'IRM.

Les traitements de fonds qui réduisent la fréquence des poussées, le développement de lésions cérébrales, et la progression du handicap constituent le traitement standard des formes récurrentes de SEP, et doivent être initiés le plus tôt possible.

B) Epidemiologie :

La SEP est une maladie commune en Europe du Nord, en Amérique du Nord, en Australie alors qu'elle est rare en Orient, dans les pays arabes, en Afrique, en Amérique du Sud ou aux Indes.

La race caucasienne paraît plus exposée à la maladie que les noirs d'origine africaine, les asiatiques, les aborigènes d'Australie ou les esquimaux.

Les études sur les migrations de population entre des pays de prévalence différentes montrent que les adolescents migrants avant l'âge de 15 ans conservent la prévalence du pays d'origine contrairement aux migrants adultes qui acquièrent la prévalence du pays d'accueil.

L'existence de zones géographiques associées à une incidence très élevée (Islande ou îles Féroé pendant la deuxième guerre mondiale) a suggéré l'hypothèse de la responsabilité d'un agent infectieux sans qu'il ait pu être mis en évidence.

Les femmes sont atteintes plus souvent que les hommes (sex ratio 1,5 à 2/1).

La maladie débute chez l'adulte jeune de 20 à 40 ans dans 70 % des cas. Elle commence rarement avant 16 ans (5 %) ou après 40 ans (10 %). [239]

En 2010, dans une revue de littérature étudiant l'épidémiologie de la SEP dans le monde, Ron Milo et Esther Kahana classent le Maroc parmi les pays de moyenne prévalence avec 17/100 000 habitants, 10 cas pour 100 000 habitants en Tunisie et de 6 à 9 cas pour 100000 habitants en Libye .[240]

Une étude a été réalisée en 2010 et présentée à l'occasion du congrès mondial de neurologie à Marrakech en 2011, portant sur 70 patients atteints de SEP ,tous originaires du nord d'Algérie a déterminé que le système HLA le plus fréquent en Algérie chez les patients atteints de SEP est le système HLA DRB115 [241].Cette variabilité implique que les paramètres géographiques et climatiques n'agissent pas à eux seuls sur la répartition de la SEP dans le monde. Certains facteurs

étiopathogéniques, particulièrement au Maroc, peuvent expliquer la prévalence élevée. L'étude du profil HLA chez les sujets marocains ayant une SEP a révélé la présence accrue de l'allèle de susceptibilité HLA-DRB 15, et une diminution de HLA-DOB1 qui aurait un rôle protecteur [242].

C) Physiopathologie :

La SEP est une maladie inflammatoire du Système Nerveux Central (SNC).

La gaine de myéline constitue la cible du processus pathologique contrastant avec l'apparent respect de l'axone : c'est la dissociation axono-myélinique. Il en résulte une altération de la conduction de l'influx nerveux expliquant les signes cliniques. Cependant, si l'atteinte axonale peut survenir secondairement à la destruction myélinique expliquant l'installation d'un handicap permanent, cette souffrance axonale semble exister en fait dès le début de la maladie d'abord de manière infraclinique puis en s'exprimant par un handicap permanent.

L'hypothèse du processus neurodégénératif primaire associé à une réponse inflammatoire secondaire ou associée est depuis peu proposé .

Les mécanismes précis des lésions de la SEP restent mal connus.

Le processus inflammatoire met en jeu des lymphocytes ciblant des antigènes de la myéline.

L'apparition et l'amplification de ces lymphocytes pourraient être liées à un déséquilibre de la balance TH1/TH2 en faveur de la réponse de type TH1. Une partie des lymphocytes activés des lésions inflammatoires reconnaissent des antigènes de la myéline comme la MOG (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein), ou la MBP (Myelin Basic Protein).

Des clones lymphocytaires auto-réactifs, activés dans le sang circulant leur permettent de traverser la barrière hémato-encéphalique pour rentrer dans le SNC, puis d'induire le processus inflammatoire, décrit dans les plaques récentes avec

altération de la barrière hématoencéphalique et recrutement inflammatoire d'autres cellules.

Des cascades de cytokines (membres de la famille du TNF, chémokines), de médiateurs de l'inflammation, de protéases sont libérées par les cellules infiltrantes et les cellules du système nerveux participant à l'amplification du recrutement inflammatoire, à la genèse des lésions, au blocage de la conduction nerveuse (responsable des signes cliniques) ainsi qu'au processus de réparation (phase de récupération clinique). Les lésions peuvent donc se résorber, mais souvent il reste des lésions définitives qui s'accumulent au fil du temps. La destruction de la myéline peut faire appel à plusieurs mécanismes :

- Ø le premier met en jeu des lymphocytes cytotoxiques majoritairement CD8 qui attaque les oligodendrocytes qui deviennent Ag du CMH de classe I positifs au cours des processus pathologiques .
- Ø le second met en jeu la libération de facteurs cytotoxiques, et notamment de cytokines, au cours du processus inflammatoire. Un rôle particulier est donné au TNF qui, in vitro, est cytotoxique pour les oligodendrocytes. Par contre, le fait que le TNF exerce également des effets neuroprotecteurs rend difficile une approche thérapeutique par blocage de la molécule .
- Ø la présence de plasmocytes, d'immunoglobulines et de fractions du complément évoquent la destruction de la myéline et des oligodendrocytes par l'intermédiaire d'autoanticorps et d'activation de la cascade du complément. La réponse anticorps est indirectement illustrée par la présence d'une synthèse intrathécale d'anticorps qui est le témoin de l'infiltration lympho-plasmocytaire.

D) clinique :

La notion d'une dissémination dans le temps et dans l'espace des symptômes neurologiques traduisant une atteinte centrale et essentielle.

1- PHASE DE DEBUT :

Les manifestations cliniques initiales sont variées, habituellement monosymptomatiques (2/3 des cas), plus rarement polysymptomatique (1/3 des cas).

Les signes moteurs sont révélateurs de la maladie dans 40 % des cas. Il s'agit soit d'une monoparésie, d'une paraparésie ou plus rarement d'une hémiparésie. Cette souffrance s'exprime soit comme une gêne à type de lourdeur et fatigabilité à l'effort, soit comme une paralysie plus complète. Il peut s'agir d'une atteinte sévère sous la forme d'une Paraplégie flasque en rapport avec une atteinte médullaire de type myélite aiguë transverse.

L'examen clinique retrouve un syndrome pyramidal et la recherche d'une abolition des réflexes cutanés abdominaux doit être systématique.

La neuropathie optique rétrobulbaire révèle la maladie dans un tiers des cas. Elle se traduit par une baisse de l'acuité visuelle sur quelques heures ou quelques jours. Elle est habituellement unilatérale et elle s'accompagne d'une douleur périorbitaire dans 80 % des cas, favorisée par la mobilisation des globes oculaires. Un scotome et une dyschromatopsie rouge-vert sont souvent retrouvés.

Le fond d'oeil est normal au début, mais dans 10 % des cas il est le siège d'un oedème papillaire. Une décoloration de la papille est observée dans les semaines qui suivent l'épisode aigu. La récupération de la fonction visuelle est complète dans 80 % des cas en 6 mois. Après récupération, il peut survenir à l'effort ou lors de l'augmentation de la température corporelle, une baisse transitoire de quelques minutes de l'acuité visuelle (phénomène d'Uhthoff).

Les troubles sensitifs sont les premières manifestations de la maladie dans 20 % des cas. Ils correspondent à des picotements, des fourmillements, des sensations d'hypoesthésie ou même d'anesthésie, des douleurs, des décharges, des sensations de striction ou d'étau, de ruissellement, de chaud ou de froid. Leur localisation est soit bien systématisée comme dans une atteinte médullaire, soit suspendue ou en tâche.

À l'examen, les signes sont souvent discrets à type de trouble de la discrimination tactile, de la graphesthésie, de la pallesthésie ou du sens de position des articulations. La sensibilité thermoalgique est moins souvent atteinte. Une ataxie à la marche ou à la réalisation des gestes est fréquente, aggravée par la fermeture des yeux. L'antéflexion de la tête peut entraîner des décharges dans le rachis et les membres inférieurs ou dans les quatre membres (signe de Lhermitte), très évocateur (bien que non spécifique) du diagnostic de SEP. Cette manifestation clinique correspond à une atteinte médullaire cervicale.

La révélation de la SEP par atteinte des nerfs crâniens est plus rare (10 %). Le VI est le plus fréquemment touché donnant une diplopie horizontale et une limitation de l'abduction.

L'atteinte de la bandelette longitudinale postérieure reliant les noyaux du VI et du III aboutit à une Ophtalmoplégie InterNucléaire (OIN) se révélant par un inconfort visuel et une diplopie. À l'examen, il existe une limitation de l'adduction d'un oeil, un nystagmus sur l'oeil abducteur et un respect de la convergence. L'atteinte du VII s'exprime par une paralysie faciale périphérique avec parfois des myokimies séquellaires. L'atteinte du trijumeau aboutit à un trouble sensitif de l'hémiface et/ou à une névralgie faciale qui doit faire évoquer le diagnostic de SEP quand elle survient chez un sujet jeune.

L'atteinte cérébelleuse est révélatrice de la SEP dans seulement 5 % des cas, en général associée à un syndrome pyramidal. Elle s'exprime par une démarche

ébrioise, des difficultés dans la coordination des mouvements, une dysarthrie et une hypotonie.

Le syndrome vestibulaire comme les troubles sphinctériens ou sexuels et les troubles cognitifs sont rarement révélateurs de la maladie (moins de 5 %).

2 - PHASE D'ETAT :

Après quelques années d'évolution, les atteintes motrices, sensibles, cérébelleuses, des nerfs crâniens, sphinctériennes coexistent aboutissant parfois à des handicaps importants dans la vie quotidienne. À l'examen, la marche devient cérébello-spasmodique avec rapidement réduction du périmètre de marche pouvant même aboutir à l'utilisation d'un fauteuil roulant. Le syndrome cérébelleux cinétique peut entraîner des dyskinésies rendant tout geste fin impossible. Des troubles de déglutition, de phonation, un syndrome pseudo-bulbaire peuvent être retrouvés lors de l'examen de l'extrémité céphalique. Un nystagmus est présent dans plus d'un tiers des cas après 5 ans d'évolution.

Plus de la moitié des malades après 5 ans d'évolution, présentent des troubles sphinctériens urinaires, correspondants soit à des urgences mictionnelles, de la pollakiurie, de l'incontinence soit au contraire à de la dysurie. Les troubles sexuels à type d'impuissance ou d'insensibilité vaginale sont fréquents. La constipation est courante mais l'atteinte sphinctérienne anale est plus rare.

Les troubles cognitifs comme des difficultés de concentration, un apragmatisme, des troubles de mémoire sur les faits récents se retrouvent dans plus de 50 % des cas après 5 ans. Dans les formes très évoluées de SEP, il peut exister une démence (5 %). Le caractère et le comportement peuvent être atteints avec tantôt une euphorie tantôt un syndrome dépressif. La fatigue est un symptôme classique de la SEP, fréquemment présent dès le début de la maladie et évoluant même en l'absence de poussées évolutives, responsable d'un retentissement parfois

important, tant physique que psychique, et altérant grandement la qualité de vie des patients.

Les douleurs sont fréquemment rencontrées. Elles sont chroniques à type de broiement prédominant dans les membres et signant le déséquilibre musculosquelettique (dû au déficit moteur et à la spasticité) ou par atteinte des voies cordonales postérieures. Elles peuvent être plus aiguës de types radiculaires ou paroxystiques à type de décharges. Des manifestations paroxystiques de quelques secondes sont parfois rencontrées. La névralgie faciale, la dysarthrie-ataxie paroxystique, le signe de Lhermitte, les spasmes des membres en sont les plus classiques. L'épilepsie n'est retrouvée que dans 5 % des cas.

Certains signes cliniques ne sont pas rencontrés dans la SEP comme l'hémianopsie latérale homonyme, l'aphasie ou le syndrome extrapyramidal. La surdité ou la cécité complète sont exceptionnelles.

3 - FORMES EVOLUTIVES

Dans la majorité des cas (85 %), la SEP évolue d'emblée par poussées (forme rémittente) séparées par des phases de rémission. Les poussées se définissent par l'apparition de nouveaux signes neurologiques ou l'aggravation de signes préexistants pendant plus de 24 heures à distance d'un épisode fébrile. La poussée s'installe en général en quelques heures à quelques jours et elles se répètent en moyenne une fois tous les 18 mois. Certains facteurs déclenchants peuvent être retrouvés, tels qu'un traumatisme, une infection intercurrente, une vaccination, le post-partum, une intervention chirurgicale et une situation de stress.

Au début de la maladie, les poussées régressent le plus souvent de façon complète puis après quelques années d'évolution, elles laissent habituellement des séquelles. Après 10 ans d'évolution, la moitié des malades présenteront une forme

progressive définie comme une aggravation progressive continue de l'état neurologique pendant au moins 6 mois (forme secondairement progressive).

Chez 15 % des malades et surtout ceux débutant la maladie après 40 ans, la SEP est d'emblée progressive avec une expression clinique avant tout médullaire (forme progressive primaire). Le pronostic est imprévisible pour un individu donné. Sur des grandes séries de malades, il est estimé que la moitié des patients aura une gêne à la marche après 8 ans d'évolution, nécessitera l'aide d'une canne à la marche après 15 ans et aura recours à un fauteuil roulant après 30 ans.

La survie ne paraît pas affectée.

Les formes dites « bénignes », définies par l'absence d'invalidité après 15 ans d'évolution concernent 25 % des malades. Malheureusement, ces formes initialement favorables peuvent s'aggraver tardivement rattrapant le retard évolutif.

À l'opposé de ces formes bénignes, les formes de SEP très sévères aboutissant à un handicap rapide représentent 10 % des cas.

Peu de facteurs cliniques prédictifs d'évolution ont pu être mis en évidence. L'âge de début jeune, le mode rémittent, un long délai entre les deux premières poussées, une névrite optique inaugurale semblent plutôt de meilleur pronostic.

À l'opposé, un début après 40 ans, sous la forme progressive primaire, une atteinte motrice et/ou cérébelleuse initiale sont de mauvais pronostic.

Les examens paracliniques (IRM, analyse du LCR, potentiels évoqués) ont une mauvaise valeur prédictive pronostique et leur répétition après le diagnostic n'est pas utile en pratique courante.

E) DIAGNOSTIC POSITIF :

Il n'existe pas de marqueur diagnostique spécifique de la maladie. Le diagnostic de SEP répond à un faisceau d'arguments. Il est basé sur quatre critères essentiels :

-la dissémination des lésions dans le temps.

-la dissémination des lésions dans l'espace concernant différentes topographie du système nerveux central.

-la présence d'un processus inflammatoire localisé dans le système nerveux central.

-l'absence d'autres maladies évolutives.

ÉLEMENTS DU DIAGNOSTIC :

Le diagnostic de SEP repose sur le caractère multifocal des lésions et sur le mode évolutif par poussées. Toutefois, la mise en évidence d'une dissémination dans le temps et dans l'espace peut être absente, notamment au début de l'affection et dans les formes progressives primaires. Le diagnostic positif peut donc être étayé par certains examens paracliniques (IRM, étude du LCR, potentiels évoqués) mais il est indispensable d'éliminer d'autres affections pouvant rendre compte d'une atteinte neurologique centrale compatible avec le diagnostic de SEP.

F) PARACLINIQUE :

1-Imagerie

L'IRM encéphalique et médullaire est l'examen de choix pour le diagnostic de SEP. Les lésions apparaissent sous la forme d'hypersignaux de la substance blanche sur les séquences pondérées en densité protonique et/ou en T2 (le liquide céphalo-rachidien apparaît blanc lors de ces séquences). Elles peuvent aussi apparaître en hyposignaux (« trous noirs ») en T1

(le LCR est noir en T1) mais avec une moindre sensibilité. Elles sont localisées dans la substance blanche périventriculaire (soit de façon confluyente, soit plus souvent de forme ovoïde perpendiculaire à l'axe des ventricules), dans le tronc cérébral et dans la moelle notamment cervicale. Il peut exister une atrophie cérébrale ou médullaire associée surtout dans les formes évoluées.

Toutes les lésions visualisées à l'IRM n'ont pas forcément une expression clinique ce qui peut permettre dans le cas de signe neurologique isolé d'obtenir le critère « dissémination spatiale ». La dissémination temporelle des lésions est recherchée en T1 après injection intraveineuse de gadolinium. L'existence d'un rehaussement du signal après injection de gadolinium traduit l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique et donc la constitution de lésions inflammatoires récentes. Celles-ci peuvent coexister avec des lésions anciennes confirmant un processus étalé dans le temps.

Les anomalies de signal sont présentes à l'IRM encéphalique et/ou médullaires peuvent aussi se rencontrer lors de pathologies infectieuses et systémiques.

au cours de la grossesse Il n'a pas été rapporté que la résonance magnétique avait des effets nocif, mais sa sécurité n'a pas été suffisamment soutenu pour permettre son utilisation sans restrictions, car il peut y avoir un risque en rapport avec les effets thermiques de radiofréquence [247]. Pour cette raison, il est recommandé de la reporter jusqu'après le premier trimestre, bien qu'en cas d'urgence médicale, elle pourrait être utilisée à tout moment, chaque fois que possible puisque les bénéfices cliniques ont clairement dépassé les risques potentiels. Le contraste au gadolinium doit être évitée pendant la gestation .

2 - Électrophysiologie

Les potentiels évoqués sont des potentiels électriques recueillis après une brève stimulation spécifique. Ils sont caractérisés par une succession d'ondes dont la latence, la polarité et l'amplitude sont parfaitement identifiées en fonction de chaque type de stimulation.

Actuellement, peuvent être explorées les voies visuelles (PEV), auditives (PEA) au niveau du tronc cérébral, sensibles (PES) et motrices (PEM) pyramidales. Les PEV sont anormaux dans 80 % des cas de SEP certaines, les PEA dans 60 % des cas, les PES dans 75 % des cas et enfin, les PEM dans 90 % des cas. Leur atteinte signe une souffrance de la voie étudiée au sein du système nerveux central, pouvant permettre de mettre en évidence la dissémination spatiale. Les PE peuvent être perturbés alors que le patient est asymptomatique.

3 - Biologie

L'analyse biologique repose essentiellement sur l'analyse comparée du LCR avec le sérum.

L'analyse immunochimique du LCR met en évidence une Synthèse IntraThécale (SIT) d'immunoglobulines. Le liquide céphalo-rachidien (LCR) occupe les espaces leptoméningés, péricérébraux et spinaux, ainsi que les ventricules cérébraux, soit un volume total chez l'adulte de 140 ml +/- 30 ml. Les échanges entre système nerveux, sang et LCR sont sous le

contrôle de trois barrières : hémato-encéphalique (BHE) (sang/système nerveux), encéphalo-méningée (système nerveux/LCR) et hémato-méningée (BHM) (sang/LCR).

Le LCR normal, eau de roche, contient moins de 5 éléments cellulaires blancs par mm³ (lymphocytes ou monocytes) et moins de 100 hématies par mm³. La

protéinorachie varie entre 0,2 et 0,4 g/l en fonction de l'âge et est composée en majorité d'albumine.

L'albumine ne provient jamais du SNC; elle est synthétisée uniquement au niveau du foie. De même, il n'existe pas de production locale d'immunoglobulines dans le LCR normal, celles que l'on y retrouve sont d'origine sérique. Il existe des variations physiologiques interindividuelles de ces concentrations en protéines du LCR liées aux variations physiologiques de la perméabilité de la BHM et de leur concentration sérique. En moyenne, 1 molécule d'IgG du sérum sur 369 passe passivement dans le LCR. Pour l'albumine, le ratio est de 1 pour 230.

L'analyse immunologique du LCR doit obligatoirement être couplée à celle du sérum du patient, prélevé le même jour.

Dans les cas de SEP, La protéinorachie n'est augmentée que dans 25 % des cas et toujours modérément (inférieure à 1g/l).

Dans 50 % des cas, il peut exister une pléiocytose, qui reste modérée (5-50 éléments blancs par mm³ avec une prédominance de lymphocytes). La présence de plus de 50 cellules/mm³ doit faire rediscuter, sans toutefois l'exclure, le diagnostic de SEP.

Les dosages des immunoglobulines G (voire A et M) et de l'albumine, réalisés en parallèle dans le sérum et le LCR permettent à la fois d'évaluer l'état de la BHM, d'évaluer quantitativement une éventuelle synthèse intrathécale. L'étude du rapport Albumine LCR / Albumine sérum (« ratio albumine ») permet, d'évaluer l'état de la BHM. Il est normalement inférieur à 6. chez l'adulte jeune et à 8. chez la personne âgée.

Dans la SEP, la BHM est respectée dans 90 % des cas. La synthèse intrathécale peut être estimée quantitativement par l'index de Link ou index d'IgG (Index d'IgG = $(\text{IgGLCR} / \text{IgG}_{\text{sérum}}) / (\text{albumine LCR} / \text{albumine sérum N moins de } 0,65)$) ou les formules quantitatives de Tourtellote et Reiber basées sur une soustraction au taux

des IgG du LCR (et aussi A et M pour Reiber) de la quantité estimée du passage des IgG (A ou M) venant du sérum en fonction de l'état de la BHM.

Les méthodes d'estimation quantitatives d'une SIT (formules de Link, Reiber ou Tourtellotte) sont relativement peu sensibles (sensibilité moins de 70 %).

Le deuxième temps, essentiel, de l'étude immunologique est la recherche d'un profil de migration électrophorétique oligoclonal spécifique des Ig du LCR. Le principe d'analyse est basé sur la comparaison des profils de migration électrophorétique des Ig du LCR et du sérum. La prolifération préférentielle d'un nombre limité de clones lympho-plasmocytaires se traduit par l'apparition de plusieurs bandes distinctes d'IgG dans le LCR (aspect dit « d'oligoclonalité »), non retrouvées au niveau du profil sérique correspondant.

L'analyse du LCR n'est en général pas modifiée par le temps ou le traitement. Actuellement, la méthode de consensus pour la mise en évidence d'une oligoclonalité des Ig du LCR est l'IsoÉlectroFocalisation (IEF), sur gel d'agarose. Cependant l'immunofixation est également dans certaines conditions aussi sensible pour la détection de la synthèse intrathécale. Ces techniques ne sont pas encore parfaitement standardisées. L'aspect de profil oligoclonal des IgG du LCR est fortement évocateur de SEP .

Il existe plus rarement une synthèse intrathécale d'IgM ou IgA. Si une synthèse d'IgM peut se rencontrer dans les cas de SEP au début de l'histoire clinique, une synthèse intrathécale d'IgA, sans écarter le diagnostic, doit faire évoquer une pathologie infectieuse. Il faut enfin rappeler qu'une synthèse intrathécale peut se voir dans d'autres maladies inflammatoires du SNC : neurosyphilis, maladies de système avec atteinte du SNC (lupus érythémateux disséminé, sarcoïdose...), méningoencéphalite herpétique,

Leuco Encéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP), infection par le virus de l'immunodéficiences humaine. Dans ces cas, il existe souvent une altération de la BHM.

G) Influence de la grossesse sur la SEP :

Depuis 1998 ,les données de l'étude PRIMS(pregnancy in multiple sclerosis) ont permis d'apporter une réponse solide à la question de l'influence de la grossesse et de l'accouchement sur l'évolution de la SEP .on a ainsi observé que la fréquence des poussées diminuait de manière importante au cours de la grossesse ,en particulier durant le 3ème trimestre .

La fréquence des poussées diminue progressivement dès le premier trimestre de la grossesse. Dans l'étude PRIMS,[243,244] cette fréquence est observée à 0,6 poussée par an avant la grossesse pour tomber à 0,2 poussée par an au troisième trimestre de la grossesse (une diminution relative de - 66%).

Par contre, en post-partum la fréquence des poussées est augmentée surtout dans les trois premiers mois (fréquence à 1,2).

Ces remarquables observations témoignent de la modification de la réponse immune en cours de grossesse et de l'impact de cette modification sur une des composantes inflammatoires de la SEP.

Plus de 250 femmes ont été suivies dans 12 pays européens au cours de leur grossesse et des 2 premières années suivant leur accouchement.

Les conclusions principales sont :

- une diminution des poussées au cours de la grossesse, en particulier lors du troisième trimestre.
- une augmentation des poussées dans les 3 premiers mois après l'accouchement,1 femme sur 3 subissant une poussée à cette période.
- la fréquence des poussées est la même qu'en dehors de la grossesse.

Cependant, en moyenne, la fréquence des poussées dans l'année de grossesse (9 mois de grossesse et 3 mois de post-partum) est similaire à celle des 2 années précédant la grossesse, et les poussées survenant à cette période ne sont pas plus sévères qu'à n'importe quel autre moment de la vie.

Il n'y a pas de modification de l'évolution du handicap à l'occasion de la grossesse [245]. À plus long terme, une étude semble même suggérer que les femmes ayant des enfants après le diagnostic de SEP ont un meilleur pronostic que celles qui n'ont pas d'enfant ou n'en ont eu qu'avant le diagnostic. Cette étude est cependant difficile à interpréter, car le choix d'avoir un enfant après le diagnostic est dépendant de la sévérité évolutive de la maladie. Quoi qu'il en soit, elle permet de rassurer sur l'absence d'impact négatif de la maternité.

H) Influence de la SEP sur la grossesse :

Le suivi de la grossesse et le déroulement de l'accouchement chez une femme atteinte de SEP ne sont pas différents de ceux que connaissent les autres femmes.

La décision d'un accouchement par voie basse ou césarienne est obstétricale. Seule une spasticité importante, entraînant une adduction gênante des membres inférieurs, pourrait faire conseiller plutôt une césarienne.

Certaines études retrouvent une augmentation du recours à la césarienne (qui pourrait être davantage liée au choix de l'obstétricien), aux expulsions assistées (forceps, ventouses), un risque légèrement plus important de retard de croissance intra-utérin, le cas d'une étude norvégienne ; Analysant leur registre des naissances entre 1967 et 2002, les Norvégiens comptabilisèrent 649 naissances d'enfants de mères souffrant de SEP contre deux millions de naissances d'enfants de mères n'en souffrant pas.(246) Ils ont observé que le travail était plus difficile, nécessitant plus souvent une induction, la césarienne était plus fréquente. La proportion de nouveau-nés plus petits pour l'âge gestationnel était augmentée (OR 1,45), en revanche il n'y avait pas de différence dans le score d'Apgar, la survenue de malformations et la mortalité périnatale.

D'autres sont au contraire rassurantes, notamment au sujet du risque de complications obstétricales et du poids de naissance du bébé notamment l'étude PRIMS [247,248].

En conclusion, il faut surtout retenir que la grossesse chez une femme atteinte de SEP est normale.

I) Prise en charge de la grossesse et sclérose en plaques :

1- préparation pour la grossesse et choix du bon moment :

la grossesse n'est plus déconseillée chez les femmes atteintes de SEP, néanmoins il est judicieux de la programmer, dans un moment où la maladie présente peu d'activité et après avoir ajusté le traitement pour la mener à terme dans les meilleures conditions .

les poussées de SEP sont caractérisée par leurs imprévisibilité et leurs survenue aléatoire , il paraît donc raisonnable de programmer une grossesse dans une période "calme" depuis au moins 1 an, ce qui permettra d'envisager l'arrêt d'un traitement de fond et augmentera les chances d'une grossesse tranquille sur le plan neurologique. Une analyse complémentaire de l'étude PRIMS [244] a d'ailleurs montré que les principaux facteurs prédictifs associés à la survenue d'une poussée dans le post-partum étaient l'existence d'une poussée dans l'année précédente ou pendant la grossesse.

2- suivi pendant la grossesse :

La grossesse étant normale, il n'y a pas lieu de proposer de suivi spécifique. Il est cependant utile, et généralement apprécié, de prévoir une consultation au cours de la grossesse, pour reprendre les informations générales sur les interactions entre SEP et grossesse avec la patiente, mais aussi pour les communiquer au gynécologue et à l'anesthésiste.

3- traitement pendant la grossesse :

De manière générale, l'arrêt des traitements doit être discuté pour des raisons de sécurité (téatogénicité potentielle ou données insuffisantes de l'effet des traitements sur le développement du fœtus et sur le déroulement de la grossesse) et en tenant compte de l'évolutivité de la maladie, amenant à discuter au cas par cas le rapport bénéfices/risques. On peut distinguer 3 groupes de traitements de fond :

- Les médicaments contre-indiqués :

Leur téatogénicité est connue, chez l'animal comme chez l'homme. Il s'agit de la plupart des immunosuppresseurs: mitoxantrone, cyclophosphamide, méthotrexate et mycophénolate mofétil. Il y a peu de données concernant l'utilisation du fingolimod chez la femme enceinte, mais les données chez l'animal montrent une toxicité sur la reproduction et le récepteur à la sphingosine 1-phosphate est impliqué dans l'angiogénèse.

Quelques cas de malformations foetales ont été rapportées chez des femmes exposées au cours des essais cliniques (1 malformation tibiale, 1 téatologie de Fallot et 1 acranie). Pour tous ces produits, il convient d'arrêter impérativement le traitement avant la conception, en maintenant une contraception efficace pendant 2 à 3 mois. En cas d'exposition, il est recommandé de se rapprocher des centres de pharmacovigilance et des équipes d'obstétriques spécialisées, pour discuter de la poursuite ou non de la grossesse.

-les médicaments autorisées :

C'est le cas aujourd'hui des interférons bêta, de l'acétate de glatiramer et de l'azathioprine. Tous étaient initialement contre-indiqués au cours de la grossesse en raison des données initiales insuffisantes, mais les données des registres de suivi des femmes exposées ont permis une modification des pratiques.

Les interférons bêta :

L'autorisation de mise sur le marché a été modifiée après quelques années de commercialisation, et autorise, après discussion du rapport bénéfices/risques, en cas de maladie active, à poursuivre le traitement.

En revanche, l'instauration d'un traitement au cours de la grossesse reste contre-indiquée. Les bénéfices attendus du traitement sont à mettre en rapport avec un risque accru d'avortements spontanés, dont l'éventualité reste discutée avec les interférons. Dans une étude italienne récente [249], comparant l'issue de 423 grossesses chez des patientes atteintes de SEP, exposées ou non à un interféron bêta en début de grossesse, le risque de fausse couche spontanée n'était pas significativement augmenté. Les auteurs retrouvaient en revanche un risque un peu accru de prématurité et un poids de naissance plus faible du bébé.

L'acétate de glatiramer :

Reste officiellement déconseillé au cours de la grossesse. Les données des registres ne montrant pas de risque foetal particulier, les usages se sont modifiés et le traitement est souvent maintenu jusqu'au diagnostic de grossesse.

l'azathioprine :

des centaines d'observations de grossesses exposées, essentiellement chez des femmes transplantées ou porteuses de maladies auto-immunes, permettent d'écarter un risque malformatif. La suspension du traitement reste souhaitable si cela est possible, mais l'azathioprine est un traitement à envisager chez les femmes désireuses d'une grossesse au cours de maladies neurologiques justifiant d'un traitement immunosuppresseur (neuro-opticomyélite de Devic ou myasthénie par exemple).

Cette possibilité de maintenir un traitement jusqu'au début de la grossesse est un progrès dans la SEP, évitant à certaines femmes de rester des mois, voire des années, sans traitement de fond, au risque de voir leur maladie évoluer et un handicap s'installer.

autres thérapeutiques :

▶ natalizumab dans la SEP :

Les données issues des essais cliniques, d'un registre de suivi prospectif des grossesses et les publications disponibles ne suggèrent aucun effet de l'exposition au natalizumab sur l'évolution des grossesses exposées.

Les cas publiés dans la littérature rapportent des thrombocytopénies transitoires légères à modérées ainsi que des anémies chez les nourrissons nés de mères exposées au cours du 3ème trimestre de la grossesse. Dès lors, il convient alors de lui appliquer les mêmes précautions que pour les médicaments interdits, à savoir un arrêt programmé avec maintien de la contraception pendant 2 à 3 mois.

▶ les traitements symptomatiques :

leurs poursuite est à discuter au cas par cas, en fonction des risques connus et du bénéfice du traitement dans la vie quotidienne. Là encore, le principe de précaution s'applique, et la règle sera de garder le moins de médicaments possible au cours de la période de conception et de la grossesse.

4- Prévention des poussées du post-partum :

S'il n'est pas possible de maintenir un traitement de fond pendant la grossesse, en raison du risque de fausse couche ou de malformation, celui-ci pourrait être repris immédiatement après l'accouchement. Malheureusement, les délais d'action de plusieurs semaines des traitements de fond actuels rendent leur efficacité aléatoire.

Des stratégies spécifiques ont donc été élaborées pour tenter de prévenir les poussées survenant juste après l'accouchement. Ainsi, un essai thérapeutique avec des immunoglobulines intra-veineuses administrées dès l'accouchement vient de se terminer. Les résultats n'en sont pas encore connus. S'ils sont positifs, l'utilisation

des immunoglobulines intra-veineuses pourrait cependant être limitée par leur coût important et leur disponibilité, puisqu'il s'agit d'un produit dérivé du sang.

Les résultats de l'étude PRIMIS, ainsi que les données expérimentales chez l'animal, suggèrent que les hormones sexuelles pourraient jouer un rôle dans l'évolution de la SEP au cours de la grossesse et du post-partum.

L'étude POPARTMUS vise à évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association de progestérone et d'oestradiol dans la prévention des poussées du post-partum.

5- Reprise du traitement de fond :

Si allaitement : Tous les traitements sont contre-indiqués pendant l'allaitement.

Si pas d'allaitement : en fonction de l'évolution de la maladie avant et pendant la grossesse .

SCLERODERMIE SYSTEMIQUE

A) définition :

La sclérodermie systémique appartient au groupe des maladies du tissu conjonctif, aussi dénommée « connectivite ». Elle est caractérisée par une atteinte vasculaire précoce puis par une fibrose tissulaire et systémique touchant de nombreux organes dont principalement la peau, le poumon, le cœur, le rein et le tube digestif. Il faut la différencier de la sclérodermie localisée (ou morphée) qui se manifeste par une atteinte cutanée isolée sans atteinte viscérale.

B) Epidémiologie :

La ScS est une maladie orpheline, comme l'attestent les données de prévalence comprises entre 7 et 489 cas par million d'habitants selon la période étudiée, la zone géographique et la méthodologie des études [254].

Son incidence est comprise entre 0,6 et 122 cas par million d'habitants par an. Il existe de grandes variations de prévalence selon la zone géographique considérée, avec une prévalence plus élevée aux États-Unis et en Australie qu'au Japon et en Europe. On observe en Europe un gradient Nord-Sud [254]. En France, deux études permettent d'estimer que la prévalence est comprise entre 130 et 160 cas par million d'habitants [255,256]. Toutefois, la diversité des formes cliniques, l'existence possible de formes infracliniques (ScS « sine scleroderma ») et aussi de syndromes de chevauchement avec d'autres connectivites font évoquer une sous-estimation de l'incidence et de la prévalence réelles de la maladie.

Il y a au cours de la ScS, comme cela a été observé dans d'autres maladies auto-immunes, un biais de sexe avec une prédominance de femmes atteintes ; ainsi le sex-ratio peut atteindre 8 femmes pour 1 homme dans certaines

cohortes [257,258], avec un âge moyen au premier symptôme (hors phénomène de Raynaud) de 45 ans dans les sclérodermies systémiques diffuses et de 48 ans dans les formes systémiques limitées [259]. Si l'on inclut le phénomène de Raynaud comme premier symptôme, l'âge de début est en moyenne de 43 ans. Moins de la moitié des patientes atteintes de Ssc sont donc en âge de procréer. Les grossesses sont rares dans cette population de patientes, en raison des conséquences physiques et psychologiques associées au diagnostic de sclérodermie d'une part, et d'autre part parce que les premières publications médicales de grossesse chez des patientes atteintes de Ssc étaient particulièrement pessimistes ; en effet, la littérature médicale jusqu'en 1989 était principalement constituée de cas rapportés de grossesses dont l'évolution pour la mère et/ou l'enfant était défavorable dans la majorité des cas, conduisant les médecins à déconseiller fortement une grossesse après un diagnostic de Ssc.

La situation évolue depuis une décennie : l'équipe de V. Steen a fait état de son expérience dans le domaine, avec des résultats tout à fait encourageants en termes de naissances vivantes et de pronostic maternel [260,261]. De plus, l'âge moyen des mères à la première grossesse ne cessant de reculer (30 ans en 2000), pour un taux de fécondité identique de 1,9 enfants par femme [262], il est donc plus fréquent d'annoncer un diagnostic de sclérodermie systémique à une patiente n'ayant pas encore d'enfants et désireuse de concrétiser son projet de grossesse, confrontant les médecins au problème de la prise en charge de grossesses chez les patientes atteintes de cette pathologie.

C. Physiopathologie :

La physiopathologie de la ScS est caractérisée par une microangiopathie précoce et généralisée, une réponse immunitaire activée et dérégulée conduisant à des phénomènes d'auto-immunité et à une fibrose systémique, vasculaire et interstitielle tissulaire. La ScS résulte de l'association de facteurs environnementaux et de facteurs de susceptibilité génétique.

1-Facteurs environnementaux

Il est désormais admis que la ScS résulte de l'association d'événements environnementaux sur un fond génétique particulier.

Plusieurs facteurs environnementaux ont été incriminés, tels que la silice, les solvants organiques, le silicone, les fumées de soudage ou les résines époxy.

Par ailleurs, l'exposition aux toxiques semble associée à une forme plus sévère de ScS (forme cutanée diffuse, plus de risques d'atteinte pulmonaire et fréquence moindre d'anticorps anti-centromères). [270] Ainsi, l'enquête toxique (professionnelle et non professionnelle) se justifie devant tout patient atteint de ScS, en particulier s'il s'agit d'un homme avec une forme cutanée diffuse. Toutefois, la réalisation d'enquêtes professionnelles et l'identification précise des toxiques auxquels sont exposés les employés sont difficiles.

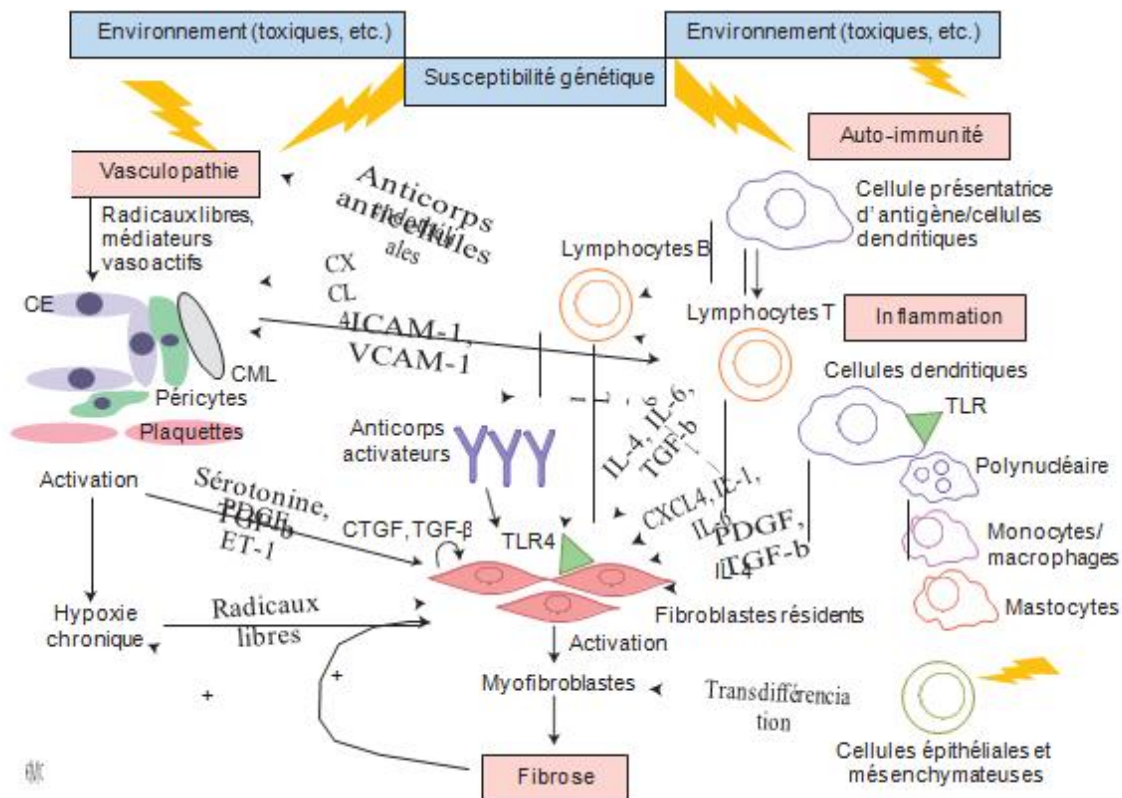


Figure 23 : Schéma récapitulatif de la physiopathologie de la sclérodémie systémique.

Suite à un facteur environnemental (toxique, virus, etc.) chez un patient présentant des facteurs de susceptibilité génétique à la sclérodémie systémique, le système immunitaire est activé de manière dérégulée conduisant à des phénomènes d'auto-immunité, l'endothélium est lésé et son fonctionnement perturbé, ce qui entraîne une activation plaquettaire. Les cellules musculaires lisses et péricytes entourant les cellules endothéliales participent au remodelage de l'endothélium favorisant ainsi l'hypoxie chronique. Ce stimulus environnemental va par ailleurs entraîner une transdifférenciation des cellules épithéliales et mésenchymateuses en myofibroblastes. Les cellules inflammatoires recrutées vont produire des cytokines profibrotiques, les lymphocytes B vont synthétiser des autoanticorps activant les fibroblastes. Les cellules endothéliales activées, de même que la libération de radicaux libres par l'endothélium lésé vont également pouvoir activer les fibroblastes. Les fibroblastes activés vont se différencier en

myofibroblastes et synthétiser de grandes quantités de matrice extracellulaire entraînant la fibrose tissulaire. Ils vont également synthétiser des cytokines profibrotiques telles que le TGF- β et le CTGF, augmentant la production de collagène par les fibroblastes. Le processus de fibrose et l'hypoxie chronique qui en résulte contribuent à perpétuer les lésions de fibrose. CE : cellule endothéliale ; CML : cellule musculaire lisse ; TLR : toll-like receptor ; TGF- β : transforming growth factor- β ; CTGF : connective tissue growth factor.

2-Physiopathologie placentaire :

La qualité des échanges materno-foetaux via le placenta est un élément majeur du pronostic de la grossesse. Une anomalie de la placentation, en particulier lors de l'invasion et du remodelage des artères spiralées maternelles par le trophoblaste, peut être responsable de fausses couches, de retard de croissance intra-utérin, de mort foetale in utero ou de manifestations systémiques à type de prééclampsie. Le poids de naissance des enfants nés de mère ayant un syndrome de Raynaud primaire étant statistiquement plus faible que chez les témoins dans l'étude de Kahl et al. [263] . on peut faire l'hypothèse que le mécanisme du vasospasme touchant les artérioles des mains puisse également compromettre la vascularisation placentaire. Cependant, la majorité des patientes sclérodermiques mène une grossesse normale malgré le syndrome de Raynaud. Par ailleurs, la Ssc est caractérisée par une perturbation de la structure et de la fonction des cellules endothéliales responsable de spasme artériel et artériolaire et de raréfaction vasculaire. Ces anomalies sont associées à une augmentation du vascular endothelial growth factor (VEGF) dont la production serait dérégulée [264] et à des lésions de fibrose par activation de la voie du TGF- β [265] qui pourraient, en théorie au moins, compromettre la placentation et le déroulement de la grossesse.

Une étude des placentas de 13 grossesses chez huit patientes sclérodermiques a mis en évidence des lésions vasculaires placentaires dans cinq cas très semblables à celles observées chez les patientes présentant une prééclampsie [266]. Cette vasculopathie déciduale était compliquée dans quatre cas de mort foetale in utero, et dans un cas de retard de croissance intra-utérin (RCIU). L'une des patientes avait une hypertension gravidique avec hématome rétroplacentaire. On note que ces lésions ne survenaient pas systématiquement pour toutes les grossesses d'une même patiente.

L'étude de Ibba-Manneschi et al. [267] en 2009 a retrouvé cette vasculopathie déciduale ainsi qu'une fibrose stromale et périvasculaire sur les placentas de trois patientes ayant une Ssc (diffuse dans un cas et limitée dans deux autres) après accouchement à 34, 37 et 38 semaines d'aménorrhée (SA). Par rapport à des placentas de femmes appariées pour l'âge gestationnel, on retrouvait au niveau des cellules endothéliales des patientes une surexpression de VEGF, du placental growth factor (PIGF) et de leurs récepteurs, ainsi qu'une expression anormale de connective tissue growth factor (CTGF) dans les cellules déciduales, les parois des vaisseaux et les fibroblastes du stroma et du marqueur des myofibroblastes SMA dans les cellules stromales des villosités choriales. Ces constatations rejoignent celles qui ont été faites dans les biopsies cutanées des patients atteints de sclérodermie : elles suggèrent que le processus d'atteinte vasculaire et fibrosante de la sclérodermie intéresse également le placenta, avec une expression non contrôlée de VEGF et de ses récepteurs conduisant à l'altération de la morphologie et de la fonction des vaisseaux, associée à une transdifférenciation des cellules musculaires lisses en myofibroblastes responsables de fibrose des parois vasculaires, pouvant conduire à des troubles de perfusion placentaire et à un retard de croissance intra-utérin [267].

Enfin, parmi les mécanismes de ces anomalies de placentation, on peut citer les anomalies de la réponse immune maternelle vis à-vis des antigènes foetaux d'origine paternelle. Les cellules natural killer (NK) jouent un rôle important dans les

phénomènes de tolérance vis-à-vis de la « greffe semi-compatible » que constitue le placenta. Une perturbation de ce phénomène de tolérance et des anomalies de l'immunité adaptative comme il en existe dans les pathologies auto-immunes pourrait également être responsable des anomalies de placentation et de ses conséquences sur le pronostic de la grossesse [268].

D) diagnostic positif :

1-Syndrome de Raynaud :

Le phénomène de Raynaud se définit comme une ischémie paroxystique des extrémités, déclenchée par le froid ou le stress, et complètement réversible en quelques minutes. Le syndrome de Raynaud typique comporte trois phases : blanche (correspondant à l'ischémie), bleue (stase), puis rouge (vasodilatation réactionnelle). Le syndrome de Raynaud est dans 80 % des cas primitif (« maladie de Raynaud »), mais dans la ScS, il s'agit d'un syndrome de Raynaud secondaire. La maladie de Raynaud est très fréquente dans la population générale (5 à 10 %), prédomine chez la femme, débute à l'adolescence, touche les deux mains de façon bilatérale et symétrique, en épargnant les pouces, et ne s'accompagne pas de trouble trophique ni de nécrose. La manœuvre d'Allen est négative.

Au cours de la ScS, le syndrome de Raynaud est quasi constant, et il s'agit habituellement du premier signe de la maladie, précédant de plusieurs mois voire années les autres manifestations de la ScS. Il est particulièrement sévère et peut entraîner des troubles trophiques voire des amputations digitales car il reflète l'atteinte vasculaire des petites et moyennes artères des mains. Plus de la moitié des patients vont avoir au cours de leur maladie un épisode d'ulcère digital, qui survient dans les trois quarts des cas dans les cinq premières années de la maladie [269] Toutefois, les ulcères digitaux peuvent également être d'origine mécanique en regard d'une calcinose.

En cas de suspicion de syndrome de Raynaud, on réalise : un bilan biologique comprenant un hémogramme, une mesure de la vitesse de sédimentation érythrocytaire, la recherche d'anticorps antinucléaires et leur typage en cas de positivité, et une capillaroscopie. En effet, l'identification précoce des autoanticorps et d'anomalies capillaroscopiques peut prédire le risque d'évoluer vers une ScS.

2-Manifestations cutanéomuqueuses

La fibrose cutanée est la lésion princeps de la maladie. Elle débute le plus souvent par une sclérodactylie qui correspond à une infiltration scléreuse des doigts qui prennent souvent au départ un aspect boudiné, lorsqu'il existe en plus une part inflammatoire. L'aspect boudiné est souvent plus marqué le matin au réveil et diminue dans la journée. Puis, la sclérose cutanée s'étend de façon centripète avec un aspect souvent œdémateux inflammatoire, parfois prurigineux dans les premières années de la maladie qui laisse place ensuite à un aspect induré puis atrophique de la peau dans les formes tardives. La sclérose du visage est responsable d'une diminution des rides du front, d'un nez fin et pincé et d'une diminution de l'ouverture buccale mesurée par la distance interincisives. Des plages d'hyperpigmentation ou de dépigmentation peuvent être observées ; parfois un aspect mélanodermique est noté. D'autres manifestations cutanées peuvent être observées telles qu'une calcinose, des télangiectasies ou des mégacapillaires. Les télangiectasies correspondent à une prolifération anormale de capillaires ; elles sont arrondies, localisées aux mains, au visage, aux lèvres et dans la cavité buccale.

3-Manifestations rénales

La principale atteinte rénale observée au cours de la ScS est la crise rénale sclérodermique. Toutefois, d'autres atteintes rénales ont été décrites comme une élévation de la créatininémie ou de l'urée ou une protéinurie, mais elles sont le plus souvent transitoires, contemporaines d'un événement intercurrent.

Crise rénale sclérodermique

a-Clinique

Il s'agit de l'atteinte rénale principale observée au cours de la ScS et d'une complication grave de la maladie. Alors que sa prévalence était comprise entre 12 et 18 % dans les séries américaines avant la fin des années 1970, sa prévalence a été estimée à 2 % dans la base de données européennes EUSTAR [271,272]. Elle touche principalement les formes cutanées diffuses et survient habituellement dans les quatre premières années d'évolution de la maladie. Elle est définie par la survenue d'une hypertension artérielle sévère d'emblée et/ou d'une insuffisance rénale aiguë oligoanurique [273]. Cependant, dans 10 % des cas, la tension peut être normale ; on parle alors de crise rénale sclérodermique normo-tensive. Un certain nombre de facteurs prédictifs sont suspectés ; parmi ceux-ci on note la corticothérapie à forte dose, qui est de ce fait déconseillée au cours de la ScS [273].

Le pronostic de cette affection a été transformé par l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine avec une mortalité à un an qui est passée de 76 % à 15 % aux États-Unis [273]. Toutefois, la crise rénale sclérodermique reste une manifestation grave de la ScS, comme l'atteste une survie de 65 % à cinq ans chez les patients ScS aux antécédents de crise rénale sclérodermique. [275,276]

Dans le cadre des diagnostics différentiels, il faut noter l'existence de

très rares cas de glomérulonéphrite extracapillaire en rapport avec une vascularite à anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) ou avec une vascularite associée à une cryoglobulinémie.

b-Paraclinique

Le bilan biologique peut révéler une insuffisance rénale. Une protéinurie faible (< 0,5 g/24 h) est fréquente. Il existe dans la moitié des cas des signes biologiques de microangiopathie thrombotique. L'échographie rénale sera utile pour éliminer les autres causes d'insuffisance rénale. La biopsie rénale n'est pas indiquée pour porter le diagnostic et peut même être dangereuse. Elle devra être réalisée en cas de forme atypique.

4- Les manifestations pulmonaires

L'atteinte pulmonaire est fréquente au cours de la ScS. On distingue une atteinte parenchymateuse (la pneumopathie interstitielle diffuse) et une atteinte vasculaire aboutissant à l'HTAP. Les manifestations pulmonaires constituent la principale cause de mortalité au cours de la ScS .[277]

a-Pneumopathie interstitielle diffuse

Clinique

L'atteinte pulmonaire au cours la sclérodermie systémique, en particulier les pneumopathies interstitielles, sont fréquentes. Sa survenue conditionne le pronostic vital de la maladie. Les signes cliniques sont aspécifiques et incluent une dyspnée d'effort puis de repos et une toux sèche.

À l'examen clinique, on recherchera des crépitants et des signes d'insuffisance cardiaque droite qui sont tardifs.

Évaluation paraclinique :

La fréquence des pneumopathies interstitielles au cours de la ScS et leur enjeu pronostique amènent à proposer un dépistage systématique par une TDM-

HR et des EFR avec mesure du coefficient de transfert du monoxyde de carbone (DLCO) et un test de marche de 6 minutes avec mesure de la saturation en oxygène (au mieux à l'aide d'une électrode frontale du fait de la sous-estimation au niveau digital chez les patients ayant un syndrome de Raynaud sévère). Une fibrose pulmonaire se manifestera aux EFR par une diminution de la DLCO puis une atteinte restrictive (diminution de la capacité vitale forcée en dessous de 75 %).

La radiographie pulmonaire est normale dans les formes débutantes, puis apparaît un syndrome interstitiel bilatéral.

L'examen de référence est la TDM-HR qui permettra de dépister la pneumopathie interstitielle de manière très précoce sous forme d'opacités en verre dépoli associées à des opacités réticulées avec parfois des bronchectasies par traction.[278]

Par ailleurs, des données récentes suggèrent que l'échographie pourrait être un outil non invasif intéressant pour évaluer la fibrose pulmonaire avec des scores corrélés aux données de la TDM-HR et aux EFR .[280]

b-Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

Clinique :

Elle peut être soit primitive liée à une atteinte vasculaire, soit secondaire intriquée à la fibrose pulmonaire. L'hypertension pulmonaire secondaire à la fibrose pulmonaire est habituellement modérée et complique une fibrose pulmonaire sévère (avec en général une capacité pulmonaire totale et/ou une capacité ventilatoire forcée inférieures à 60 %).

L'HTAP primitive est liée à une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires. Sa prévalence est de l'ordre de 10 %. [279,280]

Elle complique volontiers les formes cutanées limitées anciennes avec anticorps anticentromères, mais peut également s'observer au cours des formes cutanées diffuses. Les données récentes suggèrent que le pronostic s'est

amélioré avec une survie à trois ans estimée à 60 % dans les HTAP primitives et à 50 % dans les hypertensions pulmonaires secondaires à une fibrose pulmonaire.[281].

Les signes cliniques sont souvent peu spécifiques et tardifs, d'où l'intérêt d'un dépistage systématique et ce d'autant plus que la survie est meilleure dans les formes diagnostiquées précocement.

Le symptôme le plus fréquemment observé est une dyspnée progressive à l'effort. Les autres signes cliniques comprennent une asthénie, des douleurs thoraciques pseudo angineuses, témoins de l'ischémie du ventricule droit ; les hémoptysies, syncopes ou lipothymies constituent des signes de gravité. L'examen clinique s'attachera à rechercher un éclat de B2 au foyer pulmonaire et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite observés tardivement. À l'électrocardiogramme (ECG), il peut exister des signes d'hypertrophie ventriculaire droite.

le pronostic de l'HTAP associée à la ScS est sombre, et la mortalité est trois fois plus importante que celle de patients avec une HTAP non liée à une ScS .[279]

Évaluation paraclinique

Le diagnostic ne peut être établi que par cathétérisme droit qui doit être réalisé au moindre doute. Cependant, du fait de son caractère invasif et de ses risques potentiels, il ne peut être systématique et doit être réalisé que sur des malades sélectionnés, d'où l'intérêt du dépistage. Ce dernier repose sur l'échographie cardiaque par voie transthoracique (ETT) et les EFR avec mesure de la DLCO. L'ETT permet de rechercher une élévation de la pression artérielle pulmonaire par l'estimation de la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPS), évaluée par la mesure de la vitesse du flux de régurgitation tricuspide (VIT). Une VIT supérieure ou égale à 3 m/s, ou 2,8 en cas de dyspnée inexpliquée, doit amener à suspecter une HTAP. L'ETT permettra également de

mettre en évidence des signes de souffrance du ventricule droit (dilatation des cavités droites, épanchement péricardique et septum interventriculaire paradoxal). Aux EFR, on recherchera une diminution de la DLCO : en effet, une diminution de la DLCO à moins de 60 % en association avec un ratio capacité vitale forcée/DLCO supérieur à 1,6 ou une diminution progressive de la DLCO de plus de 10 à 20 % sur un an en l'absence de fibrose pulmonaire sont hautement évocatrices d'une HTAP .[282]

Le *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* (NT-proBNP) est un marqueur d'HTAP, et un taux supérieur à trois fois la normale couplé à une diminution de la DLCO ou du rapport capacité de diffusion du monoxyde de carbone/volume alvéolaire (DLCO/Va) inférieur à 70 % est hautement suggestif d'HTAP. [283] Toutefois, cette élévation n'est pas spécifique et peut refléter la présence d'une cardiopathie, qu'elle soit droite ou gauche.

Le diagnostic de certitude repose sur le cathétérisme cardiaque droit qui mettra en évidence une pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure à 25 mmHg au repos avec une pression capillaire inférieure ou égale à 15 mmHg en cas d'HTAP. Le cathétérisme cardiaque apportera également des éléments pronostiques tels que l'index cardiaque, les résistances artérielles pulmonaires et la pression dans l'oreillette droite. Toutefois, d'autres formes d'hypertension pulmonaire peuvent être identifiées . Il semble ainsi de plus en plus fréquent d'identifier des hypertensions veineuses, passives, qui reflètent des dysfonctions diastoliques du ventricule gauche, aussi appelées insuffisances cardiaques à débit conservé.[285,286]

5-Manifestations cardiaques :

Toutes les tunique peuvent être touchées, mais la difficulté réside dans l'identification du mécanisme en cause, et notamment dans la distinction entre atteinte primitive (fibrose myocardique) et secondaire (myocardite, insuffisance ventriculaire gauche par hypertension artérielle maligne dans le cadre d'une crise rénale sclérodermique ou insuffisance cardiaque droite dans le cadre d'une HTAP). L'atteinte cardiaque symptomatique est rare au cours de la ScS, mais associée à un pronostic très péjoratif [286,287]

a-Atteinte myocardique

Clinique

Il n'y a pas de signe spécifique, et là encore une dyspnée est un signe évocateur. L'évaluation d'une douleur thoracique peut être difficile, d'autant plus qu'elle peut avoir des origines multiples : reflux gastro-œsophagien, péricardite, atteinte pleurale, syndrome coronaire, etc.

Évaluation paraclinique

Elle est indispensable et repose en première ligne sur l'échographie cardiaque par voie transthoracique, l'ECG et les marqueurs sériques. Les données de la cohorte EUSTAR ont mis en évidence une prévalence de 5,4 % de la dysfonction cardiaque gauche à l'échographie cardiaque (définie par une fraction d'éjection ventriculaire gauche [FEVG] < 55 %). Les facteurs de risque identifiés étaient le sexe masculin, l'âge, les ulcérations digitales, une myosite ou une moindre utilisation des inhibiteurs calciques [272]. Ce dernier résultat est un argument pour penser que l'utilisation des vasodilatateurs, et notamment des inhibiteurs calciques, pourrait limiter les conséquences de la microangiopathie de la ScS.

La dysfonction diastolique du ventricule gauche semble fréquente, estimée à 30 % en Doppler pulsé [288] Cette dysfonction pourra retentir en amont et être

à l'origine d'une hypertension pulmonaire postcapillaire. Ce point devient de plus en plus prégnant car cette forme d'insuffisance cardiaque à débit conservé est de plus en plus fréquente dans la population générale. Dans le contexte de la ScS se pose la question du diagnostic différentiel avec une HTAP primitive. C'est parfois l'épreuve de remplissage au cathétérisme cardiaque droit qui permettra de trancher entre ces deux diagnostics.

Le dosage sérique du NT-pro BNP apparaît comme un examen simple pour détecter toute anomalie cardiaque dans la ScS et guider vers des explorations cardiopulmonaires approfondies afin d'identifier l'anomalie en cause.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque est un examen prometteur pour l'évaluation de la myocardiopathie de la ScS dans la mesure où elle permet une évaluation de la fonction, de la perfusion, mais aussi de la fibrose myocardique. Elle peut également mettre en évidence une myosite associée dans les formes de chevauchement. Toutefois, l'IRM est réservée aux formes de diagnostic difficile et surtout aux suspicions de myocardite.

b-Atteinte péricardique

Un épanchement péricardique est fréquemment observé (11 à 78 %)

[288,289] Les épanchements sont le plus souvent modérés et asymptomatiques, des symptômes étant rapportés chez seulement 7 à 20 % des patients. Dans ce cas, il s'agit le plus souvent d'une douleur thoracique ou d'une dyspnée. Les épanchements de grande abondance (> 200 ml) sont associés à un pronostic péjoratif, notamment en raison d'une association possible avec la survenue d'une crise rénale sclérodermique, d'une arythmie cardiaque, d'une HTAP, et d'une progression globale de la maladie. Ils impliquent donc une surveillance étroite des fonctions rénale et cardiaque.

Troubles de conduction et arythmies :

Des anomalies à l'ECG sont notées chez 25 à 75 % des patients et constituent un facteur indépendant de mortalité [290] Les troubles de

conduction sont fréquents, il s'agit le plus souvent de blocs de branche (en particulier gauche) ou de bloc auriculoventriculaire de premier degré. Mais environ la moitié des troubles de conduction ne sont pas détectés par l'ECG seul et seront uniquement mis en évidence au Holter ECG [291]. Des troubles du rythme peuvent également exister, il s'agit le plus souvent de tachycardies supraventriculaires ou d'extrasystoles ventriculaires, mais des tachycardies ventriculaires peuvent aussi être observées. [291]

Toutefois, il semblerait qu'environ la moitié des arythmies soient asymptomatiques, méconnues par l'ECG et l'échographie, et détectées uniquement au Holter ECG .[291]Les arythmies semblent associées à un pronostic péjoratif au cours de la ScS et constituent 6 % des causes de décès dans la base de données européennes EUSTAR.[277]

6-Manifestations digestives

L'atteinte digestive est fréquente au cours de la ScS, observée chez 75 à 90 % des patients. Elle peut intéresser l'ensemble du tube digestif, de l'œsophage jusqu'au rectum. Elle touche autant les formes cutanées limitées que les formes cutanées diffuses. Plusieurs processus physiopathologiques sont impliqués dans sa genèse : la microangiopathie aboutissant à l'ischémie puis à une neuropathie et la fibrose.

a-Atteinte œsophagienne

Clinique

Il s'agit de l'atteinte digestive la plus fréquente ; elle touche 50 à 90 % des patients, les symptômes les plus fréquents sont le reflux gastro-œsophagien (50-80 %) et la dysphagie (50 %). Ces symptômes résultent de l'hypotonie du sphincter inférieur de l'œsophage et de troubles moteurs œsophagiens. Les risques essentiels sont l'œsophagite (avec un risque de sténose peptique) qui

peut conduire à l'endobrachyœsophage, dont les prévalences respectives étaient 32 % et 7 % dans une étude portant sur 133 patients traités par inhibiteurs de la pompe à protons depuis le diagnostic[293] . Les patients porteurs d'endobrachyœsophage sont à risque d'adénocarcinome œsophagien [292,294].

Évaluation paraclinique

La manométrie œsophagienne constitue l'examen de choix pour explorer les troubles moteurs œsophagiens. Elle est souvent réalisée lors du bilan initial de la maladie, mais rarement répétée. Elle mettra en évidence une réduction ou une absence de péristaltisme des deux tiers inférieurs de l'œsophage, associée à une hypotonie du sphincter inférieur de l'œsophage.

L'endoscopie œsogastroduodénale sera à réaliser chez les patients symptomatiques afin de rechercher une œsophagite ou un endobrachyœsophage. Du fait du caractère précancéreux possible de l'endobrachyœsophage, un suivi endoscopique doit être proposé à ces patients : tous les 2 à 3 ans en l'absence de dysplasie histologique ; tous les ans en cas de dysplasie de bas grade à l'histologie, et tous les trois mois en cas de dysplasie de haut grade à l'histologie.

b-Atteinte gastrique

Clinique

L'atteinte gastrique demeure souvent asymptomatique. Les troubles les plus fréquemment observés sont liés à la gastroparésie qui se traduit par un syndrome dyspeptique voire par une intolérance alimentaire. L'ectasie vasculaire antrale gastrique (GAVE) ou estomac pastèque est une complication rare de la maladie observée chez environ 1 % des patients [295].

Elle semble associée à la présence d'anticorps anti-acide ribonucléique (ARN) polymérase de type III ,[295] Sur le plan clinique, elle se manifeste par une anémie ferriprive chronique et une hémorragie digestive avec nécessité de recours aux transfusions sanguines.

Évaluation paraclinique :

La manométrie antroduodénale permet de dépister les troubles moteurs gastriques chez les patients. Le diagnostic définitif d'estomac pastèque est macroscopique, il repose sur l'endoscopie digestive qui met en évidence des plis longitudinaux érythémateux au niveau de l'antrum convergeant vers le pylore, évoquant les rayures d'une pastèque.

c-Atteinte du grêle

Clinique

Sa prévalence est de l'ordre de 40 %. Elle est caractérisée par un hypopéristaltisme intestinal pouvant favoriser une pullulation microbienne et des pseudo-occlusions intestinales. Elle sera le plus souvent diagnostiquée à un stade évolué, avec en particulier trois manifestations principales : le syndrome de malabsorption, le syndrome de pseudo-obstruction intestinale, et la pneumatose kystique. Le syndrome de malabsorption est présent chez 10 à 25 % des patients [292] , Il associe une diarrhée à un syndrome de malabsorption clinique et/ou biologique. Le syndrome de pseudo-obstruction intestinale est responsable d'épisodes subocclusifs à répétition, parfois compliqués de perforation. Par ailleurs, des télangiectasies peuvent être observées à la surface de la muqueuse intestinale à l'origine d'hémorragies digestives.

Évaluation paraclinique

Pour la mise en évidence d'une pullulation microbienne, le gold standard est le comptage direct des bactéries dans le liquide d'aspiration jéjunal. Mais on utilise en pratique courante le test respiratoire au glucose, qui est non invasif. La manométrie de l'intestin grêle met en évidence des troubles moteurs intestinaux. Le scanner abdominal permet d'éliminer un obstacle en cas de syndrome pseudo-occlusif et de mettre en évidence des kystes pariétaux en cas de pneumatose kystique intestinale.

d-Atteinte colique

Clinique

Elle touche 10 à 50 % des patients. Le principal signe clinique est une constipation (≤ 2 selles spontanées hebdomadaires) ou une fausse diarrhée de constipation pouvant aboutir à un syndrome occlusif. Des télangiectasies peuvent être observées sur la muqueuse colique à l'origine de rectorragies. Quelques cas de pneumatose kystique ont été décrits.

Évaluation paraclinique

La radiographie de l'abdomen sans préparation, éventuellement complétée par un scanner abdominal, peut mettre en évidence un syndrome occlusif ou une pneumatose kystique. La coloscopie est réalisée en cas de suspicion d'hémorragie digestive basse à la recherche de télangiectasies. Les troubles moteurs coliques sont mis en évidence par une étude du temps de transit colique des marqueurs radio-opaques ou par le lavement baryté qui est moins sensible.

e-Atteinte anorectale

Clinique :

Sa prévalence a été estimée jusqu'à 50 à 70 % des patients ScS. Elle se manifeste par une incontinence anale et/ou un prolapsus rectal.

Évaluation paraclinique :

Un examen proctologique est effectué en cas d'incontinence fécale. Une manométrie anorectale pourra être réalisée en cas d'incontinence fécale sans prolapsus rectal.

7-Atteinte musculosquelettique :

L'atteinte de l'appareil locomoteur est fréquente au cours de la ScS puisqu'elle touche 46 à 97 % des patients [296]. Cette atteinte peut être inaugurale et est, par ailleurs, responsable d'un handicap fonctionnel important.

8-Atteinte articulaire :

Clinique

Des arthralgies inflammatoires sont le symptôme le plus fréquemment rapporté ; mais des synovites sont observées chez 16 à 60 % des patients selon les études [296]. Toutes les articulations peuvent être touchées, même s'il semble exister une atteinte prédominante des petites articulations des mains. Les formes de chevauchement polyarthrite rhumatoïde/ScS sont rares, ce qui va donc dans le sens d'une atteinte spécifique. Les synovites semblent toucher préférentiellement les formes cutanées diffuses, plutôt à un stade précoce, et sont associées à une maladie plus sévère [297].

Évaluation paraclinique

On peut noter un syndrome inflammatoire biologique, en général modéré.

Le bilan immun met en évidence des facteurs rhumatoïdes dans 30 % des cas, mais qui ne sont pas associés aux manifestations articulaires. Les anticorps anti-*cyclic citrullinated peptide* (CCP), observés chez 1 à 15 % des patients, sont utiles au diagnostic de syndrome de chevauchement avec une polyarthrite rhumatoïde.

L'analyse du liquide articulaire montre un liquide peu inflammatoire voire mécanique avec en général moins de 2000 éléments/mm³ avec un infiltrat à prédominance de cellules mononucléées.

À la radiographie, il peut exister une déminéralisation péri-articulaire en bandes ou un pincement de l'interligne articulaire ; mais aussi une atteinte

érosive avec des érosions pouvant toucher les poignets, les articulations métacarpophalangiennes (MCP), interphalangiennes proximales (IPP) et interphalangiennes distales (IPD). D'autres signes peuvent être observés : des contractions en flexion ou un aspect de « pencil in the cup ». La prévalence du pincement artriculaire est de l'ordre de 30 %, tandis que celle des érosions varie entre 10 et 40 % [296].

L'échographie ou l'IRM permettent de mettre en évidence des érosions infraradiographiques et des synovites et d'apprécier l'activité inflammatoire.

9-Atteinte des structures péri-articulaires

Clinique

Les rétractions en flexion digitales, sources d'un handicap fonctionnel important, apparaissent en général après plusieurs années d'évolution. Dans la base de données EUSTAR, elles touchaient 31 % des patients (297) Les atteintes tendineuses sont fréquentes et précoces. Elles se manifestent par des crépitations à type de cuir neuf, audibles et palpables, lorsque le tendon est mobilisé activement ou passivement. Aux jambes, elles sont habituellement localisées aux tendons des jambiers antérieurs et au tendon d'Achille, tandis qu'aux avant-bras la ténosynovite touche habituellement les tendons des muscles fléchisseurs et extenseurs aux poignets. Leur prévalence varie de 10 % à 36 % selon les séries et était de 11 % dans la base de données EUSTAR [299] Les contractions en flexion et les ténosynovites sont observées plus fréquemment dans les formes cutanées diffuses et constituent un marqueur pronostique péjoratif. Ainsi, dans l'étude de Doré et al., les patients avec une forme cutanée diffuse précoce (< 2 ans d'évolution) et une crépitation tendineuse avaient deux fois plus de risque de développer dans les cinq ans une crise rénale sclérodermique, une atteinte cardiaque ou gastro-intestinale en comparaison à

des patients avec formes cutanées diffuses précoces sans crépitation tendineuse, et ce même après ajustement sur les facteurs de risque connus. Par ailleurs, leur survie à cinq ans et à dix ans était réduite avec, après ajustement sur l'âge et le sexe, un risque de décès à cinq ans 1,8 fois plus important [300].

Évaluation paraclinique

L'échographie ou l'IRM sont des outils plus sensibles que l'examen clinique pour évaluer l'atteinte tendineuse. Ainsi, des ténosynovites étaient observées chez un tiers des patients dans une étude échographique, et ces ténosynovites présentaient un aspect mixte associant à la fois des changements fibreux (avec un aspect scléreux des ténosynovites) et inflammatoires [298].

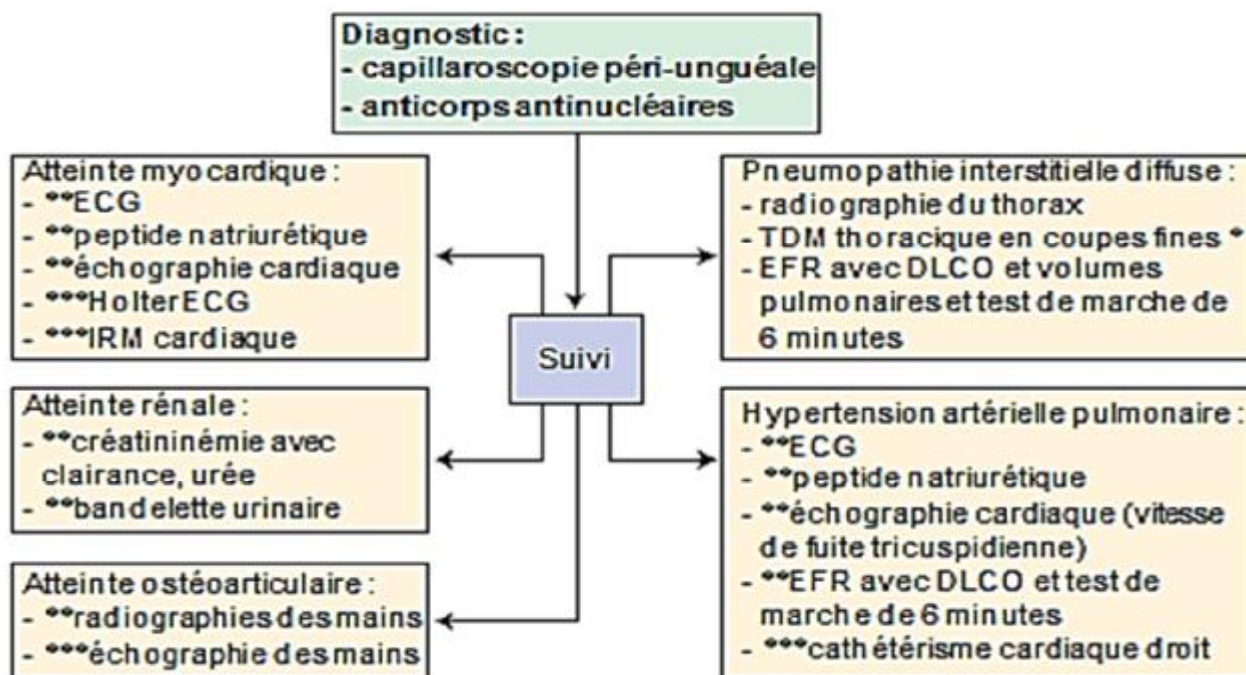


Figure 24 : Arbre décisionnel. Examens complémentaires pour le diagnostic et le suivi systématique des patients atteints de sclérodermie systémique . Le suivi est à envisager annuellement, mais les explorations cardiaques et pulmonaires seront réalisées tous les six mois chez les patients avec une forme cutanée diffuse récente et/ou une pneumopathie interstitielle évolutive et/ou une hypertension artérielle pulmonaire.

* : la fréquence du scanner thoracique en coupes fines est à définir selon la progression clinique pour limiter l'irradiation .

** : examens systématiques .

*** : examens facultatifs à discuter selon la clinique et les résultats des explorations complémentaires de première intention. TDM : tomodensitométrie ; DLCO : capacité de transfert du monoxyde de carbone ; ECG : électrocardiogramme ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; EFR : explorations fonctionnelles respiratoires.

E-Influence la sclérodermie sur la grossesse :

1-complications obstétricales :

a-Fausses couches spontanées :

De nombreuses études cas-témoin ont rapporté un taux significativement augmenté de fausses couches précoces, avant même le diagnostic de Ssc ou après celui-ci, et ce sont ces données qui ont été à l'origine de l'hypothèse du microchimérisme materno-fœtal dans la genèse de la Ssc. [301]

L'augmentation du risque de fausse couche n'a pas été confirmée dans une étude rétrospective comparant les grossesses de 48 patientes sclérodermiques à celles de patientes atteintes de polyarthrite rhumatoïde et de témoins sains en 1989 (9,9 % versus 7,5 % dans les deux autres groupes) [302] ni dans une étude prospective concernant 91 grossesses chez 59 patientes (14,3 % versus 13,3 % chez les témoins sains), que la Ssc soit limitée ou diffuse [303].

Cependant six fausses couches sur les sept du groupe des patientes souffrant d'une Ssc diffuse sont survenues chez les patientes dont la maladie évoluait depuis plus de quatre ans, avec un risque-relatif de fausse couche de 2,8 dans ce sous-groupe. Les fausses couches seraient plus fréquentes pour une même femme après le diagnostic de sclérodermie que pour les grossesses achevées avant le diagnostic

La plupart des pertes foetales surviennent au premier trimestre de grossesse.

Seule une mort foetale in utero à 23 SA est à déplorer dans la cohorte prospective décrite en 1999 par V. Steen, chez une patiente ayant une malabsorption sévère.

b- Accouchement prématuré

La Ssc augmente le risque de naissance prématurée dans les mêmes proportions que chez les patientes ayant une polyarthrite rhumatoïde dans l'étude cas-témoin de Steen et al. [299]. Ce taux était de 25 % (soit 23 grossesses sur 91)

dans l'étude prospective versus 5 % (soit huit grossesses sur 158) chez les témoins sains, avec un poids moyen à la naissance de 2250 ± 170 g.

Trois nouveau nés pesaient moins de 1500 g. Les causes étaient multiples : travail spontané dans sept cas, rupture prématurée des membranes dans trois cas, saignement placentaire dans deux cas, tableau évocateur de prééclampsie dans quatre cas dont une crise rénale sclérodermique, et déclenchement du travail à 37 SA dans trois cas pour des raisons inconnues. Les nouveau-nés prématurés évoluaient en général favorablement .[303]

En 2006, une étude rétrospective portant sur 20 grossesses chez 13 patientes ayant une Ssc ou une connectivite mixte retrouvait un taux de naissance prématurée de 39 %, et plus de la moitié des nouveau-nés étaient hypotrophes. Il y a eu un cas de prééclampsie [303].

c-prééclampsie :

Le taux de prééclampsie dans la population générale est de 3,5 % avec une plus grande fréquence chez les primipares pouvant atteindre 7,5 %. Cette complication de la grossesse est favorisée notamment par l'hypertension artérielle chronique et l'insuffisance rénale, les états pré-thrombotiques et par les antécédents familiaux de prééclampsie [305]. Il est difficile d'affirmer que le taux de prééclampsie et de RCIU, témoins d'une insuffisance placentaire, sont augmentés dans la Ssc. Ces complications de la grossesse sont rarement détaillées dans les études de cohorte, ou rapportées avec excès dans les cas cliniques et pour les études de placenta qui ne sont, en général, examinées que si le déroulement de la grossesse est anormal. Des études de cohorte prospectives plus détaillées sont nécessaires pour établir si la sclérodermie peut être retenue comme facteur de risque d'insuffisance placentaire et si les patientes doivent bénéficier d'une prise en charge adaptée tant sur le plan des mesures thérapeutiques que sur le suivi obstétrical.

2-Complications maternelles

Pour la majorité des patientes, la maladie est stable pendant la grossesse d'après Steen et al. ; 20 % des patientes de l'étude prospective constatèrent une amélioration de leur état, 20 % rapportèrent une aggravation de la pathologie. Cette aggravation concernait très fréquemment le reflux gastro-œsophagien, mais également les arthralgies et l'atteinte cutanée pendant et après la grossesse. Trois crises rénales sclérodermiques (CRS) ont été prises en charge dont une en post-partum [303].

a- les complications de la fibrose :

En cas de sclérose étendue, touchant l'abdomen, il existe un risque de compression des organes intra-abdominaux. Un cas d'hydronéphrose bilatérale a été publié chez une patiente présentant une grossesse gémellaire dans un contexte de sclérodermie [308]. Cette complication reste cependant anecdotique. De même, il existe un risque de rupture utérine majoré, en particulier dans le cas d'un utérus cicatriciel, et il est admis de ne pas tenter d'accouchement par voie basse en cas d'antécédent de césarienne ou de chirurgie utérine chez ces patientes.

L'atteinte cutanée peut s'améliorer ou s'aggraver pendant la grossesse et le post-partum, dans ce second cas le plus souvent à la faveur d'un arrêt du traitement de fond.

Certains cas de sclérodermie de novo pendant la grossesse ont été rapportés, et la cohorte de 400 patientes de Pittsburgh en comporte cinq, sans qu'on puisse incriminer la grossesse comme facteur déclenchant de la pathologie [309].

La baisse du tonus du sphincter inférieur de l'oesophage et l'hyperpression abdominale au troisième trimestre de grossesse s'ajoutent au reflux gastro-oesophagien des patientes sclérodermiques et peuvent l'aggraver considérablement.

Deux cas de syndrome de Mallory-Weiss ont été rapportés pendant la grossesse chez des patientes sclérodermiques dont l'un responsable d'hématémèse

[311,312]. Les vomissements gravidiques doivent donc être particulièrement suivis chez ces patientes.

Parmi les cinq patientes de la cohorte de V. Steen atteintes de fibrose pulmonaire, trois ayant une capacité vitale forcée inférieure à 65 % mirent au monde des enfants prématurés mais bien portants, une patiente est décédée dans les suites d'une pneumopathie d'inhalation avec avortement thérapeutique au terme de 20 SA et une patiente a eu deux interruptions de grossesse .[303]

Les données de la littérature concernant les femmes ayant une insuffisance respiratoire sans hypertension artérielle pulmonaire secondaire étaient jusqu'à présent rassurantes : en effet, le pronostic vital et fonctionnel maternel et foetal dans les études montrent une évolution le plus souvent favorable de la grossesse même en cas de capacité vitale très abaissée quand la saturation en oxygène maternelle est maintenue au-dessus de 94 % [312]. Ces grossesses imposent une surveillance rapprochée, particulièrement au troisième trimestre de la grossesse lorsque l'élargissement de l'utérus, l'ascension des coupes diaphragmatiques et la création de micro-atélectasies des bases pulmonaires aggravent l'hypoxie et peuvent nécessiter la mise en route ou l'ajustement d'une oxygénothérapie en continu.

Il y a peu de données concernant les fibroses pulmonaires des connectivites, une équipe japonaise préconise, dans les cas d'insuffisance respiratoire sévère, de programmer une césarienne après 29 semaines de grossesse pour éviter l'aggravation de l'insuffisance respiratoire[313].

Ces données sont à adapter sur le plan individuel, mais une insuffisance respiratoire sans hypertension artérielle secondaire ne constitue pas une indication à une interruption de la grossesse.

b- Complications de la vasculopathie :**Crise rénale sclérodermique :**

Plusieurs cas de grossesse tragiquement compliqués de CRS avec décès maternel chez des patientes ayant mené auparavant une grossesse sans complication ont été rapportés de façon isolée avant

les premières études de cohorte [314,315], le bilan clinique et paraclinique était parfois évocateur de néphropathie gravidique avec syndrome prééclampsique, et seule la ponction-biopsie rénale a permis de faire le diagnostic en mettant en évidence des lésions histologiques typiques d'atteinte rénale sclérodermique. Ces observations ont été à l'origine de la réputation de sombre pronostic associé aux grossesses chez les patientes atteintes de sclérodermie.

Les études publiées par V. Steen font état de cinq cas de crise rénale, dont un décès, sur l'ensemble de la cohorte. Ces patientes présentaient des facteurs de risque classiques de crise rénale (sclérodermie diffuse évoluant depuis moins de quatre ans).

Il sera sans doute difficile d'établir si la grossesse est un facteur de risque supplémentaire de CRS en raison de la rareté de l'événement et des petits effectifs des études, mais on recommande désormais aux patientes de ne pas tenter de grossesse les premières années suivant le diagnostic de leur sclérodermie, particulièrement si elles ont d'autres facteurs de risque de CRS (atteinte diffuse, évolution rapide de l'épaississement cutané, durée d'évolution inférieure à quatre ans, événement cardiaque récent, anémie de survenue récente, anticorps anti-ARN polymérase III, corticothérapie supérieure à 15mg/j dans les trois mois précédents [316]).

Le diagnostic différentiel avec une prééclampsie peut être difficile ; les facteurs de risque, la cinétique rapide de l'augmentation de la créatinine, la normalité du bilan hépatique sont autant d'éléments en faveur du diagnostic de CRS qui doivent faire impérativement prescrire des inhibiteurs de l'enzyme de conversion

(IEC) malgré leur risque tératogène. Contrairement à la prééclampsie, il n'est pas montré que l'extraction foetale en urgence améliore le pronostic maternel qui reste sombre.

L'HTAP :

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) doit rester une contre-indication à la grossesse chez les patientes ayant une Ssc.

En effet, l'augmentation du débit cardiaque de 30 à 50 % pendant la grossesse, particulièrement entre 20 et 24 SA, aggrave l'HTAP et est d'autant plus mal tolérée qu'il existait avant la grossesse une dyspnée stade II ou III.

Le phénomène de raynaud :

Le phénomène de Raynaud s'améliore dans la plupart des cas, principalement en raison de l'augmentation de la volémie et du débit sanguin, pour connaître un rebond après l'accouchement.

3-complications néonatales :

Hypotrophie néo-natale, mort néo-natale

Les études rétrospectives du groupe de V. Steen avaient retrouvé un taux élevé d'hypotrophie néo-natale (poids < 2500 g) chez les enfants nés à terme (≥ 38 semaines de grossesse) comparé aux patientes ayant une polyarthrite rhumatoïde ou aux témoins(302).

Ces anomalies, retrouvées dans une autre étude cas-témoin (306) ainsi que dans une cohorte de patientes souffrant de syndrome de Raynaud (307) n'ont pas été confirmées par l'étude prospective de 1999 (303). Un registre prospectif du groupe européen de recherche dans la Ssc (EUSTAR) des grossesses chez les patientes ayant une sclérodémie permettra de préciser ces données, qui sont dans l'ensemble rassurantes .

F-évolution dans le post partum

La période du post-partum est particulièrement à risque de décompensation de l'HTAP en raison notamment de l'augmentation des résistances vasculaires périphériques pouvant être responsables de collapsus circulatoire et de mort subite.

Une étude rétrospective du centre de référence français pour l'HTAP publiée en 2005 fait état, chez 14 patientes suivies pour une HTAP sévère (sans cas de Ssc), d'une mortalité maternelle de 36 %, particulièrement dans le péri-partum, malgré une prise en charge optimale [317]. Une méta-analyse récente a retrouvé une mortalité de 33 % dans le sous-groupe des patientes atteintes d'HTAP secondaire non liée à une cardiopathie (dont un cas de sclérodémie).

Seules les patientes dont l'HTAP est sensible au NO lors du cathétérisme cardiaque et répondeuses aux inhibiteurs calciques pourraient mener une grossesse sous ce traitement, mais cette situation est exceptionnelle chez les patientes souffrant de Ssc. Les inhibiteurs de l'endothéline-1 sont par ailleurs tératogènes et strictement contre-indiqués pendant la grossesse. Cinq grossesses sous inhibiteurs des phosphodiésterases de type 5 ont été décrites sans notion de tératogénicité, mais le recul vis-à-vis de ce traitement n'est pas suffisant. Les inhibiteurs calciques et les analogues de la prostacycline sont utilisés en priorité pour traiter l'HTAP pendant la grossesse. En cas de grossesse évolutive, il convient de privilégier pour l'accouchement une anesthésie locorégionale, sous monitoring intensif éventuellement par cathétérisme central, en centre spécialisé [318].

Il peut exister pendant la grossesse une hyperventilation avec sensation de dyspnée liée à une augmentation de la sensibilité des centres respiratoires à l'hypoxie et au CO₂, qui ne doit pas être confondue avec une aggravation de la fibrose pulmonaire ou d'une HTAP [319].

Rappelons enfin que les d-dimères sont d'interprétation difficile pendant la grossesse en raison de la possibilité d'une élévation physiologique.

G- Prise en charge en pratique :

1-Consultation préconceptionnelle

Un des éléments essentiels pour le bon déroulement de la grossesse est le partenariat entre la patiente, le médecin interniste et l'obstétricien.

Avant tout projet de grossesse, une consultation préconceptionnelle avec le médecin référent est indispensable afin de :

► rechercher des contre-indications à la grossesse, en faisant le bilan clinique et paraclinique (dont une échographie cardiaque avec évaluation de la pression artérielle pulmonaire) des atteintes de la sclérodermie.

► déconseiller la grossesse en cas d'atteinte sévère d'organe : [320]

• Fraction d'éjection du ventricule gauche inférieur à 30 %.

• HTAP

• Atteinte restrictive pulmonaire sévère avec CVF inférieur à 50 % de la

Théorique

• malabsorption sévère.

• hypertension artérielle mal contrôlée associée ou non à un antécédent de crise rénale sclérodermique).

Il n'y a pas de données concernant l'insuffisance rénale évoluée, voire dialysée, cependant celle-ci s'accompagne souvent d'une baisse de

fertilité d'origine multifactorielle, dont un hypogonadisme.[321]

► modifier le traitement de fond si celui-ci comprend des médicaments tératogènes dont :

• d-pénicillamine

• méthotrexate

• IEC

• inhibiteurs des récepteurs de l'endothéline

• cyclophosphamide

Les inhibiteurs calciques peuvent être poursuivis pendant toute la durée de la grossesse à dose maximale tolérée.

- ▶ expliquer les risques inhérents à la grossesse et à la maladie et les modalités du suivi proposé ;

- ▶ prescrire avant la conception un traitement par vitamine B9 pour prévenir le risque d'anomalies de fermeture du tube neural [322] voire des anti-agrégants plaquettaires selon les antécédents obstétricaux de la patiente.

- ▶ rechercher des situations particulières nécessitent des précautions :

- les patientes atteintes de Ssc diffuse évolutive sont à haut risque de complications cardiopulmonaires et rénales, particulièrement pendant les premières années d'évolution de la maladie, et une grossesse doit idéalement être repoussée à une phase de stabilisation de la maladie ou faire l'objet d'une surveillance extrême, particulièrement de l'apparition d'une crise rénale [323] .

- un antécédent de crise rénale n'est pas une contre-indication à la grossesse si la pression artérielle parvient à l'équilibre sans traitement par IEC. Dans l'expérience de V. Steen, à propos de 12 grossesses ayant eu lieu après une CRS, six grossesses ont eu lieu sans IEC avec un bon équilibre tensionnel, sans conséquence pour le fœtus dans cinq cas (le sixième étant une grossesse ectopique). En revanche, six autres patientes avaient arrêté leur traitement par IEC au prix d'une augmentation de la pression artérielle et d'une détérioration de la fonction rénale chez quatre d'entre elles, d'une naissance sans vie et, pour deux des trois patientes chez qui il a fallu réintroduire les IEC en cours de grossesse en raison d'une hypertension, un RCIU sévère (poids de naissance inférieur à 1350 g). Il convient d'équilibrer la pression artérielle au mieux avant la grossesse, et de donner des IEC le plus tard possible en cours de grossesse, à la plus petite dose possible, en cas de persistance d'une hypertension artérielle [323] ;

- en cas d'antécédent de fausses couches à répétition, de prééclampsie, de RCIU et/ou de mort foetale in utero liée à un placenta vasculaire malgré l'absence de

thrombophilie, le risque de récurrence est élevé. Dans cette situation, nous ajoutons également une bi-thérapie associant anti-agrégants plaquettaires et héparine de bas poids moléculaire à taux prophylactique dès la grossesse connue et au minimum pendant les trois premiers mois de grossesse.

Cette attitude a démontré son efficacité dans la prévention des fausses couches répétées chez les patientes ayant un syndrome des anti-phospholipides obstétrical et chez les patientes ayant un fort titre d'auto-anticorps, bien que les différentes études dans cette dernière indication soient discordantes [324], ainsi que dans la prévention des récurrences des complications des placentas vasculaires (RCIU, mort foetale in utero par insuffisance placentaire, prééclampsie) dans deux études rétrospectives et une étude pilote randomisée récente [325].

Péri-partum

L'aspirine est arrêtée vers 36 SA en vue de l'accouchement et de l'éventualité d'une anesthésie péridurale. La consultation d'anesthésie est l'occasion de vérifier la disponibilité d'une voie d'abord de bon calibre, en particulier chez les patientes ayant une atteinte cardiaque, pulmonaire ou rénale, ainsi que la possibilité d'intubation en fonction de l'ouverture buccale. L'anesthésie péridurale doit être préférée.

Accouchement :

Idéalement, la salle de naissance doit être surchauffée, les liquides de perfusion réchauffés et la patiente couverte en cas de syndrome de Raynaud sévère. Il n'a pas été montré de retard de cicatrisation pour les césariennes ou les épisiotomies, quel que soit le degré d'atteinte cutanée (303).

Prévention des poussées du post partum :

Le post-partum immédiat peut être caractérisé par une reprise du phénomène de Raynaud et par une majoration de l'atteinte cutanée.

Le traitement de fond de la sclérodermie doit être repris sans délai, avec accord des pédiatres si la patiente souhaite allaiter.

PARTIE

PRATIQUE

A-Patientes :

1) Critères d'inclusion :

Ont été incluses dans l'étude toutes les patientes présentant une maladie auto immune connue ou découverte au cours de leurs grossesses pendant la période d'étude . Le diagnostic de maladie auto immune a été posé sur des critères cliniques ,biologiques et radiologiques .

2)critères d'exclusions :

Ont été exclus de l'étude les cas de parturientes non connues porteuses de maladie auto immune avant ou au cours de leurs grossesses .

3. Recueil des données:

Une autorisation préalable du chef de service d'obstétrique à l'hôpital militaire Moulay Ismail a été obtenue pour permettre de mener notre étude au sein de son service. Nous avons recensé 32 patientes répondant aux critères d'inclusion. La collecte des paramètres cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs a été réalisée pour chaque patiente en se basant sur le dossier médical, les informations recueillies ont été transcrites sur la fiche d'exploitation.

B-Type, lieu et durée de l'étude :

Cette étude rétrospective a été réalisée sur une période de cinq ans, de janvier 2009 à décembre 2014, au service de gynécologie-obstétrique de l'hôpital militaire Moulay Ismail Meknès.

L'étude des dossiers a pu collecter 32 patientes porteuses de maladie auto immune et grossesse sur un total de 12040 dossiers de femmes enceinte :

-Quinze dossiers de lupus et grossesse.

- Huit dossiers de polyarthrites rhumatoïdes et grossesse.
- Six dossiers de maladie de Behçet et grossesse.
- Deux dossiers de scléroses en plaques et grossesse.
- Un dossier de sclérodermie et grossesse.

C-RESULTATS :

I) Profil épidémiologique :

1.Fréquence de l'association:

Durant la période étalée entre 2009 et 2014, 32 femmes enceintes ont répondu aux critères d'inclusion de maladies auto immunes sur un total de 12040 femmes enceintes suivies, soit une fréquence de 0,26%.

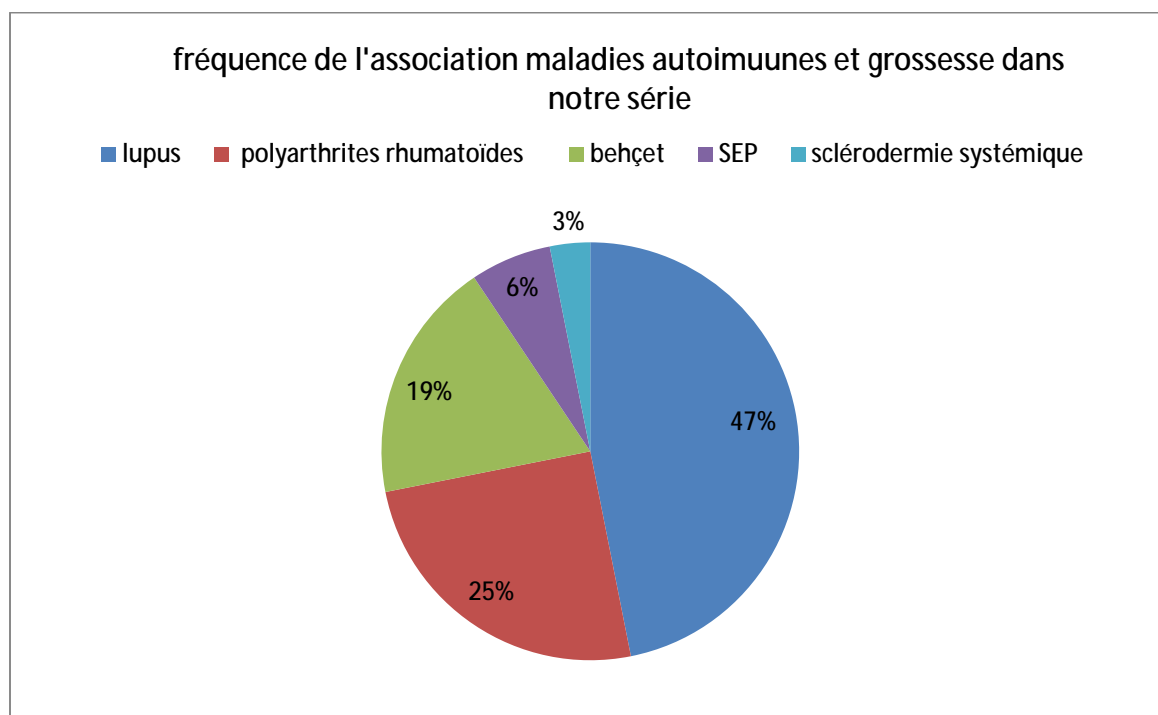


Figure 25 : fréquence de l'association maladies auto immunes et grossesse dans notre série

2. Age des patientes:

L'âge moyen de nos patientes est de 32 ans avec des extrêmes allant de 24 à 42 ans.

3. Antécédents :

a- personnels :

1- Médicaux:

Deux patientes sont suivies pour HTA sous traitement, deux patientes sont diabétiques, dont une est compliquée d'insuffisance rénale sous hémodialyse

2-Gynéco-obstétricaux :

Ménarche :

L'âge moyen des ménarches chez les patientes de notre étude était de 14 ans

Gestité:

Le taux moyen de gestation est de 2,86 gestes avec un maximum de 4 gestes et un minimum de 1 seul geste.

Parité :

Le taux moyen de parité de nos patientes est de 2,2 avec un nombre de multipares significativement supérieur.

3-Chirurgicaux :

aucune patiente ne présente d'antécédents de chirurgie .

b-familiaux :

l'étude des antécédents familiaux trouve un lupus familial chez deux patientes, une thyroïdite d'Hashimoto chez la mère d'une patiente et une maladie de Behçet familiale chez trois patientes.

II) Lupus érythémateux disséminé

L'association la plus fréquemment retrouvée dans notre étude est Le lupus érythémateux disséminé et grossesse (46,8% cas).

A. Durée d'évolution de la maladie :

Les quinze patientes étaient connues porteuses du lupus avant la gestation la durée de la maladie lupique de ces patientes variait entre 2 et 18 ans.

B. profil clinique :

Les patientes de notre étude présentaient les manifestations cliniques représenté dans la figure 26 :

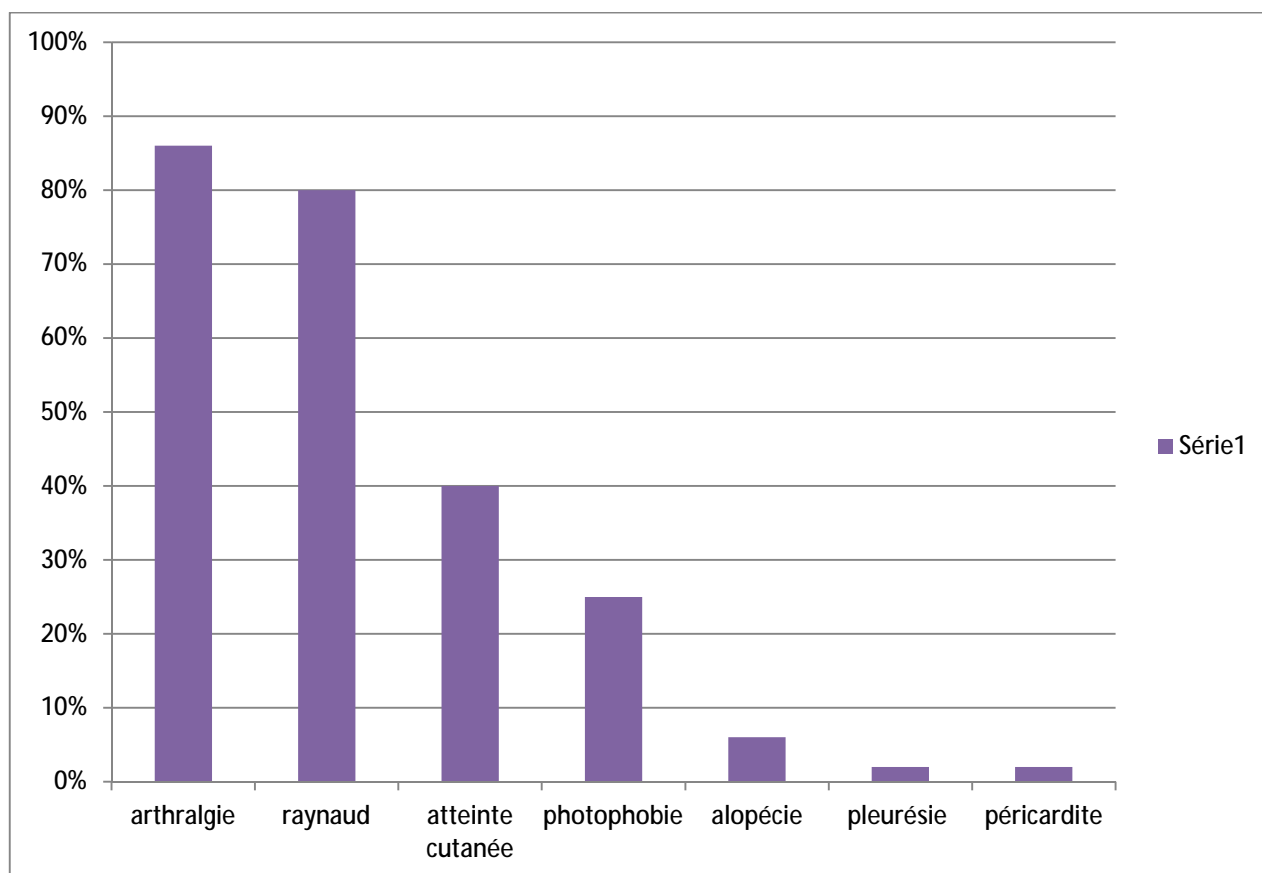


Figure 26 : Manifestations cliniques de nos patientes

C. Profil paraclinique :

.Bilan biologique :

1-bilan immunologique :

- Les anticorps antinucléaires et les anticorps anti DNA natifs étaient positifs chez toutes les patientes.
- Les anticorps anti phospholipides étaient positifs chez deux patientes.
- Le CH50 était diminué chez six patientes soit 40%, quatre d'entre elles avaient aussi une haptoglobine élevée soit 26,6%.

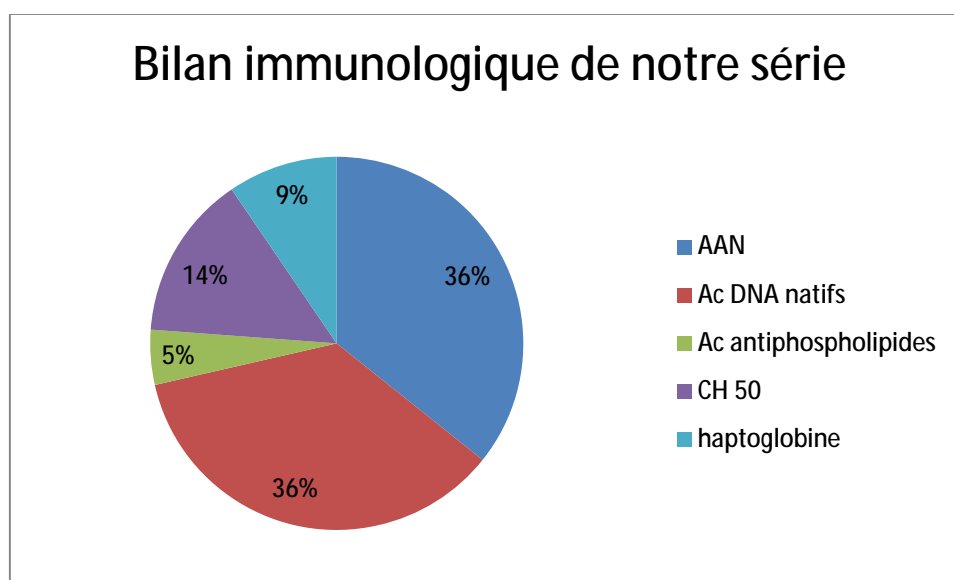


Figure 27 :Bilan immunologique de notre série

2 -Les anomalies de l'hémogramme :

Les anomalies de l'hémogramme étaient présentes chez neuf patientes ce qui représente une fréquence de 60% :

Une anémie chez sept patientes .

une leucopénie plus thrombopénie chez trois patientes .

3-La protéinurie de 24h :

était positive chez deux patientes qui ont une insuffisance rénale, dont une est sous hémodialyse.

Tableau XV : Anomalies biologiques des patientes lupiques dans notre série

Anomalies biologiques	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Anomalies de l'hémogramme	9	60 %
Insuffisance rénale	2	13,33 %
Protéinurie de 24h	2	13,33 %
HELLP syndrome	1	6,66 %
Hypocomplémentémie	6	40 %

.les anomalies échographiques :

§ Six patientes avaient une échographie normale à l'admission.

§ L'échographie a objectivé chez le reste des patientes :

- Trois cas de retard de croissance intra-utérin.
- Un cas de macrosomie.
- Deux cas de placenta prævia, une est associée à un hématome retroplacentaire.
- Deux cas de mort foetale in utero.
- Un cas d'avortement en cours.
- Un cas d'oligoamnios.

Tableau XVI :Résultats de l'échographie obstétricale à l'admission.

Résultats de l'échographie	Nombre de cas	Pourcentage(%)
Normale	6	40
RCIU	3	20
MFIU	2	13,33
PP	2	13,33
Avortement en cours	1	6,66
Oligoamnios	1	6,66

- écho doppler :

N'a pas été réalisé chez toutes les patientes. Le doppler ombilical était pathologique dans les trois cas de retard de croissance intra-utérin.

.Enregistrement du Rythme cardiaque foetal :

L'enregistrement du rythme cardiaque foetal a objectivé des décélérations répétées ne répondant pas aux mesures de réanimation dans un seul cas d'où le diagnostic de souffrance foetale aigue qui est survenue dans ce cas sur une souffrance foetale chronique.

D. Profil thérapeutique:

L'association corticothérapie - aspirine reste le schéma le plus fréquemment utilisé chez nos patientes, elle est retrouvée dans 7 cas (soit 46,6%).

☐Deux patientes étaient sous triple association (corticothérapie, aspirine, antihypertenseurs), (soit 13,3%).

☐Trois patientes étaient sous corticothérapie + insulinothérapie (soit 20%)

☐La corticothérapie seule était pratiquée chez deux patientes (soit 13,3%).

☐Une patiente ne recevait aucun traitement pour le lupus, elle était sous dépakine pour son épilepsie.

☐Aucune patiente n'a reçue des antimalariques de synthèse.

E.profil évolutif :

L'évolution au cours de la grossesse était marquée par des poussées évolutives chez cinq patientes qui avaient arrêtées l'hydroxychloroquine (plaquenil).

Une patiente qui avait développé une néphropathie lupique compliquée d'insuffisance rénale à diurèse conservée et une pleurésie lupique ce qui a suscité la reprise du cyclophosphamide.

Une patiente ayant nécessité une ponction péricardique pour tamponnade et traitement aux corticoïdes.

Les trois autres patientes ont eu des polyarthralgies avec atteintes cutané jugulées par les corticoïdes.

III) La polyarthrite rhumatoïde (PR) :

1. L'âge :

Les huit patientes atteintes de polyarthrite rhumatoïde avaient un âge avancé entre 36 et 42 ans lors de leurs grossesses.

2. les manifestations cliniques :

Les patientes étaient déjà au stade de ténosynovites avec déformations articulaires des phalanges.

3. les manifestations paracliniques :

les manifestations biologiques : sur le plan biologique le syndrome inflammatoire, ainsi que le facteur rhumatoïde étaient quasi constants chez toutes les patientes.

les manifestations radiologiques :

L'imagerie radiologique des extrémités plaide en faveur de la polyarthrite rhumatoïde .

4. l'évolution au cours de la grossesse :

Durant la période de gestation aucune patiente n'a eu de poussées évolutive bien au contraire trois d'entre elles ont eu une amélioration de la symptomatologie douloureuse avec une nette diminution de la vitesse de sédimentation

5. l'évolution dans le post-partum :

Par contre en postpartum on a soulevé une recrudescence du syndrome inflammatoire avec myasthénie chez cinq patientes, et un purpura thrombopénique chez une patiente chez qui on a arrêté l'allaitement pour donner le méthotrexate.

6. traitement :

chez une patiente ayant présenté un purpura thrombopénique ,on a arrêté l'allaitement pour donner le méthotrexate.

Les autres patientes ont été mises sous anti-inflammatoires non stéroïdiens.

IV) La maladie de Behçet:

Les six patientes présentant la Maladie de Behçet avaient comme particularité un âge inférieur à 28 ans et trois d'entre elles sont des soeurs (maladie de Behçet familiale).

1-les manifestations cliniques :

Les manifestations cliniques relevées chez les patientes sont dominées par l'aphtose bipolaire.

2-Les manifestations biologiques :

Les manifestations biologiques étaient marquées par la présence d'un syndrome inflammatoire avec élévation de la vitesse de sédimentation au cours des poussées de la maladie.

3-évolution au cours de la grossesse :

deux patientes sur six ont présentées des poussées évolutives de la maladie, au cours de la grossesse .

Les complications relevées sont :

- une péricardite jugulée par les corticoïdes
- une uvéite postérieure avec baisse de l'acuité visuelle traitée par corticothérapie en collyre en association à des mydriatiques suivie d'injections péri-oculaires de corticoïdes.

4-évolution dans le post partum :

Deux autres patientes ont présenté des poussées évolutives dans le post partum :

un cas de thrombose de la veine saphène interne en postpartum traitée par l'héparine à bas poids moléculaire.

une perforation hémorragique de l'intestin grêle en postpartum (forme appelée entéro-Behçet) traitée chirurgicalement.

5-traitement reçu par les patientes :

Les six patientes étaient sous colchicine avant et pendant la grossesse ainsi que des corticoïdes pendant les poussées.

V) Sclérose en plaque:

Les deux patientes suivies pour sclérose en plaque étaient stables sous corticoïdes avant la grossesse.

■ La première patiente avait présenté une rechute de la maladie dans le postpartum immédiat par l'apparition d'une perte de sensibilité de la face interne du bras droit et fatigabilité à l'effort de celui-ci.

L'IRM avait objectivé des lésions sous forme d'hyper signaux ovalaires de la substance blanche en péri ventriculaire (ventricules latéraux) sur les séquences T2 flair (Figure 28).

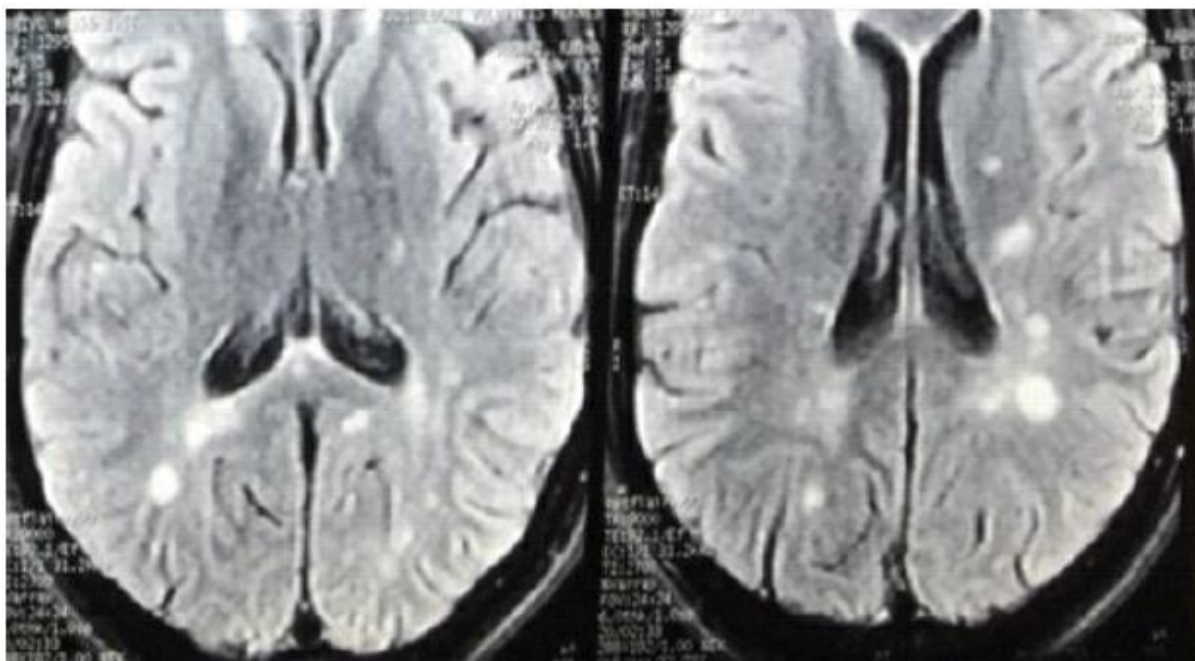


Figure 28 : IRM cérébrale-images ovalaires péri ventriculaire (SEP)

■ La deuxième patiente a présenté deux mois après l'accouchement des céphalées en casque, avec vomissements, une importante faiblesse musculaire des membres supérieurs et une forte baisse de l'acuité visuelle avec au fond d'oeil un oedème papillaire.

L'étude biologique du liquide céphalorachidien a objectivé une proteinorrhachie qui était à 0,26 g/l, la cellularité à 32 éléments/mm de globules

blancs avec prédominance lymphocytaire, l'étude comparative de l'électrophorèse des protéines du LCR et celles du sérum avait trouvé un profil oligoclonal spécifique des IgG du LCR, affirmant la synthèse intrathécale d'IgG.

L'IRM avait objectivé des lésions sous forme d'hyper signaux au niveau de la moelle cervicale et une névrite optique droite concluant à une rechute de la sclérose en plaque (Figure 29).



Figure 29 : IRM névrite du nerf optique (SEP)

Les deux patientes ont bénéficiées de bolus de corticoïdes puis le traitement par Inhibiteurs sélectifs des molécules d'adhésion avec arrêt de l'allaitement aboutissant à stabiliser la maladie.

VI) La sclérodermie :

1. Äge :

La patiente atteinte de sclérodermie avait l'âge de 28 ans.

2. ATCDs :

Connue hypertendue et suivie pour diabète insulino-dépendant.

3. manifestations Cliniques pendant la grossesse :

Elle a consulté au premier trimestre de la grossesse pour vomissements et une dysphagie aux solides accompagnés de phénomène de Raynaud, gonflement des mains avec ulcérations en regard des articulations, une perte de flexibilité secondaire au durcissement de la peau, en particulier sur les bras la bouche ainsi qu'une perte presque totale de la dentition (Figure 30-31).



Figure 30 : Perte de la dentition



Figure 31 : Sclérose labiale

4. Biologie :

Le bilan biologique avait trouvé des anticorps antinucléaires et les anticorps anti centromères, dirigés contre les antigènes protéiques liés à l'ADN.

5. Examen anatomopathologique :

La biopsie de la peau avait objectivée un infiltrat inflammatoire de cellules mononuclées de localisation péri vasculaire, associé à une augmentation du nombre et de l'épaisseur des fibres de collagène.

6. Traitement :

Un traitement par les corticoïdes et inhibiteurs de la pompe à protons a pu stabiliser la maladie et améliorer la dysphagie.

7. Evolution dans le post partum :

En postpartum la patiente a développé une néphropathie avec insuffisance rénale terminale ayant nécessité l'hémodialyse.

VII) Suivi obstétrical :

L'âge gestationnel moyen de la première consultation est de 18 semaines d'aménorrhée avec des extrêmes de 08 à 26 SA.

Aucune de nos patientes n'a bénéficié de consultation pré-conceptionnelle.

L'évolution des grossesses étaient marquées par 2 cas de métrorragies un cas lié à un avortement en cours à 12SA et le deuxième un décollement minime de trophoblaste à 8 SA, les deux patientes étaient diabétiques en poussée lupique.

Dix cas de retard de croissance intra-utérin chez cinq patientes qui ont présentées des poussées lupique.

Quatre patientes suivies pour maladie de Behçet et La dernière patiente avait une sclérodermie. Trois patientes ont été admises pour menace d'accouchement prématuré sur poussées inflammatoires de leurs maladies (deux lupus et une maladie de Behçet) une des patiente avait une poche des eaux rompue à 35SA, les deux autres à 32 et 34 SA à poche des eaux intacte, l'évolution s'est faite vers l'accouchement prématuré malgré la tocolyse.

VIII) L'issue des grossesses:

Dix-neuf grossesses ont été menées à terme avec accouchement par voie basse soit 59,6% et neuf accouchements prématurés soit 41,4% (trois cas qui avaient échappées à la tocolyse et six cas après décision multidisciplinaire d'extraction foetale par césariennes pour retard de croissance intra utérin avec stagnation du poids foetal.

Deux cas de mort foetale in utero survenues à 30SA et à 31SA sur retard important de la croissance intra utérine sur insuffisance rénale.

Un cas de mort per-partum à 30SA sur Placenta prævia plus hématome retro placentaire sur éclampsie et HELLP syndrome et un cas d'avortement à 12SA.

IX) Evolution maternelle:

Deux patientes ont présenté une pré-éclampsie sévère compliquée d'éclampsie, l'une d'elles est décédée de HELLP syndrome après un séjour de quinze jours en réanimation.

X) Evolution foetale:

Le poids foetal à la naissance variait entre 1750 et 3900 grammes, cinq nouveau-nés ont séjournés en couveuses pour prématurité, un nouveau-né traité par photothérapie pour ictère néo-natal, le bilan biologique n'a pas objectivé de lupus néo-natal.

Tableau XVII: Complications maternelles et foetales au cours des maladies auto-immunes chez nos patientes

Maladie auto-immune	Complications maternelles		Complications de La grossesse	Complications foetales
	pendant la grossesse	En post partum		
lupus	-2 atteintes articulaires -1 insuffisance rénale -1 pleurésie -1péricardite	-1 décès maternel par éclampsie +HELLP syndrome	-1 AVS -5 RCIU -2 MAP -1 HRP	-6 prématurés -1 MFIU -1 mort foetale en perpartum
Polyarthrite Rhumatoïde	-3 améliorations de la maladie	-5 poussées 1-pupura thrombopénique	- -	- -
Maladie de Behçet	-1 uvéite -1 péricardite	-1phlébite -1 entéro-Behçet	- 4 RCIU -1 MAP	3 prématurés
SEP	- -	-1 névrite du nerf optique. -1 myasthénie	- -	- -
sclérodermie	-1 dysphagie	-1 insuffisance rénale	- 1 RCIU	-1 MFIU
AVS :avortement spontané, RCIU :retard de croissance intra utérin ,MAP :menace d'accouchement prématuré HRP :hématome rétroplacentaire ,MFIU :mort foetale in utéro.				

DISCUSSION

Les maladies systémiques constituent un vaste ensemble de pathologies polymorphes et dont la physiopathologie relève de mécanismes variables.

I-Le lupus érythémateux systémique

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune non spécifique d'organe, touchant majoritairement les femmes en âge de procréer. Une meilleure compréhension actuelle de la maladie et des risques foetomaternels encourus ainsi qu'une prise en charge pluridisciplinaire permettent à ces femmes d'avoir des enfants avec des risques minimisés.

1-Fertilité :

La fertilité des femmes lupiques est réputée comparable à celle de la population générale en dehors de l'aménorrhée accompagnant les poussées sévères. Dans une étude brésilienne, 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 [326]. Certains cas de stérilité pourraient être imputables à la maladie lupique. L'ovarite auto-immune paraît rare même si Pasoto et al. [327] ont trouvé des anticorps dirigés contre le corps jaune chez 22 % de 87 lupiques de moins de 40 ans. Ces anticorps étaient associés à une augmentation de la FSH, marqueur de dysfonction ovarienne.

Dans notre série aucune femme ne présentait de stérilité .

2- morbidité et mortalité maternelles au cours de la grossesse :

a- Activité de la maladie lupique :

Au cours de la grossesse, la morbidité maternelle est liée à l'intrication de plusieurs facteurs : activité de la maladie lupique, prééclampsie, aPL et effets secondaires des thérapeutiques.

De nombreuses équipes ont confirmé la survenue de poussées durant la grossesse et le postpartum avec une fréquence de l'ordre de 60 % des cas dans les études prospectives [328].

Les poussées sont sévères dans 10 % des cas. Leur date de survenue est variable.

Dans une enquête menée sous l'égide de la Société nationale française de médecine interne (SNFMI), des poussées étaient présentes dans 27 % des cas dès le début de la grossesse. Parmi les 73 % de LS stables initialement, 26 % sont devenus évolutifs pendant la grossesse et 7 % en postpartum [329].

les résultats de notre étude rejoignent ceux de la littérature c'est à dire la survenue de poussées lupiques au cours de la grossesse et en post partum avec un taux de 33,3 %.

Lorsque la grossesse est planifiée, le taux de poussée reste de 27 %, mais les poussées sont généralement modestes. Lorsqu'elles sont traitées, elles ne semblent pas avoir d'influence défavorable sur l'issue de la grossesse [330]. Dans notre série aucune des patientes n'a bénéficié de consultation préconceptionnelle .

Notons qu'il a été suggéré dans la littérature qu'une partie de ces poussées étaient liées à l'arrêt de l'hydroxychloroquine (HCQ), point qui a été soulevé dans notre étude , ce traitement étant antérieurement considéré comme contre-indiqué au cours de la grossesse.

b-Les complications maternelles :

Prééclampsie, HELLP syndrome et atteinte rénale :

Lors de la grossesse le débit de filtration glomérulaire augmente, avec une protéinurie physiologique aux alentours de 300 mg/24h. Les risques liés à l'atteinte rénale sont un taux augmenté de pertes fœtales, l'aggravation de l'atteinte rénale et la pré-éclampsie [331]. L'existence d'une néphropathie lupique dans les 6 mois précédant la conception est un facteur de risque majeur de ces complications, ainsi qu'un score d'activité du lupus (SLEDAI) supérieur ou égal à [332].

Il peut être difficile de différencier prééclampsie et poussée lupique, ces situations pouvant d'ailleurs coexister. Le syndrome *hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets* (HELLP) peut d'ailleurs être amélioré par la corticothérapie [333].

En pratique, l'association à des manifestations lupiques extrarénales, la baisse des fractions C3 et C4 du complément sont de bons éléments distinctifs, d'autant qu'une augmentation physiologique du complément est attendue au cours de la grossesse.

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 foetomaternels (retard de croissance).

Le taux de naissance vivante dans ce contexte varie de 20 à 95% et dépend de la créatininémie de base.

Dans l'expérience du centre de référence de la Pitié- Salpêtrière sur 25 grossesses programmées 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 [334].

Dans l'étude de Soubassi et al. [335], 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.

Aucune mort maternelle n'a été observée.

Comparant l'issue des grossesses en fonction du type de néphropathie, Carmona et al. [336] 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 prééclampsie 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. [337] 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.

Dans notre expérience deux patientes ont présenté une IR dont une sous hémodialyse, l'une d'elles ayant développé une néphropathie lupique compliquée par la suite d'IR à diurèse conservée et une pleurésie lupique.

La mortalité maternelle au cours des grossesses lupiques

L'atteinte rénale et cardiaque conditionne la mortalité maternelle.

L'enquête de la SNFMI [338] a relevé deux décès par infection opportuniste chez des femmes porteuses d'un syndrome néphrotique lié à une glomérulonéphrite proliférative diffuse [340]. Dans la série d'Imbasciati [339], deux femmes sont décédées d'infection parmi les 4 qui ont développé une anurie en post-partum ou post-abortum. La mise en jeu du pronostic vital peut conduire à discuter dans quelques situations de néphropathie lupique active une interruption thérapeutique de grossesse. [341] Dans notre étude, une seule patiente est décédée (soit 6,66%) à

j4 du postpartum dans un tableau de prééclampsie sévère compliquée d'éclampsie et de HELLP syndrome.

3- Morbidité foetale et néonatale :

La morbidité foetale et néonatale est influencée par trois facteurs : prématurité, effets secondaires de la corticothérapie maternelle et présence d'anticorps anti-SSA maternels.

3.1. Prématurité

Le taux de survie foetale (après exclusion des interruptions de grossesse et des avortements précoces) varie de 56 à 100% selon les séries, se situant aux environs de 60% avant les années 1980 et au-delà de 80% dans les études plus récentes.

La diminution des pertes foetales s'est accompagnée d'une augmentation de la prématurité avec un taux de 63% dans l'étude de la SNFMI, chiffre stable malgré la planification de la grossesse [340]

Dans notre série, le taux de prématurité était de 33,3%, le lupus y était actif dans 60% des cas.

Tableau XVIII :Devenir foetal des enfants, d'après une analyse de la littérature pour les 40 dernières années. [342]

Période	FC/ MFIU (%)	ITG (%)	Prématurité (%)	Nombre de grossesses
1960- 1970 (2 séries)	28-43	4	6	120
1970-1980 (4 séries)	27-41	7	36	174
1980-1990 (13 séries)	8-34	11-29	9-57	400
1990-1993 (4 séries)	11-22	0	20-74	140
1993-2001 (5 séries)	11-17	0-1	39-54	5-78

3.2. Les effets secondaires de la corticothérapie maternelle

La prednisone ne traversant 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 [341] dont le passage transplacentaire est utilisé pour traiter les foetus in utero dans le cadre du bloc auriculoventriculaire congénital (BAVc).

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 [340]. 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 [343].

Dans notre expérience, aucun cas d'infection néonatale pouvant être expliqué par une corticothérapie n'a été constaté.

3.3. Le lupus néonatal :

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 [344].

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% [342,344]

Contrairement aux autres manifestations du lupus néonatal qui disparaissent spontanément au bout de six mois, le BAVc est définitif et est associé à une mortalité de 16 à 19% et à une morbidité significative, nécessitant l'implantation d'un pacemaker dans 63% des cas [344].

Les mères des enfants ayant un BAVc ont souvent peu ou pas de manifestations cliniques. Lorsqu'elles sont symptomatiques, la connectivité est généralement un syndrome de Gougerot-Sjögren primaire ou une connectivité indifférenciée dont la symptomatologie clinique se limite souvent à un syndrome sec buccal et oculaire ou à quelques arthralgies. En revanche, les mères d'enfants ayant une manifestation cutanée de lupus néonatal sont plus fréquemment symptomatiques et semblent avoir une pathologie plus proche du LS, avec possibilité d'atteintes rénales. Au cours du suivi (allant de 3,7 à 15,8 ans selon les études), 21 à 61% des mères d'enfants ayant un BAVc restent asymptomatiques versus 13 à 25% des mères d'enfants ayant eu un lupus néonatal cutané [344].

Concernant le traitement préventif du BAVc, en raison du risque faible chez une femme sans antécédent (1 à 2 %), le consensus tend vers l'abstention thérapeutique. Chez les femmes ayant eu précédemment un enfant atteint, le risque de récurrence du BAVc est de 10 à 17% et les modalités de traitements non définies [344]. L'efficacité de la prednisone n'est pas établie et les corticoïdes fluorés sont associés à un risque foetal [341]. Les immunoglobulines intraveineuses dans cette indication sont en cours d'évaluation. Ces patientes doivent bénéficier d'une surveillance échographique du cœur foetal tous les 15 jours (toutes les semaines en cas d'antécédent de BAVc) de la seizième à la vingt-quatrième semaine d'aménorrhée de façon à dépister au plus tôt une anomalie de la conduction afin d'instituer une corticothérapie par la bétaméthasone dont l'efficacité reste cependant variable [344].

Dans notre série aucun nouveau-né ne présentait de lupus néonatal ou de BAVc.

4. Syndrome des antiphospholipides :

Les complications obstétricales définissent en partie le SAPL en sachant que les critères actuellement exigés sont :

- Ø une mort foetale ;
- Ø une naissance prématurée (à ou avant la trente-quatrième semaine d'aménorrhée) en raison d'une prééclampsie sévère ou d'une éclampsie ou d'une insuffisance placentaire sévère d'un nouveau-né morphologiquement normal ;
- Ø au moins trois avortements spontanés consécutifs inexpliqués avant la dixième semaine d'aménorrhée [345].

En l'absence de traitement, le taux de grossesses menées à terme se situe aux environs de 10 %. Traitée, la grossesse aboutit dans 63 à 100% des cas à la naissance d'un enfant vivant. Divers protocoles ont été proposés, utilisant à des degrés variables l'aspirine à dose antiagrégante, l'héparine, la corticothérapie, les immunoglobulines intraveineuses et les échanges plasmatiques.

Deux études contrôlées ont montré que la corticothérapie, en association à l'aspirine, bien qu'ayant une efficacité similaire à l'héparine ou l'aspirine seule, exposait à un risque plus élevé de rupture prématurée des membranes et de prééclampsie [346,347].

Elle n'a donc pas d'indication en première intention dans le SAPL primaire.

Des phlébites étant survenues au cours de grossesses traitées par aspirine, voire sous héparine à doses prophylactiques, l'héparine doit donc être prescrite sans discussion.

5. Traitement :

Il a longtemps été recommandé d'interrompre l'HCQ 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'HCQ et de son passage transplacentaire [38], 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'HCQ pouvait être délétère tant pour la mère que pour l'enfant [27].

Dans notre étude chez cinq patientes qui avaient arrêtées l'hydroxychloroquine (plaquenil) sont survenues des poussées évolutives au cours de la grossesse.

Actuellement, même si le nombre rapporté de grossesses sous HCQ est encore insuffisant pour éliminer formellement une discrète augmentation du risque foetal, le caractère très rassurant des données publiées [348,349] et le risque démontré de poussée à l'arrêt de ce traitement conduisent à recommander de maintenir l'HCQ chez les femmes enceintes lupiques [350,351].

Les concentrations d'HCQ trouvées dans le lait maternel étant très basses comparées à celles présentes dans le sang du cordon ombilical, il ne semble pas logique de contre-indiquer l'allaitement lorsque l'HCQ a été maintenue pendant la grossesse [27].

Les immunosuppresseurs :

L'utilisation d'immunosuppresseurs, rare durant la grossesse, ne semble pas majorer la morbidité et la mortalité foetales et infantiles, mais leur innocuité à long terme n'est pas établie.

Le méthotrexate, le mycophénolate mofétil et le cyclophosphamide sont tératogènes. En cas d'absolue nécessité, le recours à l'azathioprine est possible. La

cyclosporine a pu être utilisée sans effet tératogène dans quelques observations [352]. Il en est de même des immunoglobulines à fortes doses et des échanges plasmatiques qui posent des problèmes particuliers d'hémodynamique.

Les corticoïdes :

La prednisone et la prednisolone ne traversent pas la barrière placentaire contrairement à la bétaméthasone et la dexaméthasone.

L'utilisation de fortes doses de corticoïdes majore le risque infectieux.

Concernant notre expérience : Une de nos patiente avait développé une néphropathie lupique compliquée d'insuffisance rénale à diurèse conservée et une pleurésie lupique ce qui a suscité la reprise du cyclophosphamide, Une patiente ayant nécessité une ponction péricardique pour tamponnade et traitement aux corticoïdes, Les trois autres patientes ont eu des polyarthralgies avec atteintes cutané jugulées par les corticoïdes.

6. le pronostic des grossesses lupiques

Les facteurs de bon pronostic pour la mère et pour l'enfant sont la présence d'une maladie lupique quiescente pendant la grossesse, une pression artérielle bien contrôlée, une fonction rénale bien conservée et une protéinurie inférieure à trois gramme par jour [353,356].

II -POLYARTHRITE RHUMATOIDE ET GROSSESSE :

La polyarthrite rhumatoïde est la maladie rhumatismale la plus fréquente chez la femme, sa prévalence varie suivant les régions de 0,2 à 1%. Dans la population générale, le sex-ratio étant de 3 pour 1, sa prévalence est par conséquent plus élevée dans la population féminine

La polyarthrite rhumatoïde (AR) est une maladie inflammatoire systémique chronique d'une cause inconnue. Un facteur externe (par exemple, tabagisme,

infection ou traumatisme) déclenche une réaction auto-immune, entraînant une hypertrophie synoviale et une inflammation articulaire chronique ainsi que de potentiels manifestations extra-articulaires chez des individus génétiquement sensibles.

La grossesse modifie l'état immunitaire, ce qui contribue à un changement au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Pendant des décennies, ont été observés les effets améliorés de la grossesse sur l'activité de la maladie chez les femmes atteintes de PR.

1-Morbidité et mortalité au cours de la grossesse et du post partum :

A. Activité de la maladie durant la grossesse :

Pendant des décennies, ont été observés les effets de la grossesse sur l'activité de la maladie chez les femmes atteintes de PR . Dr. Hench [355] en 1931, a été le premier à faire cette observation classique. Une diminution de deux à cinq fois du risque de développer une PR pendant la grossesse chez les femmes en bonne santé a été observée.

Les études rétrospective et prospective [355], ont confirmé une amélioration de l'activité de la maladie . Silman et ses associés ont effectué une étude de cas de contrôle en 1992, avec 88 femmes atteintes de PR et ont signalé que la grossesse avait un effet protecteur sur l'apparition de la maladie [355].

la grossesse est souvent associée à la rémission de la maladie au cours du dernier trimestre. Plus des trois quarts des femmes enceintes atteintes de PR, s'améliorent au premier ou au deuxième trimestre. [355] dans une étude prospective de la grossesse tardive à 6 mois après l'accouchement chez 140 femmes par Barrett et al, 63% des patientes ont signalé une amélioration de l'activité de la maladie au troisième trimestre, mais seulement 16% étaient en rémission. [355] dans une étude prospectives menée au Royaume Uni ,140 femmes ont été recruté dans le cadre

d'une campagne nationale et ont été suivies prospectivement au cours du dernier trimestre et à 1 et 6 mois du post partum ,ce qui a montré une baisse modestes des scores de HAQ pendant la grossesse , plus de 25 % des patientes avaient des niveaux d'incapacité importants ,cependant les autres paramètres (symptômes et nombres d'articulations enflammées) ont montré une tendance plus importante à l'amélioration, bien que seulement 23 (16%) étaient en rémission complète (sans articulations avec une maladie active et sans thérapie) .En outre L'effet de la grossesse sur les résultats des tests du facteur rhumatoïde a été étudié dans 267 cas de grossesse au cours de l'arthrite. Le groupe de contrôle comptait 620 cas. Le taux des tests de latex positifs dans le premier groupe était de 67,1 et dans le second de 82,7. Les chiffres correspondants pour le test de Waaler-Rose étaient de 47,3 et 59,4. On suggère que les grossesses au cours de la polyarthrite chronique évolutive peuvent avoir une action inhibitrice sur le mécanisme d'immunisation responsable de la production du facteur rhumatoïde. [356]

Dans une étude néerlandaise Pour chaque femme, le handicap et la sévérité de la maladie ont été évalués grâce à des critères standardisés : le DAS-28 (basé sur la douleur et l'inflammation de 28 articulations) et le taux de CRP (un marqueur sanguin de l'inflammation). Ces contrôles ont été effectués, si possible avant la conception, à chaque trimestre, puis à 6, 12, et 26 semaines après la naissance. Les chercheurs néerlandais ont observé une amélioration globale dès le premier trimestre et maximum au troisième trimestre. La plus grande amélioration avait lieu à 6 semaines du post-partum . [357]

Dans notre étude le pourcentage d'amélioration de la maladie est de 36,5%, en effet durant la période de gestation aucune patiente n'a eu de poussées évolutive bien au contraire trois d'entre elles ont eu une amélioration de la symptomatologie douloureuse avec une nette diminution de la vitesse de sédimentation.

B. évolution dans le post partum

L'amélioration de l'arthrite pendant la grossesse a tendance à être de courte durée et la plupart des patientes qui s'améliorent présentent une rechute à la période du post-partum. [9], [11] Quatre-vingt-dix-neuf d'entre elles connaissent une aggravation de la maladie, avec une augmentation du facteur rhumatoïde.

dans l'étude de MARTTI oka et Unto vainio , il y a eu relativement peu de changements dans la répartition des scores HAQ de la grossesse au post-partum. Cependant, il y a eu une augmentation statistiquement significative du nombre moyen d'articulations enflammées par rapport aux résultats pendant la grossesse. En outre L'action de la grossesse sur le pronostic de la polyarthrite chronique évolutive a été étudiée dans 100 cas consécutifs avec grossesse au cours de la maladie. Le groupe de contrôle comptait aussi 100 cas. On n'a pas pu constater de différence importante entre les critères pronostics des deux groupes (ESR, hémoglobine, nodules rhumatoïdes, arthrite périphérique érosive, degré de la maladie, capacité fonctionnelle, degré de l'activité de la maladie). [360]

Dans l'étude néerlandaise Après la grossesse, un tiers des femmes (26 sur 78) ont eu une exacerbation de leur maladie malgré la mise ne place d'un traitement de fond. Les deux autres tiers ont vu leur situation rester stable ou s'améliorer. Après la naissance de l'enfant, la fréquence des traitements a augmenté (82% versus 57% au troisième trimestre), notamment du méthotrexate (44 %) ou une biothérapie (8 %).[357]

Dans la littérature, en post-partum, la maladie redevient active entre 1 et 6 mois après l'accouchement avec un pic entre 6 et 12 semaines [358,359]. Dans notre série on a soulevé une recrudescence du syndrome inflammatoire avec myasthénie chez cinq patientes, et un purpura thrombopénique chez une patiente chez qui on a arrêté l'allaitement pour donner le méthotrexate.

Tableau XIX: évolution de la PR pendant la grossesse et le post partum :

Etude	Evolution au cours de la grossesse	Evolution dans le postpartum
Barett et .al	63% amélioration	77% exacerbation
Etude néerlandaise	37% amélioration	33,3% exacerbation
SILMAN	amélioration	-
Notre série (HMIM)	63,5% amélioration	75% exacerbation

C. Pronostic pour le fœtus d'une grossesse chez une jeune femme polyarthritique :

tous les travaux sont concordants pour dire qu'il n'y a aucun risque surajouté pour le fœtus en cas de polyarthrite chez la mère. néanmoins La possibilité d'existence concomitante du purpura thrombocytopénique et polyarthrite rhumatoïde peut être à l'origine d'une hémorragie cérébrale chez le fœtus pendant l'accouchement par passage trans-placentaire des anticorps anti-plaquettes provoquant une thrombocytopénie foetale [359].

Dans notre expérience aucune femme n'a présenté de complication fœtale au cours de la grossesse .

D. TRAITEMENT DURANT LA GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT

Comme noté auparavant, la grossesse s'accompagne souvent d'une diminution de l'activité de la maladie, voire d'une rémission. On estime qu'un traitement n'est nécessaire que chez 10 à 25% des patientes.

Il n'y a bien sûr pas d'études randomisées et contrôlées et les séries rapportées ne regroupent qu'un petit nombre de patientes. Il est aussi toujours difficile de savoir si un événement négatif sur le fœtus est dû au médicament ou à la maladie sous-jacente. La plupart des connaissances acquises sur l'usage des immunosuppresseurs durant la grossesse proviennent du traitement de patientes atteintes de maladies inflammatoires digestives ou greffées avec un traitement

antirejet. Ainsi, les recommandations émises par les différents auteurs ne sont pas fondées sur des preuves. (94 ,96)

1. Antalgiques.

Le paracétamol est l'antalgique le plus largement utilisé et le moins dangereux, il passe la barrière placentaire ainsi que dans le lait maternel en quantité négligeable. C'est l'antipyrétique et l'antalgique de référence pendant la grossesse [361]. Il doit être toujours employé de première intention. Les doses optimales du Codex (4 g/jour) peuvent être utilisées.

Le chlorhydrate de tramadol passe la barrière placentaire et dans le lait maternel. Il peut être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement. Toutefois, son emploi devrait être ponctuel et non chronique afin d'éviter un état de manque chez le nouveau-né.

Le dextropropoxyphène est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement, car il passe la barrière placentaire et dans le lait maternel et risque d'occasionner un état de manque chez le nouveau-né et le nourrisson.

2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Ils ont tous un effet inhibiteur de la cyclo-oxygénase, donc diminuent le taux de prostaglandines, pour cette raison, ils ont été utilisés pendant de nombreuses années pour des menaces d'accouchement prématuré, afin de prolonger la grossesse. Lors de cet emploi à large échelle et à doses relativement importantes, on a observé une augmentation du risque d'hémorragie chez le fœtus, des cas d'hypertension pulmonaire fœtale ainsi que des oligo-amnios avec oligo-anurie chez le fœtus.[362] De plus, on a assisté à un rétrécissement, voir même une fermeture prématurée du canal artériel fœtal, ceci étant dû à l'inhibition de la PGE 1.

La prolongation de la grossesse et de la durée du travail sont causées par l'inhibition de la PGF 2.

Pour ces différentes raisons, les AINS ne sont pas indiqués 4-8 semaines avant le terme, les AINS les plus utilisés sont l'ibuprofène et le naproxène. Le seul AINS

qui est contre-indiqué durant toute la grossesse est l'indométhacine, en raison du risque de convulsion néonatale.

En ce qui concerne l'allaitement, l'emploi des AINS n'est pas contre-indiqué, sauf l'indométhacine.

3. Corticostéroïdes.

La prednisone est le corticostéroïde le plus utilisé. Pour être active, elle doit être métabolisée par le foie en prednisolone. Le passage transplacentaire de la prednisolone est limité et le placenta convertit la prednisolone en prednisone peu active. Très peu de cas de malformation décrits, même avec des doses allant jusqu'à 60 mg/jour de prednisone : fente palatine, insuffisance surrénalienne foetale, masculinisation des foetus femelles, retard de croissance et cataracte néonatale. Lors de l'allaitement, une dose journalière de 20 mg/jour n'a aucune répercussion sur le nouveau-né, à des doses plus importantes, il faut retarder les tétées à 4 heures au moins après la prise de prednisone. [363,364]

4. Traitements de fond.

Chloroquine et hydroxychloroquine : toutes les études disponibles concernent la chloroquine, alors qu'en pratique, on utilise de préférence l'hydroxychloroquine. La demi-vie est longue, le médicament se concentre dans certains tissus comme la peau, l'oeil ou l'oreille interne. Dans la littérature, sur 56 naissances chez des patientes traitées par la chloroquine, on décrit deux cas de malformation de l'oreille interne et deux cas de dégénérescence rétinienne. Par conséquent, les anti-malariques sont contre-indiqués durant la grossesse et l'allaitement. [365,366]

Sulfasalazine :

Les données de pharmacovigilance et l'expérience acquise avec la sulfasalazine (SAZP) au cours de la PR n'ont pas montré d'excès de malformations dans l'espèce humaine [367]. Pour certains rhumatologues, au cours de la PR, la SAZP seule ou en association à l'HCO, peut être utilisée pour relayer et remplacer le méthotrexate (MTX) avant une grossesse. Le MTX est associé à la SAZP, voire à la bithérapie SAZP-HCO pendant deux à trois mois, délai habituel d'action de la SAZP, puis est progressivement interrompu avant d'autoriser une grossesse.

Sels d'or : de nombreuses grossesses sous sels d'or sont rapportées, sans problème. Il n'y a pas d'effet tératogène démontré. Toutefois, les sels d'or passent le placenta et sont retrouvés dans le foie et les reins du fœtus. Leur emploi pendant la grossesse et l'allaitement est possible, mais n'est pas souhaitable.

D-penicillamine : il s'agit d'un traitement de deuxième choix pour les affections rhumatismales. Les données de la littérature concernent plutôt des femmes atteintes de la maladie de Wilson et de cystinurie. Sur 100 grossesses rapportées, 5 cas d'anomalie du tissu conjonctif (cutis laxa, hernie inguinale), un cas de malformation de hanche et un cas d'hydrocéphalie. Par conséquent, ce médicament est contre-indiqué pendant la grossesse, il n'y a pas de donnée concernant l'allaitement.

Les immunosuppresseurs :

Azathioprine : cette substance est à peu près le seul immunosuppresseur, que l'on peut utiliser pendant une grossesse. Sur 800 grossesses étudiées, il n'y a que de rares cas de retard de croissance intra-utérine. L'azathioprine traverse la barrière placentaire, par contre le foie fœtal est incapable de la convertir en 6-mercaptopurine métaboliquement active. L'azathioprine ne passe pas dans le lait maternel.

En résumé, la plupart des maladies rhumatismales sévères et des connectivites sévères seront traitées par de hautes doses de corticostéroïdes associées à l'azathioprine. [368]

Ciclosporine : la plupart des cas de grossesse décrits sous ciclosporine, le sont chez des patientes receveuses d'allogreffe. Sur 166 grossesses, on décrit une prématurité dans la moitié des cas, un poids de naissance moyen diminué, ainsi que quelques cas de leucopénie, thrombocytopénie, élévation de la créatinine et CIVD modérée chez le nouveau-né. Par conséquent, il est possible d'utiliser la ciclosporine lorsque c'est nécessaire pendant la grossesse. La ciclosporine passant dans le lait maternel, son emploi contre-indique l'allaitement.

Méthotrexate :

Le MTX est contre-indiqué durant la grossesse en raison du risque tératogène et ne doit être prescrit qu'associé à une contraception efficace. Une étude française

récente des centres de pharmacovigilance a répertorié le risque chez 26 femmes atteintes de diverses maladies inflammatoires qui ont été exposées au MTX au cours du 1er trimestre de leur grossesse (huit semaines de grossesse en moyenne).Vingt-huit grossesses ont été analysées. Quatre fausses couches sont survenues et cinq IVG ont été décidées. Dix-neuf grossesses dont trois prématurées ont pu être analysées. Le poids de naissance était celui attendu. Un seul enfant avait de petites anomalies, métatarsus varus et angiome d'une paupière. Cela suggère pour les auteurs, avec toutes les précautions dues à la méthodologie, qu'il n'y a pas de signal de gravité suite à une exposition au MTX en début de grossesse, à condition que l'arrêt du médicament ait lieu précocement [369]. Toutefois, une expérience nord-américaine portant sur 65 grossesses dont 38 après exposition au MTX a signalé trois malformations survenues dans le seul sous-groupe MTX [370]. À noter que les doses de MTX utilisées dans la PR sont bien inférieures à celles utilisées en association au misoprostol pour induire une IVG. Après arrêt du MTX, il faut veiller à assurer ou à renforcer une supplémentation en folates car la carence relative est associée à un risque malformatif (fente palatine, anomalie de fermeture du tube neural). Rappelons qu'il faut arrêter le MTX trois mois avant la conception et poursuivre la contraception pendant ces trois mois.

Dans la littérature Parmi 8 cas de polyarthrite rhumatoïde sous méthotrexate ayant présenté une grossesse, on a noté : 3 avortements spontanés, 2 avortements sélectifs et 3 enfants sans anomalie. Le méthotrexate est également contre-indiqué pendant l'allaitement.

Cyclophosphamide : ce médicament traverse la barrière placentaire et dans le lait maternel. Il est connu pour causer de nombreuses atteintes tératogènes. Il est donc formellement contre-indiqué au cours de la grossesse et de l'allaitement.

Dans le cas de notre série une seule patiente a été mise sous méthotrexate pour un purpura thrombopénique .

Les autres patientes ont été mise sous anti inflammatoires non stéroïdiens .

III) maladie de behçet et grossesse :

Nommé par le dermatologue turc Hulusi Behçet , qui, en 1937, a décrit un syndrome d'ulcères aphteux récurrents, des ulcérations génitales et une uvéite conduisant à la cécité, le syndrome de Behçet (BS) est un processus inflammatoire systémique affectant les muqueuses, la peau, les yeux, le tractus gastro-intestinal, les articulations, les vaisseaux sanguins et le système nerveux central.

La maladie de behçet a une distribution mondiale, bien que la plus répandue est celle qui était traditionnellement l'ancienne route de la soie entre l'Asie et la Méditerranée. Les estimations de la prévalence de la population en Turquie varient de 80 à 370 cas par 100 000, avec des taux de prévalence au Japon, en Corée, en Chine et au Moyen-Orient allant de 13 à 20 cas pour 100 000 habitants.¹ La prévalence au Maroc est de plus de 900 cas entre 1977 et 2002.

La MB est le plus souvent diagnostiqué dans les deuxième et troisième décennies de vie pendant les années de reproduction.

La morbidité et mortalité au cours de le grossesse et du post-partum :

Une revue de la littérature concernant le syndrome de behçet pendant la grossesse entre 1977 et 2008 comprend six séries de petits cas, en plus de 13 rapports de cas, ainsi ont été suivies 221 grossesses chez 121 patientes (tableau 1). Ces données suggèrent que la majorité des femmes atteintes de MB active ont subi une rémission de leur maladie pendant la grossesse (62%); Cependant, plus d'un quart (29%) ont connu une exacerbation, le reste (9%) ayant aucune modification dans leur activité de la maladie. En ce qui concerne spécifiquement les cinq séries de cas menées après l'introduction des critères ISGBD en 1990, les résultats sont très similaires. Sur les 182 grossesses examinés, 115 ont été associés à une rémission (63%), 47 avec exacerbation (26%) et 20 sans changement d'activité de la maladie (11%).

Tableau XX: Revue de la littérature Effet de la grossesse sur l'évolution de la maladie de behçet

Author/date	Number of patients	Pregnancies	Clinical manifestations	BS disease activity in pregnancy
Chajek/1975	1	2		Remission
Novak <i>et al.</i> /1977	1	1	Dermatological + orogenital ulceration uveitis. Cranial nerve involvement	Remission
Berman <i>et al.</i> /1979	1	1		Exacerbation
Plouvier <i>et al.</i> /1979	1	1		Remission
Hurt <i>et al.</i> /1979	1	1	Orogenital ulcers, arthritis and iridocyclitis	Exacerbation
Madkour and Kadwah/1978	4	4	Mucocutaneous and arthritic manifestations	Severe and prolonged exacerbation
Fam <i>et al.</i> /1981	1	2	Oropharyngeal ulcers	<i>Status quo</i>
Han/1983	1	1		Exacerbation
Suchenwirth/1984	1	1	Orogenital ulcers, uveitis and encephalitis	Remission
Ferraro <i>et al.</i> /1984	1	1		Remission
Farrag <i>et al.</i> /1987	1	1	Orogenital ulceration	Exacerbation
Casanova <i>et al.</i> /1987	1	1	Large painful genital ulceration	Remission
Larson and Baum	1	1		Remission with postnatal relapse 1/12
Hamza <i>et al.</i> /1988	8	21	Painful genital ulceration in third trimester	Remissions (12) Exacerbations (9)
Bang <i>et al.</i> /1997	20	20		Remissions (8) Exacerbations(12)
Marsal <i>et al.</i> /1997	10	25	Orogenital ulceration BuddChiari in puerperium	Remissions (23) Exacerbations (2)
Gul /2000	16	16	Papulopustular lesions (2) and erythema nodosum (1) Deep genital ulcers (7) oral ulcers (3)	Remissions (7) Exacerbations (9)
Uzun <i>et al.</i> /2003	28	44	Orogenital ulcers iritis and arthritis	Remissions (23) <i>Status quo</i> (9) Exacerbations (12)
Jadaon <i>et al.</i> /2005	23	77	Orogenital ulceration uveitis arthritis skin lesions vascular disease	Remissions (55) <i>Status quo</i> (11) Exacerbations (12)
Total	121	221		Remission 136 (62%) <i>Status quo</i> 21 (9%) Exacerbation 64 (29%)

Dans une grande étude contrôlée de cas de MB pendant la grossesse, publiée par Jadaon et al., Sur les 77 grossesses conçues après le diagnostic de MB, 70% des

femmes sont entrées en rémission. Le tiers restant a connu soit une exacerbation de la maladie (16%), soit aucun changement dans leur état (14%). En outre, le cours prénatal de la MB a semblé continuer après l'accouchement, 61% restant en rémission et 17% ayant une exacerbation, cette tendance se poursuivant jusqu'à la période puerpérale [371].

Inversement, Chajek et Fainaro [372] ont publié un cas de femme qui avait une quiescence de sa maladie au cours de ses deux grossesses, et a connu une activité de la MB pendant les 20 années suivantes.

Larsson et Baum [373] [et Ferraro et al. [374] ont tous deux signalé des cas similaires de rémission de BS pendant la grossesse et la rechute après l'accouchement. Quatre rapports de cas supplémentaires ont également décrit la rémission prénatale, [375,376] dont deux avec une résolution des symptômes neurologiques des paralysies aiguës du nerf crânien et de l'atteinte pyramidale 26 et une encéphalite aiguë.28

Dans les deux séries de Bang et al. [377] et Gul 30, il y avait une prédominance d'exacerbation de la maladie prénatale avec des signes caractéristiques d'activation, y compris l'ulcération mucocutanée (à la fois orale et génitale) et occasionnellement des lésions cutanées et de l'uvéite.

Cinq rapports de cas distincts décrivent des résultats similaires.

[403,404,405,406,407] Parmi les personnes chez lesquelles la MB a empiré pendant la grossesse, les détails concernant l'âge gestationnel ne sont souvent pas stipulés. Bang et al. 19 ont signalé que chez plus de 75% des femmes, la maladie a éclaté au cours du premier trimestre.

Hamza et al. [378], rapporte que l'exacerbation était prédominante au troisième trimestre. La cessation de la grossesse a parfois été nécessaire lorsque la MB s'est détériorée, [371,377] probablement pour tenter de remédier et permettre l'initiation de traitements potentiellement tératogènes.

Dans notre étude on a constaté une recrudescence de la symptomatologie dans 66,6% au cours de la grossesse .

À partir de cette revue de la littérature, on constate que le cours clinique de MB est très variable, tant chez les patients que chez les grossesses successives. Dans l'ensemble, l'essentiel est que la grossesse entraîne une rémission ou une quiescence continue dans environ 70% des grossesses

Les complications maternelles :

Les personnes atteintes de MB peuvent développer une anomalie de vascularisation généralisée et une dysfonction endothéliale associée[379] à des changements qualitatifs et quantitatifs potentiels dans les facteurs hémostatiques : [380,381]

La vasculopathie de Behçet est une Thrombose veineuse superficielle et profonde - affectant les veines partout dans le corps;

Anévrysmes artériels - due à une inflammation de l'adventice;

Vascularite pulmonaire (puisque les artères pulmonaires sont à bien des égards semblables aux veines à faible concentration d'O₂ et à de faibles pressions).

L'embolie pulmonaire est disproportionnellement rare par rapport à la thrombose veineuse in situ, peut-être parce que la thrombose chez la MB est due à une thrombophlébite et le caillot tend à se lier à la paroi vasculaire, rendant l'embolie moins probable.

En dehors de la grossesse, le risque de thrombophlébite superficielle des membres inférieurs et de thrombose veineuse profonde est d'environ 25% et 5%, respectivement.

Des changements de coagulation supplémentaires se produisent pendant la grossesse, conjugués à une stase veineuse accrue dans les membres inférieurs, aggravent encore ce risque.

Parfois, d'autres sites atypiques peuvent être impliqués, avec des rapports isolés chez des patientes enceintes notamment un syndrome de Budd Chiari, une

thrombose de la veine cave supérieure, une embolie pulmonaire , [382] une thromboses de la veine ovarienne [383] et une thrombose veineuse cérébrale. [384]

Dans notre étude une patiente avait présenté une uvéite et une autre patiente a présenté une péricardite .

Les complications obstétricales :

Dans la MB, l'accouchement par voie basse semble être le résultat habituel . [377,385,386,378,387]

Cependant, dans une grande série cas-témoins de MB au cours de la grossesse réalisée par Jadaon et al., Le taux Des complications obstétricales était significativement plus élevé chez les femmes qui avaient une MB comparativement au groupe témoin. Le taux de fausse couche était de 18% contre 7% (tableau 2) et le taux de césarienne était de 15% contre 5% (tableau). 20

On a signalé une augmentation de l'incidence des fausses couches, bien que légèrement supérieure à celle de la population témoin, cette augmentation peut être due en partie au processus inflammatoire en plus des changements dans la voie de coagulation sous-jacente à la MB.³⁷ Une fonction altérée de l'endothélium vasculaire et La présence d'anticorps anti-endothéliales observés chez les MB peut également être responsable. [388] En outre, cette étude a montré une augmentation faible mais significative des taux de diabète gestationnel et d'hypertension, ainsi que des taux d'infection, de rupture prématurée des membranes et de prématuré (tableau). Cependant, certaines de ces augmentations peuvent être d'origine iatrogène en raison de l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs, en particulier des stéroïdes (utilisés dans 29 des 77 grossesses) et des inhibiteurs de la calcineurine. Un travail supplémentaire est nécessaire pour déterminer la contribution relative de BS et des médicaments immunosuppresseurs à ces petits risques accrus documentés.

Dans notre série on décrit un seul cas de menace d'accouchement prématurée.

Tableau XXI : les complications de la grossesse chez les femmes atteintes de maladie de behçet (jadaon et al).

Complications	BS n = 77	Controls n = 288
Miscarriage	14 (18%)	19 (6.6%)
Hypertension (>140/90)	3 (3.8%)	1 (0.3%)
GDM	7 (9.0%)	2 (0.6%)
Preterm delivery (<37/40)	1 (1.2%)	1 (0.3%)
Infection	2 (2.5%)	0
PROM	1 (1.2%)	0
Thomboembolic events	1 (1.2%)	0

GDM = gestational diabetes mellitus; BS = Behçet's syndrome

PROM = premature rupture of membranes

Tableau XXII : indications de la césarienne pour les femmes atteintes de maladie de behçet (jadaon et al).

Caesarean section rates	BS n = 9/61–15%	Control n = 14/269–5%
Fetal distress	3 (5%)	6 (2%)
Breech	1 (1%)	3 (1%)
>2 CS	2 (2%)	2 (0.7%)
Failure to progress	3 (5%)	3 (1%)

BS = Bechet's syndrome; CS = caesarean section

Les complications fœtales :

dans notre série on a pu observer 4 cas de RCIU et 3 prématurés ce qui a été décrit dans la littérature aussi.

en effet dans les grossesses compliquées par BS, il peut y avoir un retard de la croissance fœtale, [389] atteinte artérielle fœtale, [390] affections placentaires directes[391]ou une maladie de behçet transitoire néonatale.

Les complications néonatale :

La maladie de behçet néonatale est rare mais peut provoquer une ulcération buccale et génitale chez le bébé ainsi que des modifications cutanées. Les lésions muqueuses et cutanées de la MB néonatale présentent souvent des caractéristiques similaires à celles de la mère et durent jusqu'à six à huit semaines après l'accouchement0.[417-418]

Qu'elle soit Le résultat de transfert transplacentaire de facteur maternel ou du transfert passif d'immunoglobulines, La reconnaissance précoce de cette condition est importante afin d'assurer un traitement approprié pour éviter les cicatrices cutanées permanentes. Après l'exclusion d'autres causes, telles que l'infection par le virus de l'herpès simplex, le traitement par corticostéroïdes devrait être lancé sans délai.

Prise en charge et traitement de la maladie de behçet et grossesse :

Pour la plupart des médicaments utilisés dans le traitement de la maladie de behçet , des données importantes sont disponible sur leurs utilisation dans la transplantation, les maladies du tissu conjonctif, les maladies inflammatoire de l'intestin et d'autres affections auto-immunes pendant la grossesse garantissent la sécurité.

En cas MB compliquée d'ulcération buccale, le traitement par des crèmes à base de stéroïdes, des bains de bouche ou des inhalateurs peut être efficace. Le sucralfate topique est une thérapie topique alternative. Le sucralfate et les stéroïdes topiques sont sûrs pendant la grossesse. [392,393]De même, l'ulcération génitale peut répondre au traitement stéroïdique topique, bien qu'avec des utilisations prolongées, une atrophie de la peau puisse se produire.

L'inflammation oculaire légère dans la MB peut être administrée avec des gouttes oculaires au tropicamide et aux corticostéroïdes. Cependant, en cas de détérioration de la maladie, des options de traitement supplémentaires devraient être utilisées.

En dehors de la grossesse, l'extrait végétal de la colchicine peut être efficace dans le traitement de certaines patientes atteintes d'ulcération génitale, d'érythème noueux et d'arthrite. [394] Il existe maintenant des preuves croissantes pour favoriser son utilisation pendant la grossesse, [395,396]

Bien que leur utilisation ne soit pas autorisée pendant la grossesse, le facteur de nécrose tumorale (TNF), Infliximab, etanercept et adalimumab sont utilisés avec une fréquence croissante dans la polyarthrite rhumatoïde, d'autres arthrites inflammatoires, des maladies inflammatoires de l'intestin et du psoriasis pendant la grossesse. Des preuves s'accumulent pour leur sécurité. [397,398]

Cependant, il existe un transfert transplacentaire substantiel des IgG maternelle au fœtus et des niveaux thérapeutiques d'infliximab ont été détectés chez un bébé de six semaines suite à une utilisation d'infliximab maternelle pendant la grossesse. [399] Il existe donc un potentiel théorique d'immunosuppression significative chez le nouveau-né et Ces agents n'ont pas l'autorisation d'utilisation pendant la grossesse. Idéalement, l'infliximab, qui a une demi-vie de 9 à 10 jours, ne doit pas être utilisé après 30 semaines de gestation⁷⁵ afin de minimiser le risque de naissance du bébé avec des niveaux significatifs du médicament.

L'agent modificateur de la maladie(DMD) méthotrexate, les agents alkylants, le chlorambucil et le cyclophosphamide, sont occasionnellement utilisés dans le traitement des complications inflammatoires sévères de la MB, comme la méningo-encéphalite ou l'uvéite. Ces médicaments sont tératogènes et devraient être évités pendant la grossesse. Le méthotrexate inhibe de manière réversible la dihydrofolate réductase, la période critique d'exposition étant comprise entre six et huit semaines de développement. [400]Les malformations les plus caractéristiques induites par le méthotrexate comprennent les anomalies craniofaciales et des membres et les anomalies du système nerveux central, y compris l'anencéphalie, l'hydrocéphalie et la méningomyocérate[401].

Le mycophénolate mofétil (MMF) est également tératogène, une étude sur les patients transplantés suggérant un taux de malformation allant jusqu'à 25%, bien qu'il s'agisse d'une surestimation probable compte tenu du biais de déclaration.[402] Un phénotype spécifique a été proposé pour l'embryopathie associée au MMF dont les caractéristiques principales sont la fente de la lèvre et du palais, les microties avec l'atresie du canal auditif externe, la micrognathie et l'hyperthermie. [403] Les MMF devraient être réservés aux femmes lorsqu'aucune alternative plus appropriée n'est disponible et ne devrait être utilisée pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel de la mère l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus. Il devrait être arrêté au moins six semaines avant une grossesse prévue en raison de sa longue demi-vie et de sa recirculation entéro-hépatique. S'il est interrompu avant la grossesse, il peut être remplacé par un agent alternatif tel que l'azathioprine.

La thalidomide est un agent anti-inflammatoire très efficace et est utilisée dans le traitement de l'ulcération buccale et génitale, mais est absolument contre-indiquée pendant la grossesse et une contraception efficace est obligatoire.

Dans notre expérience : Les six patientes étaient sous colchicine avant et pendant la grossesse ainsi que des corticoïdes pendant les poussées.

Mode d'allaitement :

L'allaitement maternel en BS est fortement recommandé.

Les données récentes montrant des niveaux zéro à un minimum de métabolites d'azathioprine dans le lait maternel, sans niveaux détectables chez les nourrissons allaités au sein, ce qui suggère que ce médicament est sans danger pour l'allaitement maternel.[410,411]

De même, on pense que seulement des niveaux minimaux de cyclosporine et de tacrolimus apparaissent dans le lait maternel. Les niveaux sériques néonataux de tacrolimus et de cyclosporine étaient presque indétectable chez deux nouveau-nés

entièrement nourris au sein par des mères recevant ces inhibiteurs de la calcineurine (Bramham, communication personnelle).

Par conséquent, les femmes qui prennent ces médicaments sont encouragées à allaiter, bien que d'autres études soient nécessaires. L'agent infliximab est également sûr d'utiliser dans l'allaitement maternel,[412,413] bien que cela ne soit pas recommandé par le fabricant, avec des niveaux non reconnaissables détectés tant dans le lait maternel des mères allaitantes que dans le sérum du nouveau-né.

On devrait conseiller aux femmes que la base de données probantes est très limitée [414]. Toutefois, l'étanercept est sécrétée dans le lait maternel humain[415] et bien qu'il soit probable que les agents anti-TNF et d'autres produits biologiques soient digérés dans le tractus gastro-intestinal du nourrisson et ne soient donc pas absorbés par voie orale, La prudence est recommandée. Il n'y a pas encore de données pour l'adalimumab.

IV) la sclérose en plaques :

La sclérose en plaque (SEP) est la maladie neurologique chronique la plus fréquente chez l'adulte jeune .

La Sclérose en Plaques (SEP) touche environ une personne sur mille avec une prédilection pour le sexe féminin. C'est donc typiquement une maladie de la femme jeune en âge de procréer.

La perception de la relation Sclérose en Plaques et grossesse a beaucoup évolué au fil du temps. Avant les années 50, la grossesse était considérée délétère pour les malades atteintes de sclérose plaques. Puis dans les dix années suivantes, elle ne semblait plus influencer l'évolution de la maladie. Les études plus récentes semblent dans l'ensemble plutôt rassurantes sur les relations grossesse et Sclérose en Plaques Grâce à l'étude PRIMIS* réalisée à l'échelon européen, les conséquences de la grossesse sur la maladie sont aujourd'hui bien connues.

De nombreuses données sont disponibles dans la littérature sur l'influence de la sclérose en plaques sur la grossesse et l'accouchement. Il ne semble pas exister d'effets néfastes de la sclérose en plaques sur le degré de fertilité, sur les avortements spontanés, sur l'incidence de la prématurité ou sur l'existence de la toxémie gravidique. Toutes ces études s'accordent aussi pour dire que le travail et l'accouchement se déroulent normalement.

Morbidité et mortalité de le Sclérose en plaques pendant la grossesse et dans le post partum :

Activité pendant la grossesse :

Depuis 1998 ,les données de l'étude PRIMS(pregnancy in multiple sclerosis) ont permis d'apporter une réponse solide à la question de l'influence la grossesse et de l'accouchement sur l'évolution de la SEP .on a ainsi observé que la fréquence des poussées diminuait de manière importante au cours de la grossesse ,en particulier durant le 3ème trimestre et augmentait dans le post partum ,Dans cette étude européenne ,254 femmes issues de 12 pays différents ont été étudiées pendant leurs grossesses puis dans les deux ans après l'accouchement pour apprécier l'influence de la grossesse sur les poussées et le handicap ,la conclusion était qu'il existait une diminution des poussées au cours de la grossesse et une exacerbation dans le post partum.

Dans une étude rétrospective réalisée par Lubetzki I, Kahana E, Cooper Abramsky 235 femmes enceintes ont été suivies ,96 exarcerbations sont survenues dont 68 dans le post partum ,en calculant le taux de rechute on a conclu à une réduction importante des rechutes dans le 3eme trimestre avec un taux de 0.03 et une augmentation significative du taux de rechutes dans le post partum arrivant à 0,71. [419]

Dans l'expérience de katy birk, corey ford et suzanne Smeltzer Huit femmes atteintes de sclérose en plaques ont été suivies par grossesse, Les conditions cliniques, les sous-ensembles de lymphocytes T et les niveaux de protéines

immunoactives associées à la grossesse ont été mesurés deux fois pendant la grossesse et deux fois pendant la première année du post-partum. Aucune femme ne s'est aggravée pendant la grossesse ,en outre Le nombre et le pourcentage de lymphocytes T cytotoxiques CD8 étaient plus faibles et le taux de lymphocytes T auxiliaires CD4 était plus élevé chez les femmes enceintes atteintes de sclérose en plaques que chez les femmes enceintes sans SEP pendant la grossesse et les six premiers mois après l'accouchement .[420]

Dans une étude réalisée par l'équipe de neurologie de l'hôpital Jackson ville après comparaison de plusieurs études publiées, ils ont conclu que les patients atteints de SEP récurrente ont un risque accru de rechute pendant la période post-partum initiale de 6 mois.[421]

Dans une étude prospective récente menée par le service de neurologie du CHU Gregorio Marañón, en Espagne publiée en mars 2017 ,l'évolution au cours de la grossesse était telle que la majorité des patientes étaient asymptomatiques ou légèrement symptomatiques au début de la grossesse ,65,8 % avaient un score EDSS (échelle de notation du handicap) à 0 et 17,1% ont marqué 1.en ce qui concerne les poussées, le taux de rechute annuel (RAA) avait diminué pendant la grossesse . [422]

Selon Birk et Rudick dans plus de 1000 grossesses enregistrées dans ces études, les exacerbations ont été trouvées dans seulement 11% pendant la grossesse mais 3 fois plus 29 % En post-partum, ces études indiquent que la grossesse est protectrice pour les femmes atteintes de SEP, mais le post-partum présente un risque élevé d'aggravation, 20% à 40% des patientes subiront une rechute clinique après l'accouchement.[423]

dans notre série nos deux patientes ont présenté une évolution clinique qui rejoint les résultats décrits dans la littérature ;une atténuation des signes cliniques au cours de la grossesse surtout au 3ème trimestre, et une exacerbation dans le post partum . Cette évolution serait due à l'oestriol qui a une action anti-

inflammatoire pour diminuer les rechutes pendant la grossesse, et la chute de cette hormone après l'accouchement laisse apparaître les poussées évolutives [424,425].

Traitement et prise en charge de la sclérose en plaques au cours de la grossesse et dans le post partum :

Les problèmes de grossesse et de planification familiale sont des préoccupations importantes dans les soins médicaux des patientes atteintes de sclérose en plaques, car l'apparition de la maladie coïncide souvent avec une période de vie décisive à cet égard. La sclérose en plaques est un trouble chronique avec une évolution imprévisible et est largement traité avec des agents immunomodulateurs à long terme, ce qui soulève des questions concernant les complications et les effets de ces traitements sur la grossesse.[426]. Le petit nombre de grossesses incluses dans la plupart des études, en particulier celles qui évaluent les risques liés à l'administration de médicaments immunomodulateurs, ne permettent pas de tirer des conclusions solides en ce qui concerne leur sécurité.

Outre le méthotrexate et le cyclophosphamide, la plupart des médicaments utilisés régulièrement pour traiter la sclérose en plaques peuvent être utilisés en toute sécurité par des femmes enceintes.

Les stéroïdes intraveineux peuvent être utilisés avec une relative sécurité pendant la grossesse.

L'utilisation maternelle de l'azathioprine n'est pas associée à un risque accru de malformations congénitales, bien que l'immunité fœtale soit altérée, le retard de croissance intra-utérin et la prématurité soient parfois observés.

La cyclosporine n'est pas tératogène, mais elle peut être associée à un retard de croissance et à une prématurité.

La grossesse devrait être évitée chez les femmes traitées avec du méthotrexate en raison de ses effets antécédents connus et du risque de malformations typiques.

Le cyclophosphamide est tératogène chez les animaux, mais les études de population n'ont pas démontré de manière concluante sa tératogénicité chez l'homme.

Jusqu'à ce que des informations soient disponibles concernant la sécurité, de l'acétate de glatiramère, la mitoxantrone, l'interféron-bêta-1a et l'interféron-bêta-1b devraient être interrompus de manière anticipée avant une grossesse.

Une étude récente a analysé rétrospectivement 152 grossesses Chez 132 femmes atteintes de SEP, dont 61 cas (40,1%) De l'exposition au DMD (disease modifying drug's) pendant au moins 8 semaines. Toutefois, les taux de complications obstétricales et néonatales étaient similaires chez ces Patientes que chez celles qui ne reçoivent pas de DMD pendant la grossesse, À l'exception du poids et de la longueur du nouveau-né, qui étaient Plus faible chez les bébés exposés aux DMD.

D'autre part, Le taux de rechutes au post-partum et les scores EDSS étaient plus élevés Chez les patients ne recevant pas de DMD avant la grossesse.[427]

. La Food and Drug Administration des États-Unis place les DMD dans le les catégories de sécurité de la grossesse suivante : acétate de glatiramère, Catégorie B (les études rapportent aucun risque pour les foetus animaux, pas d' études réalisées chez des humains); Interféron bêta Natalizumab et fingolimod, catégorie C (effets indésirables Ont été observés chez les foetus animaux, aucune étude n'a été menée chez les humains); Et mitoxantrone, catégorie D (Potentiellement dangereux pour les foetus humains).).

Une récente Analyse des résultats de 15 études publiées portant sur L'utilisation de DMD pendant la grossesse a analysé un total de 761 femmes Exposé à l'interféron bêta, 97 à l'acétate de glatiramer et 35 à natalizumab. Après avoir évalué les résultats rapportés dans le Littérature, ces auteurs ont proposé la classification suivante: Interféron bêta et mitoxantrone, classe III (certaines études suggère des dommages potentiels, en particulier Poids de naissance moyen

inférieur, longueur de naissance moyenne plus courte, Et naissance prématurée); Et l'acétate de glatiramer, natalizumab, Et fingolimod, indéterminé (recherche supplémentaire est nécessaire Parce que les résultats ne sont pas obligatoires). Malgré ces données, L'arrêt des DMD est encore recommandé pour les patients atteints de SEP avec désir de grossesse .[428]

Mode d'accouchement :

Les femmes atteintes de SEP ne sont pas plus susceptibles de subir des complications de l'accouchement que les femmes sans SEP et le mode d'accouchement doit être défini strictement selon les critères obstétricaux. Néanmoins il faut prendre en compte la possibilité d'une spasticité des membres inférieurs qui peut compromettre l'accouchement par voie basse

L'anesthésie spinale, péridurale et générale peut être utilisée de manière sûre chez les patients atteints de SEP.

Evolution fœtale et néonatale :

Les jeunes femmes atteintes de SEP qui désirent des enfants peuvent être rassurées que leurs nourrissons ne présenteront pas de risques accrus de malformations, d'accouchement prématuré, de faible poids à la naissance ou de décès infantile, ce qui a été le cas de notre étude dans laquelle on a signalé aucune complication fœtale ou néonatale .

Prévention des rechutes post-partum :

L'augmentation de l'incidence de la rechute après l'accouchement est l'une des Principaux risques liés à la grossesse chez les femmes atteintes de SEP. Déterminer Les stratégies de prévention et de traitement les plus appropriées Est donc essentiel. De Seze et al.[427] ont analysé l'efficacité Des corticostéroïdes intraveineux (CS) pour réduire L'incidence des rechutes dans la période post-partum. On a administré chez 20 femmes 1 g de méthylprednisolone par voie intraveineuse Mensuel pendant 6 mois. Après l'accouchement on l'a comparé À un groupe de contrôle de 22 femmes qui n'avaient pas Reçu de CS. Alors que le taux de

rechute a augmenté dans les deux Groupes après l'accouchement, les augmentations ont été moins marquées dans le Groupe recevant CS. Cela suggère que Le traitement chaque mois par CS peut être bénéfique pour ces patientes. Cependant, les CS ont été également associés à un risque accru D'infections. [428,429]

Les immunoglobulines intraveineuses (IVIg) peuvent être Une alternative pour prévenir les rechutes post-partum. Une étude rétrospective a évalué l'efficacité de l'IGO pour Prévenir les rechutes dans la période du post-partum.³⁴ Patients Dans le groupe 1 n'ont pas été traités, les patients du groupe 2 ont reçu 0,4 g ivig / kg pendant 5 jours consécutifs pendant la première semaine Après l'accouchement plus une dose supplémentaire à 6 et 12 semaines Post-partum et les patients du groupe 3 ont reçu un IAMV pendant La grossesse et la période post-partum (IVIg pendant la Premières 8 semaines de grossesse plus doses supplémentaires une fois Toutes les six semaines jusqu'à 12 semaines après l'accouchement). Cette étude a observé une réduction significative des taux de rechute chez ces patientes .[430]

Selon des chercheurs à Emory University, la progestérone semblait aussi protéger les neurones et favoriser la remyélinisation des nerfs en augmentant le taux de la protéine de base constituant la myéline [425,424]. Des essais thérapeutiques multicentriques européens (L'étude POPART'MUS) combinant progestérone par voie orale et oestradiol percutané pour atténuer les poussées du premier trimestre de grossesse et du post-partum chez les femmes atteintes de sclérose en plaque ont été testé , l'étude franco- italienne avait été mise en place en 2005 afin d'évaluer l'intérêt de proposer aux femmes ayant une SEP et venant d'accoucher, un traitement hormonal (oestradiol et progestérone) pour réduire le risque de survenue de poussées. Les résultats de cette étude qui avait inclus 202 patientes réparties dans deux groupes, recevant du placebo ou le traitement hormonal, montre que la fréquence des poussées après 12 et 24 semaines de traitement est comparable. La conclusion de cette étude est qu'il n'y a pas de

bénéfice à proposer un traitement hormonal aux femmes ayant une SEP et venant d'accoucher, pour diminuer le risque de poussées.

Dans notre série Les deux patientes ont bénéficiées de bolus de corticoïdes puis un traitement par Inhibiteurs sélectifs des molécules d'adhésion avec arrêt de l'allaitement aboutissant à stabiliser la maladie.

V-sclérodermie et grossesse :

La sclérodermie systémique est une maladie orpheline sévère du groupe des connectivites. Elle est caractérisée par une vasculopathie initiale, une phase inflammatoire dysimmunitaire et une fibrose systémique touchant la peau et les organes internes.

Elle touche plus particulièrement les femmes (sex-ratio 9/1) avec un âge moyen au premier symptôme (hors phénomène de Raynaud) de 45 ans dans les sclérosidermies systémiques diffuses [431]. Si l'on inclut le phénomène de Raynaud comme premier symptôme, l'âge de début est en moyenne de 43 ans. Moins de la moitié des patientes atteintes de sclérosidermie sont donc en âge de procréer. Les grossesses sont rares dans cette population de patientes, en raison des conséquences physiques et psychologiques associées au diagnostic de sclérosidermie d'une part, et d'autre part parce que les premières publications médicales de grossesse chez des patientes atteintes de sclérosidermie étaient particulièrement pessimistes ; en effet, la littérature médicale jusqu'en 1989 était principalement constituée de cas rapporté de grossesses dont l'évolution pour la mère et/ou l'enfant était défavorable dans la majorité des cas, conduisant les médecins à déconseiller fortement une grossesse après un diagnostic de sclérosidermie.

Pendant longtemps, la sclérosidermie a été considérée comme une contre indication stricte Pour la grossesse, car on pensait qu' était elle de mauvais pronostic foetal et maternel, avec un risque de mortalité maternelle ,Cette

expérience a conduit les médecins à recommander pour les patientes atteintes de sclérodermie d'éviter la grossesse .

À présent, la plupart des médecins sont d'accord que les femmes avec sclérodermie ont un niveau élevé de Probabilité de grossesse réussie si elle est associée à une planification minutieuse, un suivi étroit Et une thérapie appropriée.

En fait, Les études rétrospective cas-témoins [262, 309] ont montré des résultats moins sinistres. Cependant, une fréquence accrue de naissances prématurées et de bas poids de naissance chez les nouveaux nés à terme, par rapport aux témoins, ont été observés [262, 309].

Morbidité et mortalité pendant la grossesse et dans le post partum :

Ø évolution de la maladie pendant la grossesse :

selon le classement de Le Roy et al. [306] la sclérodermie peut influencer les résultats de la grossesse. En fait, selon une étude publiée en 1999 par Steen et Medsger [307] il y 'avait 29% Des naissances prématurées et tous les enfants sauf un ont survécu; aussi La fréquence des fausses couches a considérablement augmenté dans la Sclérose systémique diffuse (dSSc). Les résultats de cette étude Sont résumés dans le tableau XXII.

Les symptômes liés à sclérodermie, en particulier RP, ont été améliorés au cours de Grossesse, mais le reflux œsophagien s'est aggravé. Après la grossesse, Certaines femmes souffrant de SSC diffuse ont augmenté l'épaississement de la peau [307].

Steen et Medsger [307] ont conclu que les femmes avec sclérodermie avaient des résultats de grossesse acceptables par rapport aux personnes touchées par d'autres maladies rhumatismales et que la stérilité n'était pas fréquente . Ainsi, les risques de grossesse pour les femmes sclérodermie ou leurs nourrissons Sont limitées, mais il est suggéré qu'une grossesse avec une surveillance obstétricale minutieuse permettra de maximiser la probabilité d'un Meilleur pronostic [264].

L'issue de grossesse chez 91 patientes atteintes de SSC (étude rétrospective)

Tableau XXIII :Fréquence des fausses couches et prématurité (Steen et Medsger)

Disease	Limited	Diffuse
Pregnancies, <i>n</i>	41	50
Miscarriages (%)	14.6	14 (late dSSc = 42)
Pre-term delivery (%)	22	28
Live birth (%)	84	77

Les complications de la sclérodermie systémique et grossesse :

1-Les complications maternelles :

Le RP s'améliore généralement pendant la grossesse, en particulier avec Augmentation du débit cardiaque au cours de la deuxième moitié de la grossesse [307].

Le reflux gastro-œsophagien s'aggrave chez les patients atteints de sclérodermie [258], mais est également Un symptôme assez fréquent des grossesses saines, en particulier au cours du troisième trimestre à mesure que l'utérus s'élargit.

Des cas de syndrome de Mallory-Weiss chez les patientes atteintes d'une maladie de l'œsophage, qui vomissent Pendant la grossesse précoce ou tardive, ont également été décrits [266, 267]. Cela peut être associé à des saignements mortels et récurrents Vomissements nécessitant un traitement rapide et une hospitalisation pour ces patientes, pour notre part, notre patiente présentait des vomissements accompagné d'une dysphagie au solide .

Dans la littérature, l'épaississement de la peau augmente pendant le Post-partum dans SSC diffus [307], ce qui a été le cas de notre patiente chez qui ce symptôme était apparu tôt dans la grossesse et a persisté dans le post partum.

Le risque le plus grave chez les femmes enceintes est l'apparition de Crise rénale, secondaire à une hypertension grave à apparition aiguë qui peut être menaçante pour la mère et l'enfant. Cela peut être confondu Avec pré-éclampsie et syndrome de HELLP (Hhémolyse, E½elevated, L¼liver enzymes, L¼low, P¼

plaquettes), mais en Contraste avec la pré-éclampsie, l'interruption de la grossesse n'affecte pas l'hypertension ou le dysfonctionnement rénal.

Élévation de la tension artérielle chez ces patientes, devraient être considérés comme potentiellement très grave . Cependant, la grossesse elle-même ne semble pas augmenter la Risque de crise rénale [305].

Nous savons que la crise rénale est plus fréquente Chez les patients atteints de sclérodémie précoce, dans les 5 ans suivant l'apparition des symptômes ,avec la présence d'anti-topoisomérase et anti-ARN Anticorps de polymérase III et l'exposition à de fortes doses de corticostéroïdes [258]. Le taux de pré-éclampsie ne semble pas être augmenté chez les patientes sclérodémie [301].

Dans notre expérience, la patiente a développé une néphropathie avec insuffisance rénale terminale ayant nécessité l'hémodialyse.

2 -les complications fœtales :

a -Fausses couches spontanées, mort foetale in utero :

De nombreuses études cas-témoin ont rapporté un taux significativement augmenté de fausses couches précoces, avant même le diagnostic de sclérodémie ou après celui-ci, et ce sont ces données qui ont été à l'origine de l'hypothèse du microchimérisme materno-fœtal dans la genèse de la sclérodémie (301).

Dans notre expérience chez notre patiente on avait diagnostiqué une mort fœtale in utéro ayant fait suite à un RCIU.

b- Accouchement prématuré

La sclérodémie augmente le risque de naissance prématurée dans les mêmes proportions que chez les patientes ayant une polyarthrite rhumatoïde dans l'étude cas-témoin de Steen et al. [299]. Ce taux était de 25 % (soit 23 grossesses sur 91) dans l'étude prospective versus 5 % (soit huit grossesses sur 158) chez les témoins sains, avec un poids moyen à la naissance de 2250 ± 170 g.

Trois nouveaux nés pesaient moins de 1500 g. Les causes étaient multiples : travail spontané dans sept cas, rupture prématurée des membranes dans trois cas,

saignement placentaire dans deux cas, tableau évocateur de prééclampsie dans quatre cas dont une crise rénale sclérodermique, et déclenchement du travail à 37 SA dans trois cas pour des raisons inconnues. Les nouveau-nés prématurés évoluaient en général favorablement (303)

c- Hypotrophie néo-natale, mort néo-natale

Les études rétrospectives du groupe de V. Steen avaient retrouvé un taux élevé d'hypotrophie néo-natale (poids < 2500 g) chez les enfants nés à terme (≥ 38 semaines de grossesse) comparé aux patientes ayant une polyarthrite rhumatoïde ou aux témoins(302).

Ces anomalies, retrouvées dans une autre étude cas-témoin (306) ainsi que dans une cohorte de patientes souffrant de syndrome de Raynaud (307) n'ont pas été confirmées par l'étude prospective de 1999 (303). Un registre prospectif du groupe européen de recherche dans la sclérodermie (EUSTAR) des grossesses chez les patientes ayant une sclérodermie permettra de préciser ces données, qui sont dans l'ensemble rassurantes.

La PEC et traitement de la sclérodermie systémique et grossesse :

Parmi les éléments essentiels pour une bonne prise en charge de la grossesse et sclérodermie est la coordination entre la patiente, le médecin interniste et l'obstétricien.

Avant tout projet de grossesse, une consultation préconceptionnelle avec le médecin référent est indispensable afin de :

- rechercher des contre-indications à la grossesse :

La grossesse est contre-indiquée en cas de fibrose pulmonaire importante, hypertension artérielle mal contrôlée associée ou non à un antécédent de crise rénale sclérodermique, hypertension artérielle pulmonaire élevée et si la fraction d'éjection du ventricule gauche est inférieure à 30%.

- modifier le traitement de fond si celui-ci comprend des médicaments tératogènes (dont d-pénicillamine, méthotrexate, IEC, inhibiteurs des récepteurs de l'endothéline et cyclophosphamide).

Les inhibiteurs calciques peuvent être poursuivis pendant toute la durée de la grossesse à dose maximale tolérée.

- expliquer les risques inhérents à la grossesse et à la maladie et les modalités du suivi proposé ;

- prescrire avant la conception un traitement par vitamine B9 pour prévenir le risque d'anomalies de fermeture du tube neural (322) voire des anti-agrégants plaquettaires selon les antécédents obstétricaux de la patiente.

Les médicaments disponibles :

Les traitements de fond de la sclérodermie (méthotrexate, inhibiteurs des récepteurs de l'endothéline, d-pénicillamine et cyclophosphamide) sont tératogènes est donc contre indiqués au cours de la grossesse.

Les inhibiteurs de la pompe à proton peuvent cependant être utilisés, pour le reflux gastro-oesophagien quel que soit le terme de la grossesse ainsi que les héparines de bas poids moléculaire et les anti-agrégants plaquettaires. Les inhibiteurs calciques et les analogues de la prostacycline sont utilisés pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire.

Dans notre étude Un traitement par les corticoïdes et inhibiteurs de la pompe à protons a pu stabiliser la maladie et améliorer la dysphagie.

Le traitement de la sclérodermie reste encore un défi pour les médecins. Récemment, des inhibiteurs de kinase-ont montré un grand potentiel contre les maladies fibrotiques, ce qui pourrait être prometteur pour le traitement de la sclérodermie.

CONCLUSION

Les maladies auto-immunes surviennent assez souvent chez des femmes en âge de procréer et tout en sachant que la grossesse conduit à une modification de l'état immunitaire maternel pouvant engendrer un changement dans l'évolution de la maladie, il est impératif d'assurer une prise en charge particulière pour ces patientes

La planification de la grossesse avec le médecin traitant ainsi que la collaboration entre les différents praticiens est une étape primordiale de la prise en charge, ceci dans le but d'arrêter certains traitements qui peuvent être à risque pour la mère ou le fœtus mais aussi pour choisir le meilleur moment pour la grossesse.

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

L'amélioration de la compréhension des facteurs influençant l'évolution des maladies auto-immunes et leurs complications maternelles et fœtales propres au cours de la grossesse a permis de faire progresser le traitement et la surveillance des femmes enceintes. Ceci, associé au perfectionnement des techniques de surveillance du fœtus, d'évaluation de son bien-être et de réanimation du nouveau-né prématuré et/ou hypotrophe, ce qui permet actuellement d'espérer raisonnablement une issue favorable pour la mère et pour l'enfant dans la majorité des cas.

La possibilité de survenue de complications maternelles et/ou fœtales gravissimes ne doit cependant pas être occultée et la programmation d'une surveillance multidisciplinaire 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.

RESUMES

Résumé :

Les maladies immunitaires non spécifiques d'organe ou maladies systémiques sont l'ensemble de maladies dues à une auto agressivité du système immunitaire vis à vis de ses propres constituants ,elles sont caractérisées par leur évolution par poussées et par leurs polymorphismes cliniques .

La survenue d'une grossesse sur un terrain d'auto-immunité peut être responsable d'une modification de l'évolution de la maladie, il peut s'agir d'une amélioration ou d'une exacerbation de son activité d'où la nécessité d'une prise en charge adéquate avec une collaboration étroite entre le patient et les différents praticiens afin d'assurer un suivi adéquat et la mener à terme dans les meilleures conditions .

Notre étude rétrospective a porté sur 32 cas de patientes colligées à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période de 5ans de janvier 2009 à décembre 2015, dont 15 cas de lupus ,8 cas de polyarthrite rhumatoïde ,6 cas de Behçet ,2 cas de sclérose en plaque et 1 cas de sclérodermie.

Cette étude s'est basée sur la consultation des archives du service ainsi qu'une revue de la littérature , dans notre expérience Les rechutes de la maladie au cours de la grossesse étaient surtout observées chez les gestantes présentant le Lupus érythémateux disséminé et la maladie de Behçet alors qu'en post partum les complications sont observées en cas de polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaque et la sclérodermie. Les complications fœtales dépendent du stade et du type de la maladie auto immune ainsi que l'association à d'autres pathologies. La prise en charge multi disciplinaire et l'ajustement du traitement aboutissent à stabiliser la maladie auto immune et améliorer le pronostique fœtale.

Abstract :

Non-specific organ diseases or systemic diseases are a set of diseases , caused by an auto-aggressive immune system towards its own constituents, they are characterized by their evolution by flare-ups and by their clinical polymorphisms.

The occurrence of a pregnancy on a site of autoimmunity may be responsible for a change in the course of the disease. it may be an improvement or an exacerbation of its activity.an adequate care with a close collaboration between the patient and the various practitioners in order to ensure a proper follow - up and to complete it in the best possible conditions is needed .

Our retrospective study examined 32 cases of patients collected at the Moulay Ismail military hospital in Meknès over a period of 5 years from January 2009 to December 2015, including 15 cases of lupus, 8 cases of rheumatoid arthritis, 6 cases of Behcet disease, 2 cases of multiple sclerosis and 1 case of scleroderma.

This study was based on a consultation of the archives of the department and a review of the literature. in our experience, Relapses of the disease during pregnancy were mainly observed in pregnant women with systemic Lupus erythematosus and Behçet while postpartum complications are observed in rheumatoid arthritis, multiple sclerosis and scleroderma. Fetal complications depend on the stage and type of autoimmune disease as well as on association with other pathologies. Multidisciplinary management and treatment adjustment lead to stabilization of autoimmune disease and improve fetal prognosis.

مطى

تعتو أ موطن ل مناعة لذاتية لعل مددة للأعضاء أو أ موطن لجهاز ، موطن ناتجة عن عدو انية جهازا ل مناعة اتجاه مكو نللجسد نفسها وتسد م تطور ها عوم احتر د اذ فيها نشاطية ال مروبوتعدا شكا لها السوية.

قد يكون هو اللد مل عند نساقه مل أ موطن ل مناعة لذاتية مسؤولا عن تغير في مسال ال موز قد يعضف ق م أو تحسن في نشاطها.

الوعا يلكا فية ، بالإنضا فة لى تعاونو ثيق بين ال مويى مخرلا لظباء ال م مرسن أساسى من اجل ضد مل ل متابعة السوية مناوسية ستك ماللد مل في أفضل ل ظروف.

تعتو هله لرو اسة ، و اسة استرجاعية ل 32 حاله مل صدوبية أ موطن مناعية ذاتية في مستش فى لعسكري مولاي اس معليل مكنل ب مافي ذك 15 حالة من لذنية ، 8 حالات من التهابه م فلالو ماتويدي ، 6 حالات من متلازمة بهجت حالتن من المتدبلطد فيحي وحالة من ضد اللج لد.

استندت هذه لرو اسة لى فطرمه فو ظت الأ شيف له لحة أ موطن لذساء اولتوباليلدمستش فى لعسكري مولاي اس معليل مكنل ، خلال لافرة مة مددة بين يناو 2009 و دجنو 2014 . أيع لى مدة 5 سنو ت.

في تجربتنا لود ظت لانتكاسك خلال فو لود مل أساسا له لذسللحو ال مل لو اتي تعانن من لذنية لجهازية متلازمة بهجت ، في حنا لود ظت ضل فلت مابعد لولادة في التهابه م فلالو ماتويدي و المتدبلطد فيحي ضد اللج لد.

ويعد مد نواع ل ضل فلت لجينية لى مود لة ونوع ال موز وكذلله لى لتباطو أ موطن أخرى ويبقى اشل مخرتلف ال لتضلت وتعديل ال علاج أفضل وسيل للتحقيق الاستقو ر في أ موطن ل مناعة لذاتية وتحسن هو الجنن.

ANNEXES

FICHE D'EXPLOITATION :

I -Identité :

a) Age

b) état civil : mariée divorcée célibataire .

c) profession :

II - Antécédents :

· Personnels:

a)Médicaux : Hypertension artérielle: oui non

* Diabète: type I type * Tuberculose: oui non

* maladie : ancienneté : * Critères du diagnostic :

*Autre maladie de système associée :.....

b)Chirurgicaux :.....

c)Toxiques : Alcool Tabac

d) Gynéco-obstétricaux :

Ménarche: ans Cycles : Réguliers Irréguliers

Gestité et Parité : Nombre d'enfants vivants :

· Familiaux :

III - GROSSESSE ACTUELLE :

1- Consultation préconceptionnelle : oui non

2-Age gestationnel :

3-Examen clinique

+ Examen général :

Tension artérielle : Température :

Œdèmes des membres inférieurs : oui non labstix : + ++ +++

+Examen obstétrical :

Bruits cardiaques fœtaux :

Contractions utérines :

Hauteur utérine : Etat du col :

Métrorragies : oui non

+Examen cutanéomuqueux : lésion cutanée Alopécie

ulcérations buccales

Ulcération génitales

photosensibilité

atteinte unguéale .

+Examen ostéoarticulaire : arthrite arthralgies

+Examen pleuropulmonaire :

+Examen cardiovasculaire :

+Examen neurologique :

+Examen des aires ganglionnaires :

4-Examens paracliniques :

Biologie : Hémogramme : Anémie leucopénie thrombopénie

Syndrome inflammatoire : oui non

Protéinurie : normale anormale

Insuffisance rénale : oui non

Cytolyse : oui non

Anticorps : LUPUS /AAN DNA natif aPL anti SSA anti SSB

SCLERODERMIE : ACA anti-RNA polymérase anti-ScI-70

PR : FR Ac antipérinucléaires APN Ac antikératines (AK)

Sérologie syphilitique : TPHA VDRL

CH50 : normal bas Haptoglobine : normale augmentée

Echographie : - Activité cardiaque : oui non

- Diamètre bipariétal: - Placenta : - Liquide amniotique :
- Longueur fémorale :
- Malformations morphologiques : oui non

TRAITEMENT :

- Corticothérapie : oui non
- Antiagrégant plaquettaire oui non
- Héparine : oui non
- Antihypertenseurs : oui non
- Antipaludéen de synthèse : oui non
- Immunosuppresseurs : oui non
- Evolution de la maladie : rémission Poussée
- Issu de la grossesse: ITG FCS RCIU
- MFIU accouchement prématuré
- Accouchement : voie basse césarienne
- soutien psychologique : oui non
- thérapie cognitivo-comportementale : oui non

BIBLIOGRAPHIE

- 1 . Véronique Le Guern, Emmanuelle Pannier, François Goffinet Lupus érythémateux systémique et grossesse
Presse Med. 2008; 37: 1627R1635
2. Grosshans E. , Sibilila J.
Le lupus érythémateux : son histoire et son polymorphisme Revue du Rhumatisme 72 (2005) 114R116.
3. Meyer O.
Lupus érythémateux systémique EMC-Rhumatologie Orthopédie 2 (2005) 1R32
4. Meyer O.
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. Hochberg MC.
Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheum 1997; 40: 172
6. A. Saraux et al.
Epidémiologie du lupus érythémateux systémique. Revue du Rhumatisme 72 (2005) 117R119.
7. Meyer O, Khan Mf., Peltier AP., Piette JC.
Lupus érythémateux systémique.Maladies et syndromes systémiques, Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 2000 :131-368. *Lupus et grossesse Bibliographie* 136
8. Meyer O.
Lupus érythémateux systémique. In:Elsevier, editor.Encyclopédie Médico-Chirurgicale; 2004. p.14-244-A-1.
9. 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
10. Subra SF, Druet P, Fournie GJ.
Physiopathologie des maladies lupiques. Revue : Lupus 2000;7:529-36.

11. Robson MG, Walpost MJ.

Pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE). Clin Exp Allergy 2001 ;3 1 :678-85

12. F. Feng et al

The induction of the lupus phenotype by oestrogen is via an oestrogen receptor- α -dependant pathway Clinical immunology (2010) 134 ; 226-236

13. 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): 695-700

14. D. Lê Thi Huong, B. Wechsler .B, J.-C. Piette

Grossesse et lupus systémique La Revue de médecine interne 29 (2008) 725-730.

15. Le Thi Huong D, Wechsler B, Piette JC.

Rein, lupus et grossesse. Rev Med Int 2002;23:813-818

16. Winer N, Tsasaris V.

Latest developments: management and treatment of preeclampsia. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2008;37(1):5-15

17. Clowse MEB, Jamison M, Myers E, et al.

A national study of the complications of lupus in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2008;199:127.e1-127.e6.

18 . Collège des Enseignants en Dermatologie de France

Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides Ann Dermatol Vénérolog 2008, 135(115) :F103-F112

19. Carbone B., Cudeville C., Lejeune V.

Pathologies dysimmunitaires et grossesse : enjeux maternels, foetaux et néonataux. 2005

www.lesjta.com/html2fpdf/article_pdf.php?ar_id=989

20. Le Thi Huong D., Wechsler B.
Pregnancy and its outcome in systemic lupus erythematosus. *QJMed* 1994;
87:721-9.
21. A. Radoui, Z. Al Hamany, Z. Skalli, I. Haddiya, H. Hamzaoui
Néphropathie lupique et grossesse : à propos de 20 cas Néphrologie &
Thérapeutique 6 (2010) 559-563
22. Estes B., Larson DL.
Systemic lupus erythematosus and pregnancy.
Clin Obstet Gynecol. 1965; 8: 307-12
23. LEVY R., VILELA V., CATALDO M., RAMOS R., DUARTE J., TURA B., et al.
Hydroxychloroquine in lupus pregnancy: double-blind and placebocontrolled
study. *J Rheumatol* 2001; 10: 401-4.
24. COSTEDOAT-CHALUMEAU N., AMOURA Z., HUONG T., SEBBOUGH D., WECHSLER
B., et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective
tissue diseases: a study of 133 cases compared with a control group. *Arthritis
Rheumatol* 2008; 48: 3207-11.
25. 26 50. CLOWSE ME., MAGDER L., WITTER F., PETRI M. Hydroxychloroquine in
lupus pregnancy. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3640-7.
26. COSTEDOAT-CHALUMEAU N., AMOURA Z., DUHAUT P., LECHAT P., PIETTE J.
Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue
diseases. *Rev literature Autoim Rev* 2005; 4: 111-5.
27. OSTENSEN M. Treatment with immunosuppressive and disease modifying drugs
during pregnancy and lactation. *Curr opin Rheumatol* 2001; 9: 442-9. 53.U
28. R. Cimaz *, A. Duquesne Le lupus néonatal *Archives de pédiatrie* 13 (2006)
473-478
29. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Villain E, Cohen L, Fermont L, Le Thi Huong
D, 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.

30. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Lupoglazoff JM, Thi Huong du L, Denjoy I, Vauthier D, 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.
31. R. Cerveraa, J. Fonta, F. Carmonab, J. Balaschb. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus: good news for the new millennium *Autoimmunity Reviews* 1 (2002) 354-359
32. Khamashta MA, Hughes GRV. Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1996;8:424-9
33. Olivier Meyer Quand et comment autoriser une grossesse chez une patiente lupique ? *Revue du Rhumatisme* 71 (2004) 337-342
34. O.Meyer
Lupus et autres connectivites et vie hormonale *Gynécologie, obstétrique et fertilité* 31 (2003) 746-756.
35. E. HACHULLA Traitement du lupus érythémateux systémique en 2012 en-dehors du syndrome des antiphospholipides.2541
- 36 . MUNTHER A., et al. Systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. *Scand. J. Rheumatol* 2000; 27: 334-6.
37. CostedoatChalumeau N, Amoura Z, Aymard G al. Evidence of transplacental passage of hydroxychloroquine in humans. *Arthritis Rheum* 2002;46:1123-4.
38. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, Huong DL, Sebbough D, Wechsler B et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum* 2003;48(11):3207-11.&
39. Khamashta MA, Ruiz-Irastorza G, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23(1):15-30

40. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L et al
Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort
study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*
2000;62(6):385-92.
41. Lockshin MD, Sammaritano LR. Corticosteroids during pregnancy. *Scand J
Rheumatol Suppl* 1998;107:136-8
42. Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, Branch DW, Plouffe L. Repeated fetal losses
associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial
comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol*
1992;166:1318-23.
43. Silver RK, MacGregor SN, Sholl JS, Hobart JM, Neerhof MG, Ragin A. Comparative
trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of
anticardiolipin antibody-positive obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol*
1993;169:1411-7.
44. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and
aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated
with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ*
1997;314:253-7.
45. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss:
treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin
alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174: 1584-9.
46. N. Costedoat-Chalumeau et al. « Lupus néonatal » : Revue de la littérature. *La
revue de médecine interne* 24 (2003) 659-67.
47. Packham DK, Lam SS, Nicholls K, Fairley KF, Kincaid-Smith PS. Lupus nephritis
and pregnancy. *QJ Med* 1992;300:315-24.
48. Silva C., Leal M., Leone C., Simone V., Takiuti A., Saito M., et al. Gonadal function
in adolescents and young women with juvenile systemic lupus erythematosus.
Am J Reprod Immunol 2002; 11: 419-25.

49. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale. Recommandations pour la pratique clinique 2005.
50. SCHIFF MASHCIACH S. The use of low dose aspirin in pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* ; 1992; 28: 153-6.
51. BOUFETTAL H., NOUN M., HERMAS S., SAMOUH N. Contraception des terrains à risque. *Cahier du Médecin* 2008; 38: 16-19.
52. Editorial/ contraception des femmes à risqué et en particulier des lupiques: doit-on reviser nos certitudes? *Revue du Rhumatisme* 73 (2006); 869-871
53. Pr. Olivier Pourrat Protocol pratique de surveillance et de traitement chez une lupique enceinte Service de Réanimation Médicale et Médecine Interne.86021 CHU Poitiers
- 54 . Guillermo Ruiz-Irastorza, A. Khamashta et al Managing lupus patients during pregnancy *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 23 (2009) 575-582.
55. Ramsey-Goldman R, Mientus JM, Kutzer JE, Mulvihill J Pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus treated with immunosuppressive drugs. *J Rheumatol* 1993;20:1152-7.
- 56 .société française de rhumatologie dossier Polyarthrite rhumatoïde 2006
Dr.Perocheau, Dr X Puéchal.
- 57 Berglin E, Kokkonen H, Einarsdottir E, Agren A, Rantapaa Dahlqvist S. Influence of female hormonal factors, in relation to autoantibodies and genetic markers, on the development of rheumatoid arthritis in northern Sweden: a case-control study. *Scand J Rheumatol* 2010;39:454-60.
- 58 Olsson LM, Nerstedt A, Lindqvist AK et al. Copy number variation of the gene NCF1 is associated with rheumatoid arthritis. *Antioxid Redox Signal* 2012;16:71-8.
59. Lebbia F, Di Sora F, Tarasi A, Leti W, Montella F. Rheumatoid arthritis: a typical multifactorial genetic disease: review of the literature. *Recenti Prog Med* 2011;102:175-82.

60. Snir O, Rieck M, Gebe JA et al. Identification and functional characterization of T cells reactive to citrullinated vimentin in HLA-DRB1*0401-positive humanized mice and rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2011;63:2873-83.
61. Beavis PA, Gregory B, Green P et al. Resistance to regulatory T cell-mediated suppression in rheumatoid arthritis can be bypassed by ectopic foxp3 expression in pathogenic synovial T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:16717-22.
62. Shotorbani SS, Su ZL, Xu HX. Toll-like receptors are potential therapeutic targets in rheumatoid arthritis. *World J Biol Chem* 2011;2:167-72.
63. Di W, Chang Y, Wu YJ, Wei W. Research progress on B cell surface molecules targeted therapy in rheumatoid arthritis. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan* 2011;42:175-80.
64. Saber T, Veale DJ, Balogh E et al. Toll-like receptor 2 induced angiogenesis and invasion is mediated through the Tie2 signalling pathway in rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2011;6:e23540.
65. Yeo L, Toellner KM, Salmon M et al. Cytokine mRNA profiling identifies B cells as a major source of RANKL in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2022-8.
66. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61:290-7.
67. Visser H. Early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 2005;19:55-72.
68. Combe B. Faut-il traiter de façon agressive une polyarthrite debutante ? *Rev Rhum* 2004;71:854-9
69. Janet M, Weisman KH, Weisman MH. When does rheumatoid arthritis begin and why do we need to know? *Arthritis Rheum* 2000;43:473-84.

70. Aletaha D, Eberl G, Nell VPK, Machold KP, Smolen JS. Practical progress in realisation of early diagnosis and treatment of patients with suspected rheumatoid arthritis: results from two matched questionnaires within three years. *Ann Rheum Dis* 2002;61:630-4.
71. Dougados M. Diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde au début. *Rev Prat* 1997;47:1998-2004.
72. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61:290-7.
73. Vittecoq O, Jouen-Beades F, Krzanowska K et al. Rheumatoid factors, antifilaggrin antibodies and low in vitro interleukin-2 and interferon-gamma production are useful immunological markers for early diagnosis of community cases of rheumatoid arthritis. A preliminary study. *Rev Rhum* 2001;68:239-49.
74. Vittecoq O, Goeb V, Le Loet X, Tron F. La phase préclinique de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus. *Joint Bone Spine* 2005;72:443-6.
75. Le Goff P, Saraux A, Baron D, Youinou P. Intérêt des anticorps anti-citrulline dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rhumatologie* 2004;56:4-8.
76. Sebbag M, Chapuy-Regaud S, Auger I et al. Intérêt clinique et rôle physiopathologique de la réponse auto-immune contre les protéines citrullinées dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum* 2004;71:872-81.
77. Nielen MMJ, Van der Horst AR, Van Schaardenburg D et al. Antibodies to citrullinated human fibrinogen (ACF) have diagnostic and prognostic value in early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1199-204.
78. Correia ML, Carvalho S, Fortuna J, Pereira MH. Comparison of Three Anti-CCP Antibody Tests and Rheumatoid Factor in RA and Control Patients. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;34:21-5.
79. Fabien N, Goetz J, Sordet C, Humbel RL, Sibilia J. Nouveaux auto-anticorps de la polyarthrite rhumatoïde : les auto-anticorps anti-peptides ou protéines citrullinées et les autres. *La Presse Médicale* 2008;37:1756-66

80. Devauchelle-Pensec V, Saraux A, Alapetite S, Colin D, Le Goff P. Les radiographies des mains et des pieds sont-elles un bon critere de diagnostic de la polyarthrite rhumatoide debutante ? Rev Rhum 2002;69:859-67.
81. Ostergaard M, Ejbjerg B, Szkudlarek M. Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2005;19:91-116.
82. Guerhazi A, Taouli B, Lynch JA, Peterfy CG. Imaging of bone erosion in rheumatoid arthritis. Semin Musculoskelet Radiol 2004;8:269-85.
83. Magnani M, Salizzoni E, Mule R, Fusconi M, Meliconi R, Galletti S. Ultrasonography detection of early bone erosions in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2004;22:743-8.
84. Ostergaard M, Ejbjerg B. Magnetic resonance imaging of the synovium in rheumatoid arthritis. Semin Musculoskelet Radiol 2004;8:287-99. [27] Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T. Anti-CCP antibody test predicts the diseasecourse during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). Ann Rheum Dis 2004;63:1085-9.
85. WWW. RHUMATO.INFO Evaluation de la polyarthrite rhumatoïde Publié le 16 février 2006 Écrit par Pr. R Niamane R. NIAMANE. Hôpital Militaire Avicenne. C.H.U. Mohammed VI. Marrakech.
86. Nelson JL, Koepsell TD, Dugowson CE, et al. Fecundity before disease onset in women with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1993;36:7-14.
87. Nelson JL, Østensen M. Pregnancy and rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am 1997;23:195-212.
88. Bowden AP, Barrett JH, Fallow W, et al. Women with inflammatory polyarthritis have babies of lower birth weight. J Rheumatol 2001;28:355-9.
- 89.4 Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, et al. Breast-feeding and post-partum relapse in women with rheumatoid and inflammatory arthritis. Arthritis Rheum 2000; 43:1010-5.

90. Østensen M, Fuhrer L, Mathieu R, et al. A prospective study of pregnant patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis using validated clinical instruments. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1212-7.
91. Oka M, Vainio U. Effect of pregnancy on the prognosis and serology of rheumatoid arthritis. *Acta Rheum Scand* ;12:47-52.
92. Drossaers-Bakker KW, Zwinderman AH, van Zeben D, et al. Pregnancy and oral contraceptive use do not significantly influence outcome in long term rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:405-8.
93. Gordon C. Pregnancy and autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:359-79.
94. Østensen M. Rheumatological disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15:953-69.
95. Janssen NM, Genta MS. The effects of immuno-suppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy and lactation. *Arch Intern Med* 2000;160: 610-9.
96. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage : Population based cohort study. *BMJ* 2003; 327:368-72.
97. Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TM. The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age : A survey of practice patterns and pregnancy outcomes. *J Rheumatol* 2003;30:241-6.
98. Katz JA, Lichtenstein GR, Keenan GF, et al. Outcome of pregnancy in women receiving Remicade (infliximab) for the treatment of Crohn's disease or rheumatoid arthritis (abstract). *Gastroenterology* 2001;120: A69.
99. C. Zouboulis, Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease, *Ann. Med. Interne (Paris)* 150 (1999), pp. 498.

100. I. Krause, Y. Uziel, D. Guedj, M. Mukamel, Y. Molad and M. Amit *et al.*, Mode of presentation and multisystem involvement in Behçet's disease: the influence of sex and age of disease onset, *J. Rheumatol.* 25 (1998), pp. 1566–1569.
101. C. Zouboulis, Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease, *Ann. Med. Interne (Paris)* 150 (1999), pp. 498.
102. International Study Group for Behçet's disease : Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lacet* 1990;335:1078-80.
103. M.:juvenile BEHCET's disease in Tunisia.6ieme conference internationale sur MB,paris1993
104. Bennouna-Biaz F, All Ourhouic M, Senouci K, Hassen B, Heid E, Lazrek B. Maladie de Behçet, profil épidémiologique. *Maghreb Médical* 1995;290 :30-2.
105. HAMZA M.:physiopathologie de la MB .sem hospital paris, 1987, 63, n15, 1195-1200
- 106 HAMZA M. ;AYED K. ;ZRIBI A. :MB:maladies systemique KAHNPELETIER. medecine sciences.flammarion ed.1990;9
107. S. B'chir Hamzaoui, A. Harmel, K. Bouslama, M. Abdallah, M. Ennafaa, S. M'rad, M. Ben Dridi and le groupe tunisien d'étude sur la maladie de Behçet ;Reçu le 2 mai 2006; accepté le 21 juillet 2006. Available online 18 August 2006.
108. S. Benamour, B. Zeroual, R. Bennis, A. Amraoui and S. Bettal, Maladie de Behçet : 316 cas, *Press Med.* 19 (1990), pp. 1485–1489.
109. N. Filali Ansary, Z. Tazi Mezalek, A. Mohattane, M. Adnaoui, M. Aouini and A. Maaouni *et al.*, La maladie de Behçet : 162 observations, *Ann. Med. Interne (Paris)* 150 (1999), pp. 178–188.
110. M. Hamza and S. Meddeb, Behçet's disease in Tunisia, *Rev. Rhum. Engl. Ed*63 (1996), p. 538.
111. C. Zouboulis, Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease, *Ann. Med. Interne (Paris)* 150 (1999), pp. 488.

112. DABRAY J. :la mb et son epidemiologie,sem,hop,paris ;1986;62,n19,1311-1313
113. FAHSI O. :les complications arterielles de la maladie de behçet (a propos de 13 cas.thèse médecine n 229 , année 1994 , Rabat.
114. Zouboulis CHC. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. *Ann Med Interne* 1999;150 :490.
115. Zouboulis. 9ème conférence Internationale sur la maladie de Behçet. Seoul, Mai 2000
116. Z. Amoura , M. Guillaume, S. Caillat-Zucman, B. Wechsler and J.-C. Piette: Physiopathologie de la maladie de behçet. Paris, France .Reçu le 9 janvier 2006; accepté le 22 fevrier 2006. Available online 6 June 2006.
117. S. Ohno, M. Ohguchi, S. Hirose, H. Matsuda, A. Wakisaka and M. Aizawa, Close association of HLA-Bw51 with Behcet's disease, *Arch. Ophthalmol.* 100 (1982), pp. 1455–1458.
118. D.H. Verity, J.E. Marr, S. Ohno, G.R. Wallace and M.R. Stanford, Behcet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives, *Tissue Antigens* 54 (1999), pp. 213–220.
119. T. Sakane, M. Takeno, N. Suzuki and G. Inaba, Behçet's disease, *N. Engl. J. Med.* 341 (1999), pp. 1284–1291.
120. T. Ahmad, G.R. Wallace, T. James, M. Neville, M. Bunce and K. Mulcahy-Hawes *et al.*, Mapping the HLA association in Behçet's disease: a role for tumor necrosis factor polymorphisms, *Arthritis Rheum.* 48 (2003), pp. 807–813.
121. F. Choukri, A. Chakib, H. Himmich, L. Marih and S. Caillat-Zucman, HLA-B phenotype modifies the course of Behcet's disease in Moroccan patients, *Tissue Antigens* 61 (2003), pp. 92–96
122. A. Gul, F.A. Uyar, M. Inanc, L. Ocal, J.H. Barrett and O. Aral *et al.*, A weak Association of HLA-B*2702 with Behcet's disease, *Genes Immun.* 3 (2002), pp. 368–372.

123. S. Bahram, M. Bresnahan, D.E. Geraghty and T. Spies, A second lineage of mammalian major histocompatibility complex class I genes, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91 (1994), pp. 6259–6263.
124. E.H. Hughes, R.W. Collins, E. Kondeatis, G.R. Wallace, E.M. Graham and R.W. Vaughan *et al.*, Associations of major histocompatibility complex class I chain-related molecule polymorphisms with Behcet's disease in Caucasian patients, *Tissue Antigens* 66 (2005), pp. 195–199.
125. H. Yasuoka, Y. Okazaki, Y. Kawakami, M. Hirakata, H. Inoko and Y. Ikeda *et al.*, Autoreactive CD8+ cytotoxic T lymphocytes to major histocompatibility complex class I chain-related gene A in patients with Behcet's disease, *Arthritis Rheum.* 50 (2004), pp. 3658–3662
126. B. Turan, H. Gallati, H. Erdi, A. Gurler, B.A. Michel and P.M. Villiger, Systemic levels of the T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Behçet's disease: soluble TNF-75 as a biological marker of disease activity, *J. Rheumatol.* 24 (1997), pp. 128–132.
127. Gul A. Behcet's disease as an autoinflammatory disorder. *Curr DrugTargets Inflamm Allergy* 2005;4:813
128. Imirzalioglu N, Dursun A, Tastan B, Soysal Y, Yakicier MC. MEFV 1. gene is a probable susceptibility gene for Behcet's disease. *Scand J 2. Rheumatol* 2005;34:56–8.
129. Atagunduz P, Ergun T, Direskeneli H. MEFV mutations are increased in Behcet's disease (BD) and are associated with vascular involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S35–7.
130. Amoura Z, Dode C, Hue S, Caillat-Zucman S, Bahram S, Delpech M, et al. Association of the R92Q TNFRSF1A mutation and extracranial deep vein thrombosis in patients with Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 2005;52:608–11.
131. Hamzaoui K, Hamza M, Ayed K. Production of TNF-alpha and IL-1 in active Behcet's disease. *J Rheumatol* 1990;17:1428–9.

132. Verity DH, Vaughan RW, Kondeatis E, Madanat W, Zureikat H, Fayyad F, et al. Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behcet's disease. *Eur J Immunogenet* 2000;27:73-6.
133. Boiardi L, Salvarani C, Casali B, Olivieri I, Ciancio G, Cantini F, et al. Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behcet's Disease. *J Rheumatol* 2001;28:1283-7.
134. Kim EH, Mok JW, Bang DS, Lee ES, Lee SN, Park KS. Intercellular adhesion molecule-1 polymorphisms in Korean patients with Behcet s disease. *J Korean Med Sci* 2003;18:415-8.
135. Uchio E, Matsumoto T, Tanaka SI, Ohno S. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), CD4, CD8 and interleukin-2 receptor in patients with Behcet's disease and Vogt-Koyanagi-Harada's disease. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:179-84.
136. Lee S, Bang D, Cho YH, Lee ES, Sohn S. Polymerase chain reaction reveals herpes simplex virus DNA in saliva of patients with Behcet's disease. *Arch Dermatol Res* 1996;288:179-83.
137. Tojo M, Zheng X, Yanagihori H, Oyama N, Takahashi K, Nakamura K, et al. Detection of herpes virus genomes in skin lesions from patients with Behcet's disease and other related inflammatory diseases. *Acta Derm Venereol* 2003;83:124-7.
138. Sun A, Chang JG, Kao CL, Liu BY, Wang JT, Chu CT, et al. Human cytomegalovirus as a potential etiologic agent in recurrent aphthous ulcers and Behcet's disease. *J Oral Pathol Med* 1996;25:212-8.
139. Sun A, Chang JG, Chu CT, Liu BY, Yuan JH, Chiang CP. Preliminary evidence for an association of Epstein-Barr virus with pre-ulcerative oral lesions in patients with recurrent aphthous ulcers or Behcet's disease. *J Oral Pathol Med* 1998;27:168-75.
140. Akdeniz S, Harman M, Atmaca S, Akpolat N. The seroprevalence of varicella zoster antibodies in Behcet's and other skin diseases. *Eur J Epidemiol* 2003;18:91-3.

141. Mizushima Y, Matsuda T, Hoshi K, Ohno S. Induction of Behcet's disease symptoms after dental treatment and streptococcal antigen skin test. *J Rheumatol* 1988;15:1029-30.
142. Calguneri M, Kiraz S, Ertenli I, Benekli M, Karaarslan Y, Celik I. The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behçet's disease: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 1996;39:2062-5.
143. WECHSLER B. que va-t-il se passer demain dans le domaine de la maladie de Behçet
144. Ergun T, Ince U, Eksioğlu-Demiralp E, Direskeneli H, Gurbuz O, Gurses L, et al. HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:904-9. *t .Ann.Medecine interne ,1996,147,n°2,pp.99-101.*
145. Direskeneli H, Eksioğlu-Demiralp E, Yavuz S, Ergun T, Shinnick T, Lehner T, et al. T cell responses to 60/65 kDa heat shock protein derived peptides in Turkish patients with Behçet's disease. *J Rheumatol* 2000;27:708-13.
146. Saruhan-Direskeneli G, Celet B, Eksioğlu-Demiralp E, Direskeneli H. Human HSP 60 peptide responsive T cell lines are similarly present in both Behcet's disease patients and healthy controls. *Immunol Lett* 2001; 79:203-8.
147. Lehner T, Lavery E, Smith R, van der Zee R, Mizushima Y, Shinnick T. Association between the 65-kilodalton-heat shock protein, *Streptococcus sanguis*, and the corresponding antibodies in Behcet's syndrome. *Infect Immun* 1991;59:1434-41.
148. Uchio E, Stanford M, Hasan A, Satoh S, Ohno S, Shinnick T, et al. HSP-derived peptides inducing uveitis and IgG and IgA antibodies. *Exp Eye Res* 1998;67:719-27.)
149. Hu W, Hasan A, Wilson A, Stanford MR, Li-Yang Y, Todryk S, et al. Experimental mucosal induction of uveitis with the 60-kDa heat shock proteinderived peptide 336-351. *Eur J Immunol* 1998;28:2444-55.

150. Stanford M, Whittall T, Bergmeier LA, Lindblad M, Lundin S, Shinnick T, et al. Oral tolerization with peptide 336–351 linked to cholera toxin B subunit in preventing relapses of uveitis in Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 2004;137:201–8
151. Tanaka T, Yamakawa N, Yamaguchi H, Okada AA, Konoeda Y, Ogawa T, et al. Common antigenicity between *Yersinia enterocolitica* derived heat shock protein and the retina, and its role in uveitis. *Ophthalmic Res* 1996;28:284–8.
152. Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G. The role of heat shock proteins in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S44–8.
153. Imamura Y, Kurokawa MS, Yoshikawa H, Nara K, Takada E, Masuda C, et al. Involvement of Th1 cells and heat-shock protein 60 in the pathogenesis of intestinal Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 2005; 139:371–8.
154. Groh V, Bahram S, Bauer S, Herman A, Beauchamp M, Spies T. Cell stress-regulated human major histocompatibility complex class I gene expressed in gastrointestinal epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:12445–50.
155. Celet B, Akman-Demir G, Serdaroglu P, Yentur SP, Tasci B, van Noort JM, et al. Anti- α -crystallin immunoreactivity in inflammatory nervous system diseases. *J Neurol* 2000; 247:935–9.
156. Parks DJ, Cheung MK, Chan CC, Roberge FG. The role of nitric oxide in uveitis. *Arch Ophthalmol* 1994;112:544–6.
157. Evereklioglu C, Turkoz Y, Er H, Inaloz HS, Ozbek E, Cekmen M. Increased nitric oxide production in patients with Behçet's disease: is it a new activity marker. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:50–4.
158. Evereklioglu C, Cekmen M, Ozkiris A, Karabas L, Calis M. The pathophysiological significance of red blood cell nitric oxide concentrations in inflammatory Behçet's disease. *Mediators Inflamm* 2003;12:255–6.
159. Duygulu F, Evereklioglu C, Calis M, Borlu M, Cekmen M, Ascioğlu O. Synovial nitric oxide concentrations are increased and correlated with serum levels in patients with active Behcet's disease: a pilot study. *Clin Rheumatol* 2005;24:324–30.

160. Yilmaz G, Sizmaz S, Yilmaz ED, Duman S, Aydin P. Aqueous humor nitric oxide levels in patients with Behçet disease. *Retina* 2002;22:330–5.
161. Sahin S, Lawrence R, Direskeneli H, Hamuryudan V, Yazici H, Akoglu T. :Monocyte activity in Behçet’s disease. *Br J Rheumatol* 1996;35:424–9.
162. Sahin S, Akoglu T, Direskeneli H, Sen LS, Lawrence R. Neutrophil adhesion to endothelial cells and factors affecting adhesion in patients with Behçet’s disease. *Ann Rheum Dis* 1996;55:128–33.
163. Eksioglu-Demiralp E, Direskeneli H, Kibaroglu A, Yavuz S, Ergun T, Akoglu T. Neutrophil activation in Behcet’s disease. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:S19–24.
164. Keller M, Spanou Z, Schaerli P, Britschgi M, Yawalkar N, Seitz M, et al. T cell-regulated neutrophilic inflammation in autoinflammatory diseases. *J Immunol* 2005;175:7678–86.
165. Takeno M, Kariyone A, Yamashita N, Takiguchi M, Mizushima Y, Kaneoka H, et al. Excessive function of peripheral blood neutrophils from patients with Behçet’s disease
166. Atalay G, Eksioglu-Demiralp E, Akoglu T, Direskeneli H. The effects of nitric oxide donors and inhibitors on neutrophil functions in Behcet’s disease. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:S17–20.
167. Eksioglu-Demiralp E, Kibaroglu A, Direskeneli H, Yavuz S, Karsli F, Yurdakul S, et al. Phenotypic characteristics of B cells in Behcet’s disease: increased activity in B cell subsets. *J Rheumatol* 1999;26:826–32.
168. Suh CH, Park YB, Song J, Lee CH, Lee SK. Oligoclonal B lymphocyte expansion in the synovium of a patient with Behcet’s disease. *Arthritis Rheum* 2001;44:1707–12
169. Dinc A, Takafuta T, Jiang D, Melikoglu M, Saruhan-Direskeneli G, Shapiro SS. Anti-endothelial cell antibodies in Behcet’s disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S27–30.

170. Lee KH, Chung HS, Kim HS, Oh SH, Ha MK, Baik JH, et al. Human alpha enolase from endothelial cells as a target antigen of anti-endothelial cell antibody in Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 2003;48:2025–35.
171. 84 Mor F, Weinberger A, Cohen IR. Identification of alpha-tropomyosin as a target self-antigen in Behcet's syndrome. *Eur J Immunol* 2002;32:356–65
172. Mahesh SP, Li Z, Buggage R, Mor F, Cohen IR, Chew EY, et al. Alpha tropomyosin as a self-antigen in patients with Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 2005;140:368–75.
173. HAMZA M. :physiopathologie de la maladie de behçet ;sem hop Paris,1987,63,n°15,1195-1200
174. FAHSI O.:les complications arterielles de la maladie de behçet (a propos de 13cas) these medicine n°229,année 1994,Rabat
175. Dr C. Pagnoux :Maladie de Behçet et Cours d d'Odontologie ;11 Janvier 2006
176. LE THI HUONG D ,WECHSLER , GODEAU P et coll.fievre prolongée inexpliquée et revelatrice d'une maladie de behçet .trois observations sem hop paris ,1990,66 :578-467.
177. POULTER LW;LEHNER T ,DUKE O.immunohistological investigation of recurrent oral ulcers and behcet's disease,royal society of medicine services,1986:123-128.
178. JACYK W.K.:behcet's disease in south African blacks:report of five cases.journal of the American academy of dermatology.volume30,number 5,part 2,869-873.
179. NAZZARO P.cutaneous manifestations of behcet's disease.clinical and histopathological findings:M Monacelli,P N azzaro.behcet's disease ,basel,new york,karger,1966:15-41.
180. YAZICI H ; MAT C ;DENIS S et coll.Sebum production in increased in behcet's syndrome and even more so in rheumatoid arthritis .*Clin Exp Rheumatol*,1987,5:371-374.

181. LICHTIG C .HAIM S .GILHAR A et coll.mast cells in Beçet's disease:ultrastructural and histamine content studies.Dermatologica,1981,162:167-174.
182. FRESKO I , YAZICI H , BAYRAMICLI M et coll.Effect of surgical cleaning of the skin on the pathergy phenomenon in behcet's syndrome.Ann Rheum Dis,1993,52:619-620.
183. AL-DALAAAN A.N.,SULAIMAN R .,AL JANADI M.A.:Behcet's disease in Saudi Arabia.the journal of rheumatology 1994,21,4,658-661.
184. BENAMOUR S.;BENMIMOUN M.,MOHIEDDINE M . et coll.:la MB à propos de 60 cas .Sem Hop Paris ,1986,62,n°19,1317-1321.
185. DAGHFOUS M.T.,AMAR M.,KAMOUN M.,TRIKI F.: les manifestations oculaires de la MB,à propos de 42cas . la tunisie medicale n°3/80,494-498.
186. M.A. Ait Badi , M. Zyani , S. Kaddouri , R. Niamane, A. Hda, J. -P. Algayres : Les manifestations articulaires de la maladie de Behc , et. À propos de 79 cas ; ARTICLE IN PRESS ;REV MED-3205; No. of Pages 6.
187. BENNIS R. :les manifestations articulaires de la MB a propos de 60cas ;thèse de med n°56,année 1986,Rabat.
188. FASSI FEHRI M. :les manifestations articulaires de la MB ;mémoire ;Paris1980.
189. YURDAKUL S.,YAZICI H.,TUZUN Y. et coll :the joint involvment in behcet's disease .J.Rheumatol.1980,7:206.
190. 114. WECHSLER J.:lesions anatomo-pathologiques observées au cours de la ;MB.Sem Hop Paris,1986,62,n°19,1337-1340.
191. RONCO P.,WECHSLER B.,SAILLAN G. et coll :ostéonecrose aseptique au cours de la MB traitée par les corticoïdes .Nouv.Press med.1981,10 :17011.
192. TAJIMA Y.,HOMMA S.,SINPO K. et coll. :clinico-radiological findings of neuro behcet's syndrome.internal medecine,vol 33,n°3 (march 1994),136-141.
193. WECHSLER B.,VIDAILHET M.,PIETTE J.C. et coll.:cerebral venous thrombosis in behcet's disease,neurology,1992 ; 42 ;614- 618.
194. H. Jaafari, K. Asbai and N. Kissani :Neurobehçet : à propos de 49 cas ;*Revue Neurologique, Volume 163, Issue 4, Supplement 1, April 2007, Page 143.*

195. M. Baba-Ahmed, S. Ayoub, L. Bressollette, G. Le Gal, D. Talbi and M. :Prévalence, caractéristiques et intérêt diagnostique de la maladie veineuse thromboembolique au cours de la maladie de behçet ;*Journal des Maladies Vasculaires, Volume 31, Issue 4, Part 2, September 2006, Page 25.*
196. Cengiz Korkmaz, Timuçin Kasifoglu and Mahmut Kebapçı :Syndrome de Budd-Chiari au cours de la maladie de Behçet : signes cliniques et biologiques dans quatre observations ;*Revue du Rhumatisme, Volume 74, Issue 5, May 2007, Pages 461-464.*
197. S. Blaise, C. Seinturier, B. Imbert and P.H. Carpentier
Une thrombose isolée de la veine cave inférieure d'évolution atypique ;*Journal des Maladies Vasculaires, Volume 30, Supplement 1, March 2005, Pages 36-37.*
198. C. Hafsa, S. Kriaa, M. Zbidi, A. Laifi, F. Noomene, M. Golli and A. Gannouni Anévrisme de l'artère mésentérique supérieure révélateur de la maladie de Behçet : à propos d'un cas *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie, Volume 55, Issue 5, October 2006, Pages 291-293.*
199. B. Wechsler, B. Asli and J.C. Piette Atteinte artérielle de la maladie de behçet ;*Journal des Maladies Vasculaires, Volume 30, Issue 4, Part 2, September 2005, Page 14.*
200. L. Achachi, H. El Ouazzani, L. Amro, M. El Fettouh and M.T. El Fassy
Manifestations médiastino-pulmonaire de la maladie de Behçet (étude rétrospective à propos de 37 cas
- 201.*Revue des Maladies Respiratoires, Volume 23, Issue 4, Part 2, September 2006, Page 130.*
203. Davatchi F, Schirmer M, Zouboulis CC, et al. Evaluation and revision of the International Study Group Criteria for Behçet's disease. ACR 2007: Abstract 465.
204. Jadaon J., Shushan A., Ezra Y., Sela H.Y., Ozcan C., Rojansky N. Behcet's disease and pregnancy *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005 ; 84 : 939-944 [cross-ref].
205. Bang D., Chun Y.S., Haam I.B., Lee E.S., Lee S. The influence of pregnancy on Behcet's disease *Yonsei Med J* 1997 ; 38 : 437-443.

- 206 Berman L., Trappler B., Jenkins T. Behcet's syndrome: a family study and the elucidation of a genetic role *Ann Rheum Dis* 1979 ; 38 : 118-121
207. Farrag O.A., Al-Suleiman S.A., Bella H., Al-Omari H. Behcet disease in pregnancy *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1987 ; 27 : 161-163
- 208 .Gul U. Pregnancy and Behcet disease *Arch Dermatol* 2000 ; 136 : 1063-1064
- 209.Hurt W.G., Cooke C.L., Jordan W.P., Bullock J.P., Rodriguez G.E. Behcet's syndrome associated with pregnancy *Obstet Gynecol* 1979 ; 53 : 315-335
210. Madkour M., Kudwah A. Behcet's disease *Br Med J* 1978 ; 2 : 1786.
211. Casanova J.M., Gonzalez J., Munoz M., Bravo J.M., Ramos J. Behcet's disease and pregnancy *Med Cutan Ibero Lat Am* 1987 ; 15 : 387-391.
- 212 Chajek T., Fainaru M. Behcet's disease Report of 41 cases and a review of the literature *Medicine (Baltimore)* 1975 ; 54 : 179-196.
213. Fam A.G., Siminovitch K.A., Carette S., From L. Neonatal Behcet's syndrome in an infant of a mother with the disease *Ann Rheum Dis* 1981 ; 40 : 509-512.
214. Ferraro G., Lo Meo C., Moscarelli G., Assennato E. A case of pregnancy in a patient suffering from the Behcet syndrome: immunological aspects *Acta Eur Fertil* 1984 ; 15 : 67-70
- 215 Hamza M., Elleuch M., Zribi A. Behcet's disease and pregnancy *Ann Rheum Dis* 1988 ; 47 : 350
- 216.Larsson L.G., Baum J. Behcet's syndrome in pregnancy and after the delivery *J Rheumatol* 1987 ; 14 : 183.
- 217.Marsal S., Falga C., Simeon C.P., Vilardell M., Bosch J.A. Behcet's disease and pregnancy relationship study *Br J Rheumatol* 1997 ; 36 : 234-238 [cross-ref]
- 218 Novak E.M., Werneck L.C., Mora A.H. Behcet's syndrome with neurologic involve a case in a pregnant women *Arq Neuropsiquiatr* 1977 ; 35 : 146-150.
- 219 Suchenwirth R.M. Behcet's disease and the nervous system – a 10-year follow-up with pregnancy. Review of the literature *Fortschr Neurol Psychiatr* 1984 ; 52 : 41-47 [cross-ref]

- 220 .Uzun S., Alpsoy E., Durdu M., Akman A. The clinical course of Behcet's pregnancy: a retrospective analysis and review of the literature *J Dermatol* 2007 ; 15 : 499-502.
221. Plouvier B.D.B. Behcet's disease *Br Med J* 1979 ; i : 690
- 222 Krause P.J., Ingardia C.J., Pontius L.T., Malech H.L., LoBello T.M., Maderazo E.G. Host defense during pregnancy: neutrophil chemotaxis and adherence *Am J Obstet Gynecol* 1987 ; 157 : 274-280
- 223 Wechsler B., Genereau T., Biousse V., Vauthier-Brouzes D., Seebacher J., [et al]. Pregnancy complicated by cerebral venous thrombosis in Behcet's disease *Am J Obstet Gynecol* 1995 ; 173 : 1627-1629 [cross-ref]
- 224 Komaba H., Takeda Y., Fukagawa M. Extensive deep vein thrombosis in postpartum woman with Behcet's disease associated with nephrotic syndrome *Kidney Int* 2007 ; 71 : 6
- 225 Kale A., Akyildiz L., Akdeniz N., Kale E. Pregnancy complicated by superior vena cava thrombosis and pulmonary embolism in a patient with Behcet disease and the use of heparin for treatment *Saudi Med J* 2006 ; 27 : 95-97.
- 226 Marsal S., Falga C., Simeon C.P., Vilardell M., Bosch J.A. Behcet's disease and pregnancy relationship study *Br J Rheumatol* 1997 ; 36 : 234-238 [cross-ref]
- 227 Guzelian G., Norton M.E. Behcet's syndrome associated with intrauterine growth restriction: a case report and review of the literature *J Perinatol* 1997 ; 17 : 318-320
- 228 Espinosa G., Font J., Tassies D., Vidaller A., Deulofeu R., Lopez-Soto A., and al. Vascular involvement in Behcet's disease: relation with thrombophilic factors, coagulation activation, and thrombomodulin *Am J Med* 2002 ; 112 : 37-43
- 229 Hwang I., Lee C.K., Yoo B., Lee I. Necrotizing villitis and decidual vasculitis in the placentas of mothers with Behcet disease *Hum Pathol* 2009 ; 40 : 135-138

- 230 Seo P. Pregnancy and vasculitis *Rheum Dis Clin North Am* 2007 ; 33 : 299-317
- 231 Stark A.C., Bhakta B., Chamberlain M.A., Dear P., Taylor P.V. Life-threatening transient neonatal Behcet's disease *Br J Rheumatol* 1997 ; 36 : 700-702
- 232 Koren G., Pastuszak A., Ito S. Drugs in pregnancy *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 1128-1137
- 233 Moffatt D.C., Bernstein C.N. Drug therapy for inflammatory bowel disease in pregnancy and the puerperium *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000 ; 21 : 835-847
- 234 Gisbert J.P. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast feeding *Inflamm Bowel Dis* 2010 ; 16 : 881-895
- 235 Katz J.A. Management of inflammatory bowel disease in adults *J Dig Dis* 2000 ; 8 : 65-71
- 236 Du Le Thi Huong B. Maladies systémiques pendant la grossesse *Revue de Rhum* 2005 ; 72 : 744-749
- 237 Clausen J., Bierring F. Fetal arterial involvement in Behcet's disease: an electron microscope study *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A* 1983 ; 91 : 133-136
- 238 Lewis M.A., Priestley B.L. Transient neonatal Behcet's disease *Arch Dis Child* 1986 ; 61 : 805-806
- 239 Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue française. Item 125 : Sclérose en plaques- © Université Médicale Virtuelle Francophone –

- 240 Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: geo epidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev.* 2010 mars;(9(5):A): p. 387-94.
- 241 Attal.N,Attal.E,Amroni.H ,Drai.R,ould Chaabane et al. association of HLADRB1 with suceptibility and the pattern of progression of multiple sclerosis in algerian patients. *WCN.* 2011;(101).
- 242 Ouadghiri S, El Alaoui K, Brick C, Ait Benhadou E, Benseffaj N, Atouf O, Benomar A, Yahyaoui M, Essakalli M. Sclérose en plaques et profil HLA au Maroc. *WCN.* 2011;(136).
- 243 Mueller BA, Zhang J, Critchlow CW. Birth outcomes and need for hospitalization after delivery among women with multiple sclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:446-52.
- 244 .Vukusic S, Hutchinson M, Hours M et al., for the Pregnancy In Multiple Sclerosis group. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004;127:1353-60.
- 245 . D'Hooghe MB, Nagels G, Uitdehaag BM. Long-term effects of childbirth in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:38-41.
- 246 Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Hoff JM, Gilhus NE. Pregnancy, delivery and birth outcome in women with multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65:1961-3.
- 247 Van der Kop ML, Pearce MS, Dahlgren L et al. Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2011;70:41-50.
- 248 Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinavis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in multiple sclerosis group.* *N Engl J Med* 1998;339:285-9 1.
- 249 Amato MP for the MS study group of the Italian Neurological Society. Pregnancy and fetal outcomes after interferon-exposure in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;75:1794-802.
- 250 Vukusic S, Hutchinson M, Hours M et al., for the Pregnancy In Multiple Sclerosis group. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004;127:1353-60.

- 251 Achiron A, Kishner I, Dolev M et al. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and post-partum related relapses in multiple sclerosis. *J Neurol* 2004;251:1133-7.
- 252 Haas J, Hommes OR. A dose comparison study of IVIG in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:900-8.
- 253 De Seze J, Chapelotte M, Delalande S, Ferriby D, Stojkovic T, Vermersch P. Intravenous corticosteroids in the postpartum period for reduction of acute exacerbations in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;10:596-7.
- 254 Chiffлот H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37:223-35.
- 255 Le Guern V, Mahr A, Mouthon L, Jeanneret D, Carzon M, Guillemin Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. *Rheumatology* 2004;43:1129-37.
- 256 El Adssi H, Cirstea D, Virion J-M, Guillemin F, de Korwin J-D. Estimating the prevalence of systemic sclerosis in the Lorraine region, France, by the capture-recapture method. *Semin Arthritis Rheum* 2013;42:530-8.
- 257 Medsger Jr TA, Masi AT. Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med* 1971;74:714-21.
- 258 Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol* 2001;2:777-80.
- 259 Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR scleroderma trials and research group database. *Ann Rheum Dis* 2007;66: 754-63.
- 260 Steen VD, Medsger Jr TA. Fertility and pregnancy outcome in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1999;42:763-8.
- 261 Steen VD. Pregnancy in women with systemic sclerosis. *Obstet Gynecol* 1999;94:15-20.
- 262 Daguet F. La fécondité en France au cours du xxe siècle. *INSEE Premiere* 2002:873.

- 263 Kahl LE, Blair C, Ramsey-Goldman R, et al. Pregnancy outcomes in women with primary raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum* 1990;33: 1249-55.
- 264 Allanore Y, Borderie D, Lemarechal H, et al. Nifedipine decreases VCAM- 1 concentrations and oxidative stress in systemic sclerosis but does not affect the concentrations of vascular endothelial growth factor or its soluble receptor 1. *Arthritis Res Ther* 2004;6:R309-14.
- 265 Trojanowska M. Role of PDGF in fibrotic diseases and systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(Suppl. 5), v2-4.
- 266 Doss BJ, Jacques SM, Mayes MD, et al. Maternal scleroderma: placental findings and perinatal outcome. *Hum Pathol* 1998;29:1524-30.
- 267 Ibba-Manneschi L, Manetti M, Milia AF, et al. Severe fibrotic changes and altered expression of angiogenic factors in maternal scleroderma: placental findings. *Ann Rheum Dis* 2009.
- 268 Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology (Bethesda)* 2009;24:147-58.
- 269 Hachulla E, Clerson P, Launay D, Lambert M, Morell-Dubois S, Queyrel V, et al. Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: single-center retrospective longitudinal study. *J Rheumatol* 2007;34:2423-30
- 270 Magnant J, de Monte M, Guilmot J-L, Lasfargues G, Diot P, Asquier E, et al. Relationship between occupational risk factors and severity markers of systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2005;32:1713-8
- 271 Traub YM, Shapiro AP, Rodnan GP, Medsger TA, McDonald Jr RH, Steen VD, et al. Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis. Review of a 25-year experience with 68 cases. *Medicine* 1983;62:335-52
- 272 Allanore Y, Meune C, Vonk MC, Airo P, Hachulla E, Caramaschi P, et al. Prevalence and factors associated with left ventricular dysfunction in the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) database of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:218-21.

- 273 Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:315–33.
- 274 Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger Jr TA. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med* 1990;113:352–7.
- 275 Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, Bunn CC, Stratton RJ, Black CM, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM Mon J Assoc Physicians* 2007;100:485–94.
- 276 Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, Berezné A, Agard C, Mehrenberger M, et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Ann Rheum Dis* 2008;67:110–6.
- 277 Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1809–15.
- 278 Wells AU, Steen V, Valentini G. Pulmonary complications: one of the most challenging complications of systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009;48(Suppl. 3):iii40–4.
- 279 Solomon JJ, Olson AL, Fischer A, Bull T, Brown KK, Raghu G. Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev* 2013;22:6–19.
- 280 Delle Sedie A, Carli L, Cioffi E, Bombardieri S, Riente L. The promising role of lung ultrasound in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2012;31:1537–41
- 281 Volkmann ER, Saggarr R, Khanna D, Torres B, Flora A, Yoder L, et al. Improved transplant-free survival in patients with systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension and interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 11th april 2014.
- 282 Fischer A, Bull TM, Steen VD. Practical approach to screening for scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Care Res* 2012;64:303–10.

- 283 Allanore Y, Borderie D, Avouac J, Zerkak D, Meune C, Hachulla E, et al. High N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbon monoxide as independent predictors of the occurrence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008;58:284–91.
- 284 Avouac J, Huscher D, Furst DE, Opitz CF, Distler O, Allanore Y, et al. Expert consensus for performing right heart catheterisation for suspected pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a Delphi consensus study with cluster analysis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:191–7.
- 285 Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1340–9.
- 286 Komócsi A, Vorobcsuk A, Faludi R, Pintér T, Lenkey Z, Költo G, et al. The impact of cardiopulmonary manifestations on the mortality of SSc: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology* 2012;51:1027–36.
- 287 Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology* 2012;51:1017–26.
- 288 Meune C, Avouac J, Wahbi K, Cabanes L, Wipff J, Mouthon L, et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-doppler echocardiography during routine care: a controlled study of 100 consecutive patients. *Arthritis Rheum* 2008;58:1803–9.
- 289 Ferri C, Emdin M, Nielsen H, Bruhlmann P. Assessment of heart involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(3 Suppl. 29):S24–8.
- 290 Roberts NK, Cabeen Jr WR, Moss J, Clements PJ, Furst DE. The prevalence of conduction defects and cardiac arrhythmias in progressive systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1981;94:38–40.

- 291 Ferri C, Bernini L, Bongiorno MG, Levorato D, Viegi G, Bravi P, et al. Noninvasive evaluation of cardiac dysrhythmias, and their relationship with multisystemic symptoms, in progressive systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum* 1985;28:1259–66.
- 292 Marie I. [Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis]. *Presse Med* 2006;35(12Pt2):1952–65.
- 293 Marie I, Ducrotte P, Denis P, Hellot MF, Levesque H. Oesophageal mucosal involvement in patients with systemic sclerosis receiving proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1593–601.
- 294 Wipff J, Coriat R, Masciocchi M, Caramaschi P, Derk CT, Hachulla E, et al. Outcomes of Barrett’s oesophagus related to systemic sclerosis: a 3-year EULAR Scleroderma Trials and Research prospective follow-up study. *Rheumatology* 2011;50:1440–4.
- 295 Ghrénassia E, Avouac J, Khanna D, Derk CT, Distler O, Suliman YA, et al. Prevalence, correlates and outcomes of gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis: a EUSTAR case-control study. *J Rheumatol* 2014;41:99–105.
- 296 Avouac J, Clements PJ, Khanna D, Furst DE, Allanore Y. Articular involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2012;51: 1347–56.
- 297 Avouac J, Walker U, Tyndall A, Kahan A, Matucci-Cerinic M, Allanore Y, et al. Characteristics of joint involvement and relationships with systemic inflammation in systemic sclerosis: results from the EULAR Scleroderma Trial and Research Group (EUSTAR) database. *J Rheumatol* 2010;37:1488–501.
- 298 Elhai M, Guerini H, Bazeli R, Avouac J, Freire V, Drapé J-L, et al. Ultrasonographic hand features in systemic sclerosis and correlates with clinical, biologic, and radiographic findings. *Arthritis Care Res* 2012;64:1244–9.

- 299 Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581-90.
- 300 Doré A, Lucas M, Ivanco D, Medsger Jr TA, Domsic RT. Significance of palpable tendon friction rubs in early diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Care Res* 2013;65:1385-9.
- 301 Nelson JL, Furst DE, Maloney S, et al. Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. *Lancet* 1998;351:559-62.
- 302 Steen VD, Conte C, Day N, et al. Pregnancy in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1989;32:151-7.
- 303 Steen VD. Pregnancy in women with systemic sclerosis. *Obstet Gynecol* 1999;94:15-20.
- 304 Chung L, Flyckt RL, Colon I, et al. Outcome of pregnancies complicated by systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Lupus* 2006;15:595-9.
- 305 Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology (Bethesda)* 2009;24:147-58
- 306 Englert H, Brennan P, McNeil D, et al. Reproductive function prior to disease onset in women with scleroderma. *J Rheumatol* 1992;19:1575-9.
- 307 Kahl LE, Blair C, Ramsey-Goldman R, et al. Pregnancy outcomes in women with primary raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum* 1990;33: 1249-55.
- 308 Moore M, Saffran JE, Baraf HS, et al. Systemic sclerosis and pregnancy complicated by obstructive uropathy. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:893-4.
- 309 Steen VD. Pregnancy in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33, 345- 358, vii.
- 310 Cho KH, Heo SW, Chung SH, et al. A case of mallery-weiss syndrome complicating pregnancy in a patient with scleroderma. *Korean J Intern Med* 2003;18:238-40.

- 311 Chin KA, Kaseba CM, Weaver JB. Scleroderma in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 1998;18:238-42.
- 312 Cohen R, Talwar A, Efferen LS. Exacerbation of underlying pulmonary disease in pregnancy. *Crit Care Clin* 2004;20, 713-730, x.
- 313 Hoshino T, Kita M, Takahashi T, et al. Management of two pregnancies in a woman with mixed connective tissue disease, pulmonary fibrosis, frequent pneumothorax and oxygen inhalation therapy along with a published work review. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34:613-8.
- 314 Mok CC, Kwan TH, Chow L. Scleroderma renal crisis sine scleroderma during pregnancy. *Scand J Rheumatol* 2003;32:55-7.
- 315 Altieri P, Cameron JS. Scleroderma renal crisis in a pregnant woman with late partial recovery of renal function. *Nephrol Dial Transplant* 1988;3:677-80.
- 316 Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:315-33.
- 317 Bonnin M, Mercier FJ, Sitbon O, et al. Severe pulmonary hypertension during pregnancy: Mode of delivery and anesthetic management of 15 consecutive cases. *Anesthesiology* 2005;102, 1133-7; discussion 5A-6A.
- 318 Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J* 2009;30:256-65.
- 319 Garcia-Rio F, Pino JM, Gomez L, et al. Regulation of breathing and perception of dyspnea in healthy pregnant women. *Chest* 1996;110:446-53.
- 320 Miniati I, Guiducci S, Mecacci F, et al. Pregnancy in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(Suppl. 3), iii16-8
- 321 Lim VS. Reproductive function in patients with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 1987;9:363-7.
- 322 Wolff T, Witkop CT, Miller T, et al. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: an update of the evidence for the U.S Preventive services task force. *Ann Intern Med* 2009;150:632-9.

- 323 Steen VD. Pregnancy in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33, 345- 358, vii.
- 324 Shetty S, Ghosh K. Anti-phospholipid antibodies and other immunological causes of recurrent foetal loss—a review of literature of various therapeutic protocols. *Am J Reprod Immunol* 2009;62:9–24.
- 325 Rey E, Garneau P, David M, et al. Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Haemost* 2009;7:58–64.
- 326 Silva CA, Leal MM, Leone C, Simone VP, Takiuti AD, Saito MI, et al. Gonadal function in adolescents and young women with juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2002;11:419–25.
- 327 Pasoto SG, Viana VS, Mendonca BB, Yoshinari NH, Bonfa E. Anti-corpus luteum antibody: a novel serological marker for ovarian dysfunction in systemic lupus erythematosus ? *J Rheumatol* 1999;26:1087–93.
- 328 Le Thi Huong D, Wechsler B, Piette JC. Rein, lupus et grossesse. *Rev Med Interne* 2002;23:813–8.
- 329 Le Thi Huong D, Wechsler B, Piette JC, Bletry O, Godeau P. Registre franc_ais des grossesses lupiques. Le bilan. *Rev Med Interne* 1994;15:305–17.
- 330 Le Thi Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Seebacher J, Lefebvre G, Bletry O, et al. Outcome of planned pregnancies in systemic lupus erythematosus: a prospective study on 62 pregnancies. *Br J Rheumatol* 1997;36:772–7.
- 331 Le Thi Huong D, Amoura Z, Duhaut P, Sbai A, Costedoat N, Wechsler B, et al. Risk of ovarian failure and fertility after intravenous cyclophosphamide. A study in 84 patients. *J Rheumatol* 2002;29:2571–6.
- 332 Manger K, Wildt L, Kalden JR, Manger B. Prevention of gonadal toxicity and preservation of gonadal function and fertility in young women with systemic lupus erythematosus treated by cyclophosphamide: the PREGO study. *Autoimmun Rev* 2006;5:269–72

- 333 Le Thi Huong D, Tieulie N, Costedoat N, Andreu MR, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, et al. The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women. *Ann Rheum Dis* 2005;64:273–8.
- 334 Le Thi Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Beaufils H, Lefebvre G, Piette JC. Pregnancy in past or present lupus nephritis: a study of 32 pregnancies from a single centre. *Ann Rheum Dis* 2001;60:599–604.
- 335 Soubassi L, Haidopoulos D, Sindos M, Pilalis A, Chaniotis D, Diakomanolis E, et al. Pregnancy outcome in women with preexisting lupus nephritis. *J Obstet Gynaecol* 2004;24:630–4.
- 336 Carmona F, Font J, Moga I, Lazaro I, Cervera R, Pac V, et al. Class III–IV proliferative lupus nephritis and pregnancy: a study of 42 cases. *Am J Reprod Immunol* 2005;53:182–8.
- 337 Tandon A, Ibanez D, Gladman DD, Urowitz MB. The effect of pregnancy on lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3941–6.
- 338 Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997;314:253–7.
- 339 Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174: 1584–9.
- 340 Le Thi Huong D, Wechsler B, Piette JC, Bletry O, Godeau P. Registre franc_ais des grossesses lupiques. Le bilan. *Rev Med Interne* 1994;15:305–17.
- 341 Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Le Thi Hong D, Wechsler B, Vauthier D, Ghillani P, et al. Questions about dexamethasone use for the prevention of anti-SSA related congenital heart block. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1010–2.

- 342 Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Lupoglazoff JM, Thi Huong du L, Denjoy I, Vauthier D, 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.
- 343 Le Thi Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Seebacher J, Lefebvre G, Bletry O, et al. Outcome of planned pregnancies in systemic lupus erythematosus: a prospective study on 62 pregnancies. *Br J Rheumatol* 1997;36:772-7.
- 344 Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Villain E, Cohen L, Fermont L, Le Thi Huong D, 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.
- 345 Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-11.
- 346 Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, Branch DW, Plouffe L. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1318-23.
- 347 Silver RK, MacGregor SN, Sholl JS, Hobart JM, Neerhof MG, Ragin A. Comparative trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibody-positive obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1411-7.
- 348 Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, Huong du LT, Sebbough D, Wechsler B, 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.

- 349 Clowse ME, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum* 2006;54:3640-7.
- 350 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.
- 351 Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006;8:209.
- 352 Hussein MM, Mooij JM, Roujouleh H. Cyclosporine in the treatment of lupus nephritis including two patients treated during pregnancy. *Clin Nephrol* 1993;40:160-3.
- 353 Pierangeli SS, Girardi G, Vega-Ostertag M, Liu X, Espinola RG, Salmon J. Requirement of activation of complement C3 and C5 for antiphospholipid antibody-mediated thrombophilia. *Arthritis Rheum* 2005;52:2120-4.
- 354 Girardi G. Heparin treatment in pregnancy loss: Potential therapeutic benefits beyond anticoagulation. *J Reprod Immunol* 2005;66:45-51.
- 355 Hench [6Tandon, Vishal; Sharma, Sudhaa; Mahajan, Annil; Khajuria, Vijay; Kumar, Ajay. *Indian Journal of Medical Sciences; Mumbai* 60.8 (Aug 2006): 334-44.
- 356 Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum?: Results from a nationwide study in the United Kingdom performed prospectively from late pregnancy
Jennifer H. Barrett,Paul Brennan,Magdalen Fiddler,Alan J. Silman
- 357 Disease Activity of Rheumatoid Arthritis During Pregnancy: Results From a Nationwide Prospective Study YAE`L A. DE MAN, RADBOUD J. E. M. DOLHAIN, FLEUR E. VAN DE GEIJN, STEN P. WILLEMSSEN, AND JOHANNA M. W. HAZES
- 358 De Man YA,Dolhain RJ, van De Geijn FE et al. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum*. 2008;59(9):1241-8. PubMed | Google Scholar

- 359 Bukhari M, Lunt M, Harrison BJ et al. Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register Study, a large inception cohort. *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):906-12. PubMed | Google Scholar
- 360 Effect of Pregnancy on the Prognosis and Serology of Rheumatoid Arthritis
Martti Oka & Unto Vainio.
- 361 Golden NL, King KC, Sokol RJ. Propoxyphene and acetaminophen. Possible effects on the fetus. *Clin Pediatr (Phila)* 1982;21:752-4.
- 362 Dreiser RL, De Bandt M. Traitements rhumatologiques autorisés chez la femme enceinte « primum non nocere » (pp. 381-94). In: Kahn MF, Kuntz D, Meyer O, Bardin T, Orcel P, Guérin C, editors. *L'actualité rhumatologique 1998*. Paris: Expansion Scientifiques Publications; 1998.
- 363 Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod Toxicol* 2004;18:93-101.
- 364 Scott JR. Risks to the children born to mothers with autoimmune diseases. *Lupus* 2002;11:655-60.
- 365 De Bandt M. Lupus et grossesse. *Rev Rhum* 2005;72 (sous presse).
- 366 Dreiser RL, De Bandt M. Traitements rhumatologiques autorisés chez la femme enceinte « primum non nocere » (pp. 381-94). In: Kahn MF, Kuntz D, Meyer O, Bardin T, Orcel P, Guérin C, editors. *L'actualité rhumatologique 1998*. Paris: Expansion Scientifiques Publications; 1998.
- 367 Norgard B, Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sorensen HT. Population-based case control study of the safety of sulfasalazine use during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:483-6.
- 368 Caprilli R, Angelucci E, Cocco A, Viscido A, Annese V, Ardizzone S, et al. Appropriateness of immunosuppressive drugs in inflammatory bowel diseases assessed by RAND method: Italian Group for IBD (IG-IBD) position statement. *Dig Liver Dis* 2005;37:407-17.

- 369 Lewden B, Vial T, Elefant E, Nelva A, Carlier P, Descotes J, French Network of Regional Pharmacovigilance Centers. Low dose methotrexate in the first trimester of pregnancy: results of a French collaborative study. *J Rheumatol* 2004;31:2360-5.
- 370 Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TM. The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes. *J Rheumatol* 2003;30:241-6.
- 371 Jadaon J, Shushan A, Ezra Y, Sela HY, Ozcan C, Rojansky N. Behçet's disease and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:939-99 [PubMed]
- 372 Chajek T, Fainaru M. Behçets syndrome. Report of 41 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975;54:179-96 [PubMed]
- 373 Larsson LG, Baum J. Behçet's syndrome in pregnancy and after delivery. *J Rheumatol* 1987;14:183[PubMed]
- 374 Ferraro G, Lo Meo C, Moscarelli G, Assennato E. A case of pregnancy in a patient suffering from Behçet's Syndrome: immunological aspects. *Acta Eur Fertil* 1984;15:67-70 [PubMed]
- 375 Novak EM, Werneck LC, Mora AH. Behçet's syndrome with neurological involvement. *Arq Neuropsiquiatr* 1977;35:146-50 [PubMed]
- 376 Casanova JM, Gonzalez J, Munoz M, Bravo JM, Ramos J. Behçet's disease and pregnancy. *Med Cutan libero Lat Am* 1987;15:387-91 [PubMed]
- 377 Bang D, Chun YS, Haam IB, Lee ES, Lee S. The influence of pregnancy on Behçet's disease. *Yonsei Med J* 1997;38:437 [PubMed]
- 378 Hamza M, Elleuch M, Zribi A. Behçet's syndrome in pregnancy. *Ann Rheum Dis* 1988;47:350-2[PMC free article] [PubMed]
- 379 Schmitz-Huebner U, Knop J. Evidence for endothelial dysfunction in association with Behçet's disease. *Thromb Res* 1984;34:227-85
- 380 Aitchison R, Chu P, Carter DR, Harris RJ, Powell RJ. Defective fibrinolysis in Behçet's syndrome: significance and possible mechanisms. *Ann Rheum Dis* 1989;48:590-3 [PMC free article] [PubMed]

- 381 Espinosa G, Cervera R, Reverter JC, Tassies D, Font J, Ingelmo M. Vascular involvement in Behçet's disease. *Isr Med Assoc J* 2002;4:614–6 [PubMed]
- 382 Kale A, Akyildiz L, Akdeniz N, Kale E. Pregnancy complicated by superior vena cava thrombosis and pulmonary embolism in a patient with Behçet's disease and the use of heparin for treatment. *Saudi Med J* 2006;1:95–7 [PubMed]
- 383 Hammami S, Golli M, Addad F, et al. An unusual case of Behçet's disease presenting with postpartum ovarian iliac vein thrombosis and pulmonary embolism. *Thromb J* 2006;4:20 [PMC free article] [PubMed]
- 384 Wechsler B, Généreau T, Biousse V, et al. Pregnancy complicated by cerebral venous thrombosis in Behçet's disease. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1627–9 [PubMed]
- 385 Uzun S, Alposy E, Durdu M, Akman A. The clinical course of Behçet's syndrome in pregnancy: a retrospective analysis and review of the literature. *J Dermatol* 2003;30:499–502 [PubMed]
- 386 Gul U. Pregnancy and Behçet's disease. *Arch Dermatol* 2000;136:1063–4 [PubMed]
- 387 Marsal S, Falga C, Simeon CP, Vilardell M, Bosch A. Behçet's disease and pregnancy relationship study. *Br J of Rheumatol* 1997;36:234–8 [PubMed]
- 388 Krause I, Weinberger A. Vasculo- Behçet's syndrome. *Isr Med Assoc J* 2002;4:636–7 [PubMed]
- 389 Guzelian G, Norton ME. Behçet's syndrome associated with intrauterine growth restriction. A case report and review of the literature. *J Perinatol* 1997;17:318–20 [PubMed]
- 390 Clausen J, Bierring F. Fetal arterial involvement in Behçet's syndrome. An electronmicroscope study. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1983;91:133–6 [PubMed]
- 391 Hwang I, Lee CK, Yoo B, Lee I. Necrotizing villitis and decidual vasculitis in the placentas of mothers with Behçet's disease. *Hum Pathol* 2009;40:135–8 [PubMed]

- 392 Richer JE. Review article: the management of heartburn in pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:749–57 [PubMed]
- 393 Czeizel AE, Rockenbauer M. Population – case control study of teratogenic potential of corticosteroids. *Teratology* 1997;56:334–40 [PubMed]
- 394 Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y, et al. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001;44:2686–92 [PubMed]
- 395 Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, Sohar E, Mashiach S. Colchicine treatment in conception and pregnancy: two hundred and thirty-one pregnancies in patients with familial Mediterranean fever. *Am J Reprod Immunol* 1992;28:245–6 [PubMed]
- 396 Mijatovic V, Hompes PG, Wouters MG. Familial Mediterranean fever and its implications for fertility and pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod* 2003;108:171–6 [PubMed]
- 397 Rosner I, Haddad A, Boulman N, et al. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti TNF α therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1508 [PubMed]
- 398 Roux CH, Brocg O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti – tumor necrosis factor alpha therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:695–8 [PubMed]
- 399 Vasiliauskas E, Church JA, Silverman N, Barry M. Case report. Evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1255–8 [PubMed]
- 400 Bawle EV, Conard JV, Weiss L. Adult and two children with fetal methotrexate syndrome. *Teratology* 1998;57:51–5 [PubMed]
- 401 Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy and lactation. *Arch Intern Med* 2000;160:610–9 [PubMed]
- 402 Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, Lavelanet AF, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation* 2006;82:1698–702 [PubMed]

- 403 Berman L, Trappler B, Jenkins T. Behçet's syndrome: a family study and elucidation of a genetic role. *Ann Rheum Dis* 1979;38:118–21 [PMC free article] [PubMed]
- 404 Hurt WG, Cooke CL, Jordon WP. Behçets syndrome associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1979;53:315
- 405 Farrag OA, Al-Suleiman SA, Bella H, Al-Omari H. Behçet's disease in pregnancy. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1987;27:161–3 [PubMed]
- 406 Madkour M, Kudwan A. Behçet's disease. *Br Med J* 1978;2:1786 [PMC free article] [PubMed]
- 407 Han HD, Cha DS, Kim DH. A case of Behçet's syndrome associated with pregnancy. *New Med J* 1983;27:45–8
- 408 Perez-Aytes A, Ledo A, Boso V, et al. *In utero* exposure to mycophenolate mofetil: a characteristic phenotype? *Am J Med Genet A* 2008;146:1–7 [PubMed]
- 409 Lutwak-Mann C, Schmid H, Keberle K. Thalidomide in rabbit semen. *Nature* 1967;214:1018–20 [PubMed]
- 410 Sau A, Clarke S, Bass J, et al. Azathioprine and breastfeeding: is it safe? *BJOG* 2007;114:498–501 [PubMed]
- 411 Gardiner SJ, Gerry RB, Roberts RL, et al. Comment: breast feeding during maternal use of aziothioprine. *Ann Pharmacother* 2007;41:719–20 [PubMed]
- 412 Stengel JZ, Arnold HL. Is infliximab safe to use while breastfeeding? *World J Gastroenterol* 2008;14:3085–7 [PMC free article] [PubMed]
- 413 Mottet C, Juillerat P, Pittet V, et al. Pregnancy and breastfeeding in patients with Crohn's disease. *Digestion* 2007;76:149–60 [PubMed]
- 414 Kane S, Ford J, Cohen R, Wagner C. Absence of Infliximab in infants and breast milk from nursing mothers receiving therapy for Crohn's disease before and after delivery. *J Clin Gastroenterol* 2009. (Epub Jan 22) [PubMed]
- 415 Ostensen M, Eigenmann GO. Etanercept in breast milk (letter). *J Rheumatol* 2004;31:1017–8 [PubMed]
- 416 Marshall SE. Behçet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:291–311 [PubMed]

- 417 Lewis MA, Priestley BL. Transient neonatal Behçet's disease. *Arch Dis Child* 1986;61:805–6[PMC free article] [PubMed]
- 418 Stark AC, Bhakta B, Chamberlain MA, Dear P, Taylor PV. Life-threatening transient neonatal Behçet's disease. *Br J Rheumatol* 1997;36:700–2 [PubMed]
- 419 Activity of multiple sclerosis during pregnancy and puerperium
Authors Dr Isabelle Korn-Lubetzki MD, Esther Kahana MD,
Gerald Cooper PhD, Oded Abramsky MD PhD
- 420 The Clinical Course of Multiple Sclerosis During Pregnancy and the Puerperium
Kathy Birk, MD; Corey Ford, MD; Suzanne Smeltzer, RN, EdD; et al Daniel Ryan, MD; Richard Miller, PhD; Richard A. Rudick, MD *Arch Neurol.* 1990;47(7):738-742. doi:10.1001/archneur.1990.00530070026007
- 421 Pregnancy and multiple sclerosis.
Damek DM¹, Shuster EA.
1997 Oct;72(10):977–89.
422. Multiple sclerosis and pregnancy: A single-centre prospective comparative study
__, __ J.P. Cuello*, M.L. Martínez Ginés, M.L. Martín Barriga, C. de Andrés
Servicio de Neurología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain
- 423 Multiple Sclerosis During Pregnancy
Kathy Birk, MD; Richard A. Rudick,
- 424 Depaz R, Aboab J, Gout O. Update on diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Rev Med Interne.* 2013;34(10):628–35. PubMed | Google Scholar
- 425 El-Etr M, Vukusic S, Gignoux Let al. Steroid hormones in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2005;233(2):49–54. PubMed | Google Scholar
- 426 Fetal risks related to the treatment of multiple sclerosis during pregnancy and breastfeeding. Ferrero S¹, Esposito F, Pretta S, Ragni N.
- 427 J. De Seze, M. Chapelotte, S. Delalande, D. Ferriby, T. Stojkovic, P. Vermersch
Intravenous corticosteroids in the postpartum period for reduction of acute exacerbations in multiple sclerosis
Mult Scler. 10 (2004), pp. 596–597

428. Beer HD, Fässler R, Werner S. Glucocorticoid-regulated gene expression during cutaneous wound repair. *Vitam Horm.* 2000;59:217—39.
429. Mathiesen O, Wetterslev J, Kontinen VK, Pommergaard H-C, Nikolajsen L, Rosenberg J, et al. Adverse effects of perioperative paracetamol, NSAIDs, glucocorticoids, gabapentinoids and their combinations: a topical review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58:1182—98
430. Achiron A, Kishner I, Dolev M, Stern Y, Dulitzky M, Schiff E, et al. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2004;251:1133—7
- 431 Daguet F. La fécondité en France au cours du xxe siècle. *INSEE Premiere* 2002:873.