

Année: 2020

Thèse N° 005

Lupus érythémateux systémique et grossesse en Médecine interne

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 03/02/2020

PAR

Mlle. Fatima Ezzahra MESSAOUDI

Née Le 16Mai 1995 à Essaouira

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLÉS :

Lupus érythémateux systémique – Néphropathie lupique – Syndrome des anticorps antiphospholipides – Grossesse – Lupus néonatal.

JURY

Mme. L. ESSAADOUNI

Professeur de Médecine interne

PRESIDENTE

Mme. M. ZAHLANE

Professeur de Médecine interne

RAPPORTEUR

Mr. A. R. EL ADIB

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Mr. M. ZYANI

Professeur de Médecine interne

Mr. Y. AIT BENKADDOUR

Professeur de Gynécologie-obstétrique

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَإِذَا سَأَلَكَ عِبَادِي عَنِّي فَإِنِّي قَرِيبٌ ۖ أُجِيبُ
دَعْوَةَ الدَّاعِ إِذَا دَعَا ۖ فَلْيَسْتَجِيبُوا لِي وَلْيُؤْمِنُوا
بِي لَعَلَّهُمْ يَرْشُدُونَ

سورة البقرة (الآية 186)



Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité.

La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

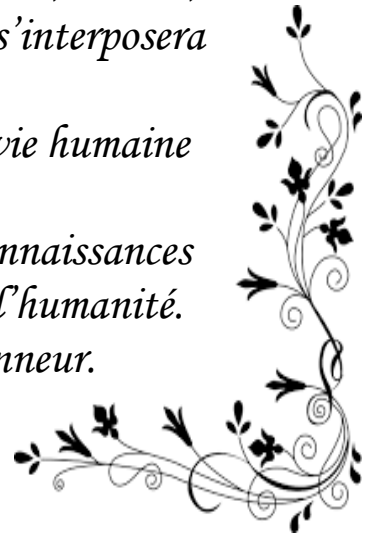
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





Liste des Professeurs



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-	LOUHAB Nisrine	Neurologie

	obstétrique		
ASRI Fatima	Psychiatrie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato– orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie– obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENELKHAIA BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUAITY Brahim	Oto–rhino– laryngologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo– phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie – réanimation	NAJEB Youssef	Traumato– orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie– obstétrique	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie– réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio– Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURRAHOUAT Aicha	Pédiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAFIK Rachid	Traumato– orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie– réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie– chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto–rhino–laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto–rhino– laryngologie

EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie– réanimation	SAIDI Halim	Traumato– orthopédie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie– réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie– générale	SAMLANI Zouhour	Gastro– entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie – Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie– obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato– orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie– clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie– réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne
FADILI Wafaa	Néphrologie		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo facial	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique éthique)	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
AISSAOUI Younes	Anesthésie – réanimation	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo– phtisiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJ Soumaya	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ATMANE El Mehdi	Radiologie	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BELBACHIR Anass	Anatomie– pathologique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto–Rhino – Laryngologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie

BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RBAIBI Aziz	Cardiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino – Laryngologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardiovasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
GHAZI Mirieme	Rhumatologie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFTTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	ELQATNI Mohamed	Médecine interne
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AMINE Abdellah	Cardiologie	GHOZLANI Imad	Rhumatologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	Hammoune Nabil	Radiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima	Hématologie clinique

		Ezzahra	
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie –Réanimation	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELLASRI Salah	Radiologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDAAbdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio – Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie– réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto– rhino– laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie–patologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio–organnique	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	TAMZAOURTE Mouna	Gastro – entérologie
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	WARDA Karima	Microbiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio– vasculaire

LISTE ARRÊTÉE LE 24/09/2019



Dédicaces



« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent
du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par
qui nos âmes sont fleuries »

Marcel Proust.



Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

L'amour, Le respect, la reconnaissance...

Je dédie cette thèse...

الله

*LOUANGE A ALLAH TOUT PUISSANT, QUI M'A PERMIS
DE VOIR CE JOUR TANT ATTENDU.*

*Le tout miséricordieux, le très miséricordieux, Le tout puissant, Qui m'a inspiré,
Qui m'a guidé sur le droit chemin. Je vous dois ce que j'étais, Ce que je suis et ce
que je serais Inchaallah. Soumission, louanges et remerciements pour
votre clémence et miséricorde.*

الحمد لله حمدا كثيرا

À mon très cher Père : Mr MESSAOUDI MOHAMMED

*De tous les pères, tu es le meilleur mon papa chéri.
Quoique je puisse dire ou écrire, je ne pourrais jamais exprimer ma grande affection, ma profonde reconnaissance et ma fierté d'être ta fille.
Tu as veillé sur mon éducation et mon bien être avec amour, tendresse, dévouement et perfection.
Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et perfectionnisme.
Tes prières et ta bénédiction m'ont été d'un grand soutien tout au long de ma vie,
En témoignage de brut d'années de sacrifices, d'encouragement, de ton soutien inconditionnel dans mes choix et ton support moral ainsi que financier,
Je te dédie ce travail, le fruit de toutes tes peines et tes efforts,
et je profite de cette occasion, pour te remercier de tout mon cœur,
et te dire que je t'aime mon Roi.
J'espère qu'en ce jour, l'un de tes rêves se réalise à travers moi.
Puisse Dieu te préserver et te procurer longue vie, bonne santé et bonheur.*

À ma très chère et adorable Mère : Mme ELADNANI MINA

*Que serait ma vie sans toi maman chérie ?
Nourrie par tes qualités, et comblée de ton amour, je ne peux qu'être heureuse et fière d'être ta fille.
Tu es ma source inépuisable de tendresse, de patience, de sacrifice, de motivation et d'énergie positive. Tu es la lumière qui jaillit dans mes jours et mes soirs.
Tu es la lionne qui me relève avec patience quand je tombe et j'abandonne.
Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes ces longues années de mes études, Tu as usé de ta santé par tant de sacrifices... J'en suis tellement reconnaissante.
Aucun mot ne décrira jamais assez la formidable mère que tu es.
Puisse Dieu tout puissant, te préserver et t'accorder bonne santé et longévité afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois. Je t'aime ma Reine.
Je te dédie ce travail en gage de ma profonde reconnaissance et de ma tendre affection.*

À mes très chers Frères : Moncef MESSAOUDI et Abdeslem MESSAOUDI

*Vous êtes le plus beau cadeau que Dieu m'a offert,
Ma source de motivation et d'énergie positive,
Aucun mot ne décrira jamais assez la chance que j'ai d'avoir deux magnifiques frères comme vous.
Merci d'être toujours les premières personnes à me soutenir dans les bons comme dans les mauvais moments.
Merci de me prendre doucement par la main pour traverser ensemble les épreuves pénibles de la vie.
Merci de m'avoir encouragé tout au long de mon parcours
Merci pour tout le bonheur dont vous me comblez par votre existence, tout simplement.
Sachez que mon amour et mon respect pour vous sont sans limites.
J'espère avoir été pour vous la sœur dont vous aviez besoin, et je vous promets que je surveillerai toujours vos arrières et qu'on traversera ensemble toutes les épreuves.
Je vous aime au delà des étoiles et je vous dédie ce travail en témoignage de mon attachement et de ma profonde reconnaissance.*

À la mémoire de mon cher frère : Youness MESSAOUDI

*Tu es parti trop tôt, mais tu resteras à tout jamais dans mon cœur. Tu m'as appris les premiers pas de la vie, et j'espère que tu es fier de moi là où tu es.
Aucun mot ne saurait exprimer mon amour éternel, l'attachement et le respect que j'ai pour toi. Que Dieu tout puissant, ait ton Âme dans sa sainte miséricorde, et t'accueille dans son éternel paradis.*

À ma chère grand-mère : Mme Aïcha ASEKOUR

Quoique je dise, je ne saurais exprimer l'amour et la tendresse que j'ai pour toi, Je te remercie du fond du cœur pour tes sacrifices et tout ce que tu as fait pour moi et ma famille. Puisse Dieu te préserver et te procurer bonheur, santé et prospérité.

À la mémoire de mes grands-parents :

*Que Dieu tout puissant, ait vos ÂMES dans sa sainte miséricorde, et vous accueille dans son éternel paradis.
Que ce modeste travail leur rende hommage.*

À mes chers oncles et tantes, à mes chers cousins et cousines ainsi qu'à toute la famille MESSAOUDI et la famille ELADNANI

L'affection et l'amour que je vous porte sont sans limites. Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et le respect que j'ai pour vous.

Puisse Dieu vous préserver et vous procurer tout le bonheur et la prospérité.

À ma meilleure amie : Siham ELGHOZAIL

Les années n'ont fait que renforcer notre pure amitié, cette amitié innocente qui a duré plus de 12 ans, et qui durera toute la vie inchaa Allah.

Je te remercie ma copine chérie pour ta présence rassurante, ton soutien inconditionnel et pour tous les moments passés en ta compagnie.

Je te souhaite une longue vie pleine de bonheur, succès, réussite et prospérité.

Que ce modeste travail soit le témoignage de mon affection et mon amour.

À mes chères amies : Imane DAHA, Mariem LOUKTAM, Loubna MEKHCHOUN :

On a commencé ensemble, et nous voilà entrain de tracer nos chemins ensemble. On a partagé énormément de bons moments, plein de souvenirs, de joie, de folie, et de fous rires. Vous étiez toujours à mes côtés dans les meilleurs moments comme dans les pires. Je vous souhaite beaucoup de bonheur, succès et réussite.

À mon cher Professeur : Pr. Amazouz

La personne qui a cru en moi, et m'a encouragé à choisir le chemin de la Médecine.

8 années sont passées, mais je ne vous oublie jamais cher professeur.

En témoignage de tous les efforts déployés à enseigner toutes ces générations, je vous dédie ce travail pour vous remercier du fond du cœur pour votre soutien et encouragement, et pour vous exprimer ma gratitude, ma reconnaissance et mon profond respect pour vous.

Puisse Dieu vous préserver, ainsi que votre petite famille et vous procurer tout le bonheur et la prospérité et la santé.

A Nadia Lakhouaja, Rim Lemtouni, Najwa, Maïssaa, Maroua, Hajar, Mehdi,
Hamza, Khouloud, Ilyass, Houda, Sara, et à tous mes amis et collègues.

*Je suis fière d'avoir une aussi grande famille, votre amitié est un joyau que je protégerai à vie.
Veuillez acceptez ce travail en guise d'amour. Je vous souhaite un très bon parcours et une vie
pleine de joie et de bonheur.*

A mes anciens enseignants de l'institution Lamrani, A mes chers professeurs de la
faculté de Médecine et de pharmacie de Marrakech

A tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur, et à tous ceux qui ont
contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.



Remerciements



A NOTRE CHÈRE MAÎTRE ET PRÉSIDENTE DE THÈSE : PR.
LAMIAA ESSAADOUNI
PROFESSEUR DE MÉDECINE INTERNE
CHEF DE SERVICE DE MÉDECINE INTERNE AU CHU
MOHAMMED VI.

Nous sommes très sensibles au grand honneur que vous nous faites en acceptant avec bienveillance de présider le jury de notre thèse.

Nous avons eu le privilège d'être une de vos élèves.

Nous avons toujours admiré la simplicité, la facilité de votre abord et largement bénéficié de l'étendue de votre savoir et de vos hauts talents pédagogiques. Vos hautes qualités humaines et professionnelles, ainsi que votre soutien précieux tout au long de ces derniers mois, ont suscité notre profond respect.

Veuillez trouver dans ce travail, les marques de notre profonde gratitude et l'expression de notre grande estime.

A MON CHÈRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE : PR.
MOUNA ZAHLANE
PROFESSEUR DE MÉDECINE INTERNE
SERVICE DE MÉDECINE INTERNE AU CHU MOHAMMED
VI

Ce fut pour moi un grand honneur et un immense plaisir d'avoir préparé ma thèse sous votre guidance. Vous m'avez profondément marqué dès mon passage au service en tant qu'externe. J'ai pour vous chère professeur l'estime et l'admiration qu'imposent vos grandes qualités scientifiques et humaines, votre sagesse, votre patience et surtout votre gentillesse sans limites.

Je vous remercie infiniment pour votre confiance, votre grande disponibilité, et vos efforts inlassables afin que ce travail soit élaboré. Les mots me manquent pour vous exprimer toute ma gratitude, et à quel point je vous suis reconnaissante. Veuillez toutefois accepter mes sincères remerciements et surtout mon indéfectible attachement.

En reconnaissance des efforts que vous avez fournis en dirigeant ce travail avec autant de simplicité que de sympathie, et en espérant être digne de votre confiance, et à la hauteur de vos attentes, veuillez trouver ici l'expression d'un très grand respect.

**A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE : PR. MOHAMMED
ZYANI**
PROFESSEUR DE MÉDECINE INTERNE
**CHEF DE SERVICE DE MÉDECINE INTERNE À L'HÔPITAL
MILITAIRE AVICENNE**

C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre honorable jury. Nous sommes particulièrement touchés par la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail. Votre parcours professionnel, vos compétences incontestables, et vos qualités humaines font de vous un grand professeur et nous inspirent une grande admiration et un profond respect. Permettez-nous, cher Maître de vous exprimer notre profond respect et notre sincère gratitude.

**A notre cher maître et juge de thèse : Pr. Yassir AIT
BENKADDOUR**
PROFESSEUR DE GYNÉCOLOGIE ET OBSTÉTRIQUE
**SERVICE DE GYNÉCOLOGIE ET OBSTÉTRIQUE AU CHU
MOHAMMED VI**

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail. Vous nous avez reçu avec beaucoup d'amabilité et nous en avons été très touchés. Je vous témoigne toute ma gratitude pour les efforts déployés à nous former et nous encadrer au quotidien. Cher professeur, je vous prie de croire l'expression de notre grande estime et respect.

**A NOTRE CHER MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE : PR. AHMED
RHASSANE EL ADIB**

Professeur d'anesthésie et de réanimation

Chef de service d'anesthésie et réanimation GO au CHU Mohammed VI

C'est pour moi un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse. Je vous suis reconnaissante de m'avoir appris à aimer la noble spécialité d'anesthésie et de réanimation que j'admire dès mon premier cours de secourisme. Le passage dans votre service, dont je garde les plus beaux souvenirs, toutes les opportunités d'apprentissage que j'ai eu grâce à vous, mon stage à l'étranger ainsi que les congrès internationaux, étaient une vraie source d'apprentissage inépuisable, et a conditionné l'ensemble de mon parcours médical.

Cher maître, je suis profondément émue par vos grandes qualités pédagogiques et humaines. Sincèrement, vous êtes mon idole et un exemple à suivre dans l'exercice de ma profession. Ainsi, c'est pour moi l'occasion de vous témoigner mon profond respect et admiration.

**A LA MEMOIRE DE MON CHER MAITRE : PR. TARIK
FIKRY
PROFESSEUR DE TRAUMATOLOGIE ET ORTHOPEDIE
EX-CHEF DE SERVICE DE TRAUMATO-ORTHOPEDIE**

*J'aurais tant aimé que vous puissiez lire ces petits mots et être présent aujourd'hui avec moi...
Vous êtes le héros qui a sauvé la vie de ma maman 4 fois, la personne qui m'a toujours motivé,
inspiré et encouragé à choisir le chemin de la médecine, un grand homme toujours souriant et qui
exerçait son métier avec beaucoup de passion et d'amour.*

*Aucun mot ne saurait exprimer ma gratitude et mon respect pour vous, et ça me déchire le cœur le
fait de ne pas pouvoir vous exprimer ma reconnaissance, et vous rendre un tout petit peu de ce que
vous avez fait pour moi et ma petite famille durant les moments les plus difficiles. Vous nous avez
quitté très tôt mais le Bon Dieu a voulu ainsi, et tout ce que je peux faire aujourd'hui, c'est de prier
pour vous.*

*J'espère que vous êtes fier de moi là où vous êtes. Je ne vous oublierai jamais, et je n'oublierai
jamais la phrase que vous m'avez dite après la réussite de mon concours d'accès à la faculté de
Médecine : « un médecin doit cerner sous toutes ses facettes la peine de ses patients, et faire de leur
bonheur son ultime mission ».*

*Que votre âme repose en paix cher maître, et que Dieu vous accorde sa miséricorde et vous accueille
dans son vaste paradis.*

A DR. MANASS MUSTAPHA :

*Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde reconnaissance et du respect que j'ai pour
vous.*

Puisse Dieu vous préserver et vous procurer tout le bonheur, la santé, le succès et la prospérité.

**A tout le personnel du service de Médecine interne, le service de
Dermatologie, et le service d'anatomo-pathologie du CHU
Mohammed VI de Marrakech,
à Mlle Majda et à Dr. Ismaïl Ganse**

*Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre profonde reconnaissance et l'expression de
notre profonde gratitude.*



Liste d'abréviations



Liste d'abréviations

LES	: Lupus érythémateux systémique
SAPL	: Syndrome des anticorps antiphospholipides
CAPS	: Syndrome catastrophique des antiphospholipides
SGS	: Syndrome de Gougerot–Sjögren
ACR	: American College of Rheumatology
SLICC	: Systemic Lupus International Collaborating Clinics
SLEDAI	: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SNFMI	: Société nationale française de médecine interne
Ac	: Anticorps
Ag	: Antigène
CI	: Complexe immunitaire
LT	: Lymphocyte T
LB	: Lymphocyte B
CD	: Cellule dendritique
APC	: Cellule présentatrice d'antigène
TCR	: Récepteur des lymphocytes T
TLR	: Récepteur de type Toll
IL	: Interleukine
IFN- α	: Interferon alpha
Blys	: Blymphocytestimulator
Ig	: Immunoglobuline
HLA	: Antigène des leucocytes humains
CMH	: Complexe d'histocompatibilité
HCG	: Hormone chorionique gonadotrophique
FSH	: Hormone folliculo-stimulante
LHRH	: Luteinizing Hormone Releasing Hormone

AMP : Assistance médicale à la procréation
FIVETE : Fécondation in vitro avec transfert embryonnaire
HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire
GMRP : Glomérulonéphrite rapidement progressive
IRC : Insuffisance rénale chronique
PBR : Ponction biopsie rénale
HTIC : Hypertension intracrânienne
HVG : Hypertrophie ventriculaire gauche
AVC : Accident vasculaire cérébrale
MCP : Métacarpophalangienne
MTP : Métatarsophalangienne
AHAI : Anémie hémolytique autoimmune
AAN : Anticorps antinucléaires
Anti-RNP : Anti-Ribonucléoprotéine
Anti-Sm : Anti-Smith
Ac ADNn : Anticorps anti-ADN natif
Ac ADNs : Anticorps anti-ADN simple brin
aCL : Anticorps anticardiolipines
APL : Anticorps antiphospholipides
B2GPI : Anticorps anti-B2 glycoprotéine I
LA : Anticoagulant lupique
EPP : Electrophorèse des protéines
TCA : Temps de céphaline activée
IFD : Immunofluorescence directe
IFI : Immunofluorescence indirecte
RPM : Rupture prématurée des membranes
MAP : Menace d'accouchement prématuré
MFIU : Mort fœtale intra-utérine
RCIU : Retard de croissance intra-utérin

FC	:	Fausse couche
ITG	:	Interruption thérapeutique de grossesse
DIU	:	Dispositif intra-utérin
BAVc	:	Bloc auriculo-ventriculaire congénital
CTC	:	Corticothérapie
AINS	:	Anti-inflammatoires non stéroïdien
IEC	:	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
ARAI	:	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
APS	:	Antipaludéens de synthèse
HBPM	:	Héparine de bas poids moléculaire
AVK	:	Antivitamine K
HNF	:	Héparine non fractionnée
AAP	:	Antiagrégants plaquettaires
CYC	:	Cyclophosphamide
MMF	:	Mycophénolate mofétil
AZT	:	Azathioprine
MTX	:	Méthotrexate
AMM	:	Autorisation de mise sur le marché



Plan



INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	3
RESULTATS	4
I. Profil épidémiologique	14
1. Fréquence de l'association	14
2. Age des patientes	14
3. Etat civil	15
4. Activité professionnelle	16
5. Origine géographique	16
6. Couverture médicale :	17
II. Antécédents des patientes	18
1. Personnels	18
III. Histoire de la maladie lupique	24
1. Date de début du Lupus	24
2. Durée d'évolution de la maladie	24
3. Atteinte cutanéomuqueuse	24
4. Atteinte ostéoarticulaire	26
5. Atteinte rénale	28
6. Atteinte neuropsychiatrique	31
7. Atteinte cardiaque	33
8. Atteinte pleuropulmonaire	34
9. Atteinte vasculaire	36
10. Atteinte digestive	36
11. Atteinte ganglionnaire	37
12. Atteinte hématologique	37
13. Bilan inflammatoire	39
14. Bilan immunologique	40
15. Traitement avant la grossesse	41
IV. Grossesse au cours de la maladie lupique	43
1. Nombre de grossesses au cours de la maladie	43
2. Traitement au cours de la grossesse	44
3. Evolution au cours de la grossesse	45
4. Modalités de la prise en charge obstétricale	49
5. Données du nouveau-né	50
6. Evolution en post-partum	50
DISCUSSION	53
I. Généralité	54
1. Histoire du lupus	54
2. Définition et critères de classification	55
3. Epidémiologie	56
4. Physiopathologie	59
5. Les différentes atteintes au cours du lupus	81
6. Les Formes cliniques	110

7. Mesure de l'activité de la maladie	114
8. TRAITEMENT	115
II. INFLUENCE DU LUPUS SUR LA GROSSESSE	122
1. Fertilité chez la femme lupique	122
2. Complications maternelles	124
3. Complications fœtales et néonatales	130
III. Influence de la grossesse sur le lupus	147
1. Poussée lupique au cours de la grossesse	147
2. Influence de la grossesse sur la néphropathie lupique	153
IV. Prise en charge des grossesses lupiques	158
1. Avant la conception	158
2. Traitement du lupus au cours de la grossesse	162
3. Surveillance maternelle et fœtale	175
4. Indications de l'interruption thérapeutique de la grossesse	177
5. L'accouchement des parturientes lupiques	178
6. Post-partum	179
V. LA GROSSESSE LUPIQUE : EN PRATIQUE, QUELLE PRISE EN CHARGE	188
1. La grossesse chez la femme lupique se planifie	188
2. Instaurer une surveillance régulière	190
3. Ajuster le traitement	191
4. Accouchement et post-partum	193
CONCLUSION	195
ANNEXES	197
RESUME	218
BIBLIOGRAPHIE	224



Introduction



Le lupus érythémateux systémique (LES) est une affection auto-immune multifactorielle, dont le déterminisme étiopathogénique fait intervenir plusieurs facteurs génétiques, immunologiques, hormonaux et environnementaux. Il est caractérisé par une atteinte systémique avec un polymorphisme clinique, et une évolution par des poussées atteignant un ou plusieurs appareils, entrecoupées de périodes de rémissions de durée et de qualité incertaines. [1]

De gravité variable, certaines formes restent bénignes se limitant à des atteintes cutanée, articulaire et séreuse, d'autres à l'inverse se caractérisent par leur sévérité avec une atteinte viscérale (rénale, cardiaque ou neurologique) ou hématologiques (thrombopénie, anémie hémolytique). [1]

Le LES constitue l'une des connectivites les plus répandues dans le monde. Il affecte préférentiellement les femmes jeunes en période de procréation avec une prévalence de 85% à 90% des cas. Le statut hormonal joue un rôle très important. Ainsi, le lupus peut se révéler à l'occasion d'une grossesse, au cours d'une stimulation hormonale par l'hormone chorionique gonadotrophique (BHCG) dans le cadre de l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP), ou à l'occasion d'une prise des œstrogènes dans un but contraceptif. [2]

En raison de l'influence du statut hormonal, la grossesse chez les femmes lupiques constitue une situation à haut risque de morbidité et mortalité maternelle et fœtale. Cependant, elle était fortement déconseillée [2]. Actuellement, l'amélioration du pronostic global a permis une large autorisation de la grossesse, et ceci grâce à une meilleure connaissance des complications materno-fœtales possibles, une prise en charge adéquate et une étroite collaboration entre la patiente et ses praticiens afin de programmer cet événement heureux et le mener à terme dans les meilleures conditions. [1 12]

Pour cela, il est nécessaire de reconnaître les contre-indications absolues à la grossesse, évaluer les paramètres cliniques et paracliniques d'évolutivité de la maladie afin de s'assurer de l'absence de poussée pendant au moins six mois avant d'autoriser la grossesse, ajuster le

traitement avant et pendant la grossesse, et instaurer une surveillance multidisciplinaire clinique, biologique et échographique afin d'évaluer le risque individuel qui dépend de plusieurs paramètres : les antécédents médicaux et obstétricaux, l'activité de la maladie , la présence et la gravité de l'atteinte rénale, et l'existence d'anticorps antiphospholipides ou d'un syndrome des antiphospholipides (SAPL) qui majore le risque de complications. [2]

Au Maroc, le LES a fait l'objet de nombreuses études mais rares sont celles qui se sont intéressées de manière exhaustive au LES chez les femmes enceintes. Le but de notre travail est d'étudier :

- l'impact de la grossesse sur le lupus et l'influence de celui-ci sur la grossesse.
- l'évolution du lupus au cours de la grossesse.
- les principales complications maternelles et fœtales.
- les éléments du suivi clinique et paraclinique et le rythme de surveillance de ces patientes.
- les modalités de la prise en charge thérapeutique multidisciplinaire.

En fin, nous proposerons un protocole de prise en charge pratique afin de faciliter le suivi des grossesses ultérieures des patientes lupiques.



Matériels et Méthodes



I. Matériels:

Notre travail porte sur une étude rétrospective, descriptive et analytique sur une période de 15 ans, allant de 2004 à 2019. Il inclut 30 patientes suivies au service de Médecine interne au CHU MOHAMMED VI de Marrakech, pour lupus associé à une grossesse.

II. Méthodes :

Nous avons exploité les dossiers médicaux des patientes suivies au sein de notre service durant cette période. Cependant, nous avons colligé 314 patientes lupiques dont 30 répondent aux critères d'inclusion.

Les données cliniques, paracliniques et thérapeutiques ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patientes, à l'aide d'une fiche d'exploitation (**Annexe I**), tout en respectant la confidentialité des dossiers. Par la suite, ces données ont été complétées en contactant les patientes par téléphone.

III. Critères d'inclusion :

Etaient incluses dans l'étude toutes les patientes atteintes de lupus érythémateux systémique et dont la grossesse est survenue sur le terrain du lupus ou dont la maladie a été découverte à l'occasion de cette grossesse.

Le diagnostic de lupus a été posé sur la présence d'au moins quatre critères de L'American College of Rheumatology (ACR) (**Annexe II**)

IV. Critères d'exclusion :

Etaient exclues de l'étude :

- toutes les patientes lupiques non enceintes ou dont la grossesse est survenue avant la découverte de la maladie.
- les patientes ne répondant pas aux critères de l'ACR.

V. les paramètres étudiés :

1. Les données sociodémographiques :

- Age
- Etat civil
- Profession
- Origine géographique
- Couverture sociale

2. Les Antécédents :

- Antécédents personnels de maladie chronique, ou autre pathologie rhumatismale ou auto-immune.
- Facteurs de risque thrombo-embolique.
- Antécédents Gynéco-obstétricaux.
- Antécédents toxico-allergiques.
- Antécédents familiaux de maladie de système.

3. Les données cliniques :

➤ **Atteinte cutanéomuqueuse :**

- Erythème malaire : érythème fixe, plat ou surélevé au niveau de la région malaire qui tend à chevaucher sur les ailes du nez.
- Lupus discoïde : éruption papulo-squameuse, circonscrite, à centre atrophique, siégeant sur les parties découvertes.
- Photosensibilité : rash cutané résultant d'une réaction inhabituelle à l'exposition solaire, rapportée par le malade ou constatée par le médecin.
- Ulcérations bucco-pharyngées : ulcérations buccales ou nasopharyngées, habituellement indolores.
- Alopécie : perte de cheveux localisée ou diffuse en l'absence d'autres causes.

➤ **Atteinte ostéo-articulaire :**

- Arthrite : non érosive touchant une ou plusieurs articulations périphériques, caractérisée par un gonflement, une douleur inflammatoire et une chaleur.
- arthralgies à type de douleur articulaire inflammatoire.

➤ **Atteinte rénale :**

- protéinurie permanente > 0,5 g/j, avec ou sans anomalies du sédiment urinaire.
- Créatinémie élevée
- Hypertension artérielle

➤ **Atteinte cardiaque :**

- Péricardite : frottement péricardique, documentation par une échocardiographie et un ECG.
- Atteinte valvulaire : documentée par une échocardiographie.
- Endocardite : documentée par une échocardiographie en dehors d'une cause infectieuse.

- Myocardite : documentée par un ECG et/ou une échographie.
- HTAP : documentée par une échocardiographie et/ou un cathétérisme cardiaque droit.

➤ **Atteinte neuropsychiatrique :**

- Convulsions en l'absence d'une cause métabolique (urémie, troubles hydro-électrolytiques ou acidobasiques), ou une cause médicamenteuse.
- Céphalées chroniques.
- Psychose en l'absence d'une cause médicamenteuse ou métabolique.
- Neuropathie périphérique clinique ou documentée par un EMG en dehors d'une autre cause.

➤ **Atteinte pleuro-pulmonaire :**

- Pleurésie : épanchement pleural documenté par la radiographie du thorax et/ou une ponction pleurale.
- Pneumopathie interstitielle chronique documentée par TDM thoracique.

➤ **Atteinte vasculaire :**

- Présence d'un raynaud ou purpura
- Thrombose vasculaire

➤ **Atteinte digestive :**

- Troubles du transit ou signes de malabsorption.
- Exploration endoscopique digestive haute ou basse

➤ **Atteinte ganglionnaire :**

Ganglions cervicaux, axillaires ou inguinaux de plus de 1 cm en l'absence d'une infection ou d'une néoplasie.

➤ **Les données de la grossesse au cours de la maladie :**

L'âge gestationnel, bruits du cœur fœtaux, hauteur utérine, présence de contractions utérines, état du col, présence des métrorragies, bilan biologique standard et sérologies.

4. Les données paracliniques :

4.1 - Bilan biologique standard :

a. Bilan inflammatoire :

- Numération formule sanguine (NFS) + taux de plaquettes
- Vitesse de sédimentation (VS)
- Protéine C réactive (CRP)
- Fibrinogène

b. Bilan rénal :

- Fonction rénale : Urée et créatinine
- Débit de filtration glomérulaire
- Protéinurie de 24h
- Examen cyto bactériologique des urines (ECBU)

c. Fonction hépatique :

- Transaminases : ASAT, ALAT
- Bilirubine totale et ses fractions conjuguées ou non.
- PAL et Gamma-GT.

d. autres bilans :

- Electrophorèse des protéines plasmatiques
- Acide urique

4.2 - Bilan Immunologique :

- Les anticorps antinucléaires (AAN) : déterminés par immunofluorescence indirecte.
- Les anticorps anti-ADN natifs : déterminés par dosage radio-immunologique ou par immunofluorescence indirecte.
- Les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles : incluant Ro (SSA), La (SSB) et Sm, sont détectés par l'immunoélectrophorèse.
- Les anticorps anticardiolipine (aCL) et leurs isotypes IgG et IgM : sont mesurés par la méthode Elisa.
- Les anticorps anti-B2-Glycoprotéines : déterminés par immunofluorescence.
- Anticoagulant circulant lupique.
- Les fractions du complément : C3, C4 et CH50.

L'hypocomplémentémie traduit généralement une poussée active de la maladie.

4.3 - Imagerie :

- Echographie cardiaque
- Radiographie de thorax
- Echographie abdominale
- Autres, en fonction de la clinique : TDM cérébrale, TDM thoraco-abdomino-pelvienne.

4.4 - Bilan anatomopathologique :

L'analyse de la ponction biopsie rénale (PBR) en cas de présence d'une atteinte rénale. Les lésions histologiques observées à la biopsie rénale sont classées selon la classification de l'OMS :

- type I : reins normaux.
- type II : glomérulonéphrite mésangiale (hypercellularité mésangiale et dé pôts mésangiaux)
- type III : glomérulonéphrite proliférative focale.
- type IV : glomérulonéphrite proliférative diffuse.
- type V : glomérulonéphrite extramembraneuse.

5. Les modalités thérapeutiques :

Nous avons analysé les différentes thérapeutiques adoptées avant, pendant et après la grossesse :

- Corticothérapie
- Antipaludéens de synthèse
- Les immunosuppresseurs : Cyclophosphamide, Azathioprine, Methotrexate, Mycophénolate mofétil, Rituximab.
- Autres : Antiagrégants plaquettaire – Héparine – Antihypertenseurs

6. Evolution :

a. Evolution de la maladie :

En terme d'évolution de la maladie au cours de la grossesse et en postpartum, nous avons défini :

- Une rémission complète par la disparition des signes cliniques et biologiques.
- Une rémission partielle par une régression incomplète des signes cliniques et/ou biologiques.
- Une rechute par une réapparition des signes cliniques de lupus systémique après une rémission complète ou partielle.

b. Evolution de la grossesse :

- les complications obstétricales : HELLP syndrome, Prééclampsie, Eclampsie.
- les complications fœtales : RCIU, MFIU, Pré maturité, FC, interruption thérapeutique de grossesse (ITG), lupus néonatal, bloc auriculo-ventriculaire (BAV)

VI. Analyse statistique :

Les données recueillies ont été saisies sur le logiciel Excel. L'analyse statistique des données a été réalisée au centre de recherche clinique du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Dans un premier temps, nous avons procédé à une analyse descriptive des caractéristiques socio-démographiques, cliniques et paracliniques des patientes en utilisant des pourcentages et des moyennes.

Ensuite, une analyse univariée et multivariée ont été effectuées pour apprécier l'évolution de la maladie au cours de la grossesse et en postpartum.

VII. Considération éthiques :

L'étude a été réalisée après l'obtention de l'autorisation du comité de thèse de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech.

L'anonymat et la confidentialité des informations des patients ont été respectés lors du recueil des données.

Nous avons également obtenu l'accord des patients majeurs, et celui des tuteurs de ceux qui sont mineurs, afin de pouvoir publier leurs photographies personnelles.



Résultats



I. Profil épidémiologique :

1. Fréquence de l'association:

Durant la période étalée entre 2004–2019, nous avons étudié les dossiers de 314 patientes lupiques et nous avons retenu 30 patientes dont la grossesse est survenue sur le terrain du lupus ou ayant déclenché une poussée inaugurale, soit une prévalence de 9,55% parmi toutes les patientes lupiques.

2. Age des patientes:

La moyenne d'âge des patientes recrutées était de 32 ans avec des âges extrêmes allant de 18 à 44 ans.

Nous avons étudié la répartition de nos patientes selon 4 tranches d'âge. Dans 50% des cas, les patientes étaient âgées entre 30 et 39 ans.

Tableau I. Répartition des femmes lupiques enceintes en fonction des tranches d'âge.

Tranche d'âge	Nombre de cas	Pourcentage (%)
< 20 ans	1	3,3%
entre 20 – 29 ans	12	40%
entre 30 – 39 ans	15	50%
>ou= 40 ans	2	6,7%

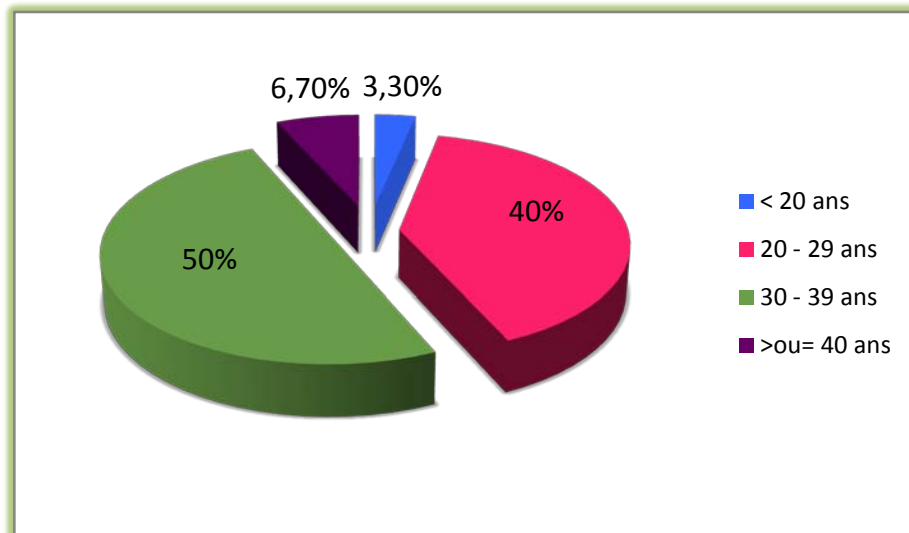


Figure 1. Répartition des femmes lupiques enceintes en fonction des tranches d'âge

3. Etat civil :

Concernant l'état civil des patientes, 96,7% des patientes étaient mariées, le pourcentage des célibataires était de 3,3%. (Figure 2)

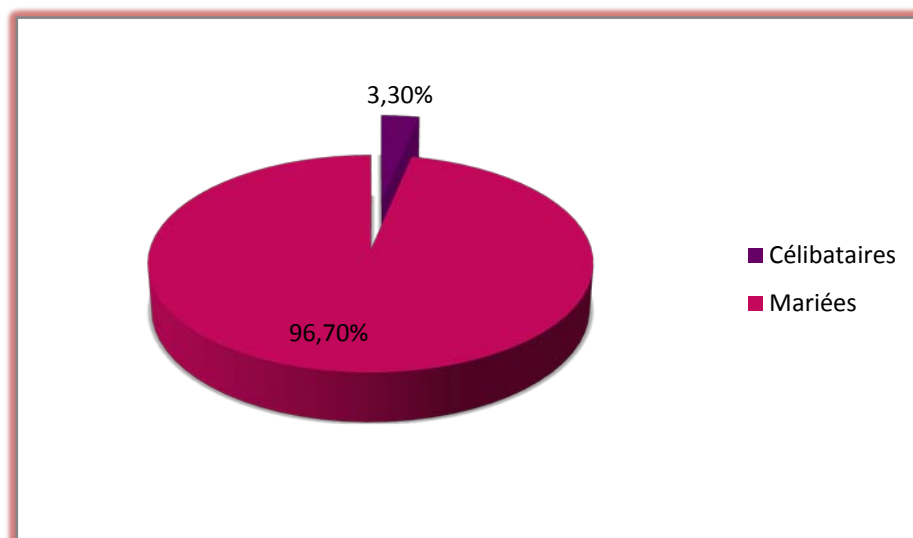


Figure 2. Répartition des cas selon l'état civil.

4. Activité professionnelle :

Dans notre série, 25 patientes soit 83,3% de la population recrutée étaient des femmes au foyer, les fonctionnaires en activité représentent 13,3% de la population étudiée, tandis qu'une seule patiente était étudiante. (Tableau II)

Tableau II. Distribution de la population selon les catégories professionnelles.

(n=30)

Catégorie	Fréquence	Pourcentage (%)
Femmes au Foyer	25	83,3%
Fonctionnaires	4	13,3%
Etudiantes	1	3,3%
Total	30	100%

5. Origine géographique :

La majorité des patientes (83,3%) était originaire des zones urbaines, et 16,7% des patientes étaient issues des zones rurales. (Figure 3)

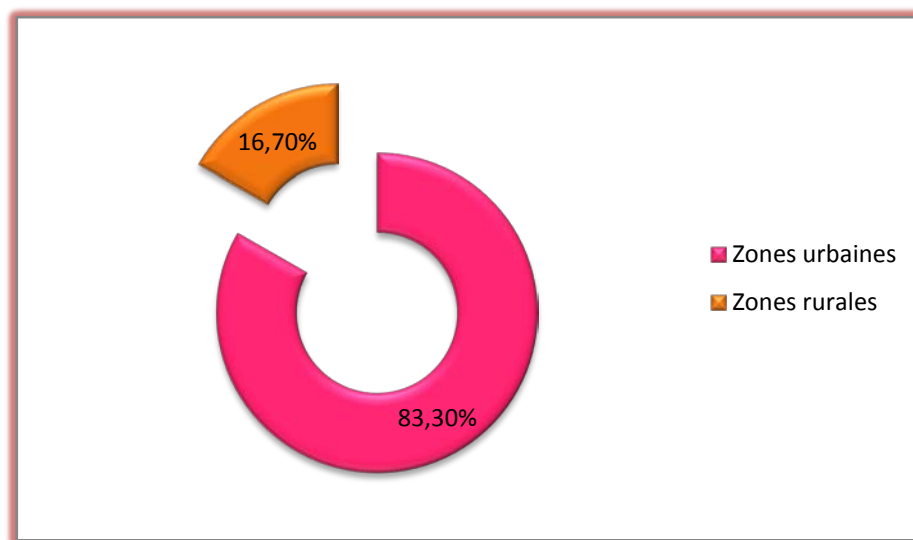


Figure 3. Répartition des patientes selon la distribution géographique.

6. Couverture médicale :

Etant donné que le lupus est une maladie chronique nécessitant une prise en charge au long cours, nous nous sommes penchés sur la couverture médicale des patientes. Treize de nos patientes soit 43,3% sont mutualistes, 3 patientes sont ramedistes soit 10%. En revanche, 14 patientes soit 46,7% ne bénéficiaient d'aucune couverture médicale. (Figure 4)

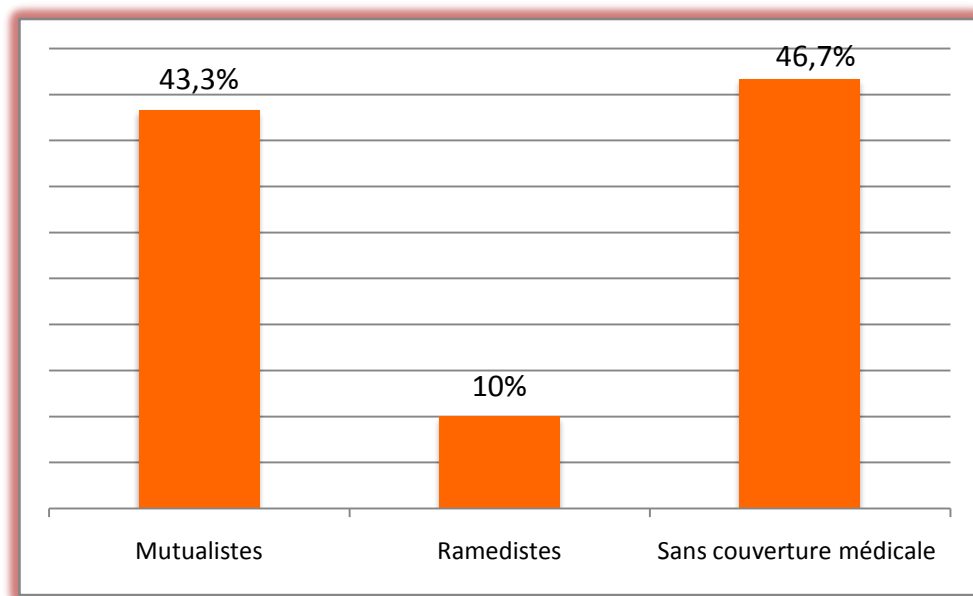


Figure 4. Répartition des patientes selon la couverture médicale.

II. Antécédents des patientes :

1. Personnels:

❖ Médicaux:

- Deux patientes sont suivies pour HTA (6,7%)
- Trois patientes ont des facteurs de risque thromboemboliques, soit 10% des cas : Obésité, antécédent de TVP et d'AVC ischémique, et une chirurgie récente pour fracture du col fémoral.
- Une patiente est diabétique (diabète cortico-induit).
- Une patiente a un antécédent de néphrite interstitielle allergique.
- Une patiente a un antécédent de purpura thrombopénique idiopathique.
- Une patiente est suivie pour un goitre diffus.
- Une patiente a un antécédent de tuberculose pulmonaire traitée et déclarée guérie.

L'association du lupus à d'autres affections est retrouvée sous forme de :

- Syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) est associé au lupus chez 4 patientes (13,3%).
- Syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) est associé au lupus chez 10 patientes (33,3%).
- Polyarthrite rhumatoïde est associée au lupus (Rhupus) chez une seule patiente.
- Connectivite mixte, associant une polymyosite, sclérodermie et SGS chez une seule patiente.
- une patiente est suivie pour maladie de Kikuchi Fujimoto.
- une patiente a un antécédent de pelade.

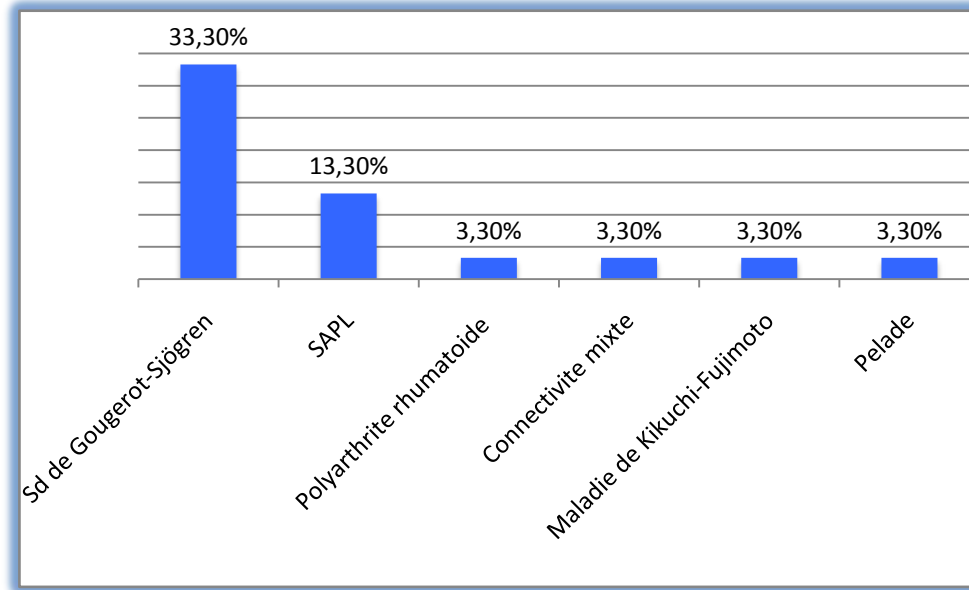


Figure 5. Les différentes maladies auto-immunes associées au Lupus chez nos patientes.

❖ **Chirurgicaux:**

Sept patientes avaient des antécédents chirurgicaux, soit 23,3% :

- Une patiente a été opérée pour adénome mammaire.
- Une patiente a eu un curetage chirurgical pour fausse couche.
- Une patiente a eu une splénectomie dans le cadre d'un purpura thrombopénique idiopathique.
- Deux patientes sont cholécystectomisées.
- Une patiente a eu une prothèse totale de la hanche après une fracture du col fémoral.
- Une patiente a eu une néphrolithotomie percutanée pour lithiase rénale.

❖ **Toxico-allergiques :**

- Une patiente est tabagique chronique à 7 P.A.
- Deux patientes sont allergiques au pollen.

❖ **Obstétricaux:**

➤ Age de ménarche :

L'âge moyen de **ménarche** des patientes recrutées était de 12 ans, avec des âges extrêmes allant de 10 à 16 ans.

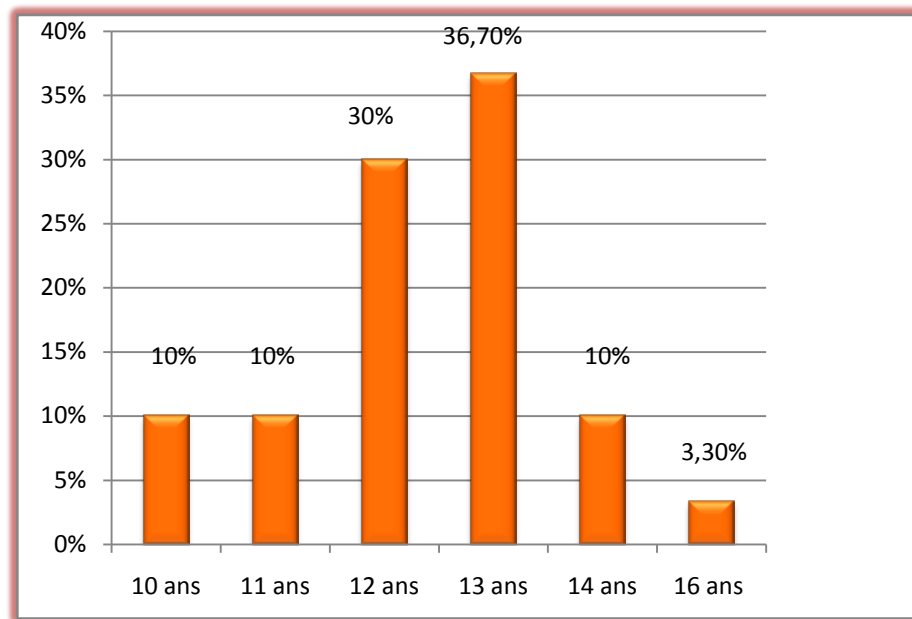


Figure 6. L'âge de ménarche chez nos patientes.

➤ Cycle menstruel :

Le cycle menstruel est régulier chez 24 patientes, soit 80%. Cependant, il est irrégulier chez 6 patientes, soit 20%.

➤Gestité :

Le taux des gestes moyen est de **3,63**gestes avec un maximum de 6 gestes et un minimum d'un seul geste.

Tableau III. Pourcentage des gestations en fonction du nombre des patientes.

Gestité	Nombre de patientes	Pourcentage (%)
1	1	3,3%
2	5	16,7%
3	11	36,7%
4	4	13,3%
5	5	16,7%
6	4	13,3%

➤Parité :

La parité moyenne de nos patientes est de **2,06**parités. Cependant, 3 femmes sont nullipares.

Tableau IV. Pourcentage des parités en fonction du nombre des patientes.

Parité	Nombre de patientes	Pourcentage (%)
0	3	10%
1	8	26,7%
2	10	33,3%
3	4	13,3%
4	3	10%
5	2	6,7%

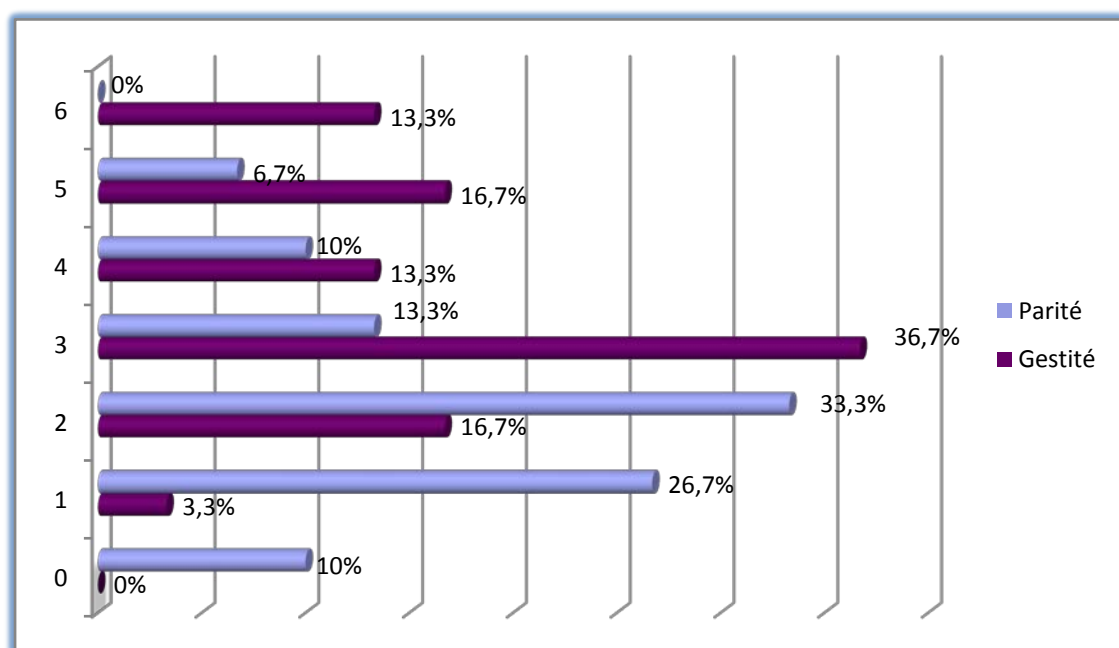


Figure 7. Comparaison Gestité et Parité.

- Neuf patientes ont un antécédent de fausse couche :
 - 6 patientes ont fait une seule fausse couche
 - 2 patientes ont fait deux fausses couches
 - une patiente a fait trois fausses couches
- Trois patientes ont un antécédent de mort fœtale in utero (MFIU).
- Une patiente a un antécédent de grossesse extra-utérine rompue.
- Une patiente a un antécédent de mortinaissance (mort-né).
- Aucun antécédent de prématurité n'a été retrouvé sur les dossiers médicaux.

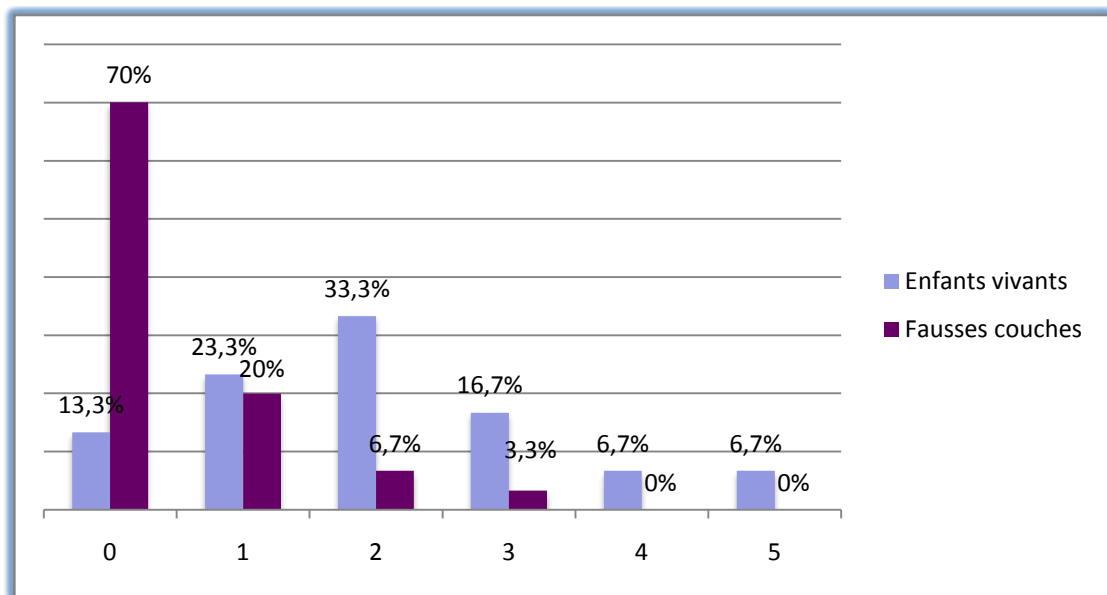


Figure 8. Comparaison entre le pourcentage des enfants vivants et des fausses couches.

❖ **Familiaux :**

L'exploration des antécédents familiaux de nos patientes était difficile par manque d'informations sur les dossiers. Néanmoins, nous avons recensé un cas de lupus familial (sœur ayant un LES avec atteinte rénale). Par ailleurs, un antécédent maternel de sarcoïdose a été noté dans un cas.

III. Histoire de la maladie lupique:

1. Date de début du Lupus :

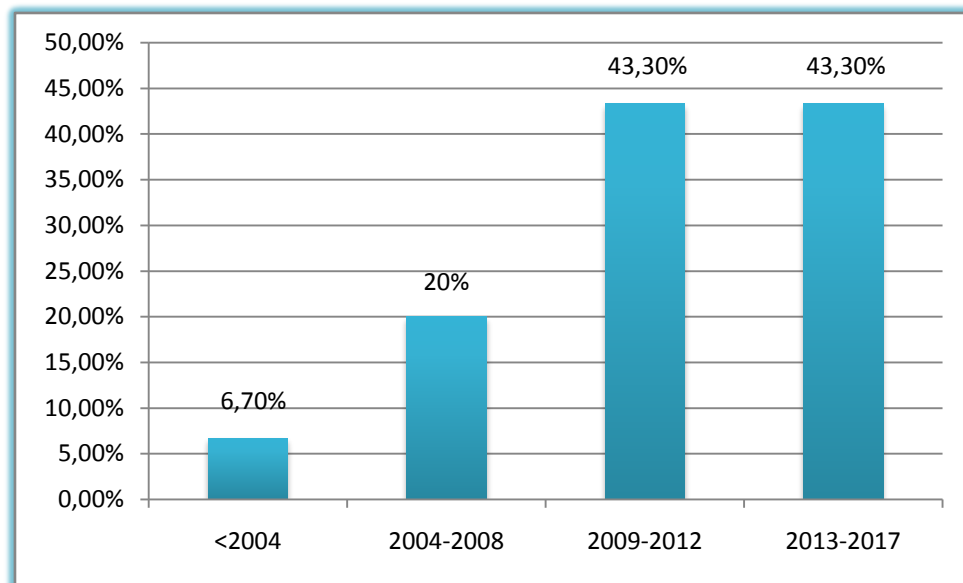


Figure 9. Fréquence des patientes en fonction de la date de début de la maladie.

2. Durée d'évolution de la maladie :

- Vingt-huit patientes étaient connues lupiques avant la grossesse actuelle, soit 93,3%. La durée d'évolution de la maladie lupique chez ces patientes variait entre une année et 15 ans, avec une moyennede 3 ans.
- Le lupus a été découvert à l'occasion de la grossesse actuelle chez deux patientes, soit 6,7%.

3. Atteinte cutanéomuqueuse :

Sur les 30 patientes recensées, 27 avaient développé des manifestations dermatologiques du lupus, soit 90% des cas.

Les manifestations cutané-muqueuses étaient dominées par le rash malaire (70%) suivi par la photosensibilité (66,7%), l'alopecie (46,7%), les ulcérations buccales (26,7%), le phénomène de Raynaud (16,7%), le purpura (13,3%) et le lupus discoïde (6,7%).

Les fréquences cumulées des signes cliniques cutané-muqueux retrouvés sont résumées dans le tableau V.

Cependant, d'autres lésions cutané-muqueuses ont été notées:

- ☐ pulpite sans signes de nécrose associée à une sclérodactylie (1 cas).
- ☐ Lésions suintantes du dos (1 cas).
- ☐ macules pigmentées des doigts (1 cas).
- ☐ Psoriasis (1 cas).
- ☐ Lésions érythémato-squameuses des bras (2 cas).
- ☐ Hyperpigmentation des pommettes (2 cas).
- ☐ lésions achromiques thoraciques et dorsales (1 cas).
- ☐ Dermatophytie de la peau glabre au niveau des 2 chevilles (1 cas).
- ☐ candidose buccale (1 cas).
- ☐ lésions pustuleuses des MI (1 cas).

Tableau V. Répartition des cas selon les principales manifestations dermatologiques.

Atteinte cutanéomuqueuse	Nombre de cas	Pourcentage (%)
<u>Lésions lupiques :</u>		
Rash malaire	21	70%
Lupus discoïde	2	6,7%
Ulcérations buccales	8	26,7%
<u>Lésions vasculaires :</u>		
Purpura	4	13,3%
Raynaud	5	16,7%
<u>Lésions non lupiques et non vasculaires :</u>		
Photosensibilité	20	66,7%
Alopécie	14	46,7%

4. Atteinte ostéo-articulaire :

L'atteinte rhumatologique et l'atteinte cutanéomuqueuse représentent les atteintes les plus fréquentes dans notre série. L'atteinte rhumatologique est également présente chez 90% des cas (n=27).

Les polyarthralgies de type inflammatoire sont les manifestations dominantes puisqu'ils sont retrouvés chez les 27 patientes touchant les grosses, moyennes et petites articulations. Le Tableau VI montre les différentes localisations des arthralgies inflammatoires.

L'arthrite est présente dans 10% des cas (n=3) intéressant l'épaule dans un 1cas (soit 3,3%), les petites articulations (MCP et MTP) dans un cas, et le 3^{ème} cas a présenté une polyarthrite associant les poignets, chevilles et genoux.

L'atteinte musculaire est présente dans 10% des cas. Les myalgies sont rapportées chez 3,3 % des cas, et un déficit musculaire segmentaire est noté dans 6,7% des cas.

Une atteinte déformante, à type de « Main de Jaccoud » est notée chez une patiente.

Tableau VI. Répartition des cas selon la localisation des arthralgies inflammatoires.

Localisation	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Poignets	21	70%
MCP	10	33,3%
IPP/IPD	12	40%
Epaules + coudes	12	40%
Genoux + chevilles	19	63,3%
Atteinte axiale : - Epineuses Lombaires - Epineuses cervicales - Articulations sacro-iliaques	4 1 1	13,3% 3,3% 3,3%

Tableau VII. Répartition des cas selon le type d'atteinte ostéo-articulaire.

Atteinte ostéo-articulaire	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Polyarthralgies	27	90%
Arthrite	3	10%
Atteinte musculaire	3	10%
Rhumatisme de Jaccoud	1	3,3%

5. Atteinte rénale :

L'atteinte rénale concerne 40% de nos patientes (n=12). Elle est symptomatique dans 100% des cas :

- Le syndrome œdémateux est présent dans 33,33 % des cas (n=4).
- La protéinurie à la BU est présente dans 100% des cas (n=12).
- L'HTA est présente dans 33,33% des cas (n=4).
- En revanche, aucun cas d'hématurie macroscopique n'a été rapporté.

Les fréquences cumulées des signes cliniques rénaux sont résumées dans le tableau VIII.

Tableau VIII. Répartition des patientes selon les signes cliniques rénaux.

Atteinte rénale	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Syndrome œdémateux	4	33,33%
Protéinurie à la BU	12	100%
HTA	4	33,33%

Au plan paraclinique, l'étude du sédiment urinaire a rapporté un cas d'hématurie microscopique, soit 8,33% des cas.

Une élévation de la créatinémie était retrouvée chez 7 patientes soit 58,33% des cas, avec un maximum de 63,5 mg/l. Une élévation de l'urée était notée chez 6 patientes soit 50% des cas, avec un maximum de 2,1 g/L.

Le débit de filtration glomérulaire était estimé par l'équation MDRD. La fonction rénale était conservée chez 6 patientes (50%). Cependant, 6 patientes ont présenté une insuffisance rénale (IRC), soit 50% des cas. Leur DFG variait entre 9 et 54 ml/min/1,73 m², avec :

- 4 patientes en IRC modérée (soit 33,33% des cas).
- 1 patiente en IRC sévère (8,33%).
- 1 patiente en IRC terminale (8, 33%).

Concernant la protéinurie de 24h, elle est positive dans 14 cas, soit 46,7% de l'ensemble des femmes lupiques enceintes. Les résultats de la protéinurie de 24h sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau IX. Répartition des patientes selon la protéinurie de 24h. (n=30)

Protéinurie de 24h	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Négative (<0,5 g/24h)	16	53,3%
Minime (0,5–1 g/24h)	4	13,3%
Modérée (1–2 g/24h)	2	6,7%
Massive (>2 g)	8	26,7%

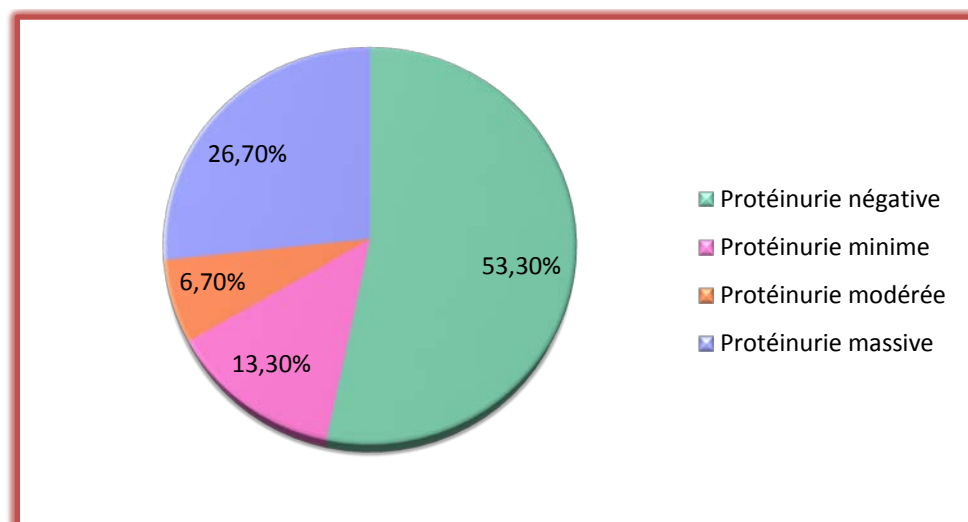


Figure 10. Répartition des patientes selon les résultats de la protéinurie de 24h. (n=30)

L'ECBU a révélé une infection urinaire associée dans 50% des cas (5 cas d'infection à *Escherichia Coli*, et un cas d'infection au *proteus mirabilis*). Une leucocyturie sans germe était présente dans 16,66% des cas (soit, 2 cas).

La ponction-biopsie rénale (PBR) a été réalisée chez les 12 patientes. Les glomérulonéphrites (GN) type IV sont les plus fréquentes représentant 50% des cas. Les GN type III et VI chacune était retrouvée dans 16,67% des cas. Une GN type II et une GN type V était objectivée chacune dans 8,33% des cas. En outre, La classe I n'a pas été observée dans notre série. (Tableau IX)

Tableau X. Répartition des patientes selon les classes de la néphropathie lupique (n=12).

Stade de la néphropathie lupique	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Stade II	1	8,33%
Stade III	2	16,67%
Stade IV	6	50%
Stade V	1	8,33%
Stade VI	2	16,67%

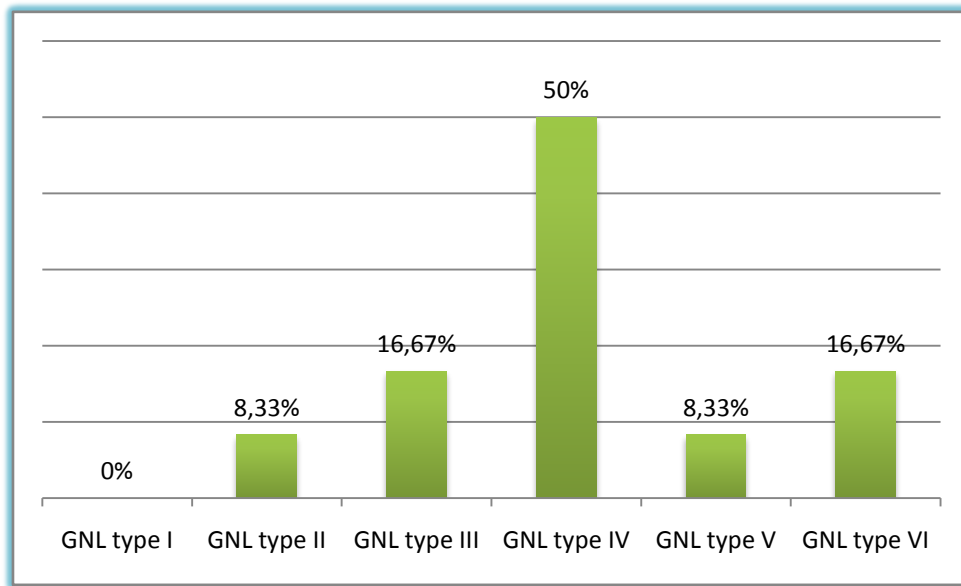


Figure 11. Répartition des différents types histologiques de la Glomérulonéphrite lupique à la PBR.

6. Atteinte neuropsychiatrique :

Elle a été recensée chez 10 patientes, soit 33,3% de la population étudiée.

Sur les 10 malades avec neurolupus, 60% (n=6) avaient des manifestations neurologiques pures. 10% (n=1) avait des signes neurologiques associés à des signes psychiatriques, 30% (n=3) avaient des signes psychiatriques isolés.

Les manifestations neurologiques consistaient en un déficit moteur des membres inférieurs chez 2 patientes (20%), un syndrome méningé, un syndrome d'HTIC et une amnésie chez 1 patiente chacun (10%), des céphalées chroniques chez 5 patientes (50%), et un tremblement des extrémités chez 2 patientes (soit 20%).

Les manifestations psychiatriques étaient dominées par des hallucinations, agitation, trouble de comportement avec tentative de suicide à plusieurs reprises chez 2 patientes (soit 20%). Cependant, 2 patientes ont présenté des troubles psychiatriques non caractérisés (20%).

Les fréquences cumulées des différents signes neuropsychiatriques sont résumées dans le **tableau XI**.

Au plan paraclinique, une TDM cérébrale était réalisée chez les 10 patientes. Elle était anormale dans 5 cas (50%), montrant ainsi :

- Une encéphalopathie postérieure réversible en rapport avec le neurolupus et un Press syndrome (1 cas)
- Un kyste sous-arachnoïdien de la FCP (1 cas)
- Des lésions de démyélinisation de la substance blanche (1 cas)
- Une thrombophlébite cérébrale profonde avec lésions de substance blanche (2 cas)

Tableau XI. Répartition des patientes selon les manifestations neuropsychiatriques. (n=10)

Atteinte neuropsychiatrique	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Sd méningé	1	10%
Sd d'HTIC	1	10%
Déficit moteur / Hémiplégie	2	20%
Céphalées chroniques	5	50%
Tremblement des extrémités	2	20%
Amnésie	1	10%
Hallucinations	2	20%
Agitation et trouble de comportement	2	20%
Tentative de suicide	2	20%
Troubles psychiatriques non caractérisés	2	20%

7. Atteinte cardiaque :

L'atteinte cardiaque était observée chez 13 patientes (43,3%). Les signes cliniques étaient une douleur thoracique dans 6 cas, une dyspnée chez 8 patientes, une orthopnée et un souffle au foyer mitral chez 1 seule patiente chacun.

Au plan paraclinique, l'électrocardiogramme (ECG) était réalisé chez nos patientes. La majorité était en rythme sinusal régulier. Cependant, une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) était notée chez 3 patientes.

L'échocardiographie transthoracique était également réalisée chez nos patientes. Cette dernière a objectivé une anomalie dans 13 cas (43,33%). L'atteinte cardiovasculaire était dominée par la péricardite lupique dans 8 cas (61,54%) dont une tamponnade péricardique, suivie par l'atteinte valvulaire dans 6 cas (46,16%) avec :

- Insuffisance mitrale dans 3 cas (50%).
- Insuffisance tricuspидienne dans 1 cas (16,66%).
- Insuffisance pulmonaire dans 1 cas (16,66%).
- Association d'une insuffisance mitrale et insuffisance tricuspидienne dans 1 cas (16,66%).
- Aucun cas d'insuffisance aortique n'a été retrouvé.

Une HTAP et une HVG étaient retrouvées chacune dans 3 cas (23%). En outre, une cardiomyopathie dilatée et une cardiomégalie ont été retrouvées chacune dans un seul cas (7,69%). (**Tableau XII**)

En revanche, aucun cas d'endocardite n'a été retrouvé.

Tableau XII. Répartition des patientes selon les principales atteintes cardiaques. (n=13)

Type d'atteinte cardiaque	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Péricardite	8	61,54%
Valvulopathie	6	46,16%
HTAP	3	23%
Cardiomyopathie dilatée	1	7,69%
HVG	3	23%

TABLEAU XIII. Répartition des patientes selon le type de la valvulopathie (n=6)

Type de Valvulopathie	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Insuffisance mitrale	4	66,66%
Insuffisance tricuspideenne	2	33,33%
Insuffisance pulmonaire	1	16,66%

8. Atteinte pleuropulmonaire :

Elle est présente dans 8 cas, soit 26,7%. Les signes cliniques étaient : douleur pleurale dans 75% des cas, une toux dans 37,5% des cas, une hémoptysie et une dyspnée chacune dans 25% des cas, et des expectorations blanchâtres dans 12,5% des cas.

On a noté un syndrome d'épanchement pleural dans 50% des cas, des râles sibilants dans 12,5% des cas, de même pour les râles crépitants. **(Tableau XIV)**

Au plan paraclinique, la radiographie thoracique a été systématiquement réalisée et complétée si besoin par une tomodensitométrie thoracique. La radiographie a objectivée une pleurésie dans 7 cas (87,5%) et un syndrome interstitiel avec des opacités nodulaires péri-hilaires dans un 1 cas (12,5%). La TDM thoracique a révélé une pneumopathie interstitielle diffuse au stade de fibrose avec des adénopathies hilaires et médiastinales dans 1 cas (12,5%).

L'analyse du liquide pleural a objectivé 4 pleurésies transudatives (57,2%) et 3 exsudatives (42,8%).

L'exploration fonctionnelle respiratoire était réalisée chez 1 patiente, objectivant ainsi un syndrome restrictif.

Au total, l'atteinte pleurale était présente chez 7 patientes (87,5%), l'atteinte parenchymateuse chez 1 patiente (12,5%), l'atteinte bronchique chez 1 patiente également (12,5%). Cependant, aucun cas d'atteinte vasculaire n'a été noté. (Figure 12)

Tableau XIV. Répartition des patientes selon les signes pleuropulmonaires. (n=8)

Signes pleuropulmonaires	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Toux	3	37,5
Hémoptysie	2	25%
Dyspnée	2	25%
Douleur pleurale	6	75%
Expectorations	1	12,5%
Sd d'épanchement pleural	4	50%

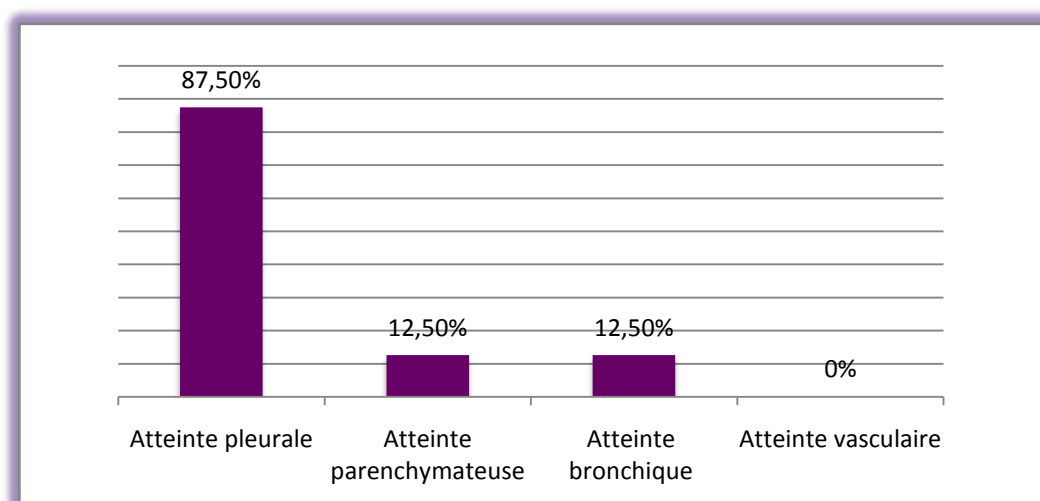


Figure 12. Répartition des patientes par type d'atteinte pleuropulmonaire

9. Atteinte vasculaire :

L'atteinte vasculaire a été notée dans 7 cas, ce qui représente une fréquence de 23,3%.

- Le phénomène de Raynaud a été objectivé chez 5 patientes, soit 71,4%.
- Deux patientes ont présenté une thrombophlébite cérébrale, soit 28,6%, révélée par une hémiparésie.
- Une patiente a présenté un infarctus rénal polaire supérieur gauche, compliqué d'un foyer de néphrite polaire supérieur, soit 14,3%.

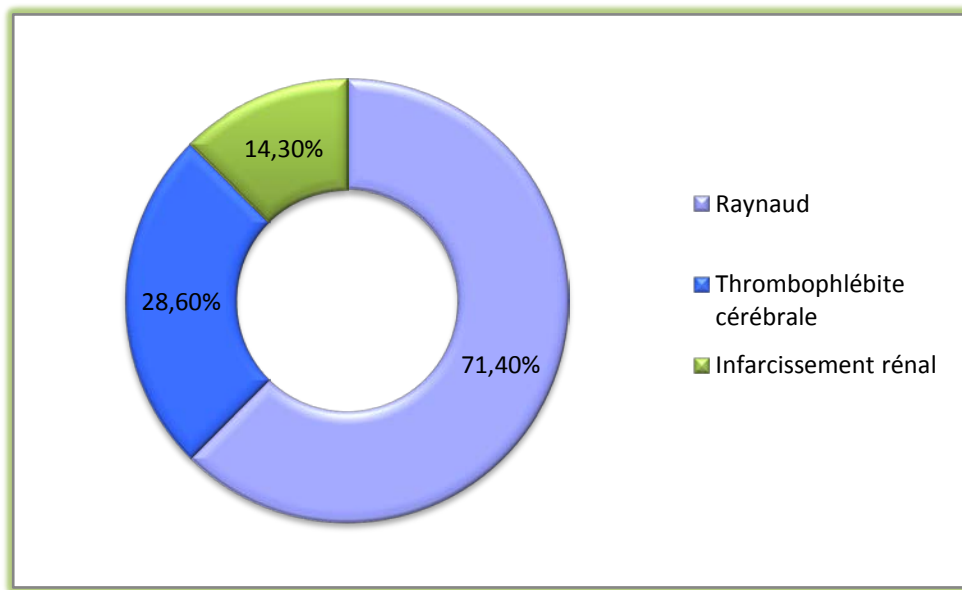


Figure 13. Répartition des patientes selon l'atteinte vasculaire (n=7).

10. Atteinte digestive :

L'atteinte digestive a été notée dans 20% des cas (6 patientes). Les différents types d'atteinte observés sont :

- Hépatite auto-immune (dans 2 cas, soit 33,3%)
- Cirrhose hépatique auto-immune (dans un cas, soit 16,7%)
- pangastrite antro-fundique érythémateuse avec œsophagite grade 1 (dans un cas, soit 16,7%)
- Pancréatite (dans un cas, soit 16,7%)

- Ascite (dans un cas, soit 16,7%)

Cependant, la cytolyse hépatique a été retrouvée chez 8 patientes, soit 27,5%.

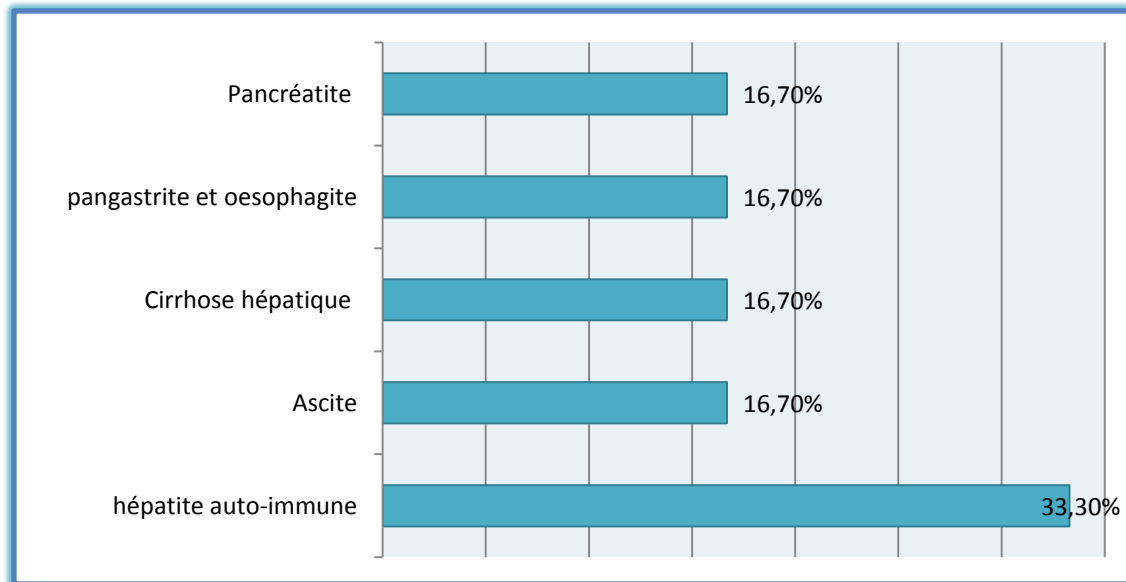


Figure 14. Répartition des patientes selon les différents types d'atteinte digestive. (n=6)

11. Atteinte ganglionnaire :

Deux patientes présentaient des polyadénopathies cervicales et axillaires, soit 6,7%.

12. Atteinte hématologique :

Six patientes présentaient une atteinte hématologique, ce qui représente une fréquence de 20%.

Sur le plan clinique, on a retrouvé :

- Un syndrome anémique dans 3 cas (soit 50%).
- Un syndrome hémorragique sur thrombopénie profonde dans 2 cas (33,3%), dont une patiente a présenté un purpura associé à des bulles hémorragiques buccales, gingivorragies et hémorragie conjonctivale.

A noter qu'une patiente a présenté des épistaxis récidivantes ayant révélé une perforation de la cloison nasale, qui est une manifestation non hématologique.

La numération formule sanguine avait objectivé une anémie dans 17 cas (56,7%), l'anémie était normochrome normocytaire non hémolytique dans 5 cas (29,4%), hypochrome microcytaire dans 9 cas (53%). Le mécanisme hémolytique auto-immun était retenu chez 3 patientes (17,6%). Les différents types d'anémies retrouvées sont classés dans **le tableau XV**.

Une thrombopénie et une neutropénie étaient retrouvées chacune dans 2 cas (33,3%), une lymphopénie et une pancytopénie chacune dans 1 cas (16,7 %). (**Tableau XVI**)

Tableau XV. Répartition des cas selon les types d'anémie. (n=17)

Type d'anémie	Nombre de cas	Pourcentage (%)
A. Hypochrome microcytaire	9	53%
A. normochrome normocytaire non hémolytique	5	29,4%
A. hémolytique auto-immune (AHAI)	3	17,6%

Tableau XVI. Répartition des cas selon les différentes atteintes hématologiques. (n=6)

Atteinte hématologique	Nombre de cas	Pourcentage (%)
AHAI	3	50%
Thrombopénie	2	33,3%
Lymphopénie	1	16,7%
Neutropénie	2	33,3%
Pancytopénie	1	16,7%

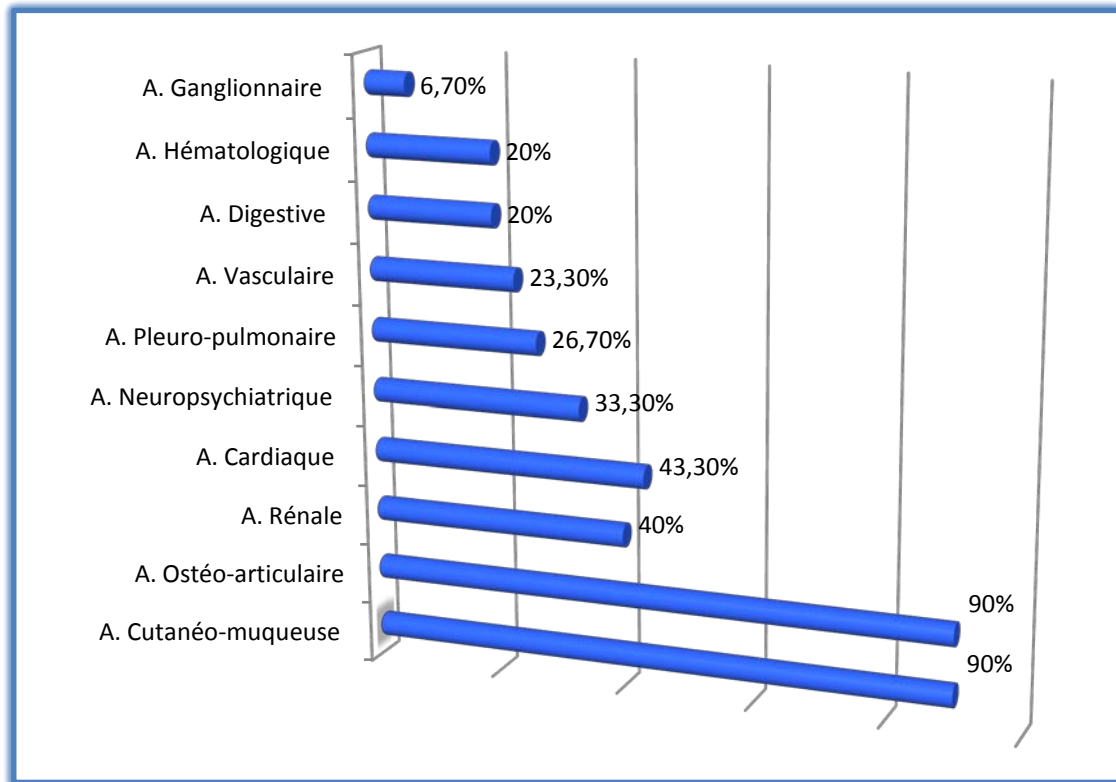


Figure 15. Répartition des patientes selon les différentes atteintes systémiques.

13. Bilan inflammatoire :

Le bilan inflammatoire avait montré une élévation de la vitesse de sédimentation supérieure à 60 mm à la première heure dans 50% des cas (n= 30). La protéine C réactive dosée chez toutes les patientes était positive dans 10 cas (33,3%).

L'électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP) était demandée chez 12 patientes. Elle était normale dans 6 cas. Cependant, elle a objectivé les anomalies suivantes :

- une hypoalbuminémie dans 4 cas (40%)
- une hypergammaglobulinémie polyclonale dans 2 cas (16,7%)
- un bloc Béta-gamma dans 1 cas (8,33%)
- une hyperalphaglobulinémie dans 1 cas (8,33%). (Tableau XVII)

En revanche, le fibrinogène a été fait chez deux patientes (6,7%) : normal dans 1 cas et élevé dans le 2^{ème} cas. L'acide urique a été réalisé chez 4 patientes (13,3%) : normal dans 3 cas et élevé dans un seul cas.

Tableau XVII. Résultats de l'EPP sérique chez nos patients (n=12)

Résultats	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Hypoalbuminémie	4	40%
Hypergammaglobulinémie polyclonale	2	16,7%
Bloc Bêta-gamma	1	8,33%
Hyperalphaglobulinémie	1	8,33%
Normale	6	50%

14. Bilan immunologique :

Les anticorps antinucléaires (AAN) étaient positifs chez 24 patientes, soit 80%. Les anticorps anti-ADN natifs étaient positifs chez 17 patientes (56,7%) et les anti-Sm chez 4 patientes (13,3%).

Sur 24 patientes (80%), les anti-cardiolipines étaient positifs chez 5 patientes (20,8%), l'anticoagulant de type lupique chez 3 patientes (12,5%) et les anti-B2GP1 chez 6 patientes (25%). La recherche d'Ac anti-antigènes nucléaires solubles a été effectuée aussi. Notamment, les anticorps anti-SSA dont la recherche est systématique chez toutes les parturientes lupiques.

Tableau XVIII. Répartition des patientes selon les anomalies immunologiques.

Bilan immunologique	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Ac antinucléaires	24	80%
Ac anti-ADN natifs	17	56,7%
Ac anti-SSA	9	30%
Ac anti-SSB	5	16,7%
Ac anti-Sm	4	13,3%
Ac anti-B2GPI	6	25%
Ac anti-cardiolipines	5	20,8%
Anticoagulant lupique	3	12,5%

Le dosage des fractions du complément (C3, C4, CH50) a été fait chez neuf patientes. Le C3 était consommé dans 4 cas soit 44,5%, et le C4 dans 5 cas, soit 55,5%.

15. Traitement avant la grossesse :

Le traitement du LES avait fait appel d'une part aux moyens non médicamenteux entre autres l'éducation thérapeutique et les mesures hygiéno-diététiques et d'autres parts aux traitements pharmacologiques. Concernant les moyens non médicamenteux, l'adhésion des malades à ces moyens thérapeutiques n'était pas bien éclaircie sur les dossiers médicaux.

Dans notre série, le traitement immunosuppresseur d'attaque reposait principalement sur une série de 3 bolus de Méthylprédnisolone pendant 3 jours à la dose de 15 mg/kg/jour relayée par la corticothérapie orale à la dose de 1mg/kg/jour puis dégression progressive, et des bolus mensuels de Cyclophosphamide pendant 6mois à 1 an essentiellement dans les atteintes glomérulaires et neurologiques.

- Le traitement du LES avait fait appel à **la corticothérapie systémique** chez 28 patientes (93,3%).

- **Les antipaludéens de synthèse** en tant que traitement de fond étaient prescrits chez 25 patientes, soit 83,3%. Ces derniers ont été arrêtés chez 4 patientes vu la dégradation du champ visuel (16%).
- **Le traitement immunosuppresseur** d'attaque a été administré à 18 patientes, soit 60%. Il avait fait appel essentiellement au Cyclophosphamide (bolus mensuels) prescrit chez 10 patientes (55,6%), en raison essentiellement d'une atteinte rénale évolutive et/ou atteinte neurologique ou cardiaque active associée ou non à une autre atteinte grave. L'azathioprine était le traitement d'attaque chez 7 patientes (38,9%) et le Méthotrexate chez 3 patientes (16,6%). Une prescription de Biothérapie par Mabthera (Rituximab) a été notée chez une seule patiente (5,6%), ensuite relayée par le Mycophénolate mofétil (Cellcept) après une non réponse au Rituximab.

Ainsi, les différents types des immunosuppresseurs reçus sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau XIX. Répartition des patientes selon le type d'immunosuppresseur. (n=18)

Type d'immunosuppression	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Azathioprine (Imurel*)	7	38,9%
Cyclophosphamide (Endoxan*)	10	55,6%
Methotrexate	3	16,6%
MMF (Cellcept*)	1	5,6%
Rituximab (Mabthera*)	1	5,6%

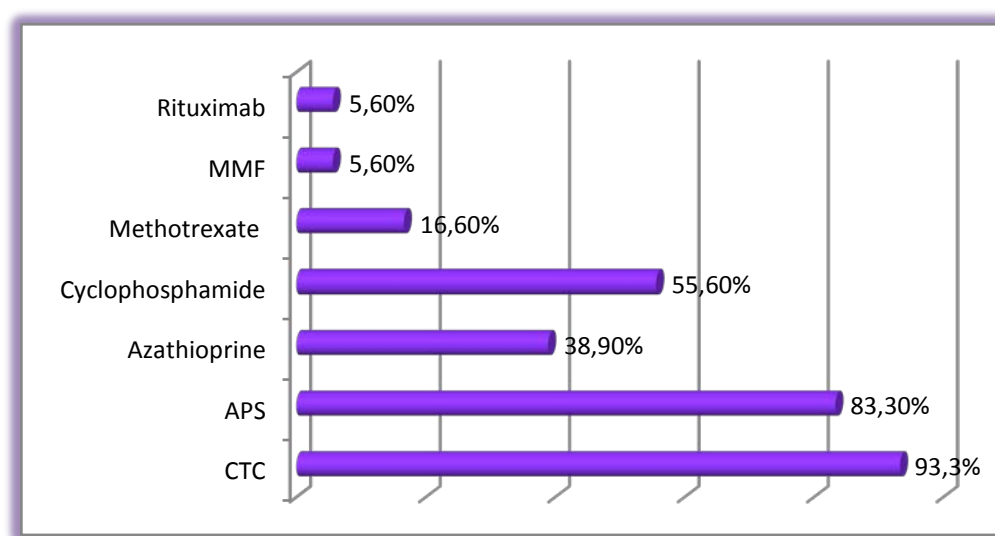


Figure 16. Répartition des patientes selon les traitements reçus avant la grossesse. (n=30)

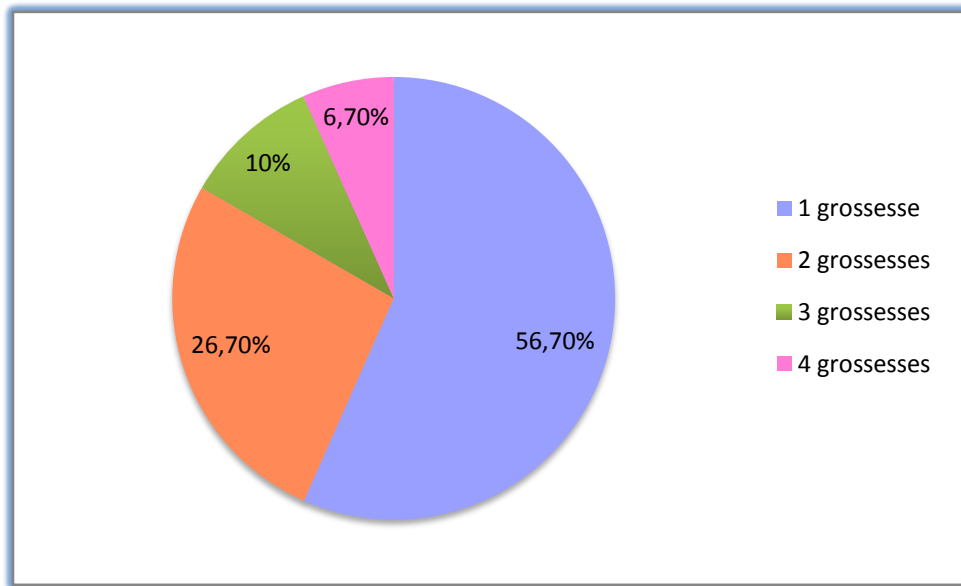
IV. Grossesse au cours de la maladie lupique :

1. Nombre de grossesses au cours de la maladie :

Le nombre total des grossesses au cours de la maladie est de l'ordre de 50. Cependant, 17 patientes ont eu une seule grossesse (56,7%), 8 patientes ont eu 2 grossesses (26,7%), 3 patientes ont eu 3 grossesses (10%), et 2 patientes ont eu 4 grossesses (6,7%).

Tableau XX. Répartition des patientes selon le nombre de grossesse au cours de la maladie. (n=30)

Nombre de grossesse	Nombre de cas	Pourcentage (%)
1	17	56,7%
2	8	26,7%
3	3	10%
4	2	6,7%



**Figure 17. Répartition des patientes selon le nombre de grossesse
au cours de la maladie. (n=30)**

2. Traitement au cours de la grossesse :

Au cours de la grossesse, la corticothérapie systémique a été prescrite chez 25 patientes (86,2%), les antipaludéens de synthèse chez 19 patientes (65,5%).

Les immunosuppresseurs ont été administrés chez 6 patientes (20,7%). Cependant, l'azathioprine (Imurel) était le seul immunosuppresseur prescrit.

Concernant les autres traitements, les antiagrégants plaquettaires étaient prescrits chez 11 patientes (37,9%), l'héparine à dose prophylactique était administrée chez 4 patientes (13,8%), Le recours aux antihypertenseurs était noté chez 4 patientes (13,8%), il a fait appel essentiellement au Méthyldopa et aux inhibiteurs calciques.

Les différents traitements instaurés sont résumés dans la figure suivante :

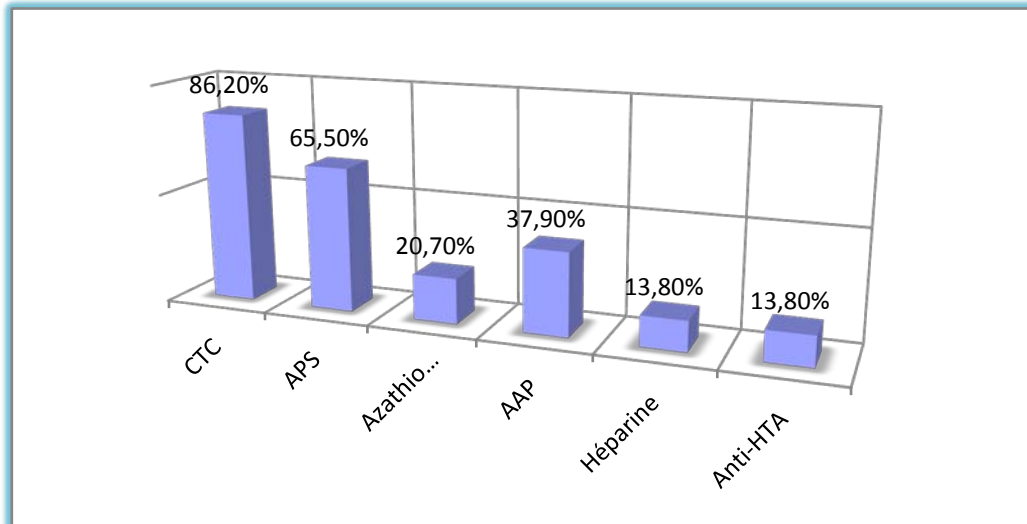


Figure 18. Répartition des patientes selon les différentes thérapeutiques reçues au cours de la grossesse.

3. Evolution au cours de la grossesse :

3.1. Evolution de la maladie :

Nous avons obtenu une rémission complète chez 19 patientes (63,3%) et une rémission partielle chez 5 patientes (16,7%). Cependant, Des rechutes ont été notées chez 3 patientes (10%) :

- La première a fait une poussée articulaire à 10SA après avoir arrêté tous les traitements y compris la corticothérapie et les antipaludéens de synthèse.
- La deuxième a fait une poussée rénale de sa néphropathie lupique (classe V), qui existait avant la grossesse, après une période de rémission.
- La troisième a fait une poussée cutanéomuqueuse avec une pustulose diffuse.

En revanche, trois patientes étaient perdues de vue (10%). (Tableau XXI)

Tableau XXI. Répartition des patientes selon l'évolution de la maladie au cours de la grossesse.

Evolution de la maladie	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Rémission complète	19	63,3%
Rémission partielle	5	16,7%
Poussée	3	10%
Patiente perdue de vue	3	10%

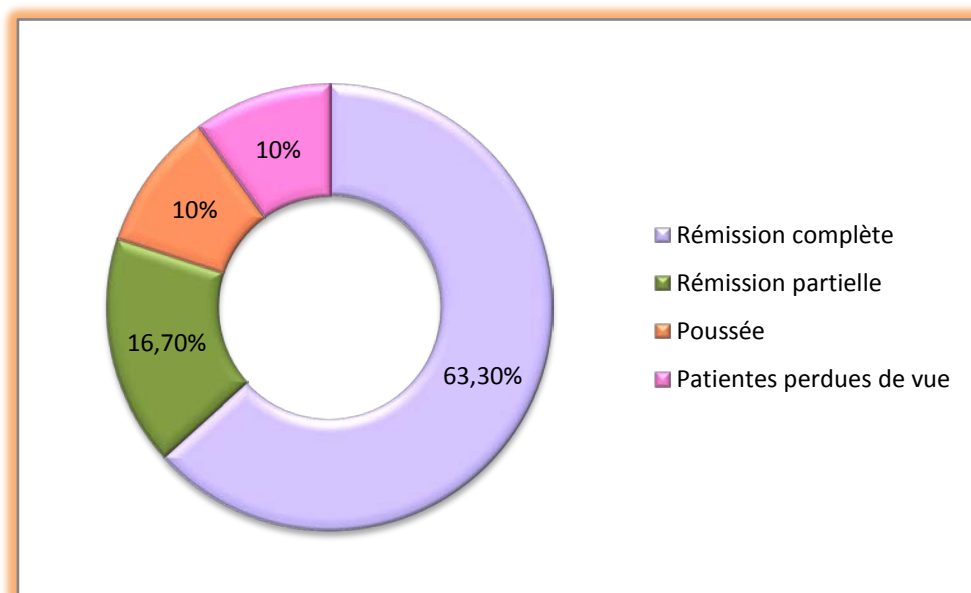


Figure 19. Répartition des patientes selon l'évolution de la maladie au cours de la grossesse.

3.2. Evolution de la grossesse :**a. Evolution maternelle :**

Les données concernant les complications obstétricales ont été retrouvés chez vingt-quatre patientes (80%). Cependant, deux patientes ont présenté une prééclampsie, soit 8,3%. Néanmoins, Aucune patiente n'a présenté une éclampsie ni un HELLP syndrome. La menace d'accouchement prématuré (MAP) a été notée chez une patiente (4,17%), et la rupture prématuré des membranes (RPM) chez deux patientes (8,33%).

Tableau XXII. Répartition des patientes selon les complications maternelles. (n=24)

Complication	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Prééclampsie	2	8,3%
MAP	1	4,17%
RPM	2	8,33%
Eclampsie	0	0%
HELLP syndrome	0	0%

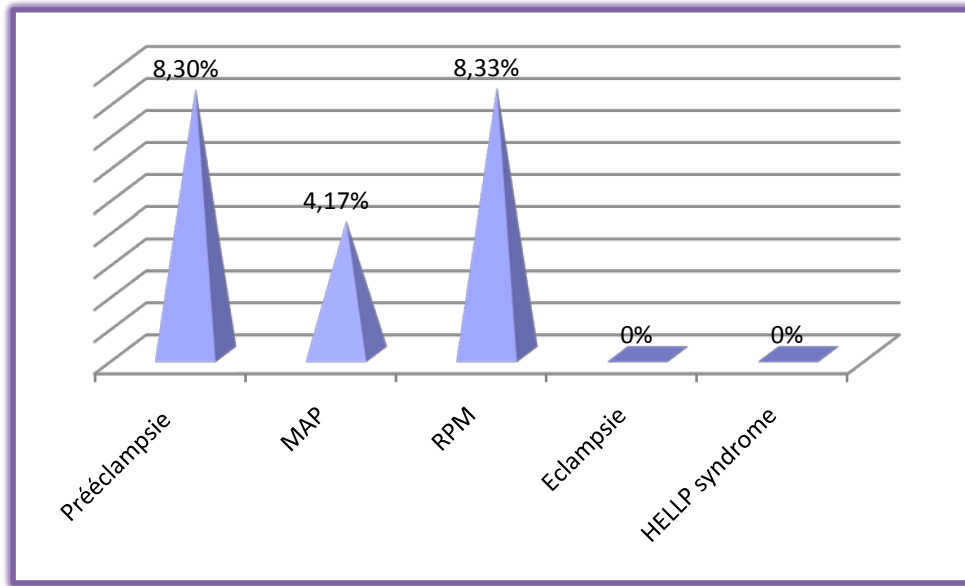


Figure 20. Répartition des patientes selon les complications maternelles.

b. Evolution fœtale :

La prématurité, ainsi que la Mort fœtale in utéro (MFIU) ont été noté dans 1 cas chacune (4,17%). Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) a été observé chez deux patientes (8,33%). En outre, deux patientes ont fait une fausse couche (8,33%).

En exploitant les dossiers, on ne retrouve aucune information concernant les autres complications fœtales.

Il faut noter qu'une patiente a eu une interruption thérapeutique de grossesse à 7 SA suite à une poussée lupique sévère (pustulose diffuse), soit 4,17%.

Tableau XXIII. Répartition des patientes selon l'évolution fœtale :

<u>Evolution</u>	<u>Nombre de cas</u>	<u>Pourcentage (%)</u>
Grossesse menée à terme	19	79,16%
RCIU	2	8,33%
Prématurité	1	4,17%
Fausse couche	2	8,33%
MFIU	1	4,17%
Interruption thérapeutique de grossesse (ITG)	1	4,17%

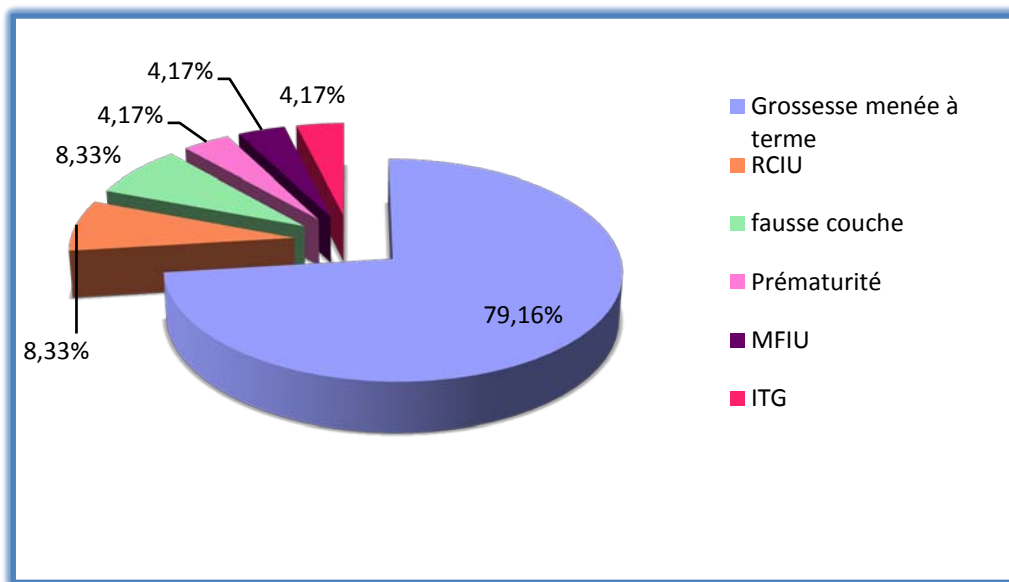


Figure 21. Devenir fœtal chez nos patientes.

4. Modalités de la prise en charge obstétricale:

Concernant le mode d'accouchement, 17 patientes ont accouché par voie basse, soit 68%, et 8 patientes par césarienne, soit 32%.

En revanche, les indications de la césarienne ne sont pas mentionnées sur les dossiers médicaux.

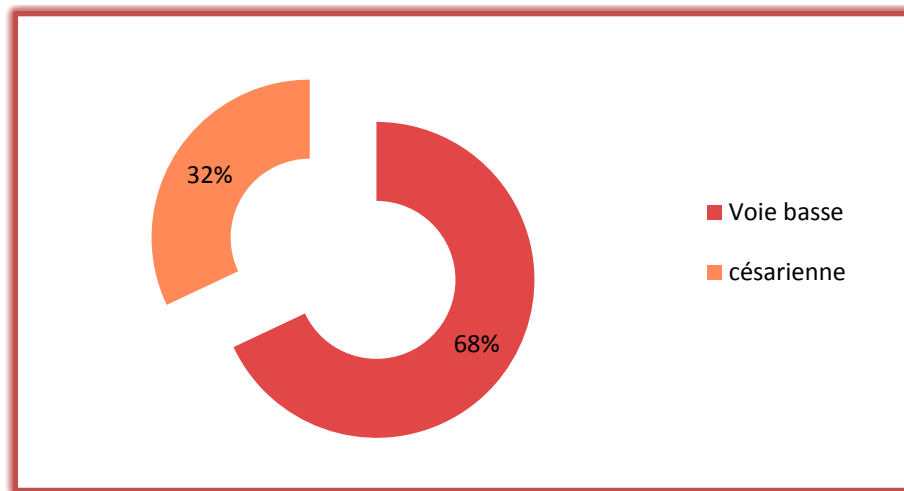


Figure 22. Modalités de la prise en charge obstétricale chez nos patientes.

5. Données du nouveau-né :

Le poids de naissance moyen est de 2960g avec un minimum de 1100 g et un maximum de 3200 g.

Concernant le sexe du nouveau né, 50% des femmes ont eu des garçons et 50% ont eu des filles.

Cependant, il n'existe aucune information concernant le lupus néonatal.

6. Evolution en post-partum :

Vingt et une patientes avaient des suites de couches normales, ce qui représente une fréquence de 70%. Quatre patientes sont perdues de vue (13,3%). Cependant, chez cinq patientes (16,7%), aucune information concernant les suites de couches n'a été retrouvée sur les dossiers médicaux.

Concernant la contraception, dix patientes étaient mises sous microprogestatifs ce qui représente une fréquence de 38,5%. Trois patientes ont bénéficié d'un dispositif intra-utérin

hormonal, soit 11,5%. Une patiente a bénéficié d'une ligature des trompes, soit 3,8%. Cependant, douze patientes ont refusé tout moyen de contraception vu leur désir de grossesse, soit 46,2%.

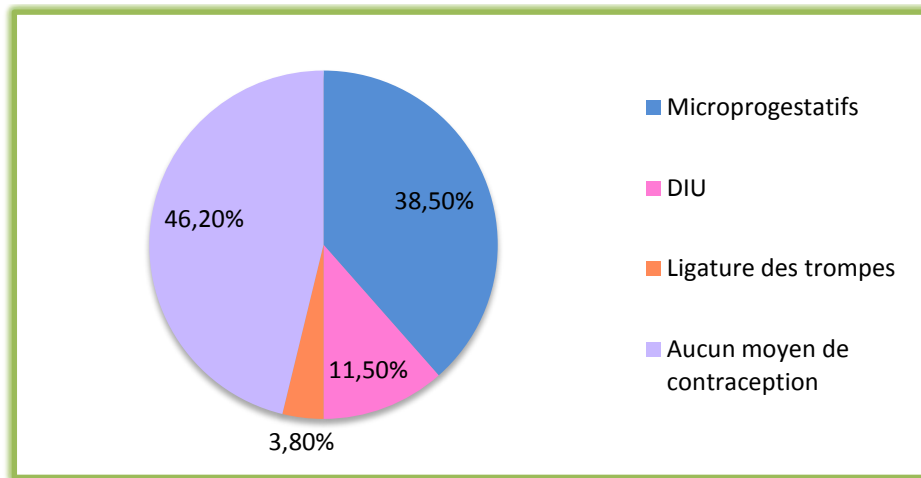


Figure 23. Modalités de contraception chez nos patientes

Concernant l'évolution de la maladie en postpartum (jusqu'à 3 mois après l'accouchement), 11 patientes ont fait une poussée lupique en postpartum ce qui représente une fréquence de 44%. Une poussée articulaire était notée chez 3 patientes (27,3%), une poussée cutanéomuqueuse chez 5 patientes (45,4), une poussée rénale, neurologique et hématologique ont été notées chez une patiente chacune, soit 9,1%.

En revanche, 14 patientes étaient en rémission complète en postpartum, soit 56%.

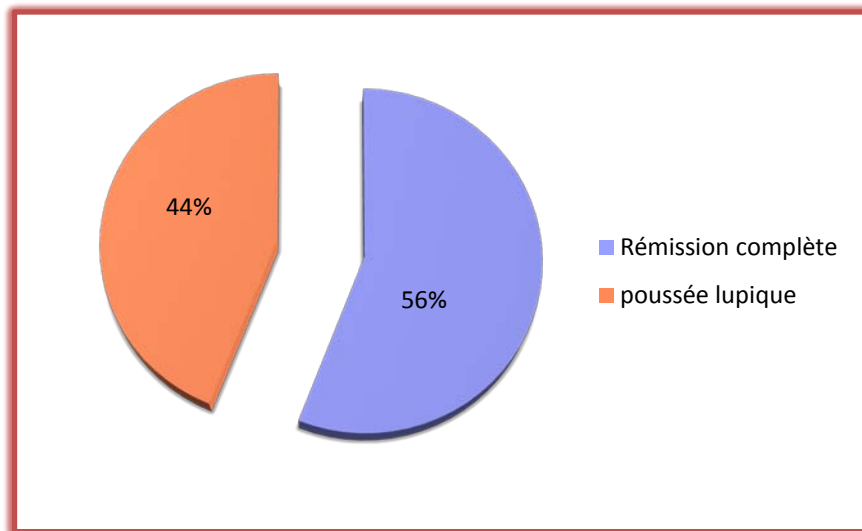


Figure 24. Evolution de la maladie en postpartum.

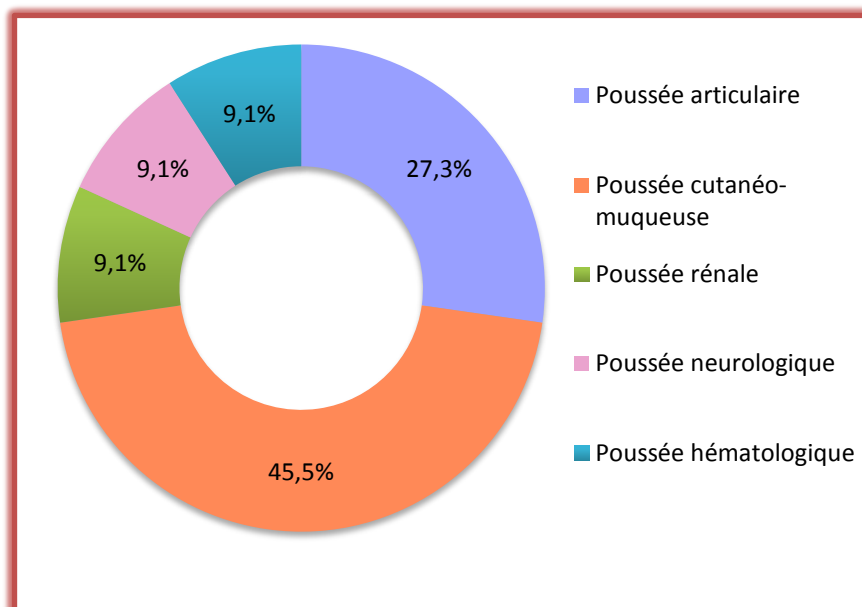


Figure 25. Répartition des patientes selon le type de la poussée lupique.



Discussion



I. Généralité :

1. Histoire du lupus :

Le Lupus tire son nom du latin « loup ». Ce terme a été utilisé pour la première fois dans la littérature médicale en 916 après J.C. pour décrire des lésions cutanées mutilantes du visage en forme de masque et dont les marques font penser à des morsures de loup. [3]

En 1828, Lauren-Théodore Biett (1781-1840), d'origine suisse, a décrit pour la première fois les manifestations dermatologiques localisées au niveau du visage comme un érythème centrifuge.

En 1851, son élève Pierre-Louis-Alphée Cazenave (1802-1877) a décidé d'appeler cette variété «lupus érythémateux », et a distingué les deux formes, discoïde et disséminée. [3]

En 1872, Moritz Kohn Kaposi (1837-1902), à Vienne a introduit le terme latin de «lupus erythematosus » et a surtout fait la première description clinique de la variante systémique car il a remarqué que certains lupus cutanés peuvent se compliquer de manifestations viscérales diffuses, parfois mortelles. [3]

La description des formes systémiques ou « lupoviscériles » sans atteinte cutanée revient à William Osler en Angleterre à la fin du XIXe siècle. [3]

Les manifestations histologiques caractéristiques telles que les corps hématoxyliques ont été reconnues par Gross en 1932. L'aspect des glomérules en wireloop a été initialement décrit par Baehr en 1935. [4]

C'est à Hargraves, en 1948, que revient le mérite de décrire le premier autoanticorps antinucléaire responsable de la formation in vitro des cellules L.E. caractéristiques du lupus. [1,5]

En 1950, Haserick a mis en évidence le rôle important des facteurs hormonaux dans le développement et l'exacerbation du lupus.

En 1957, Seligmann et Cepellini découvrent indépendamment l'existence d'anticorps anti-ADN natif, signature biologique caractéristique de la maladie lupique. [1, 5]

Au cours des années 1959–1964, Polak et Pirani établissent les corrélations anatomo-cliniques des néphropathies lupiques grâce au développement de la biopsie rénale dans les années 60. [3,4]

Au cours des années suivantes, des avancées cliniques ont été réalisées avec une meilleure connaissance des complications de la maladie, et plusieurs études ont souligné le rôle néfaste des œstrogènes dans le déclenchement et l'exacerbation du lupus, d'où la prédominance féminine de la maladie, sa recrudescence en période d'activité génitale, et sa rémission relative après la ménopause.

En 1962, l'étude de Garseinstein a été la première à conclure que la grossesse constitue un facteur de risque d'exacerbation et de complication chez la femme lupique. [1]

2. Définition et critères de classification :

Le lupus érythémateux systémique est une maladie auto-immune non spécifique d'organes, caractérisée par une atteinte systémique principalement cutanéomuqueuse, ostéo-articulaire, viscérale et hématologique.

Une définition purement clinique de la maladie lupique est impossible, vu le polymorphisme de ses modes de présentation et le groupement très varié des différents organes atteints. D'autre part, la spécificité des anticorps anti-ADN est de 95% à 98% et leur sensibilité ne dépasse pas 70% donc une définition purement immunologique en absence des signes cliniques serait absurde. [1]

Cependant, Cette hétérogénéité avait justifié l'élaboration des critères de classification de la maladie lupique par l'American College of Rheumatology (ACR) en 1982, à partir de trente manifestations cliniques ou biologiques les plus fréquemment rencontrées. [1]

Pour tenir compte des progrès survenus dans la pratique des tests biologiques, les 11 critères figurant en « Annexe II » ont été actualisés en 1997. Ainsi, l'item 10 a été modifié en supprimant les cellules LE et le critère fausse sérologie syphilitique a été remplacé par présence d'anticorps antiphospholipides. [7, 10]

La présence cumulative de quatre critères, sans limitation de temps, a une sensibilité et une spécificité de 96 % pour le diagnostic de LES. [7, 8, 9]

Devant les nombreuses limites de cette classification, le groupe Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) a établi de nouveaux critères, donnant lieu à une nouvelle classification publiée en 2012. (**Annexe III**)

Une étude a été menée au service de Médecine interne du CHU Mohamed VI de Marrakech intitulée: Nouveaux critères de classification du lupus systémique (SLICC) : quel apport en pratique ? , et dont le but est de comparer l'apport des deux classifications.

L'étude a conclu que les nouveaux critères du SLICC paraissent être plus sensibles que ceux de l'ACR, cependant le lupus systémique reste une maladie hétérogène de diagnostic parfois difficile, notamment dans les formes précoces, et ne disposant actuellement d'aucun marqueur pathognomonique. [11]

3. Epidémiologie :

a. Incidence et Prévalence :

L'incidence de la maladie (nombre de nouveaux cas par an pour 100.000 habitants) varie selon les pays de 0,2 à 10. Les études épidémiologiques les plus récentes font état d'une augmentation de l'incidence de près de quatre fois entre 1950 et 1992. Aux Etats-Unis, elle est passée de 1,51 à 5,56 pour 100 000 habitants durant cette période. [12]L'augmentation de l'incidence serait en rapport avec des facteurs environnementaux susceptibles de déclencher la

maladie lupique, notamment le tabagisme, l'exposition aux rayons ultraviolets et aussi des facteurs hormonaux (contraception par les oestroprogestatifs et traitement hormonal substitutif). [12, 5]

La prévalence (nombre total de cas pour 100 000 habitants) varie de 15 à 60. La maladie est deux à cinq fois plus fréquente chez les sujets noirs vivants aux Etats-Unis ou dans les Caraïbes que chez les sujets blancs. Elle est également trois fois plus fréquente chez les sujets originaires d'Extrême-Orient que chez les Européens. [12]

La fréquence de la maladie lupique est de 1/10.000 femmes de la population générale. [14]

Les meilleures informations dont nous disposons sur l'incidence, la prévalence, la mortalité et la morbidité proviennent d'Europe et d'Amérique du Nord; moins de données sont disponibles en Afrique, en Amérique du Sud, en Asie et en Australie. Ces données sont représentées dans le tableau XXIV.

Contrairement à l'importante augmentation du nombre de cas, la survie chez les patients atteints d'un LES a été significativement améliorée grâce à de meilleurs tests immunologiques, à un diagnostic plus précoce, et aux traitements immunosuppresseurs. [16]

Toutes les études s'accordent pour souligner la prédominance féminine : 66 à 96%, soit en moyenne 8 à 9 femmes pour 1 à 2 hommes. Cette prédominance est marquée notamment en période d'activité génitale, il existe une interaction fréquente avec la grossesse.

Tableau XXIV. Incidence et prévalence du LES dans quelques pays. [35]

Pays ou population étudiée	Incidence (par 100,000)			Prévalence (par 100,000)				
	Total	Femmes	Hommes	Total	Femmes	hommes	Sujets noirs	Sujets blancs
United States (Georgia)	5.6	9.2	1.8	73	128	15	119	33
United States (Michigan)	5.5	9.3	1.5	73	129	13	112	48
Barbados	NA	12.2*	0.8*	NA	153*	10*	NA	NA
Denmark	1	NA	NA	28	NA	NA	NA	NA
United Kingdom	4.6	7.8	1.3	88	152	22	525*	124
American Indian Health Service	7.4	10.4	NA	178	271	54	NA	NA
Taiwan	4.9‡	NA	NA	98‡	NA	NA	NA	NA
Korea	NA	NA	NA	19– 22‡	NA	NA	NA	NA
	2.5‡	NA	NA	27‡	NA	NA	NA	NA
Australia	NA	NA	NA	NA	NA	NA	74§	19
	NA	NA	NA	45	NA	NA	93	NA

NA : non disponible ; SLE : Lupus érythémateux systémique. *La majorité de la population étudiée sont des sujets noirs d'origine africaine. ‡ : Origine chinoise. § : Australiens indigènes. [35]

b. Age 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. [15]

c. Incidence familiale :

La fréquence des lupus familiaux varie de 4 à 12% selon les séries. Elle est plus élevée atteignant 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. [14]

Dans notre travail, la prévalence du lupus familial est de : 3,4%.

Nombreuses études ont mis en évidence le rôle important de l'inné (facteurs génétiques) sur l'acquis (facteurs environnementaux). 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.

4. Physiopathologie :

4.1. Facteurs étiopathogénique :

Le LES est une maladie d'étiologie inconnue, mais fait probablement intervenir des interactions complexes entre plusieurs facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux.

a. Facteurs génétiques :

L'influence des facteurs génétiques est bien connue dans le LES. La concordance du LES chez les jumeaux monozygotes est de l'ordre de 25% à 50%, et chez les jumeaux dizygotes est d'environ 5%. L'augmentation de la fréquence du LES chez les apparentés du 1er degré, ainsi que l'augmentation du risque de développer la maladie dans la fratrie des patients lupiques (4-6%) reflète l'hérédité polygénique du lupus [17,18].

Cependant, il faut noter que la plupart des cas de LES sont sporadiques sans facteurs de prédisposition génétique identifiables, suggérant que de multiples facteurs environnementaux, hormonaux, ou des facteurs non encore connus peuvent être responsable du LES. [17]

Néanmoins, dans certaines familles, plusieurs autres membres sont atteints d'autres maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Gougerot-Sjögren, thyroïdite), ce qui suggère qu'il n'y a pas de gène totalement spécifique d'une maladie auto-immune. [17]

De nombreux gènes ont été impliqués dans la prédisposition génétique au LES. Certains d'entre eux jouent un rôle dans l'apparition de la maladie (gènes de susceptibilité), d'autres sont impliqués dans l'expression clinique ou biologique de la maladie (phénotypes). A titre

d'exemple : les allèles promoteurs du gène de l'interleukine-10 (IL-10) sont impliqués dans l'atteinte rénale et l'expression des anticorps anti-SSA, ainsi que le gène HLA-DR7 est impliqué dans l'expression des anticorps anticardiolipines et le syndrome des antiphospholipides. [20]

Les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) ont été étudiés de la manière la plus approfondie pour leur contribution au LES. Nombreuses études ont révélé que la susceptibilité au LES implique des polymorphismes du gène de l'antigène des leucocytes humains (HLA) de classe II. Une association de HLA DR2 et DR3 avec le LES est une conclusion fréquente chez les patients de différentes origines ethniques, avec un risque relatif de développement de la maladie d'environ 2 à 5%. Cependant, de nombreux gènes polymorphes non-CMH ont été associés au LES. La figure ci dessous résume les gènes impliqués dans le LES. [17]

HLA genes

DR2, DR3 (relative risk 2–5)

– DR2, DR3, DR7, DQw1, DQw2, DQA1, DQB1, B8 (anti–Ro)

– DR3, DR8, DRw12 (anti–La)

DR3, DQw2, DQA1, DQB1, B8 (anti–Ro and anti–La)

DR2, DR3, DR7, DQB1 (anti–DNA)

DR2, DR4, DQw5, DQw8, DQA1, DQB1 (anti–U1 ribonuclear protein)

DR2, DR4, DR7, DQw6, B61 (anti–Sm)

DR4, DR7, DQ6, DQ7, DQw7, DQw8, DQw9 (anticardiolipin or lupus anticoagulant)

Complement genes (C2, C4, C1q)

Non–HLA genes

Mannose binding lectin polymorphisms Tumour necrosis factor α

T cell receptor

Interleukin 6

CR1

Immunoglobulin Gm and Km

Fc γ RIIA (IgG Fc receptor)

Fc γ RIIIA (IgG Fc receptor)

PARP (poly–ADP ribose polymerase) Heat shock protein 70

Humhr 3005

HLA, human leucocyte antigen; Sm, Smith antigen.

Figure 26. Les différents gènes impliqués dans le Lupus Erythémateux Systémique. [17]

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 C1q du complément est associé à un lupus dans plus de 90% des cas [17,19, 20, 21].

Ces facteurs définissent un seuil de susceptibilité génétique, variable d'un sujet à l'autre. A partir de ce seuil, la survenue de la maladie va dépendre de la présence ou non d'autres facteurs favorisants, comme les facteurs environnementaux ou hormonaux [22].

b. Facteurs hormonaux et pathogénie des hormones sexuelles :

L'influence des hormones sexuelles sur la maladie lupique est indiscutable. Il est bien établi, grâce aux différentes études épidémiologiques, que cette affection touche plus souvent les femmes en période d'activité génitale. De plus, l'activité clinique de la maladie est différente selon le statut hormonal des patientes. C'est ainsi que le LES débutant avant la puberté est plus sévère et entraîne une mortalité plus élevée que lorsqu'il débute à l'âge adulte. A l'inverse, la maladie est généralement bénigne après la ménopause [23]. Une augmentation du taux de 17β -œstradiol et une diminution de la testostérone plasmatique ont été observées chez les femmes lupiques [24].

Les mécanismes par lesquels les estrogènes seraient impliqués dans la réponse auto-immune sont multiples [25]. Ils ont un rôle activateur sur le système immunitaire par le biais de la stimulation des récepteurs cytosoliques aux estrogènes au niveau de l'épithélium thymique (les récepteurs α principalement), avec notamment une action sur les lymphocytes B (LB) et les lymphocytes T (LT) [26,27]. Ils entraînent un prolongement de la survie des cellules auto-immunes, une hyperréactivité des LB, une augmentation de la production de cytokines par les lymphocytes Th2, une inhibition de la réponse des lymphocytes Th1 et une augmentation de l'expression du CD40L à la surface des LT. La figure 27 résume les principaux effets des estrogènes sur le système immunitaire. [17]

Plusieurs études suggèrent que les hormones sexuelles féminines pourraient réguler les réponses médiées par les récepteurs Toll (TLR) des cellules dendritiques (CD). L'étude de Meier note une augmentation marquée de la production d'IFN- α médiée par TLR-7 des CD chez les femmes. D'autre part, on note une diminution du taux d'IFN- α produit chez les femmes ménopausées par rapport aux préménopausées. [36]

En revanche, les androgènes stimulent la production d'interleukine 2 (IL2) par les lymphocytes et accélèrent l'élimination des complexes immuns. Les œstrogènes ralentissent l'épuration de ces complexes immuns. [13]

Cell type	Effect	Dose
B cells	– ↑B cell differentiation and in vitro Ig production including anti-dsDNA (patients with SLE and healthy subjects).	Physiological
	– ↓In vitro apoptosis of PBMCs and ↓TNF-α production (patients with SLE, not in healthy subjects)	Physiological
T cells	– ↓Proliferative response to mitogens and antigens	High
	– ↓IL-2R expression and IL-2 production in activated peripheral blood T cells (healthy subjects)	High
	– ↑Calcineurin mRNA values in cultured T cells (patients with SLE, not in healthy control or patients with other rheumatic diseases)	Dose dépendant
	– ↑CD40L expression of peripheral blood T cell (patients with SLE, not in healthy controls)	Physiological
Monocytes	– ↑IL-10 production (patients with SLE and healthy subjects)	Physiological
	– ↑cNOS release	Physiological
Others	– ↑Adhesion molecule expression in endothelial cells	High

D40L :CD40 ligand; cNOS :cytoplasmic nitric oxide synthase; dsDNA :double stranded DNA;

Ig :immunoglobulin; IL :interleukin; IL-2R :interleukin 2 receptor; TNF-α :tumour necrosis factor α;

PMBC :peripheral blood mononuclear cells; SLE :systemic lupus erythematosus;

Figure 27. Les effets des estrogènes sur le système immunitaire. [17]

Cette interaction importante entre les hormones sexuelles et le système immunitaire permet d'expliquer l'apparition de la maladie ou son aggravation lors de l'imprégnation œstrogénique par la pilule oestroprogestative ou un traitement hormonal substitutif, lors d'une stimulation ovarienne par les gonadotrophines dans le cadre de l'AMP en cas de stérilité, et également à l'occasion d'une grossesse [24]. D'autre part, ces facteurs hormonaux expliquent aussi la gravité des lupus masculins survenant chez les patients atteints de syndrome de

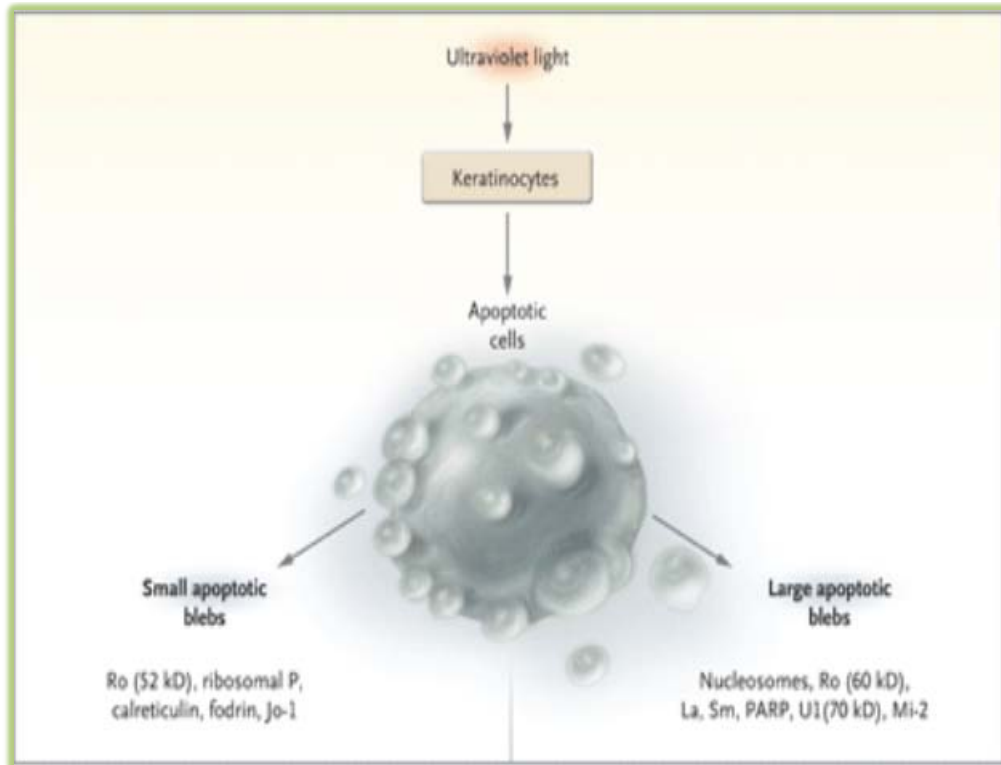
Klinefelter et le rôle bénéfique, au moins expérimental, de l'hormono-modulation anti-oestrogénique.

C. Facteurs environnementaux :

Différents agents physiques chimiques ou infectieux favorisent la survenue ou l'aggravation d'une maladie lupique. Les facteurs environnementaux les mieux connus sont les rayons ultra-violet (UV), la silice, les médicaments inducteurs lupiques (surtout : procainamide, l'hydralazine et la quinidine), et les agents infectieux : bactériens (pneumocoques, Escherichia coli et Chlamydia trachomatis) ou viraux (EBV, CMV, parvovirus B19). [28]

En cas de prédisposition génétique, ces facteurs sont susceptibles de favoriser l'apparition d'une réaction auto-immune :

- l'EBV, au moyen d'une réaction croisée par mimétisme moléculaire entre l'antigène viral et l'antigène du soi, car l'EBV partage une séquence épitopique commune avec les auto-antigènes SSA et Sm.
- les médicaments inducteurs, par les biais d'une inhibition de la méthylation de l'ADN, ce qui entraîne l'augmentation de l'expression de plusieurs gènes des lymphocytes T. Il existe près d'une centaine de médicaments, dont les principaux sont résumés dans la figure 29.
- La silice et les infections microbiennes jouent probablement un rôle d'activateur polyclonal du système immunitaire.
- les UV, par l'intermédiaire d'une stimulation de l'apoptose kératinocytes et la production en excès des corps apoptotiques libérant différents auto-antigènes : SSa (Ro), P ribosomes, nucléosomes (RNP), SSb (La), Sm,... (**Figure 28**). [28,29]



Les différents constituants des petits et grands corps apoptotiques sont illustrés

PARP : poly-ADP-ribose polymérase.

Figure 28. Apoptose des kératinocytes après exposition aux rayons UV.

Antiarythmiques	Quinine (<i>Quinine</i>) Quinidine (<i>Cardioquine, Longacor</i>) Disopyramide (<i>Isorhythm, Rythmodan</i>)
Antihypertenseurs	Méthildopa (<i>Aldomet</i>) Bétabloquants (surtout acébutolol, <i>Sectral</i>) Énalapril (<i>Rénitec</i>) Clonidine (<i>Catapressan</i>) Minoxidil (<i>Lonoten</i>) Prazosine (<i>Minipress</i>)
Psychotropes	Chlorpromazine (<i>Largactil</i>) Clobazam (<i>Urbanyl</i>) Lithium (<i>Théralite</i>)
Anticonvulsifs	Phénytoïne (<i>Dyhydan</i>) Carbamazépine (<i>Tegretol</i>) Primidone (<i>Mysoline</i>) Éthosuximide (<i>Zarontin</i>)
Antithyroïdiens	Propylthiouracile (<i>Propylthiouracile</i>)
Antibiotiques	Acide nalidixique (<i>Négram</i>) Isoniazide (<i>Rimifon</i>) Nitrofurantoïne (<i>Furadantine</i>) Minocycline (<i>Mestacyne, Minolis, Mynocine</i>) Griséofulvine (<i>Griséfuline</i>) Rifampycine (<i>Rifadine, Rimactan</i>) Rifabutine (<i>Ansapline</i>)
Anti-inflammatoires et immunomodulateurs	Pénicillamine (<i>Troloval</i>) Sulfasalazine (<i>Salazopyrine</i>) Mésalazine (<i>Pentasa</i>) Olsalazine (<i>Dipentum</i>) Anti-TNF α (<i>Rémicade, Enbrel, Humira</i>) Interleukine 2 (<i>Proleukin</i>) Interféron α (<i>Ropheron, IntronA, Laroféron</i>) Interféron γ (<i>Imukin</i>)
Diurétiques	Hydrochlorothiazide (<i>Esidrex</i>)
Divers	Simvastatine (<i>Lodales, Zocor</i>) L-Dopa (<i>Modopar, Sinemet</i>) Déferiprone (<i>Ferriprox</i>) – Dextran ferreux (<i>Promit</i>)

Figure 29. Les principaux médicaments inducteurs du Lupus.

4.2 - Mécanismes immunopathologiques du LES:

Le LES est caractérisé par la perte de la tolérance du soi, il fait intervenir le système immunitaire inné et adaptatif. Les interactions entre auto-antigènes (auto-Ag), cellules présentatrices d'Ag (principalement les cellules dendritiques), LB et LT aboutissent à la production d'Ac et à l'activation de LT délétères pour l'organisme. [30] (figure 30)

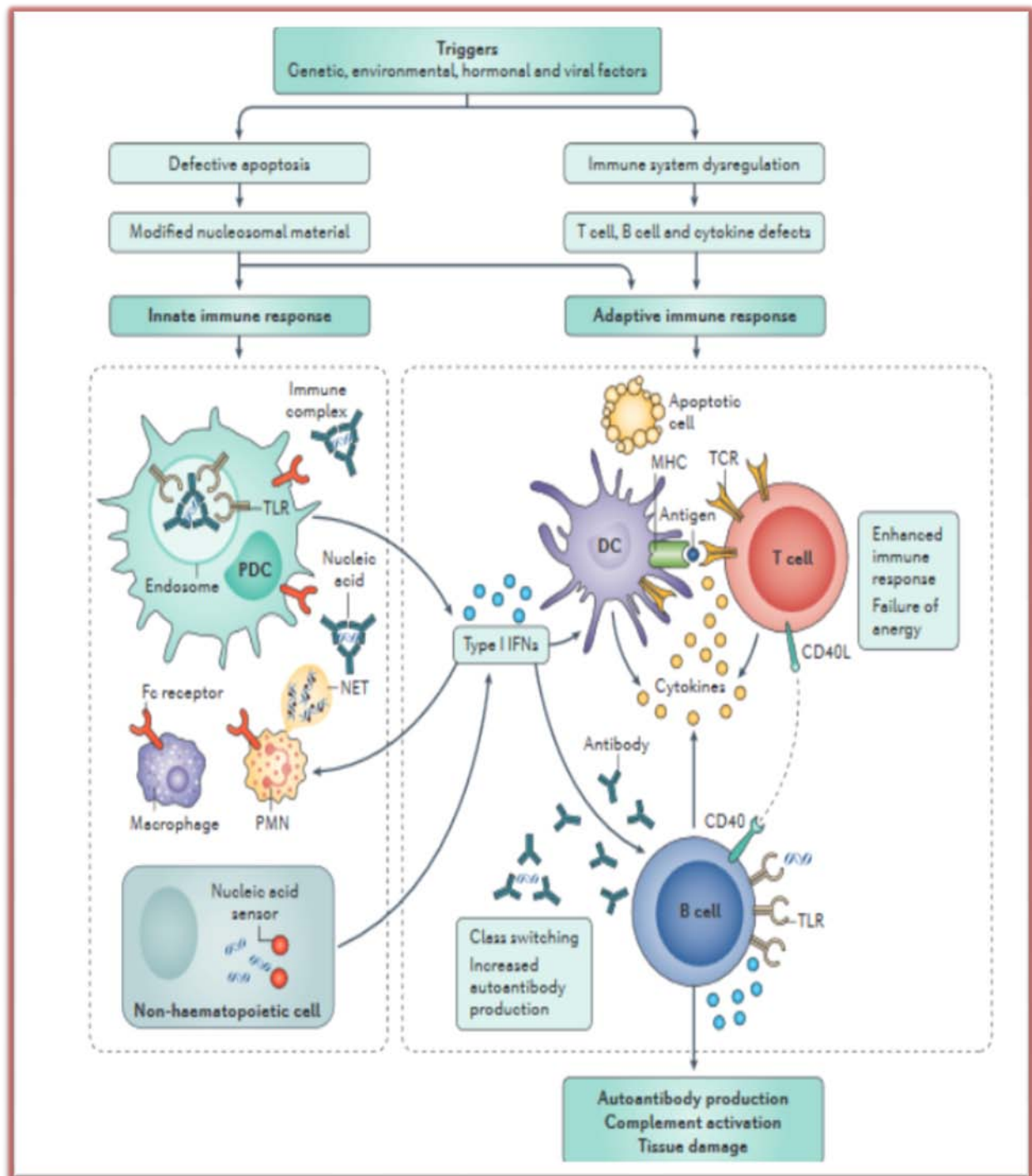


Figure 30. Principaux facteurs de susceptibilité au LES et leur rôle hypothétique dans la pathogénie de la maladie. [35]

a. Cellule apoptotique : la source des auto-antigènes :

Les antigènes majeurs contre lesquels les patients lupiques développent des auto-anticorps (ADNn, nucléosomes, protéines RNP, SSA, SSB et phospholipides) sont regroupés spatialement dans les corps apoptotiques. [28]

Une apoptose anormale ou excessive et/ou une diminution de la clairance des corps apoptotiques par les macrophages induisent l'accumulation de ces corps apoptotiques et donc des auto-antigènes du lupus systémique. L'accumulation de ces auto-antigènes et leurs présentations excessives par les cellules dendritiques aux lymphocytes seraient responsable de l'activation pathologique des lymphocytes B et T auto-réactifs. D'autre part, ces auto-antigènes induisent l'activation des récepteurs de type Toll (TLR) et des récepteurs pour le fragment Fc des IgG avec la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL- 8, IFN α) par les macrophages et les cellules dendritiques. **(Figure 31)**[28]

Plusieurs travaux récents tendent aussi à impliquer les polynucléaires neutrophiles dans la production des auto -antigènes du lupus systémique. Au cours d'une mort cellulaire qui lui est propre, le polynucléaire neutrophile subit un processus actif et rapide de désintégration de sa membrane nucléaire et de sa chromatine sous l'influence de signaux extérieurs. Ce processus aboutit au relargage extracellulaire de longs filaments de chromatine contenant de l'ADN couplé au contenu des granules sous la forme de filets (les neutrophil extracellular trap [NET]) qui ont un pouvoir bactéricide très important. Au cours du lupus, les NETs seraient produits en excès et fourniraient une source importante d'auto-antigènes nucléaires. [32]

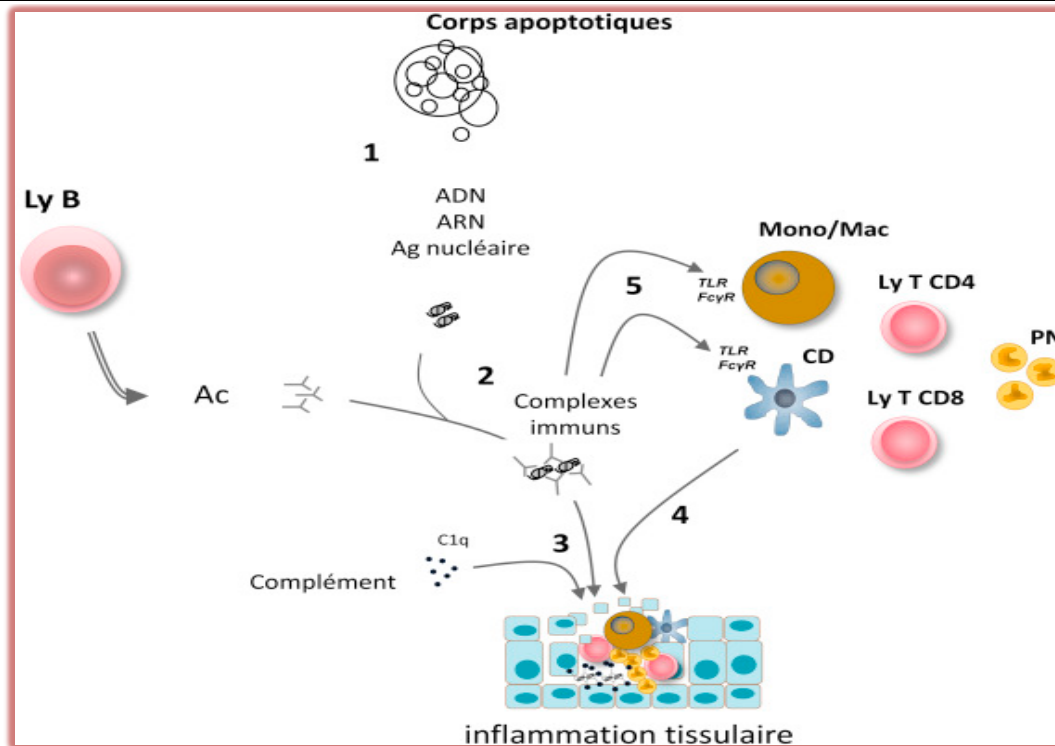


Figure 31. Rôle de l'apoptose dans la genèse de l'inflammation au cours de LES. [28]

b. Auto-anticorps :

Les Ac Anti-Nucléaires (AAN) sont les anticorps les plus caractéristiques du lupus et sont présents chez plus de 95% des patients. Ces Ac peuvent être dirigés contre :

- La chromatine et ses constituants : Ac anti-ADN natif (ADNn) et anti-ADN simple brin (ADNsb), Ac anti-ARN, anti-histone et anti-nucléosome.
- Certains antigènes nucléaires solubles : Ac anti-Sm, anti-U1-RNP, anti-SSA et anti-SSB.

Cependant, le titre des Ac Anti-ADN varie en fonction de l'activité de la maladie, par contre le titre des Ac anti-Sm reste généralement constant.

Les auto-anticorps caractéristiques et spécifiques du LES ont une haute affinité pour l'ADN natif. D'autres auto-Ac peuvent être trouvés chez les patients. Il s'agit par exemple d'Ac anti-ribosome, d'Ac reconnaissant des molécules de surface des cellules hématopoïétiques (Ac anti-plaquettes ou anti-globules rouges), des facteurs du complément (Ac anti-C1q) et des protéines du cytosquelette (Ac anti- α -actinine).

Les Ac anti-phospholipides et anti-B2 glycoprotéine 1 sont associés aux thromboses vasculaires. [28]

c. Rôle des cellules dendritiques (CD) et de l'Interféron α :

Les CD sont des cellules présentatrices d'Ag qui, sous leur forme immature, contrôlent la tolérance périphérique et qui, sous leur forme activée et mature, déclenchent l'activation des LT. Ces CD participent également à l'activation des LB.

Dans le LES, les monocytes acquièrent, de façon anormale, des fonctions CD activées et matures. Ils induisent l'activation de LT auto-réactifs via la présentation excessive d'auto-Ag.

L'activation et la différenciation des monocytes dans le LES est secondaire à la surexpression d'IFN α . Elle est également facilitée par les interactions CD40/CD40L ligand et les complexes immuns qui activent TLR9.

Une sous-population de CD, dites plasmacytoïdes (CDp), principales productrices d'IFN de type I, serait l'une des sources majeures d'IFN α au cours du lupus [33]. Plusieurs stimuli des CDp ont été identifiés: la co-activation du récepteur Fc γ IIA (CD32) et de TLR7 ou TLR9 par les complexes immuns (CI) contenant de l'ADN ou de l'ARN ou l'activation de TLR9 par un virus, comme l'EBV. [28]

Il est intéressant de noter que, sous la dépendance du 17- β estradiol, les CDp sécrètent plus d'IFN α chez les femmes que chez les hommes. [28]

d. Rôle des Lymphocytes B :

Au cours du lupus systémique, les lymphocytes B subissent une hyperactivation polyclonale responsable d'une augmentation des cellules sécrétrices d'anticorps (plasmoblastes et plasmocytes). Les causes sont multiples : excès d'auto-antigènes, excès d'activation par les cellules dendritiques, les lymphocytes T CD4 auxiliaires et différents co-sigaux activateurs (le ligand de CD40, le B lymphocyte stimulator [BLyS], les récepteurs de type Toll [TLR] 7 et 9 et différentes cytokines [IL-4, IL-10, IL-15, TGF α , IFN α , IL-6, IL-17, IL-21...]. L'activation lymphocytaire B est facilitée par un seuil d'activation intrinsèquement plus bas et un nombre important de lymphocytes B naïfs autoréactifs antinucléaires. La contribution des lymphocytes B à la physiopathologie de la maladie ne se limite pas à la sécrétion des auto-anticorps.

Ce sont également des cellules présentatrices d'antigène qui sécrètent différentes cytokines et chimiokines pro-inflammatoires. Ils sont une des cibles privilégiées des biothérapies comme le Rituximab : anticorps monoclonal anti-CD20 qui déplete les lymphocytes B, et le Belimumab : anticorps monoclonal anti-BLyS qui neutralise le BLyS soluble, cytokine clef dans la physiologie des lymphocytes B. [28] (Figure 32)

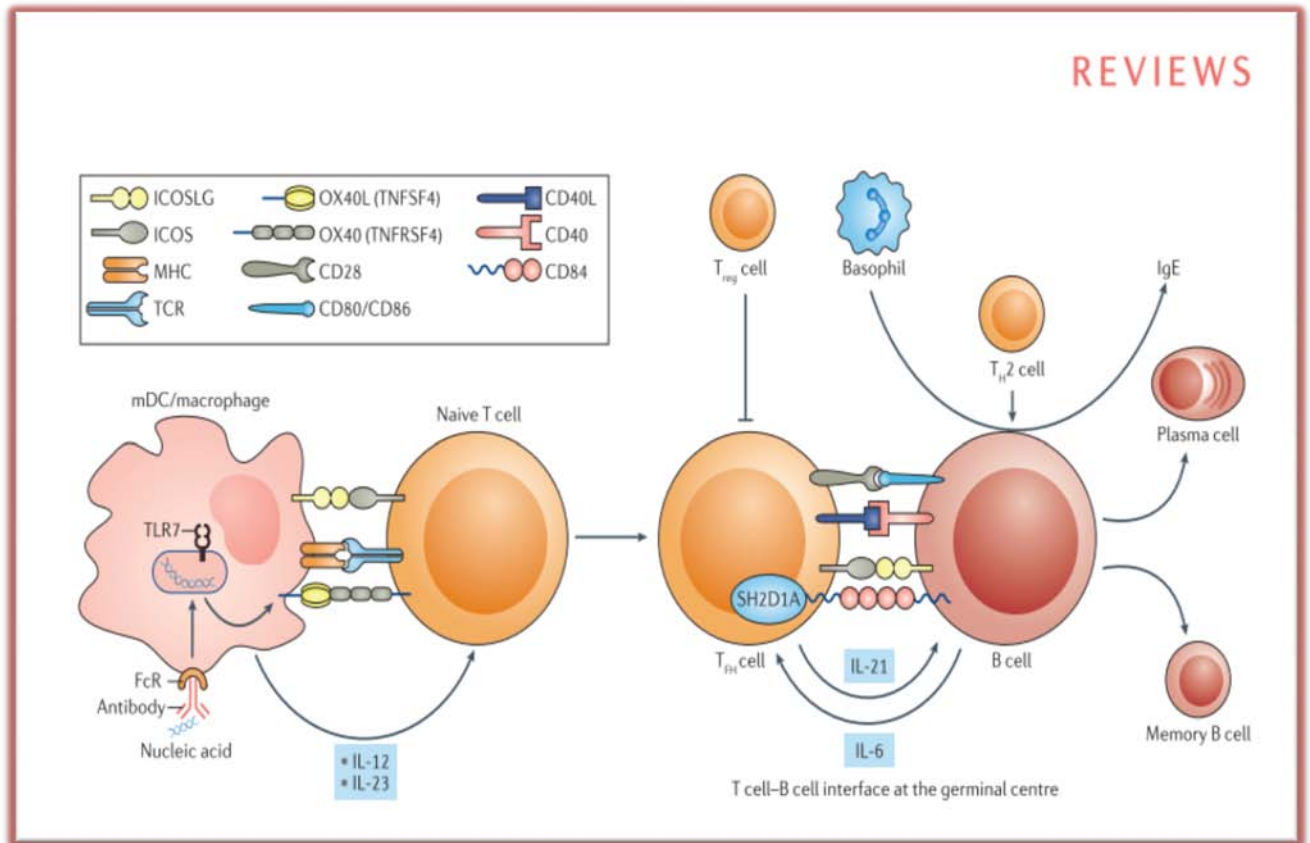


Figure 32. Participation des lymphocytes B dans la pathogenèse de LES. [33]

e. Rôle des lymphocytes T auxiliaire :

La production d'auto-anticorps par les LB est stimulée aussi bien par la présence de l'antigène que par les lymphocytes T CD4⁺ ou lymphocytes T helper. Ce concept est déterminant dans la compréhension de la pathologie du lupus. (Figure 7)

Chez les patients lupiques, on observe une hyperactivation des LT CD4⁺ mais malgré cette hyperactivation, ils sont caractérisés par une réponse déficiente pour de nouveaux antigènes.

Il existe aussi une expansion clonale des LT spécifiques d'antigènes nucléaires avec une hypersécrétion, par ces clones auto-réactifs, de cytokines telles que l'IFN γ ainsi que l'IL6 (cytokine impliquée dans la différenciation et la prolifération des LB). En revanche, il existe une hyposécrétion d'IL12 qui joue un rôle dans l'inhibition de la réponse immunitaire humorale.

La présentation de l'antigène en association au CMH par les APC n'est pas suffisante pour stimuler le LT CD4⁺. Il faut une seconde interaction moléculaire, c'est la costimulation. (Figure 33)

Il existe plusieurs paires de molécules de costimulation telles que CD40-CD40L et CD28-B7 qui peuvent générer le second signal nécessaire à l'activation des LT helper. (Figure 34)

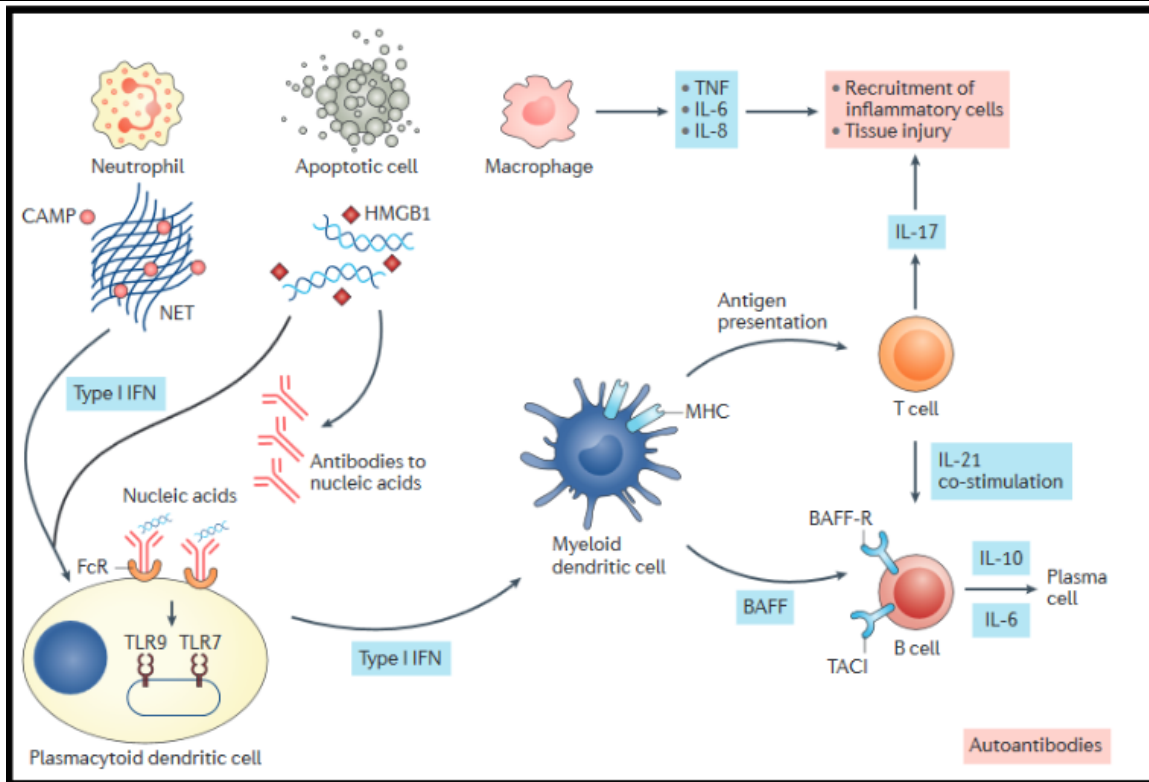


Figure 33. Contributions cellulaires au développement de LES. [28]

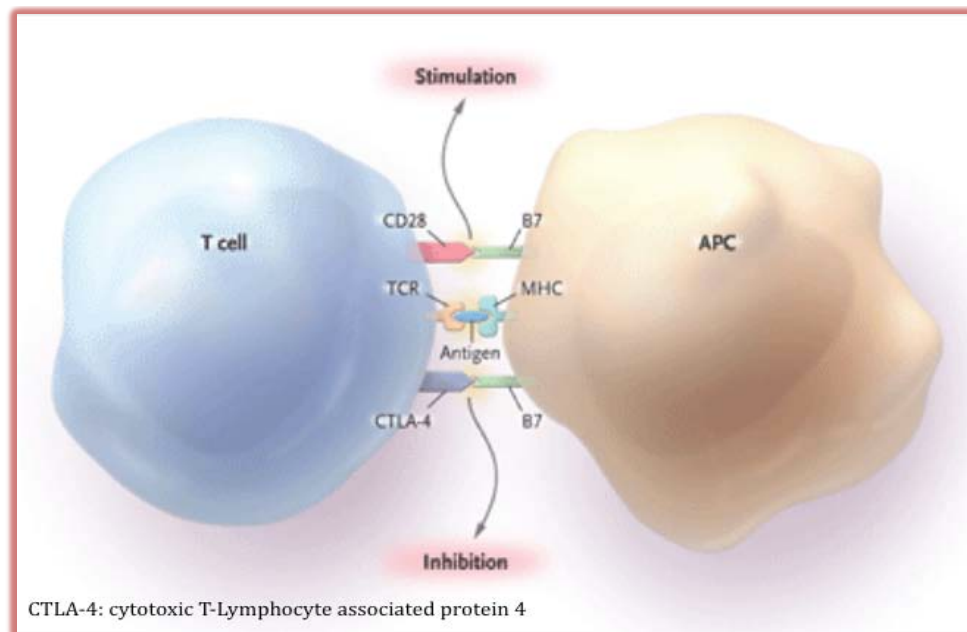


Figure 34. Interaction entre un LT et une APC.

Les cytokines sécrétées par les LT affectent les LB en stimulant la division cellulaire, le passage de la production d'anticorps type IgM à IgG ainsi que la production d'auto-anticorps qui lient plus fortement l'antigène.

L'APC présente l'Ag en association au CMH à sa surface. Ce complexe interagit avec le TCR (lymphocyte T récepteur). La conséquence de cette interaction va dépendre de l'interaction entre d'autres molécules de surface de ces deux cellules.

Si l'interaction de B7 avec CD28 est dominante, elle va entraîner la stimulation avec activation du LT, la production de cytokines, l'effet helper sur les LB et l'inflammation. Si l'interaction de B7 avec CTLA-4 domine, il va y avoir une inhibition.

Les LT des patients lupiques expriment de manière plus importante et de façon plus prolongée les molécules de stimulation par rapport aux LT des sujets sains : les anti CD40 ligand et les CTLA-4 IgG. Une molécule bloquant l'interaction CD28-B7 représente des perspectives de traitement. [29]

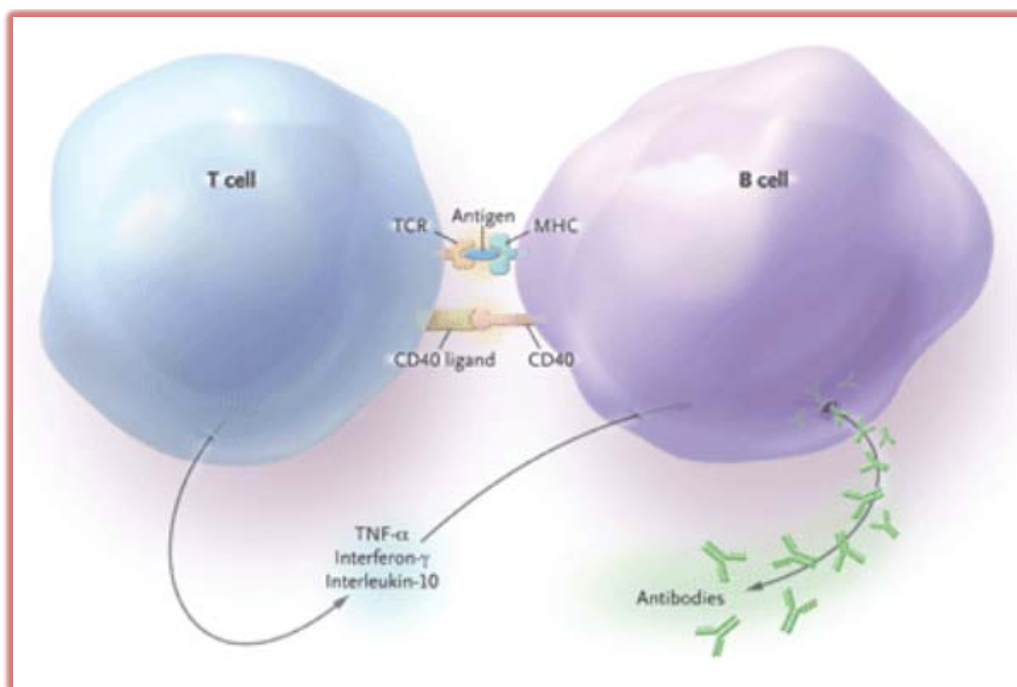


Figure 35. Interaction entre LT et LB.

f. Rôle des cytokines :

Il a été démontré que chez les patients lupiques existait un déséquilibre de la balance IL10–IL17 en faveur de IL10 qui joue un rôle central. En effet, il 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.

L'augmentation de l'IL 10 dans le sérum de ces patients est corrélée à l'activité de la maladie ainsi qu'aux titres des AAN. [34] (figure 36)

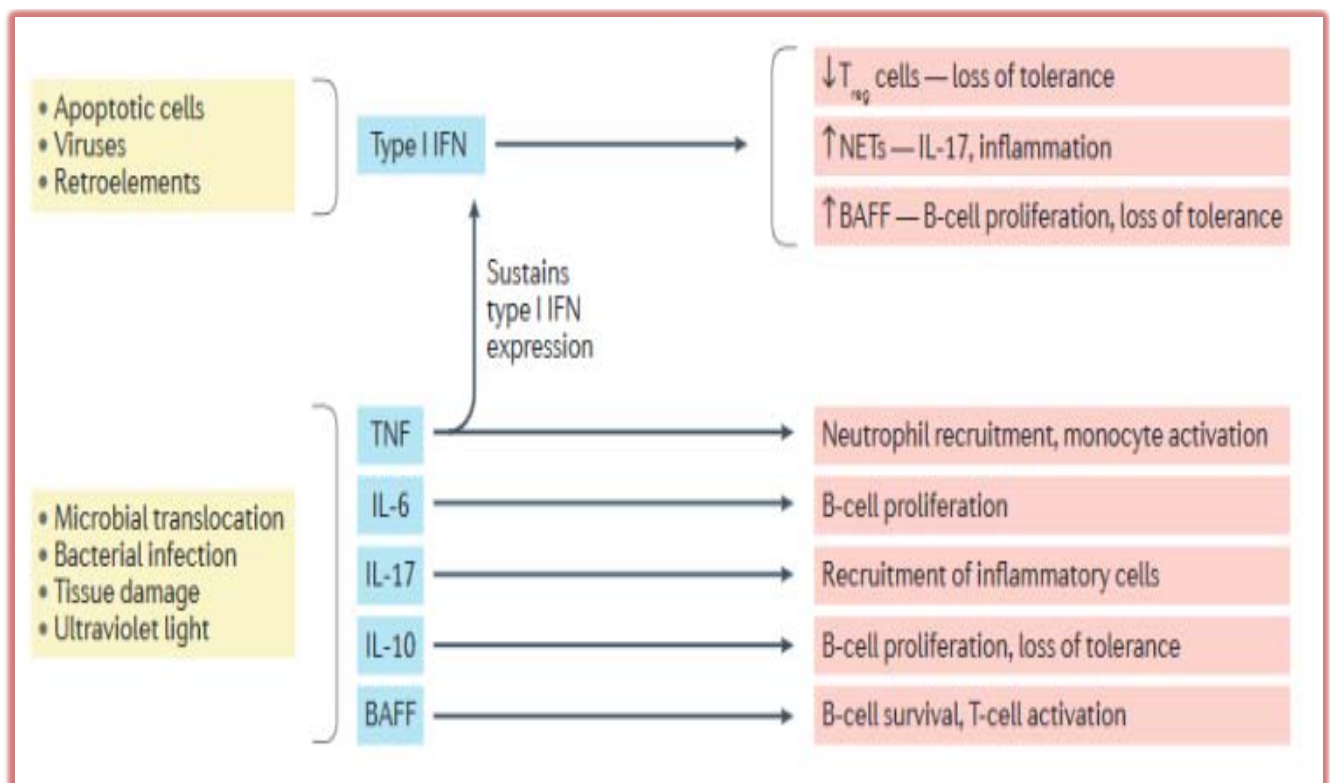


Figure 36. Implication des cytokines dans le LES. [33]

g. Rôle du complément :

Le rôle du complément dans le développement du LES est complexe et paradoxal. En effet, l'activation du complément par les complexes immuns contenant les auto-Ac et les auto-Ag est cruciale pour le développement de la réponse inflammatoire et les lésions tissulaires, ainsi qu'on témoigne la diminution du taux du complément dans le sérum des patients lupiques, alors que paradoxalement un déficit héréditaire homozygote en certains facteurs de la voie classique du complément (C1, C4) est clairement relié au développement du LES. Ces déficits suggèrent que les composants précoces du complément ont un rôle protecteur dans la maladie lupique.

Le composant C1q du complément semble jouer un rôle majeur dans l'élimination des cellules apoptotiques de la circulation favorisant leur phagocytose par les macrophages et donc la clairance des complexes immuns. [17,29]

h. Mécanismes des lésions tissulaires :

Certains auto-Ac peuvent causer directement, par leur simple fixation sur la cible antigénique, le dysfonctionnement et la destruction de la cible moléculaire ou cellulaire. C'est le cas par exemple des Ac dirigés contre le récepteur pour le N-méthyl-D-aspartate (NMDA) qui semblent jouer un rôle direct dans l'apparition des manifestations neuropsychiatriques de la maladie, et des Ac dirigés contre les leucocytes, les plaquettes et les globules rouges qui induisent des cytopénies hématologiques. Ainsi que les Ac anti-SSA qui pourraient détruire directement le tissu conducteur cardiaque fœtal.

Ces situations sont rares. En effet, dans la majorité des cas, les lésions tissulaires sont causées par le biais de la formation de complexes immuns (CI). Ces CI peuvent initier la réaction inflammatoire in situ au niveau des tissus, c'est le cas de la glomérulopathie lupique qui se caractérise dans sa forme classique par des dépôts glomérulaires d'immunoglobulines. Les CI pourraient également se constituer dans la circulation sanguine et se déposer secondairement au niveau des tissus.

Une autre partie des lésions tissulaires rencontrées dans le LES est d'origine vasculaire. Il s'agit rarement de l'inflammation directe des parois des vaisseaux sanguins comme c'est le cas dans les vascularites, mais le plus souvent de lésions vasculaires secondaires à :

- un mécanisme thrombotique impliquant les anticorps anti-phospholipides (aPL), qui activent les cellules endothéliales et les plaquettes et induisent une surproduction de thromboxane A2 et de facteur tissulaire, ce qui crée un état favorable à la coagulation. la thrombose étant souvent déclenchée par un second événement (infection, intervention chirurgicale, etc.). En outre, les aPL pourraient également inhiber la fibrinolyse et interférer avec le rôle anticoagulant de l'annexine 5 et de la protéine C.
- l'agression endothéliale par l'activation du système immunitaire et les médiateurs inflammatoires solubles. Des lésions endothéliales et une atteinte de la microcirculation artérielle sont fréquemment retrouvées dans les atteintes rénales et cérébrales du LES. Cette agression endothéliale chronique favorise aussi la formation accélérée des plaques d'athérosclérose à l'origine d'un sur-risque d'accident coronaire et vasculaire cérébral.

Plusieurs autres mécanismes participent à l'inflammation tissulaire. L'infiltration de la peau et des reins par des lymphocytes T, en particulier CD8 suggère que la cytotoxicité cellulaire pourrait avoir un rôle direct dans les dommages tissulaires. [28]

En gros, on peut résumer les phénomènes physiopathologiques du lupus comme suit: Les anomalies génétiques discrètes prédisposent le système immunitaire, dans un environnement particulier et sous l'influence d'événements aléatoires, au développement progressif et chronique d'une réponse immunitaire anormale:

- Un excès de production et/ou un défaut de clairance des cellules en apoptose induisent l'accumulation de débris cellulaires (corps apoptotiques, ADN et ARN dans des CI). Les polynucléaires neutrophiles sont une autre source d'auto-antigènes par le biais de la formation des NETs.

- Les cellules dendritiques captent ces auto-Ag et activent les lymphocytes T auto-réactifs qui contrôlent à leur tour l'activation et la sécrétion d'auto anticorps par les lymphocytes B.
- Les cellules dendritiques, les lymphocytes T et les lymphocytes B interagissent par l'intermédiaire de molécules de costimulation;
- Le dépôt tissulaire de complexes immuns, l'activation du complément, la sécrétion de cytokines et la cytotoxicité lymphocytaire induisent l'inflammation tissulaire.
- L'IFN-alpha est la cytokine chef d'orchestre de la réaction auto-immune. Il est produit par les cellules dendritiques plasmacytoïdes et les polynucléaires neutrophiles sous l'effet de stimuli contenant du matériel nucléaire seul ou sous la forme de complexe immun. Il active de nombreuses cellules immunitaires;
- BLyS augmente la réponse lymphocytaire B auto-réactive.
- Des boucles d'entretien de la réaction auto-immune se mettent en place.

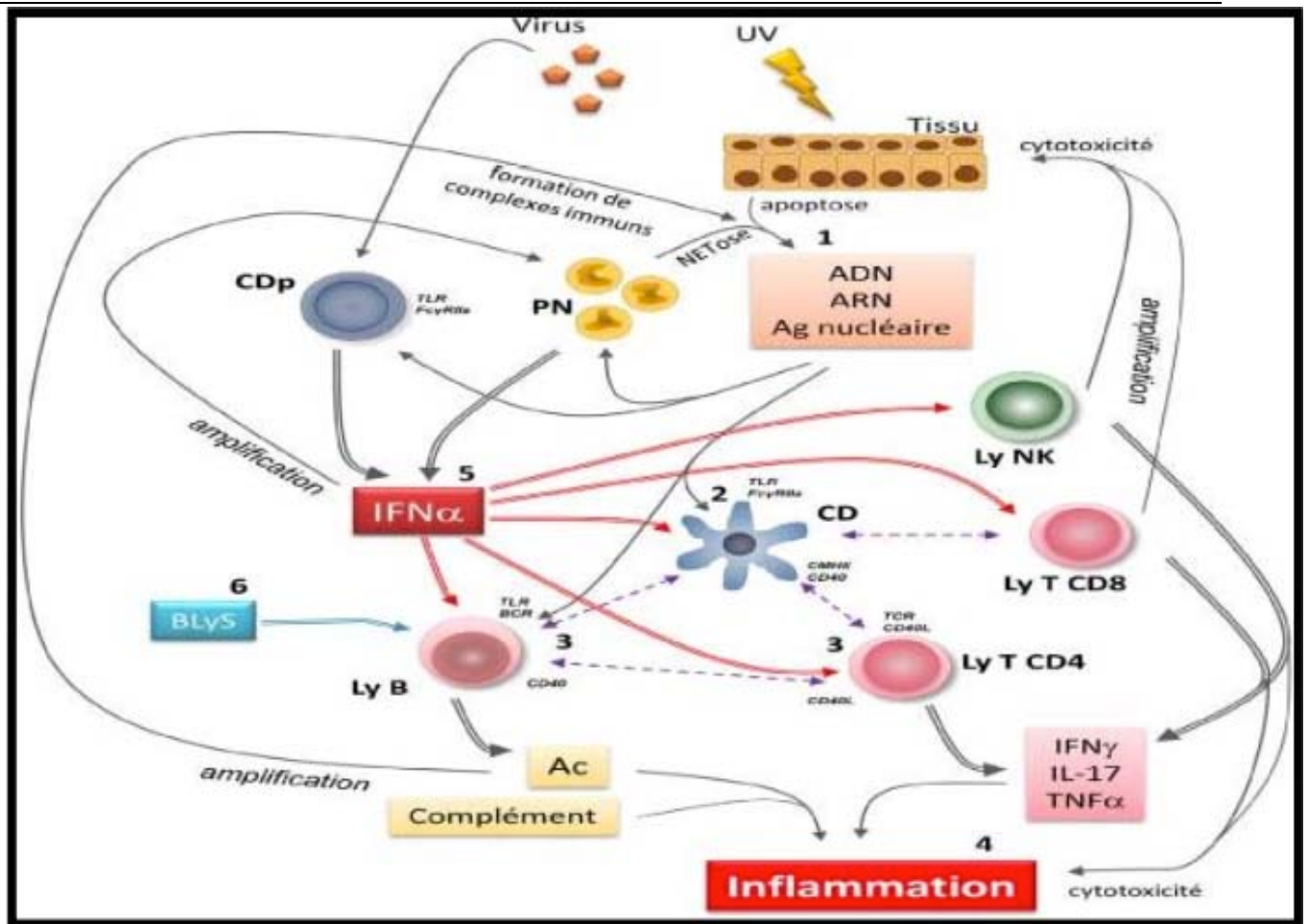


Figure 37. Physiopathologie du Lupus. [28]

(1) Un excès de production et/ou un défaut de clairance des cellules en apoptose induisent l'accumulation de débris cellulaires (corps apoptotiques, ADN, ARN et protéines nucléaires). Les polynucléaires neutrophiles fournissent une seconde source d'auto-Ag, les NETs; (2) les cellules dendritiques captent ces auto-Ag et activent les lymphocytes T auto-réactifs qui facilitent et contrôlent l'activation et la sécrétion d'auto-Ac par les lymphocytes B ; (3) les cellules dendritiques, les lymphocytes T CD4 et CD8 et les lymphocytes B interagissent par l'intermédiaire de molécules de co-stimulation ; (4) le dépôt tissulaire de complexes immuns, l'activation du complément, la sécrétion de cytokine et la cytotoxicité lymphocytaire induisent l'inflammation tissulaire; (5) l'IFN alpha est la cytokine chef d'orchestre de la réaction auto-immune. Il est produit par les cellules dendritiques plasmacytoïdes et les polynucléaires neutrophiles exposés à différents matériels nucléaires seuls ou sous la forme de complexes immuns. Il active de nombreuses cellules immunitaires ; (6) BlyS augmente la survie et la sélection des lymphocytes B immatures auto-réactifs, La survie, l'activation et la prolifération des lymphocytes B matures et la production des plasmoblastes et des plasmocytes autoréactifs. Des boucles de régulation entretiennent et amplifient la réaction auto-immune

4.3- Pathogénie de l'association lupus et grossesse :

L'immunologie du lupus, où 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. [3]

La tolérance aux cellules fœtales (exprimant à la fois des antigènes restreints à cette période de la vie et des antigènes paternels) résulte de nombreux mécanismes qui font intervenir l'immunité innée et adaptative.

Ainsi, on observe au cours d'une grossesse normale une polarisation cytokinique de type TH2 par les lymphocytes T sous l'action des œstrogènes. Dans les modèles murins de lupus érythémateux systémique, des doses croissantes d'œstrogènes, 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. [37]

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 (à titre d'exemple l'IL-10) sont augmentées.

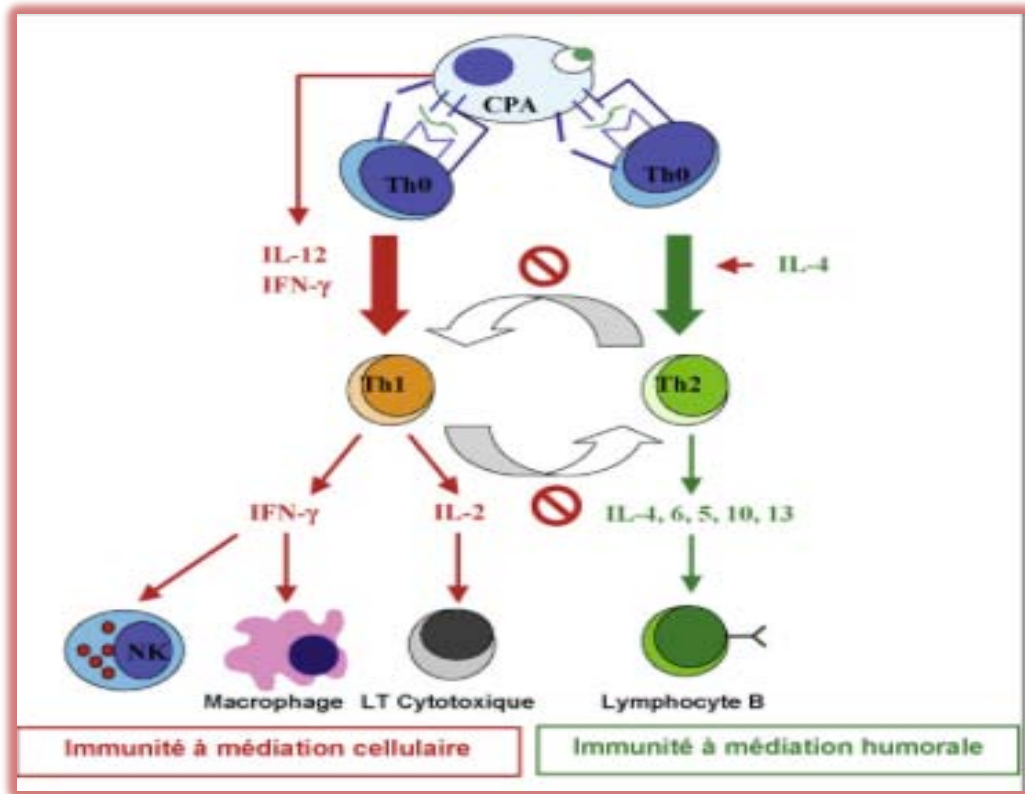


Figure : Dichotomie Th1/Th2 et le profil cytokinique gestationnel. [169]

5. Les différentes atteintes au cours du lupus :

La clinique est marquée par le polymorphisme des différentes manifestations : il n'y a donc pas de forme clinique typique du lupus. Cependant, deux grandes formes peuvent se démarquer :

- Les formes bénignes avec atteintes cutanées ou articulaires.
- Les formes sévères avec mise en jeu du pronostic vital par atteinte rénale, vasculaire et/ou viscérale.

5.1 – Signes généraux :

Les signes généraux sont fréquents au cours du LES et témoignent habituellement de l'évolutivité de la maladie. Ils précèdent une poussée viscérale de la maladie. Les signes les plus fréquemment retrouvés sont la fièvre, l'asthénie et l'amaigrissement.

La fièvre, rarement isolée, représente le signe le plus fréquent (50 à 80% des cas) et incite à rechercher une complication infectieuse très fréquente sur ce terrain. Elle fait d'ailleurs partie du score de SLEDAI.

L'asthénie, quantifiable par le score FSS (Fatigue Severity Score), s'observe au début de la maladie ainsi que pendant les rechutes. Elle n'est cependant pas corrélée à l'activité du lupus ni à une atteinte neurologique centrale. Elle est corrélée à des manifestations de fibromyalgie et de dépression. La perception de l'asthénie dans le LES est d'origine multifactorielle dépendant de facteurs psychosociaux ainsi que de l'indice d'activité de la malade. [38]

Bien qu'il ne soit pas précisé dans les publications, l'amaigrissement est fréquemment observé au cours du LES.

5.2 – Manifestations cutanées :

Les manifestations cutané-muqueuses au cours du lupus érythémateux systémique sont très caractéristiques et révélatrices de la maladie dans 20 à 30 % des cas et sont présentes dans 80 % des cas [39]. Elles peuvent précéder les autres manifestations de plusieurs années. Ces manifestations sont schématiquement classées en 3 groupes : (Annexe IV)

1. Les lésions lupiques avec atteinte histologique de la jonction dermo-épidermique.
2. les manifestations vasculaires
3. les manifestations non lupiques non vasculaires

Ces différents types de lupus cutané peuvent être associés chez un même malade, avec une fréquence d'association très variable selon les cas. [1]

5.2-1 Les lésions lupiques :

Le diagnostic de lésion lupique repose sur un faisceau d'arguments prenant en compte l'aspect clinique des lésions dermatologiques, leur topographie, leur évolution, l'aspect histologique, les résultats de l'immunofluorescence cutanée directe et le contexte clinique et immunologique.

Les lésions lupiques principalement observées au cours du LES sont des lésions de lupus érythémateux aigu (LES). Les lésions de lupus subaigu ou chronique sont plus rares. [40]

- Lupus érythémateux aigu (LEA) :

Il concerne quasi exclusivement la femme en période d'activité génitale. Il est caractérisé cliniquement par son aspect érythémateux, plus ou moins œdémateux ou squameux, voire papuleux.

Dans la forme localisée, le LEA réalise un érythème malaire en aile de papillon, dit aussi en vesperilio ou en loup, il est situé principalement sur les joues et le nez, respectant relativement les sillons nasogéniens, s'étendant souvent sur le front, les orbites, le cou et dans la zone du décolleté. (**Figure 38**). Dans la forme diffuse, il prédomine généralement sur les zones photoexposées, réalisant une éruption morbilliforme, papuleuse, eczématiforme ou bulleuse. Sur le dos des mains, les lésions lupiques atteignent surtout les zones interarticulaires (**figure 39**).



Figure 38. Erythème en "aile de papillon"

(Service de Dermatologie – CHU Mohammed VI de Marrakech)



Figure 39. : Lésions érythémato-squameuses des dos des mains respectant les articulations interphalangiennes

Les lésions buccales du LES sont érosives, localisées préférentiellement sur les gencives, le palais, les joues ou les lèvres. L'atteinte génitale est beaucoup plus rare, généralement associée à une atteinte buccale.

Toutes ces lésions régressent rapidement sans cicatrice, mais peuvent laisser une hyperpigmentation séquellaire chez le sujet noir. [40]

- Lupus érythémateux subaigu :

Le lupus subaigu atteint préférentiellement les femmes (70%) d'origine caucasienne (85%), surtout dans la 5^{ème} décennie. Cliniquement, il se manifeste initialement par des lésions maculeuses érythémateuses ou papuleuses évoluant soit vers :

- Une forme annulaire: les lésions ont des contours polycycliques à bordures érythémato-squameuses ou vésiculo-croûteuses, avec un centre hypopigmenté grisâtre parfois couvert de télangiectasies.

– Une forme psoriasiforme : les lésions sont papulo-squameuses, psoriasiformes ou pityriasiforme, pouvant confluer pour réaliser une forme profuse, voire une érythrodermie exfoliative. (Figure 40,41,42)



Figure 40. Lésions érythémato-squameuses en rapport avec un lupus subaigu psoriasiforme.
(Service de Dermatologie – CHU Mohammed VI de Marrakech)



Figure 41. Plaque pigmentée mesurant 11 cm, recouverte de croutes et squames, en rapport avec un lupus subaigu psoriasiforme.

(Service de Dermatologie – CHU Mohammed VI de Marrakech)



Figure 42. Lésions de lupus érythémateux subaigu psoriasiforme de localisation faciale avec des ulcérations buccales.

(Service de Dermatologie – CHU Mohammed VI de Marrakech)

Les deux formes pouvant être associées chez un même malade . La régression des lésions est plus ou moins rapide, sans atrophie cicatricielle, mais avec des troubles pigmentaires (hypo ou hyperpigmentation) et des télangiectasies séquellaires. [40]

- Lupus érythémateux chronique (LEC) :

Les lésions cutanées du LEC sont représentées par le lupus discoïde, le lupus à type d'engelures, le lupus tumidus et le lupus profond ou panniculite lupique. Elles sont observées dans 15 à 20% des cas au cours de lupus systémiques. [41]

Le lupus discoïde C'est la forme clinique la plus fréquente du LEC , il se manifeste cliniquement par des plaques bien limitées, à bords nets, parcourues de fines télangiectasies, avec des squames épaisses s'enfonçant en clou dans les orifices folliculaires et une atrophie cicatricielle prédominante au centre des lésions. [42] (**figure 43**)



Figure 43. Lupus discoïde de la joue gauche
(Service de Dermatologie – CHU Mohammed VI de Marrakech)

L'atteinte du cuir chevelu est fréquente, localisée ou diffuse, laissant une alopécie cicatricielle définitive. (Figure 44)

L'atteinte muqueuse, essentiellement buccale, notamment les demi-muqueuses des lèvres, le palais et la face interne des joues seraient présentes dans 25% des cas, alors que l'atteinte linguale ainsi que des autres muqueuses est rare.

Les lésions du lupus tumidus sont principalement localisées au visage, caractérisées par un ou plusieurs placards nettement saillants, arrondis ou ovalaires, de teinte rouge violacé, à bords nets et de consistance œdémateuse sans hyperkératose folliculaire. Elles disparaissent souvent sans cicatrice. [44] (Figure 45)



Figure 44. Alopécie cicatricielle chez une patiente lupique.

(Service de Dermatologie – CHU Mohammed VI de Marrakech)



Figure 45. Lupus tumidus frontal.
(Service de Dermatologie – CHU Mohammed VI de Marrakech)

Le lupus à type d'engelures réalise des lésions violacées souvent ulcérées, prurigineuses et douloureuses, localisées aux extrémités des doigts et des orteils, mais aussi aux oreilles, nez, mollets, talons, coudes et genoux. [44] (Figure 46)



Figure 46. Lupus érythémateux chronique à type d'engelures. [44]

Les lésions du lupus érythémateux profond ou panniculite lupique siègent préférentiellement sur le tiers supérieur des bras, les joues ou les cuisses. Plus rarement, sont atteints les seins, l'abdomen, la région péri-oculaire ou parotidienne. Il se manifeste initialement par des nodules ou des plaques infiltrées de taille variable qui s'ulcèrent par la suite dans 30% des cas en laissant une atrophie cicatricielle surtout sur les bras et les cuisses permettant parfois un diagnostic rétrospectif. [41] (figure 47)



Figure 47. Panniculite lupique avec lipoatrophie cicatricielle.

(Service de Dermatologie – CHU Mohammed VI de Marrakech)

5.2.2 - Lésions cutanées non spécifiques de lupus :

Elles ne sont pas spécifiques, car leur aspect clinique et histologique ne permet pas le diagnostic de Lupus érythémateux et parce qu'elles peuvent survenir dans d'autres connectivites. Ces lésions peuvent être classées en deux groupes : les lésions vasculaires, observées principalement dans le lupus systémique, et les manifestations non lupiques et non vasculaires (Annexe IV)

♦ Lésions vasculaires :

Ces lésions sont un indice précieux d'évolutivité et d'activité de la maladie. [10]

Certaines lésions vasculaires du LES sont très fréquentes telles que le syndrome de Raynaud, l'érythème palmaire ou péri-unguéal ne justifiant pas d'investigation complémentaire. D'autres plus rares tels les ulcères de jambes ou les lésions purpuriques.

– **Phénomène de Raynaud** : présent chez 15 à 45% des malades pouvant précéder de longue date l'apparition du lupus systémique. L'apparition d'une nécrose digitale doit faire suspecter une thrombose ou une vasculite associée. [45]

– **Livedo** : il est significativement associé au cours du lupus à la présence d'anticorps antiphospholipides, à l'atteinte cardiaque et aux manifestations vasculaires ischémiques cérébrales. Ce livedo est habituellement diffus à mailles fines non fermées, formant des cercles incomplets (livedo racemosa ou ramifié), localisés sur les membres et le tronc. La biopsie cutanée, sur les mailles ou entre elles, est d'intérêt limité. [47]

– **Ulcères de jambes** : sont observés chez 3% environ des malades ayant un lupus systémique. Plus souvent, il s'agit d'ulcères superficiels en rapport avec une vasculite ou plus souvent une thrombose cutanée. Leur fréquence est, en effet, incontestablement plus élevée en présence d'anticorps antiphospholipides, allant de 5 à 39%. Ces ulcères peuvent évoluer vers une gangrène distale. [47]

– **Purpura** : il peut témoigner d'une vasculite ou de lésions thrombotiques : plus les lésions sont nécrotiques, plus le risque de thrombose est important (justifiant la recherche d'APL). [40]

– **Urticaire** : Des lésions d'urticaire ont été notées dans 4 à 13% des grandes séries de lupus systémique, correspondant histologiquement à une vasculite leucocytoclasique des vaisseaux superficiels dermiques.

D'autres lésions peuvent se rencontrer au cours du Lupus, à titre d'exemple : des hémorragies en flammèches sous-unguéales, des pétéchies, des télangiectasies, des nodules sous cutanés d'allure rhumatoïde, et des nécroses cutanées extensives.

♦ Manifestations non lupiques et non vasculaires :

Les manifestations non lupiques et non vasculaires forment un groupe hétérogène de manifestations dermatologiques dont certaines sont fréquentes, telle l'alopecie, la photosensibilité, alors que d'autres sont rares comme le lupus bulleux, la mucinose ou la pustulose amicrobienne.

L'alopecie est une chute diffuse des cheveux, contemporaine des poussées de LES, peut donner au cuir chevelu un aspect clairsemé allant exceptionnellement jusqu'à l'alopecie totale.

Le lupus bulleux se manifeste cliniquement par des bulles ou des vésiculo-bulles, parfois regroupées en bouquets, apparaissant en peau saine sur les zones exposées et non exposées, et qui disparaissent sans laisser de cicatrice. Très rarement, cette manifestation bulleuse peut être inaugurale de la maladie lupique. [45]

L'immunofluorescence directe est généralement positive avec des dépôts d'IgG ou IgM et d'IgA à la jonction dermo-épidermique. Le clivage de la bulle est dermique superficiel en microscopie électronique.

Dans notre série, 90% des patientes avaient développé des manifestations dermatologiques du lupus, dominées principalement par le rash malaire (70%), suivi par la photosensibilité (66,7%), l'alopecie (46,7%), les ulcérations buccales (26,7%), le phénomène de Raynaud (16,7%), le purpura (13,3%), et le lupus discoïde (6,7%).

5.3 - Atteinte Ostéo-articulaire :

L'atteinte rhumatologique est extrêmement fréquente puisqu'elle concerne environ deux patients sur trois et peut inaugurer l'affection dans environ la moitié des cas. Elle est présente à un moment quelconque de l'évolution huit à neuf fois sur 10. [5]

Le plus souvent, il s'agit de douleurs articulaires de type inflammatoire pouvant toucher les petites et grosses articulations, mais épargnant volontiers le rachis [1,48]. Il peut s'agir :

- D'arthralgies migratrices ou arthro-myalgie.
- D'une oligo/polyarthrite inflammatoire aiguë souvent asymétrique touchant volontiers les poignets, les coudes, les genoux, les interphalangiennes proximales ou les métacarpophalangiennes.

5.3.1 Arthralgies et arthrites :

Les arthralgies résument les manifestations articulaires une fois sur quatre. Elles sont vives, le plus souvent fugaces, parfois migratrices, accompagnées de myalgies. Elles sont inaugurales, précédant l'apparition d'une manifestation systémique dans 53 à 95% des cas et sont présentes dans 88% des cas au moment du diagnostic. Il s'agit le plus souvent d'arthralgies asymétriques avec prédilection au niveau des genoux, des tarse, des IPP et moins fréquemment des coudes, des épaules ou des chevilles. L'examen clinique est souvent pauvre par rapport à la douleur alléguée. Elles sont de type inflammatoire avec dérouillage matinal, mais résistent volontiers aux AINS. [48]

Les arthrites représentent les manifestations les plus fréquentes. Elles sont présentes chez 80% des malades au moment du diagnostic . Habituellement, elles réalisent une polyarthrite bilatérale et symétrique . Leur évolution est soit aiguë (volontiers fluxionnaire), soit subaiguë (avec raideur matinale et parfois nodules sous-cutanés transitoires), soit chronique réalisant trois aspects principaux :

- une synovite non destructrice et non déformante.
- une atteinte déformante type main ou pied de Jaccoud sans destruction radiologique.
- plus rarement une forme déformante et destructrice (érosions osseuses, pincement articulaire,..) qui doit faire discuter l'association possible avec une Polyarthrite Rhumatoïde (PR), appelée parfois «Rhupus».

Dans la forme la plus fréquente de polyarthrite non érosive, le liquide synovial est souvent peu cellulaire avec prédominance des lymphocytes . Le complément synovial total est abaissé . Les AAN peuvent être présents, mais leur recherche n'a pas d'intérêt pratique. La biopsie synoviale retrouve l'aspect d'une synovite aspécifique volontiers vilieuse et fibreuse caractérisée par un infiltrat inflammatoire non spécifique.

La polyarthrite non érosive et déformante se caractérise essentiellement par des déformations en flexion, l'apparition d'une déviation cubitale et des doigts en «col de cygne». Initialement, ces lésions réductibles sont décrites sous le terme de main de Jaccoud traduisant une laxité capsulaire, ligamentaire et également ténosynoviale. L'inflammation chronique se complique d'une destruction tendineuse, associée à un spasme des muscles interosseux qui vont aboutir au rhumatisme de Jaccoud observé chez 10% des lupiques après trois à quatre ans d'évolution. Ces déformations sont le plus souvent indolores. Par définition, la radiographie ne met en évidence aucune érosion ni pincement articulaire. On peut cependant trouver des bandes de déminéralisation et des luxations articulaires.

Takeishi a démontré que l'arthropathie de Jaccoud chez les patients lupiques était associée à un âge de début avancé, au SGS et aux types HLA-A11 et HLA-B61. [50]



Figure 48. Déformation au cours de la maladie lupique réalisant une main de Jaccoud. [49]

5.3.2 - Ténosynovites et ruptures tendineuses:

La ténosynovite des fléchisseurs est responsable d'un syndrome du canal carpien chez 6% des patients. Les ruptures tendineuses intéressent principalement le tendon rotulien, parfois le tendon quadricipital ou le tendon d'Achille. Elles sont bilatérales une fois sur deux. [51]

5.3.3 – Ostéonécroses aseptiques :

Leur fréquence moyenne est de 10%, mais beaucoup de localisations sont asymptomatiques. Leur date de découverte est variable, en moyenne deux ans après le début reconnu du lupus. Les os les plus souvent touchés sont : l'extrémité supérieure du fémur , les condyles fémoraux et les plateaux tibiaux . La bilatéralité est fréquente ainsi que les atteintes multiples. Le rôle favorisant des fortes doses de glucocorticoïdes est souligné par tous les auteurs. [38]

5.3.4 - Atteinte musculaire :

Les myalgies sont présentes une fois sur deux, satellites de signes généraux et de manifestations articulaires. L'élévation des créatines phosphokinases (CPK) et des aldolases est plus rare, mais dans ce cas l'évolution peut-être indiscernable d'une myosite primitive. En outre, L'histologie est celle d'une myosite interstitielle. [52]

Dans notre série, l'atteinte ostéo-articulaire est présente dans 90% des cas, dominée principalement par les polyarthralgies inflammatoires, touchant les grosses, moyennes et petites articulations, avec une prévalence de 90%, suivi par l'arthrite (10%), et l'atteinte musculaire (10%). Cependant, une atteinte déformante à type de « Main de Jaccoud » a été notée chez une patiente ayant un antécédent de SGS.

5.4 - Atteinte rénale :

La néphropathie lupique constitue la deuxième cause de mortalité de LES. Elle représente un facteur de mauvais pronostic. Sa fréquence exacte varie entre 40 et 60% dans les différentes

séries [53]. 20 à 30 % des patients atteints de néphropathie lupique évoluent vers une insuffisance rénale terminale en cinq à dix ans [54, 55].

Les atteintes glomérulaires surviennent habituellement au cours des premières années d'évolution, mais dans un tiers des cas, elles sont plus tardives . Plusieurs tableaux cliniques peuvent être rencontrés lors d'une néphropathie lupique :

- Le syndrome de néphropathie glomérulaire chronique : Il s'agit souvent de signes peu bruyants, découverts lors d'un bilan systématique ou lors d'une poussée extrarénale du lupus.
- Le syndrome néphrotique avec un syndrome œdémateux ou épisode thromboembolique révélateur.
- Le syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP). [58]

La suspicion de glomérulonéphrite impose la réalisation d'une ponction biopsie rénale (PBR) qui permet de confirmer le diagnostic, de classer l'atteinte rénale selon les différents sous-types histologiques et conditionne le traitement immunosuppresseur qui doit être instauré rapidement afin de freiner l'évolution vers la maladie rénale chronique.

La biopsie rénale, pratiquée précocement devant une anomalie du sédiment urinaire ou une protéinurie permanente permet de définir un index d'activité et de chronicité. Ces index permettent de guider la thérapeutique et d'améliorer l'évaluation du pronostic à court et à long terme.

Cependant, l'organisation Mondiale de la Santé (OMS) a classée les atteintes glomérulaires en six différents types

- **CLASSE I : Rein optiquement normal.**
- **CLASSE II : Glomérulonéphrite mésangiale pure :** 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, et parfois insuffisance rénale.
- **CLASSE V : Glomérulonéphrite extra-membraneuse** : syndrome néphrotique impur, pas d'insuffisance rénale.
- **CLASSE VI : Glomérulonéphrite avec sclérose avancée** : généralement association de lésions interstitielles

Cette classification des lésions rénales a subi plusieurs modifications. « The International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society » (ISN/RPS) a établi une nouvelle classification en 2006. [58] (**figure 49**)

Classe I : glomérules normaux en microscopie optique mais dépôts mésangiaux en immunofluorescence.
Classe II : glomérules avec prolifération mésangiale et dépôts mésangiaux en immunofluorescence.
Classe III : moins de 50 % des glomérules sont atteints :
• Classe III (A) : lésions actives ;
• Classe III (C) : lésions chroniques ;
• Classe III (A/C) : lésions actives et chroniques.
Classe IV : plus de 50 % des glomérules sont atteints :
• Classe IV-S (A) : lésions segmentaires actives ;
• Classe IV-S (C) : lésions segmentaires chroniques ;
• Classe IV-S (A/C) : lésions segmentaires actives et chroniques ;
• Classe IV-G (A) : lésions globales actives ;
• Classe IV-G (C) : lésions globales chroniques ;
• Classe IV-G (A/C) lésions globales actives et chroniques.
Classe V : glomérulonéphrite extramembraneuse.
Classe VI : glomérulosclérose avancée (> 90 % des glomérules détruits).

Figure 49. Classification ISN/RPS 2006 des glomérulonéphrites lupiques [58]

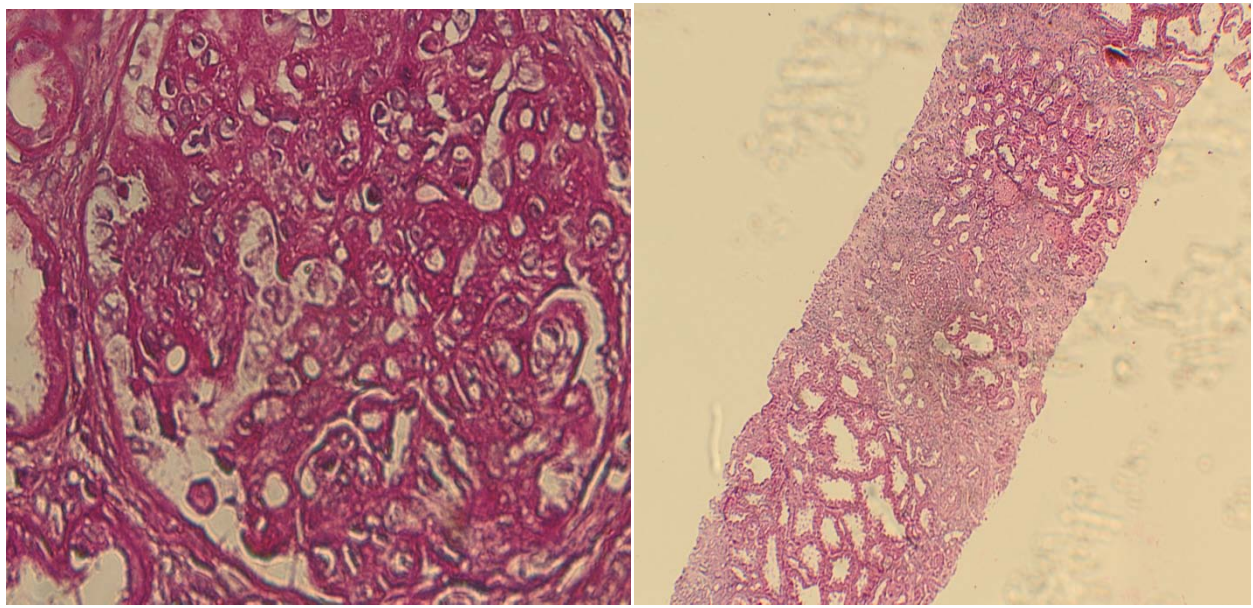


Figure 50. Glomérulonéphrite lupique proliférative diffuse (classe IV)
(Image histologique du service d'anatomie pathologique – CHU Mohammed VI)

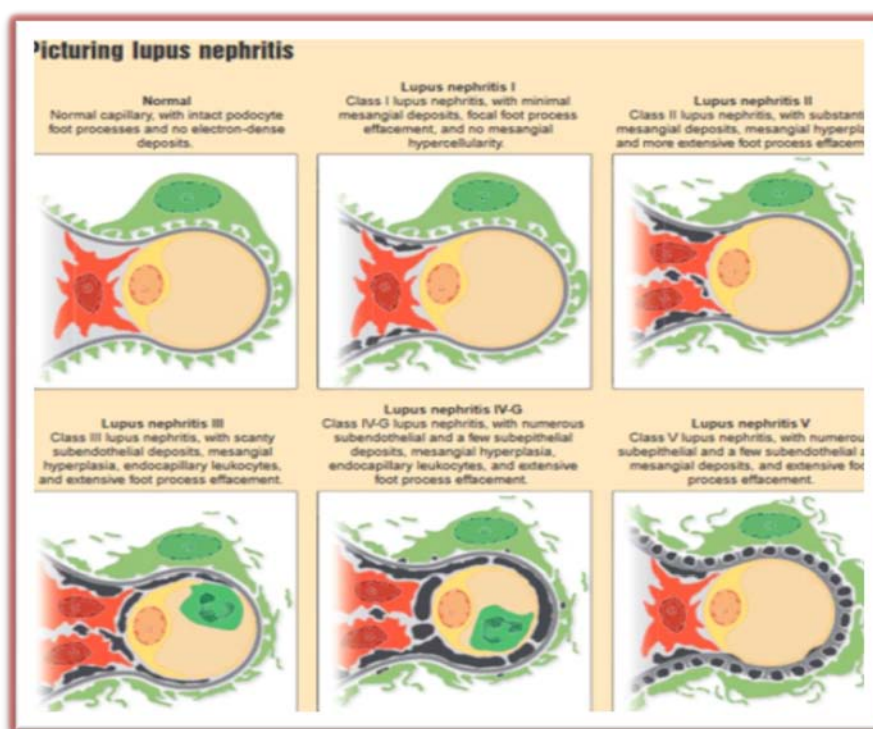


Figure 51. Illustration montrant l'atteinte glomérulaire selon la classification des néphropathies lupiques. [57]

D'autres lésions sont parfois retrouvées, en particulier des thrombi vasculaires, des aspects de glomérulite ischémique devant faire rechercher un syndrome des anticorps antiphospholipides associé. Exceptionnellement, on trouve une néphropathie interstitielle isolée avec dépôts d'Ig sur les basales tubulaires. [15]

Le pronostic dépend grossièrement de la classe histologique rénale avec des taux de survie à 10 ans de [56] :

- 70% environ pour les glomérulonéphrites prolifératives diffuses (classe IV).
- 80% pour les glomérulonéphrites segmentaires et focales (classe III).
- 80 % également pour les glomérulonéphrites extra-membraneuses (classe V).

Outre l'image histologique, plusieurs paramètres indépendants sont de pronostic fâcheux : l'existence d'une hypertension artérielle, d'une insuffisance rénale, d'une anémie, d'un syndrome néphrotique réfractaire, l'origine ethnique noire ou hispanique, l'âge inférieur à 24 ans, ainsi que certains aspects histologiques (présence de croissants sur plus de 50% des glomérules, index de chronicité élevé). [59]

L'évolution vers l'insuffisance rénale terminale (IRT) s'observe encore dans 5 à 26% des cas. Au stade d'IRT, l'hémodialyse chronique donne de bons résultats et l'évolutivité générale de la maladie lupique s'éteint souvent à ce stade, mais non constamment, permettant ainsi un sevrage thérapeutique. [15]

Le recours à la transplantation rénale est possible mais rare dans notre contexte. Le risque de récurrence lupique sur le greffon est estimé entre 2,7 et 6%. [56]

Dans notre travail, l'atteinte rénale concerne 40% de nos patientes. L'étude du sédiment urinaire a rapporté un cas d'hématurie microscopique, la protéinurie était positive dans 46,7% des cas, et l'insuffisance rénale était notée dans 50% des cas. Cependant, la PBR a objectivé une glomérulonéphrite lupique type IV dans 50% des cas, une GN type III et VI chacune dans 16,67% des cas, et une GN type II et V chacune dans 8,33% des cas.

5.5 Atteinte cardiaque :

L'atteinte cardiaque au cours du lupus intéresse les trois tuniques du cœur, ainsi que les coronaires et constitue une cause importante de morbi-mortalité de LES.

- La péricardite est la cardiopathie la plus fréquente, mais elle est très corticosensible. Elle est d'expression clinique dans 20 à 30% des cas, échographique dans 40% des cas. Exceptionnellement, elle se révèle par une tamponnade. (figure 22)
- L'atteinte myocardique spécifique est habituellement sans traduction clinique, dépistée par l'échographie, elle se complique parfois d'une insuffisance cardiaque congestive ou d'un trouble du rythme. Sa fréquence ne dépasse pas 5 %. Elle devra être distinguée d'une myocardite toxique induite par les APS.
- L'endocardite, dans sa forme anatomique majeure, prend l'aspect de l'endocardite verruqueuse de Libman-Sacks. Elle se traduit cliniquement par un souffle valvulaire, mitral ou aortique et peut se compliquer d'une insuffisance cardiaque congestive. Elle est souvent associée au SAPL. Une greffe oslérienne est possible.
- L'atteinte coronaire se traduit par un angor ou un infarctus du myocarde responsable d'un pic de mortalité tardive. Elle est généralement secondaire à l'athérome précoce favorisé par la corticothérapie prolongée et/ou un SAPL. [15, 60, 61]

Dans notre série, l'atteinte cardiaque est observée dans 43,3% des cas. Elle est dominée par la péricardite (61,54%), suivie par l'atteinte valvulaire (46,16%) dont l'insuffisance mitrale est la plus observée. En revanche, aucun cas d'endocardite n'a été retrouvé.

5.6 – Atteinte vasculaire :

- L'hypertension artérielle (HTA) est rapportée chez 15 à 70% des malades, soit satellite d'une insuffisance rénale, soit favorisée par une corticothérapie.
- Le syndrome de Raynaud est présent dans 20 à 30% des cas et se complique rarement d'une ulcération digitale.

- Les thromboses veineuses ou artérielles sont fréquentes quand le LES s'accompagne d'un SAPL. Cependant, leur caractère récidivant doit faire rechercher la présence de l'anticoagulant circulant ou des anticorps anti-phospholipides. Les thromboses veineuses touchent tous les territoires dont la veine cave, les veines rénales et les sinus cérébraux. Le risque embolique est élevé. Les artères de petit, moyen et gros calibre peuvent être concernées (AVC, nécrose cutanée). [15,40]

Dans notre travail, l'atteinte vasculaire était notée dans 23,3% des cas, dominée par le phénomène de Raynaud (71,4%) et suivie par une thrombophlébite cérébrale dans 28,6% des cas.

5.7 - Atteinte neuropsychiatrique :

L'atteinte neurologique constitue la 3^{ème} cause de morbi-mortalité chez les patients lupiques après les complications infectieuses et l'atteinte rénale. Les manifestations neurologiques et psychiatriques du LES ont une fréquence variable de 30 à 60 % selon les séries. L'atteinte du système nerveux central est majoritaire face à l'atteinte du système nerveux périphérique qui est plus rare.

Dans notre série, l'atteinte neuropsychiatrique a été observée dans 33,3% des cas.

Devant le grand polymorphisme clinique de cette atteinte, une classification établie en 1999 par l'ACR a proposé un consensus de 12 définitions neurologiques centrales et de sept définitions de manifestations neurologiques périphériques attribuables au lupus (**annexe V**). Malgré cette tentative de consensus, le diagnostic et la prise en charge du neurolupus restent un challenge pour le clinicien, principalement en raison de l'absence d'un « gold-standard » diagnostique et d'outils permettant d'attribuer une manifestation neuropsychiatrique au lupus lui-même. De ce fait, l'attribution est déterminée sur la base de l'exclusion des autres causes, en utilisant les outils cliniques, de laboratoire et d'imagerie disponibles. [62, 63, 64]

Les manifestations psychiatriques posent également le problème de leur origine proprement lupique. Leur fréquence varie entre 40 et 50%. Elles peuvent être classées en trois catégories :

- ❖ Les manifestations mentales aiguës ou chroniques liées à la maladie lupique et volontiers associée à une atteinte paroxystique ou déficitaire neurologique.
- ❖ Les manifestations mentales aiguës ou chroniques liées à des complications métaboliques ou à une hypertension, voire une toxicité médicamenteuse (corticothérapie).
- ❖ Les manifestations fonctionnelles névrotiques en rapport avec la personnalité du patient.

Les modes de présentation principaux sont par ordre de fréquence décroissante: les états dépressifs, l'insomnie, la labilité émotionnelle, les états d'excitation, l'anxiété, les troubles cognitifs, les hallucinations, la confusion mentale et la désorientation. [69, 70].

Il est indispensable maintenant qu'on dispose de moyens diagnostiques performants, de réaliser devant les symptômes neuropsychiques une IRM cérébro-médullaire et une ponction lombaire qui permettent de détecter les atteintes spécifiques, mais surtout d'éliminer les diagnostics différentiels infectieux. Le diagnostic de neurolupus reste compliqué en l'absence de marqueurs diagnostiques fiables pour chaque type de manifestations clinique. Il doit toujours être posé devant un faisceau d'arguments chronologiques, cliniques et paracliniques. [71, 72]

Dans notre série, l'atteinte neuropsychiatrique a été observée dans 33,3% des cas.

5.8 – Atteinte Respiratoire :

L'atteinte respiratoire du lupus érythémateux systémique est moins connue que les autres atteintes déjà décrites. Elle représente un tiers des manifestations cliniques du lupus érythémateux systémique, cette atteinte est fréquente, mais son diagnostic peut être difficile en raison de son éventail de présentations, tous les éléments anatomiques thoraciques pouvant être affectés.

Cependant, sa reconnaissance est essentielle, le pronostic ayant été transformé depuis l'emploi des nouvelles thérapeutiques immunosuppressives.

Les manifestations respiratoires lupiques peuvent être classées en cinq groupes qui tiennent compte de l'anatomie :

- les atteintes pleurales.
- les atteintes pulmonaires infiltrantes (pneumopathie interstitielle lymphoïde, bronchiolite oblitérante avec pneumopathie organisée et pneumonie lupique aiguë).
- les atteintes des voies aériennes (voies aériennes supérieures et bronches).
- les atteintes vasculaires (hypertension artérielle pulmonaire, syndrome d'hypoxie aiguë réversible, hémorragie alvéolaire, syndrome des antiphospholipides).
- les atteintes musculaires et diaphragmatiques.

Toutes ces manifestations parenchymateuses ou pariétales doivent être différenciées des pneumopathies infectieuses, virales ou bactériennes, voire mycosiques ou parasitaires, qui surviennent dans 10 à 30% des cas chez les patients lupiques.

Le traitement repose, selon le type d'atteinte et la gravité, sur la corticothérapie, le recours aux immunosuppresseurs et à la plasmaphérèse étant possible.

L'atteinte pulmonaire au cours du lupus est dominée par la pleurésie lupique. L'atteinte pleurale uni ou bilatérale survient à un moment quelconque de l'évolution chez 25 à 50% des malades. Elle est récidivante dans 10% des cas et révélatrice dans 2 à 3% des cas. Il s'agit habituellement d'une pleurésie sérofibrineuse.

Les autres manifestations à type d'hémorragie alvéolaire ou hypertension pulmonaire sont graves et conditionnent le pronostic vital. [73,74]

Dans notre travail, l'atteinte respiratoire est présente dans 26,7% des cas, dominée principalement par l'atteinte pleurale (87,5%), suivie par l'atteinte parenchymateuse pulmonaire (12,5%) et l'atteinte bronchique (12,5%).

5.9 – Atteinte Digestive et Hépatique :

Les nausées et les vomissements accompagnent habituellement une poussée de la maladie dans 10 à 50% des cas selon les différentes séries. Les douleurs abdominales relèvent de mécanismes variés : ascite avec parfois une pseudo-obstruction intestinale, hémopéritoine, mais surtout on se méfie d'une pancréatite ou d'une perforation intestinale liée à un mécanisme de

vascularite. L'atteinte hépatique est classiquement rare avec une hépatomégalie dans 10 à 30% des cas et un ictère dans 3% des cas, souvent lié à une hémolyse. [75]

Dans notre série, l'atteinte digestive était notée dans 20% des cas, dominée par l'hépatite auto-immune (33,3%), suivie par l'ascite, la cirrhose hépatique, la pancréatite et la pangastrite chacune dans 16,7% des cas.

5.10 - Atteinte ophtalmologique :

Les manifestations sont très diverses , à titre d'exemple : la névrite optique , la rétinite dysorrique et la thrombose des vaisseaux rétinien . L'association à un syndrome de Gougerot – Sjögren est fréquente

Cependant, il faut différencier entre l'atteinte ophtalmologique d'origine lupique et la toxicité oculaire d'origine médicamenteuse, notamment par les antipaludéens de synthèse.

5.11 – Atteinte ganglionnaire et splénique :

- 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). [76]

Dans notre série, 6,7% des patientes ont présenté des polyadénopathies cervicales et axillaires.

5.12 - Les données biologiques :

5.12.1 - L'atteinte hématologique :

Les trois lignées peuvent être touchées, mais l'**anémie** semble l'atteinte la plus fréquente . Il s'agit le plus souvent d'une anémie de type inflammatoire (normochrome normocytaire). L'anémie hémolytique auto-immune avec un test de Coombs positif , de type IgG et complément, est rare (5%), contrastant avec l'extrême fréquence d'un test de Coombs positif sans hémolyse (20 à 40%). Exceptionnellement, le mécanisme de l'anémie sera une microangiopathie thrombotique, une anémie réfractaire, une érythroblastopénie autoimmune ou une anémie mégaloblastique. L'anémie est habituelle en cas d'insuffisance rénale chronique.

La **leucopénie** est notée dans 20 à 80% des cas. Elle intéresse essentiellement les lymphocytes (40% des cas). La neutropénie isolée sans lymphopénie est exceptionnelle.

Une **thrombopénie** inférieure à 100 000/mm³ s'observe dans 10 à 50% des cas. Il s'agit d'une thrombopénie périphérique, rarement très profonde exposant à des accidents hémorragiques. Elle est plus souvent modérée, entre 50000 et 100 000/mm³, volontiers associée à un SAPL avec accidents de thrombose. C'est alors une thrombopénie de consommation. [15,77]

Dans notre travail, l'atteinte hématologique était présente dans 20% des cas, avec une anémie dans 50% des cas, une thrombopénie et neutropénie chacune dans 33,3% des cas, et une lymphopénie dans 16,7% des cas.

5.12.2 - Troubles de l'hémostase :

Les troubles de l'hémostase sont dominés par la présence d'un anticoagulant circulant de type antiprothrombinase, encore appelé anticoagulant circulant lupique. Sa fréquence de dépistage est d'environ (25%). Il est dépisté in vitro par un allongement du temps de céphaline activée (TCA) 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 veineuses et/ou artérielles dans le cadre du SAPL. [15]

5.12.3 - Syndrome inflammatoire :

La vitesse de sédimentation (VS) est élevée au cours des poussées dans 80 à 100 % des cas. Lors de rémission clinique, la VS peut se normaliser ou rester élevée du fait d'une hypergammaglobulinémie persistante ou d'une insuffisance rénale chronique et n'a donc pas de valeur pronostique.

La protéine C réactive (CRP) a une valeur diagnostique insuffisante vu qu'elle reste peu élevée sauf en cas d'infection concomitante, ou de sérite.

Les modifications du protidogramme traduisent soit l'existence d'un syndrome inflammatoire avec une hyper- α -2-globulinémie (30 % des cas), et parfois une hypoalbuminémie

en l'absence même de syndrome néphrotique, soit une dysgammaglobulinémie polyclonale liée à l'activation de l'immunité humorale avec production de multiples anticorps.

5.12.4 - Profil immunologique :

Il existe à côté des anomalies biologiques non spécifiques de la maladie, de véritables marqueurs biologiques de l'affection souvent utiles pour confirmer le diagnostic et évaluer l'évolutivité et le pronostic du lupus érythémateux systémique (LES). [85]

❖Auto-anticorps :

Les AAN : constituent un marqueur biologique quasi constant du lupus érythémateux systémique (98%). Cette anomalie constitue à elle seule le onzième critère de classification de l'ACR. [1]

En Europe, la fréquence des AAN est aussi importante entre 95,6 et 98% [78,79,80]. En Amérique du sud, ils sont présents dans 97,7% des cas. En Amérique du nord [89], la fréquence des AAN varie selon l'ethnie avec une fréquence allant de 96,5 à 97,4%. [81]

Ils sont dépistés par immunofluorescence indirecte (IFI) ou par ELISA.

Les Ac anti-ADN natifs : sont présents chez 70% des lupus à un moment quelconque de l'évolution (66% des lupus actifs, mais 86% des lupus rénaux actifs).

Ils sont recherchés soit par IFI, soit par la méthode radio-immunologique de Farr, soit par ELISA permettant de caractériser les Ac d'isotypes IgG, IgM, voire IgA.

Les Ac antihistones : présents avec une fréquence identique au cours du lupus spontané, mais aussi du lupus induit. Le contraste entre la présence d'Ac antihistones à titre élevé et l'absence d'Ac anti-ADN natif a un grand intérêt diagnostique en faveur d'un lupus induit médicamenteux. [82]

Les dosages ELISA remplacent progressivement les méthodes d'IFI.

Les Ac spécifiques d'antigènes nucléaires solubles : sont dépistés par les méthodes de double diffusion. Les principaux anticorps observés au cours du lupus sont :

➤ **Les anti U1-RNP :** également présents au cours des connectivites mixtes, sont observés dans 40% des lupus. Ils s'associent volontiers à un phénomène de Raynaud et à une composante

myositique. En l'absence d'Ac anti-ADN natif, ils constituent un marqueur de lupus bénin sans atteinte rénale grave. [1,83]

➤ **Les anti-Sm** : sont extrêmement spécifiques du lupus, mais ils sont très inconstants (10% des sujets caucasiens et 30% des sujets noirs). [82]

➤ **Les Ac anti-SSA (Ro)** : sont présents dans 30% des lupus spontanés. Leur fréquence est plus élevée dans certains sous-types cliniques ou clinico-biologiques : le lupus séronégatif sans AAN et sans anticorps anti-ADN natif, le lupus subaigu et le 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. [1, 82]

➤ **Les Ac anti-SSB** : sont rares dans le lupus (10%) et constituent habituellement un marqueur d'un SGS associé. Ils s'observent également aux âges extrêmes, soit dans les lupus débutant après 55 ans, soit dans le lupus cutané néonatal et le bloc auriculo-ventriculaire congénital. [82]

Les Ac antiribosomes : s'observent dans 10 à 20% des lupus, et pour certains auteurs, ils s'associent aux manifestations neuropsychiatriques, plus particulièrement aux états dépressifs par une atteinte cérébrale lupique. [84]

Ils se dépistent par IFI sur cellules Hep-2 ou par une double diffusion. [15]

Les Ac antiphospholipides : Ces anticorps comprennent les anticoagulants circulants ou anti-prothrombinase (présents chez 20% des cas), les anticorps anti-cardiolipines (30 à 40% des cas), 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. [1, 82]

Trois méthodes principales permettent leur dépistage : les tests syphilitiques, les tests d'hémostase mettant en évidence la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique et les méthodes ELISA permettant un dosage direct des Ac anti-cardiolipines. Les trois méthodes sont rarement positives simultanément sur un même sérum. La fausse sérologie syphilitique est présente chez 10% des lupiques. [82]

Les facteurs rhumatoïdes : Le test au latex est positif chez environ 20% des lupus, plus fréquemment chez les lupus ayant débuté après 50 ans. Les lupus avec facteurs rhumatoïdes ont moins d'atteintes rénales que les lupus sans facteurs rhumatoïdes. [15]

Les Ac anti C1q : Ils reconnaissent la partie «collagène-like» de la molécule C1q. Retrouvés chez 50% des lupus, ils entraînent une hypocomplémentémie profonde (baisse du C3 et du CH50). Leur présence est plus fréquente en cas d'atteinte rénale, mais leur absence beaucoup plus utile au pronostic puisqu'elle garantit une absence d'atteinte glomérulaire sévère. [15]

Tableau XXV. Incidence des principaux AAN et Ac anti-cytoplasme au cours du LES. [15]

TYPE D'ANTICORPS	Fréquence (%)	Spécificité (0 à +++)
Antinoyaux (dépistage)	98%	0
ADN :	70%	+++
natif	70-100%	0
Histones (HZA-H2B)	50-80%	+/- (médicaments) ++
Nucléosomes (chromatine)	60-80%	+++
Sm	5-30%	+/-
UIRNP	30-40%	0
Ro (SSA)	30%	0
La (SSB)	10%	+
Ribosomes	10-20%	++
Protéine P ribosomale Cardiolipides / phospholipides	5-20%	0
	40%	

Dans notre série, les AAN étaient positifs dans 80% des cas, les Ac anti-ADN natif dans 56,7% des cas, les Ac anti-SSA dans 30% des cas, les Ac anti-SSB dans 16,7% des cas, les Ac anti-Sm dans 13,3% des cas, les Ac anti-B2GPI dans 25% des cas, les Ac anticardiolipines dans 20,8% des cas, et l'anticoagulant lupique dans 12,5% des cas.

❖ **Le complément sérique :**

Le dosage du complément total et des fractions C₃ et C₄ fait classiquement partie des examens de surveillance immunologique du lupus. L'hypocomplémentémie est fréquente, signalée chez 40 à 60% des malades lupiques. Elle résulte de deux mécanismes parfois associés, soit par consommation par des complexes immuns ou une cryoglobuline, soit par déficit congénital, partiel ou complet, en un facteur du complément. Elle se traduit par une chute du CH₅₀, du C₃ et du C₄. Elle est très fréquente au cours des lupus avec atteinte rénale, elle s'observe également chez la moitié des lupus sans atteinte rénale. [15, 82]

Dans notre travail, le C₃ était consommé dans 44,5% des cas, et le C₄ dans 55,5% des cas.

Y.G Kim et al, rapportent une association entre le taux sérique du complément et l'activité du LES. [85]

6. Les Formes cliniques :

6.1 - Lupus érythémateux et syndrome des anticorps antiphospholipides :

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une affection auto-immune caractérisée sur le plan clinique par des événements thrombotiques (artériel, veineux ou microvasculaire) et obstétricaux (avortement, mort fœtale in utero, prééclampsie, éclampsie), et sur le plan immunologique par la présence d'auto-anticorps favorisant la thrombose. [86, 87, 88]

La fréquence des anticorps anti-phospholipides au cours du LES varie selon les séries de 17 à 87%. Ils compliquent la maladie en ajoutant une composante vaso-occlusive à la composante inflammatoire aggravant ainsi le pronostic des patients porteurs d'un lupus avec APL. [89]

Les critères de classification du SAPL établis en 2005 lors de la conférence de consensus de Sydney [87] (**Annexe VI**), mettant à jour ceux de Sapporo (1999) (**Annexe VII**), indiquent la nécessité d'objectiver la présence d'au moins un des auto-anticorps parmi les suivants : anticoagulants circulants lupiques ou lupus anticoagulants (LA), anticorps anticardiolipine (aCL), anticorps anti-β₂-glycoprotéine I (β₂GPI), ou une fausse sérologie syphilitique, chez un malade donné présentant des manifestations cliniques thrombotiques ou obstétricales pour définir un

SAPL. La présence d'un de ces auto –anticorps doit être confirmée après un intervalle d'au moins 12 semaines. Cela est justifié par la possibilité pour un malade donné de développer des anticorps antiphospholipides de façon transitoire dans d'autres circonstances cliniques , notamment lors d'infections (maladie de Lyme, fièvre Q, syphilis, infection à VIH, etc.). [86]

Plusieurs études ont mis en évidence des différences entre le SAPL secondaire au lupus et le SAPL primaire. Ainsi, le livedo et les valvulopathies sont plus fréquentes au cours du SAPL secondaire au LES qu'au cours du SAPL primaire. Biologiquement, la thrombopénie et l'anémie hémolytique auto-immune avec test de Coombs positif sont plus fréquentes au cours du SAPL secondaire qu'au cours du SAPL primaire. [90]

Le spectre d'atteinte rénale au cours du SAPL secondaire au lupus est large avec la survenue de sténose des artères rénales , infarctus rénaux , thrombose des veines rénales et microangiopathie thrombotique aiguë ou chronique.

Tsuruta et al, ont rapporté dans leur étude portant sur des patients avec une néphropathie lupique que la positivité des aPL représentait un facteur de risque de survenue d'événements thrombotiques ainsi qu'une association statistiquement significative entre la présence des aPL et l'évolution à long terme vers l'insuffisance rénale chronique. [91]

Il faut noter que le SAPL peut être inaugural en absence d'autres critères cliniques ou immunologiques de lupus. Le suivi longitudinal à long terme de ces malades a montré que moins de 3% d'entre eux évoluaient vers un LES classique après plusieurs années. [92]

6.2 - Le lupus à début pédiatrique :

Le LES débute à l'âge pédiatrique dans environ 20 % des cas . Ce lupus juvénile est une pathologie rare , même s'il est considéré parmi les connectivites fréquentes de l'enfant . Son diagnostic est porté avant l'âge de 16 ans dans 20% des cas et peut également toucher le jeune enfant chez qui un contexte familial peut être associé . Le sex –ratio fille /garçon semble moins élevé que chez l'adulte. La fréquence de la maladie varie également selon les ethnies et la géographie.

Sur le plan clinique , la forme systémique est la forme de révélation habituelle . Les signes cutanéomuqueux peuvent être spécifiques ou non . Les lésions bulleuses , le lupus discoïde ,

l'alopécie et le phénomène de Raynaud sont rares [28]. Dans la littérature, l'atteinte des autres organes au cours du LES juvénile est dominée par l'atteinte rénale (30 à 80%) qui peut être sévère d'emblée. Les autres atteintes rapportées dans les études après l'atteinte rénale sont : l'atteinte articulaire dans 80%, l'atteinte neuropsychiatrique (20 – 95 %) et l'atteinte cardio-pulmonaire (5–30 %). [93]

Les taux de survie du lupus pédiatrique sont voisins de ceux décrits chez l'adulte dont l'état est de gravité égale. Un début dans le jeune âge doit faire rechercher un déficit en C2 ou en C4, plus rarement en C1q.



Figure 52. Rash malaire au cours d'un lupus à début pédiatrique chez un patient du service de pédiatrie au CHU Mohammed VI

6.3 - Le lupus chez le sujet de plus de 50 ans :

Il représente environ 10% des cas. La prédominance féminine est moins importante que chez l'adulte jeune. Les manifestations générales et la polyarthrite dominent l'expression clinique, avec moins de manifestations cutanées et rénales que chez l'adulte jeune, du moins au début. Les pleuro-péricardites et l'atteinte parenchymateuse pulmonaire sont en revanche plus fréquentes chez le sujet âgé. Les difficultés diagnostiques et thérapeutiques principales viennent de l'association à d'autres comorbidités, à des complications iatrogènes et aux modifications de système immunitaire propres au vieillissement. Il est connu par être moins sévère avec moins d'atteintes viscérales et moins d'activité. [94, 95, 96, 97, 98]

6.4 – Lupus induit :

Il s'agit habituellement de lupus iatrogène, lié à une prise médicamenteuse prolongée. Dans les grandes séries de la littérature, il représente environ 10% des malades lupiques [1]. Deux critères sont nécessaires pour admettre le diagnostic de lupus induit :

- Les signes cliniques et biologiques doivent être absents avant l'administration du produit.
- Les signes doivent être réversibles à l'arrêt du traitement.

Les produits les plus fréquemment responsables de lupus induit sont : la minocycline, l'acébutolol, les dérivés quinidiques, la D-pénicillamine, la sulfasalazine et moins fréquemment l'isoniazide. Les autres molécules sont déjà citées dans **la figure 29**.

Les lupus induits médicamenteux sont caractérisés par un début souvent tardif dans la sixième décennie (sauf dans les formes induites par les anticonvulsivants) et par un sex-ratio de 1. D'autres produits peuvent également induire une symptomatologie clinique de lupus : les injections de silicone ou l'exposition à la silice, les injections de collagène bovin dans un but esthétique et les produits aromatiques à base d'hydrazine, les graines de luzerne ou alpha-alpha contenant de la L-canavanine. [99]

6.5 - Formes intriquées ou associées :

La coexistence d'un LES et d'un SGS est fréquente. L'association simultanée ou successive d'un LES et d'une autre connectivite soulève parfois des problèmes nosologiques. Ainsi, le syndrome de Sharp, ou connectivite mixte, associe : un syndrome de Raynaud, des doigts boudinés, une polyarthrite non destructrice, des myalgies et un titre élevé d'AAN (fluorescence de type moucheté, dirigé contre l'U1 RNP).

Avec le temps, cette symptomatologie reste inchangée chez certains patients, alors que chez d'autres des manifestations spécifiques d'une connectivite définie apparaissent (lupus, sclérodermie, PR, dermatomyosite).

7. Mesure de l'activité de la maladie :

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

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

Cependant, le SLEDAI (**Annexe VIII**) reste le score dont l'utilisation est extrêmement répandue dans l'évaluation de la gravité du lupus. Il permet de classer l'activité de la maladie comme inexistante, légère, modérée, élevée et très haute. (**Annexe IX**) [100]

Un index lésionnel séquellaire, prenant en compte les altérations viscérales et générales irréversibles, a été proposé par le SLICC (Systemic Lupus International Collaboratory Clinics) (**Annexe X**) Il permet un suivi du patient. Cet index de morbidité est corrélé à la survie des patients.

8. TRAITEMENT :

Une meilleure connaissance de la maladie et notamment de sa physiopathologie a permis une nette amélioration de la prise en charge thérapeutique du LES et donc l'amélioration du pronostic vital et fonctionnel des patients. Mais il faut noter qu'il n'existe pas encore de traitement permettant une guérison définitive de la maladie lupique. Les objectifs du traitement sont de deux ordres :

- traitement à court terme des poussées : intéressant une ou plusieurs manifestations de la maladie qui nécessitent des mesures thérapeutiques d'urgence.
- traitement à long terme (traitement de fond) qui vise à prolonger la durée et la qualité de vie des patients.

8.1 – Education thérapeutique des patients et mesures générales:

La prise en charge d'une maladie chronique passe obligatoirement par l'éducation des patients. Il est nécessaire d'informer le patient sur sa maladie ainsi que les différentes thérapeutiques offertes, et à l'aider à acquérir des compétences spécifiques afin d'améliorer sa qualité de vie. L'éducation doit insister également sur les risques engendrés par les traitements, notamment lors de la mauvaise observance.

Cependant, l'éducation doit insister en particulier sur les points suivants :

- La connaissance des symptômes de la maladie et son profil évolutif, en soulignant les signes d'alarme qui doivent motiver une consultation urgente. Le patient doit pouvoir reconnaître seul les signes d'une poussée évolutive.
- Les effets indésirables possibles des traitements prescrits, et les risques encourus en cas d'arrêt intempestif du traitement.
- Respect des règles diététiques personnalisées : la mise sous corticothérapie nécessite un régime pauvre en sel et limité en glucides.

- La prévention des complications osseuses de la corticothérapie générale : l'ostéoporose. elle repose sur l'apport de calcium et de vitamine D et l'emploi d'un biphosphonate quand la prédnisone est utilisée pendant plus de 3 mois avec une dose supérieure à 7,5 mg/J. Sans oublier la recherche de la dose minimale de corticothérapie efficace. [103]
- L'exercice physique progressif apporte un bénéfice aussi bien physique que psychique et doit être encouragé si les conditions le permettent.
- L'importance d'une contraception qui est doublement nécessaire : d'une part en période évolutive, d'autre part du fait de certaines thérapeutiques tératogènes, notamment le Cyclophosphamide, le méthotrexate, et le thalidomide. [105]
- La mise en garde des risques d'une exposition au soleil, d'où la nécessité d'une photoprotection par évitement de l'exposition solaire et l'utilisation d'un écran solaire à haute protection sur les régions découvertes, idéalement toutes les 2h.
- La nocivité du tabagisme en étant un facteur de risque cardiovasculaire et un facteur qui augmente le risque du développement et d'activité du Lupus. Il faut noter également que le tabac interfère avec l'efficacité de l'hydroxychloroquine. [104]
- La nécessité d'une néphroprotection avec comme objectif une protéinurie inférieure à 0,5g/24h et un bon équilibre tensionnel. Cette néphroprotection peut être obtenue grâce à l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les inhibiteurs du système rénine angiotensine (ARA II). [103]
- La correction des facteurs de risque cardiovasculaires : lutter contre le surpoids, contrôler la glycémie, le bilan lipidique, la pression artérielle.
- Toute vaccination avec un micro-organisme vivant doit être évitée en période d'immunosuppression. La maladie lupique stabilisée n'est pas une contre-indication aux vaccinations obligatoires, voire anti-pneumococcique s'il existe une asplénie. [103]

8.2 – Traitements locaux :

Il s'agit des thérapeutiques locales dermatologiques et rhumatologiques.

- En cas d'atteinte cutanée , Les dermocorticoïdes sont indiqués , en plus des règles de photoprotection, lorsqu'il s'agit de plaques discoïdes peu nombreuses , de préférence non cicatricielles. Ils peuvent être un traitement d'appoint en association au traitement général. [15,106]
- Les infiltrations articulaires lors d'une monoarthrite chronique non infectieuse peuvent être utilisées en cas d'échec du traitement par les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les corticoïdes. [15]
- Les synoviorthèses isotopiques constituent un traitement local de deuxième intention, applicables aux grosses et petites articulations chez des femmes ménopausées.
- La chirurgie orthopédique s'adresse essentiellement aux ostéonécroses aseptiques. [106]

8.3 – Traitements généraux :

8.3.1- Salicylés et anti-inflammatoires non stéroïdiens :

L'acide acétylsalicylique est utilisé dans les formes mineures pour ses actions anti-inflammatoire, antipyrétique et analgésique . Les propriétés antiagrégantes de l'aspirine à faible dose (100 à 500 mg/jr) trouvent un intérêt en traitement préventif des accidents thrombotiques et obstétricaux du SAPL. [15]

Les AINS sont indiqués pour traiter les manifestations articulaires en association avec les APS. [106]

8.3.2 – Antipaludéens de Synthèse :

Ils s'adressent aux manifestations cutanées de lupus discoïde chronique, de lupus profonds, aux signes généraux (fièvre, amaigrissement, asthénie) et aux manifestations articulaires [15].

En plus de leurs propriétés anti-inflammatoires, Ils semblent aussi avoir un effet hypocholestérolémiant, et une action antithrombotique (antiagrégante). Cependant, ils forment un appoint intéressant en cas de SAPL ou d'athérome accéléré. Deux spécialités sont disponibles:

- l'hydroxychloroquine (Plaquénil* comprimé à 200mg) à la posologie de 3,5 mg/kg/j
- la chloroquine (Nivaquine* comprimé à 100mg) à la posologie de 7 mg/kg/j.

Selon une étude randomisée menée par le Groupe Canadien d'Etude de l'hydroxychloroquine, le risque relatif de poussée dans les six mois était de 2,5 chez les patients qui arrêtaient ce traitement. Son efficacité dans la diminution de la fréquence et la sévérité des poussées de LES est nettement établie. [102]

Des examens biologiques et un bilan ophtalmologique (fond d'œil, électrorétinogramme (ERG), champ visuel, vision de couleur...) sont réalisés avant le début du traitement. Leur usage nécessite aussi une surveillance ophtalmologique et électrocardiographique (ECG) afin de rechercher d'éventuels effets secondaires.

Le maintien de l'hydroxychloroquine au cours de la grossesse est sujet à controverse. Les données disponibles suggèrent que l'hydroxychloroquine peut être maintenue au cours de la grossesse, le bénéfice lié à sa poursuite semble nettement supérieur à un hypothétique risque fœtal [101].

8.3.3 – Corticothérapie :

Les corticoïdes sont le traitement le plus courant pour traiter les formes aiguës de lupus érythémateux disséminé. Ils sont utilisés dans les formes articulaires ou cutanées en cas d'échec des AINS et des antipaludéens de synthèse, en évitant de dépasser 15 à 20 mg/jour de prédnisone jusqu'au contrôle de la poussée, avec une dégression progressive. Les formes graves nécessiteront une posologie plus élevée, 1 à 2 mg/kg/24h de prédnisone [3].

La prescription, ainsi que les recommandations diététiques associées doivent être rigoureusement suivies. Par ailleurs, la prise prolongée des corticoïdes peut engendrer de nombreux effets secondaires tels que : l'ostéoporose, la prise de poids, l'hypertension artérielle, le diabète cortico-induit, des perturbations hormonales, la cataracte, l'augmentation du risque infectieux, notamment urinaire ou dentaire, le retard de croissance chez l'enfant, des troubles digestifs, musculaires, du sommeil, de l'humeur, etc.

Cependant, ce type de traitement fait l'objet d'une surveillance particulière.

8.3.4 – Immunosuppresseurs :

Ils sont employés pour traiter les formes viscérales graves , notamment rénales, cardiaques et cérébrales centrales, mais aussi dans les formes cortico-résistantes et cortico-dépendantes, permettent ainsi une épargne cortisonique.

En raison de leurs effets secondaires, notamment le risque infectieux à court terme et oncogène à long terme, ainsi que le risque de stérilité, leur utilisation exige un suivi médical étroit.

- **Cyclophosphamide (CP)** « Endoxan Asta * » : considéré longtemps comme le traitement d'attaque de référence de la néphropathie lupique sévère de classe III et IV en association avec les corticoïdes. A la suite de l'étude randomisée de Boumpas et al. [109] du National Institute of Health (NIH), portant sur des atteintes rénales graves du lupus , le schéma prévu est mensuel durant 6 mois, puis trimestriel durant 2 ans, associé initialement à une corticothérapie par la prednisone à la posologie de 0,5 mg/kg/jr pendant 4 semaines, avec initialement des bolus de 1 g de MP (IV) les trois premiers jours s'il s'agit d'une atteinte rénale sévère. Toutes formes confondues, un tel protocole thérapeutique permet d'obtenir 50 à 60% de résultats favorables. [107,108]
- **Azathioprine** « Imurel * » : est certainement moins efficace sur les manifestations rénales glomérulaires que le CP. Il s'utilise per os à la dose initiale de 2 à 4 mg/kg/jr en relais au CP. Il est indiqué dans les formes sévères extrarénales, chez les patients cortico-résistants ou cortico-dépendants ou dont la réponse thérapeutique est insuffisante en dépit de fortes doses de corticoïdes. [110]
- **Le mycophénolate de mofétil (MMF)** « Cellcept* » : Initialement utilisé en prévention du rejet de greffe d'organe, ses indications dans le traitement des maladies auto-immunes sont en pleine expansion. Il entraîne une inhibition de la prolifération lymphocytaire B et T. le MMF s'utilise per os à la posologie de 2 g/jr (à atteindre progressivement). Comparé au CP oral, le MMF en première intention, associé aux corticoïdes , permet d'obtenir le même taux de rémission complète en cas de GN proliférative sans insuffisance rénale . Le

taux de rechute est comparable dans les deux groupes à 12 mois. La meilleure tolérance du MMF plaide pour une utilisation de ce produit en première intention à la place du CP ou du moins à un relais précoce du CP par le MMF, qui servira ensuite de traitement d'entretien au-delà de la première année du traitement. [110]

- **Le méthotrexate (MTX)** : a fait l'objet de plusieurs études. La dose initiale préconisée est de 7,5 à 10 mg une fois par semaine selon le même schéma thérapeutique que celui proposé dans la PR. Les quelques études publiées font état de résultats satisfaisants dans les manifestations myositiques ou articulaires lupiques avec souvent un échappement ou une rechute à l'arrêt. A 15–20 mg/semaine, le MTX est également actif sur les signes cutanés. [106]
- **La ciclosporine** : est parfois efficace à la posologie de 5 mg/kg/jr sur les manifestations rénales du lupus au prix d'une fréquente HTA et surtout d'une rechute à l'arrêt du traitement. [106]

8.3.5- Biothérapies :

- **Rituximab** : un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène CD20 des lymphocytes B. Sa fixation sur les antigènes CD20 induit la mort des lymphocytes B par apoptose et par conséquent entraîne une diminution de la sécrétion des IgG.
- **Tocilizumab** : un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'IL-6. Plusieurs études ont démontré son efficacité en terme de réduction de l'activité du LES et du taux des Ac anti-ADN.
- **Bélimumab** : anticorps monoclonal anti-Blys. Il a obtenu son AMM pour le traitement du LES en France en 2012. Cependant, c'est la seule molécule de biothérapie à avoir l'AMM dans le traitement du LES. Il est indiqué en association avec le traitement standard chez les patients atteints de LES actif, avec des AAN et activité de la maladie élevée malgré un traitement standard. La posologie recommandée est de 10 mg/kg par voie intraveineuse aux jours 0, 14, et 28 du traitement, puis toutes les 4 semaines. Il peut être utilisé dans le lupus, sans atteinte rénale ou neuropsychiatrique, actif malgré un traitement associant antipaludéens de synthèse associée à une corticothérapie et à un immunosuppresseur.

L'arrêt du traitement est envisagé en l'absence d'amélioration du contrôle de la maladie après 6 mois du traitement.

- **Infliximab** : anticorps anti TNF-alpha : en pratique, il n'est pas recommandé de traiter un LES par anti-TNF, mais en cas de lupus rebelle aux traitements classiques et corticodépendant, un traitement anti-TNF peut se discuter, notamment pour contrôler les manifestations articulaires, pour certains, en cas d'atteinte rénale sévère.
- **L'immunosuppression biologique** par d'autres anticorps notamment : anti-IL10, anti-CD40L, le CTLA4 Ig, ainsi que l'**Autogreffe** de cellules souches CD35 circulantes après très forte dose de CP. Elle est en cours d'évaluation. Les premiers résultats semblent intéressants, mais leur utilisation est limitée pour l'instant. [106]

8.3.6 – Autres :

- **Les immunoglobulines intraveineuses** : A hautes doses (2 g/kg/cure) sur 2 à 4 jours de suite, elles ont été proposées pour traiter certaines thrombopénies rebelles aux corticoïdes, voire aux immunosuppresseurs, ainsi que certains avortements ou morts fœtales in utero répétés liés à la présence d'un anticoagulant circulant ou d'anticorps anticardiolipine, après échec de l'Aspirine® à faible dose et de l'héparine à dose anticoagulante. [106]
- **La thalidomide** : a une activité exclusivement limitée aux lésions cutanées ayant résisté aux APS. [106]
- **Antiagrégants, anticoagulants** : L'aspirine à faible dose (100 à 500 mg/jr) est utilisée pour ses propriétés antiagrégantes plaquettaires chez les sujets lupiques ayant un anticoagulant circulant ou des aPL de façon préventive en cas de grossesse. Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont utilisées à dose curative à la phase aiguë des accidents thrombotiques, veineux ou artériels, y compris en cas d'accidents vasculaires cérébraux non hémorragiques. Elles doivent être suivies d'un relais par les antivitamines K (AVK) et la prévention des récurrences passe par un traitement définitif par les AVK. L'héparine au long cours a été également proposée dans le traitement des avortements répétés associés aux antiphospholipides n'ayant pas répondu à l'aspirine à dose antiagrégante. La posologie préconisée est de 5 à 18 000 Unités

en sous-cutané deux fois par jour. Elle est actuellement souvent remplacée par une HBPM à dose préventive forte s'il n'y a pas d'antécédents thrombotiques, sinon à dose curative. [106]

- **Traitement symptomatique et préventif** : traitement antalgique ainsi que la prévention et le dépistage des facteurs de risque cardiovasculaire
- **Traitement étiologique** : Arrêt d'un médicament causal dans les formes induites.

II. INFLUENCE DU LUPUS SUR LA GROSSESSE :

1. Fertilité chez la femme lupique :

La fertilité des femmes lupiques est réputée comparable à celle de la population générale en dehors de l'aménorrhée et des périodes d'infertilité accompagnant les poussées sévères de la maladie. [111, 112]

Dans une étude brésilienne [111], 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 des corticoides. La fonction gonadique était normale chez 70 % des patientes, sans lien retrouvé avec l'activité du lupus [111].

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.

Certains cas de stérilité pourraient être imputables à la maladie lupique . L'ovarite auto-immune paraît rare même si Pasoto et al . [111] 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.

Cependant, l'infertilité au cours du lupus résulte surtout de la glomérulonéphrite proliférative ou de l'insuffisance ovarienne liée à l'utilisation antérieure du Cyclophosphamide. [113]

Infertilité et immunosuppresseurs :

Le risque d'insuffisance ovarienne liée à l'utilisation de cyclophosphamide (CP) est essentiellement lié à la dose totale de cyclophosphamide antérieurement utilisée , et à l'âge de la patiente au moment du traitement , avec des risques de ménopause précoce d'autant plus importants que l'âge au début de ce traitement est supérieur à 30 ans. Selon l'étude de Boumpas et al., une aménorrhée prolongée était observée chez seulement 12 % des patientes de moins de 25 ans (et 0 % des patientes ayant reçu un cycle court de CP) versus 62 % des patientes de plus de 31 ans (et 100 % des patientes ayant reçu un cycle long de CP). [112]

Cependant, ce risque de stérilité exige une protection ovarienne en cas d'utilisation du cyclophosphamide, soit par macro-progestatifs soit par les analogues de la LHRH (acétate de Leuprolide par exemple). 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 ($p < 0,04$). [113]

Les récentes publications montrant l'efficacité du mycophénolate mofétil, en première intention, dans la néphropathie lupique proliférative va sans doute tendre à réduire le nombre de cures de cyclophosphamide et/ou à réserver le cyclophosphamide aux échecs ou aux formes résistantes, limitant ainsi le risque d'infertilité [113].

Infertilité et atteinte rénale :

L'insuffisance rénale chronique séquellaire d'une glomérulonéphrite proliférative est responsable d'infertilité, surtout lorsque la créatininémie dépasse 300 $\mu\text{mol/l}$. La dialyse péritonéale peut permettre la persistance de cycles ovulatoires chez ces patientes . Après une transplantation rénale , la fertilité peut se normaliser . Ainsi, des grossesses menées chez des femmes transplantées rénales ou recevant une hémodialyse débutée au plus tard à la 20^{ème} semaine de gestation peuvent être menées à terme [114].

Infertilité et Anticorps antiphospholipides :

Les anticorps antiphospholipides (aPL), outre leur rôle dans l'ischémie placentaire responsable de fausse couche et de retard de croissance intra-utérin, ont aussi été incriminés dans des troubles de l'implantation embryonnaire au cours de fécondation in vitro avec transfert embryonnaire (FIVETE). [113]

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.

Chez des femmes traitées pour stérilité, des poussées ont été signalées après une induction d'ovulation alors que le LES 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 [113]

2. Complications maternelles :

Une vaste étude de base de données portant sur 16,7 millions d'accouchements a signalé un risque élevé de mortalité maternelle, de prééclampsie, de travail prématuré, de thrombose, d'infection et de complications hémato-pathologiques au cours des grossesses chez les femmes lupiques. [124]

2.1 – 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) et une protéinurie $> 0,3g/24h$ après 20 semaines d'aménorrhées.

Il s'agit d'une affection gravidique sévère, à haut risque de mortalité et morbidité fœtale, ainsi que d'accidents maternels à type d'hématome rétro-placentaire, HELLP syndrome, hématome sous-capsulaire du foie et éclampsie. Cependant, le pronostic vital maternel est engagé en l'absence de traitement.

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. [116]

En revanche, les taux de prééclampsie compliquant les grossesses lupiques sont nettement plus élevés avec des chiffres allant de 13 à 35 % selon les séries [112]. Ce risque augmente lorsqu'il existe une néphropathie lupique sous-jacente: La prééclampsie peut se développer chez plus de 30 % des patientes ayant une néphropathie préexistante [117]. Il faut noter que ce risque de prééclampsie varie en fonction du type histologique de la néphropathie. Elle est plus fréquente (37%) en cas de glomérulonéphrite classe III et IV que dans les classes II et V (11%).

Il existe plusieurs facteurs de risque de prééclampsie, dont les principaux sont : [117]

- La primiparité, tabagisme, obésité.
- Antécédents de prééclampsie, diabète, HTA, fausses couches ou avortements.
- Lupus actif, une grossesse non planifiée, les atteintes rénales préexistantes
- Présence des anticorps antiphospholipides
- L'élévation d'anticorps anti-ADN ou anti-RNP, la baisse du complément et la survenue de thrombocytopénie pendant la grossesse.

Au total, les facteurs de bon pronostic pour la mère et pour l'enfant sont : [114]

- Une atteinte rénale quiescente depuis au moins six mois avant la conception.
- une créatininémie inférieure à 140 $\mu\text{mol/l}$ (avec une clairance de la créatinine supérieure à 60ml/min)
- une protéinurie inférieure à 0,3 g/jr
- une pression artérielle parfaitement contrôlée.

Dans notre série, le taux de prééclampsie était de 8,3%. Une de nos patientes avait une atteinte rénale avec une glomérulonéphrite lupique classe IV à l'histologie.

Il est important de différencier une prééclampsie d'une poussée de néphrite lupique car la prise en charge thérapeutique est radicalement différente. Elle est fondée dans le cas de la prééclampsie sur l'extraction fœtale, alors que dans le cas de la néphrite lupique sur l'intensification du traitement immunosuppresseur. La distinction peut être délicate car les manifestations clinico-biologiques peuvent se rencontrer dans les deux situations, notamment l'hypertension, la protéinurie, les œdèmes ainsi que l'aggravation de la fonction rénale. Elles peuvent également coexister chez la même patiente. [114]

Il faut noter que l'hypocomplémentémie (C3, C4), l'élévation des anticorps anti-ADN, ainsi que l'existence d'autres signes cliniques extra-rénaux sont utiles pour faire le diagnostic de poussée lupique. Tandis que l'élévation de l'uricémie est un argument en faveur de la prééclampsie. Le **Tableau XXVI** résume les éléments cliniques et biologiques qui permettent de faire la part entre les deux situations. [112]

Tableau XXVII. Diagnostic différentiel entre prééclampsie et poussée lupique chez les femmes lupiques enceintes [112, 124]

Signes cliniques et biologiques	Prééclampsie	Poussée lupique	Signe Distinctif
Atteinte des autres organes	Absentes, Parfois SNC ou HELLP syndrome	Preuve de lupus actif extra-rénal	Non
Tension artérielle	Après 20 SA	à tout moment au cours de la grossesse	Non
Protéinurie – Son débit	Brutale important	Brutale ou progressive variable	Non
Hématurie	Peut être présente	Souvent présente	++
Sédiment urinaire	Inactif	Actif	++
Thrombopénie	Présente	Peut être présente	Non
Transaminases	Normales ou augmentées	Souvent normales	Non
Créatinine	Normal ou augmentée	Normal ou augmentée	Non
Uricémie	Elevé (>5.5 mg/dl)	Normal	Non
Complément (C3, C4, CH50)	Normal ou diminué	Diminué	++
Ac anti DNA	Absents ou inchangés	Augmentés	++
Réponse aux stéroïdes	Non	Oui	++

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

Cependant, certains auteurs recommandent de prescrire l'aspirine à des doses antiplaquettaires chez toutes les patientes atteintes de LES ou d'APS. [117]

D'autre part, le risque de prééclampsie est 9 fois plus élevé chez les femmes avec un SAPL associé.[117]

La prééclampsie, qui révèle parfois ce syndrome, survient généralement après 20 SA mais peut être observée plus tôt. Elle peut être associée au HELLP syndrome, complication grave à haut risque de morbidité et mortalité materno-fœtale, définie par l'association d'une hémolyse, thrombopénie et une élévation des enzymes hépatiques.

Le HELLP syndrome semble être encore plus sévère et survenir plus tôt chez les femmes lupiques que dans la population générale. La mortalité maternelle au cours de ce dernier varie de 1 à 3,5%. Le traitement est basé sur l'extraction fœtale. [117]

2.2 – Complications thromboemboliques :

Les femmes non enceintes atteintes du lupus érythémateux systémique sont à haut risque de thrombose veineuse ou 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 [118] 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. En outre, les facteurs de risque thrombotiques, comme la thrombophilie, la présence 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. [118]

Les thromboses peuvent également survenir dans le cadre du syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS), qui est caractérisé par l'apparition rapide de thromboses multiples atteignant avec prédilection la microcirculation associées à une défaillance multiviscérale (Détrousse respiratoire, HTA sévère, insuffisance rénale, atteinte neurologique centrale, une myocardiopathie et d'autres..), sa confirmation est histologique par la présence de thrombus dans les capillaires. [120].

Il complique moins de 1 % des SAPL. Il peut être inaugural et donc révélateur du SAPL dans 50 % des cas environ. La survenue du CAPS est volontiers favorisée par une infection, un geste chirurgical ou un arrêt transitoire de l'anticoagulation. [120].

Le CAPS est associé au HELLP syndrome dans 53% à 92% des cas [117]. Le traitement consiste en une extraction fœtale d'urgence associée à un traitement anticoagulant efficace, des corticostéroïdes, un échange de plasma et/ou une perfusion intraveineuse d'immunoglobulines à fortes doses. L'utilisation d'aspirine à des doses antiplaquettaires est probablement également utile. [117, 120].

La mortalité maternelle est élevée, le risque est estimé à 44%, mais elle peut apparemment être diminuée par une prise en charge appropriée. La mortalité périnatale est de l'ordre de 50%, principalement en raison d'une naissance prématurée. [117].

2.3 – Complications infectieuses :

Le risque infectieux chez les femmes atteintes de lupus est accru. Il est causé par l'immunodépression liée à la fois à la maladie et à l'utilisation des immunosuppresseurs. Ceci est reflété par le risque accru de pneumonie et de sepsis trouvé dans l'étude de Megan et Clowse [118]. Dans une étude de cohorte chez des patientes lupiques enceintes, le sepsis est survenu chez 0,24/100 patientes-années et l'infection pulmonaire chez 1.4/100 patientes-années [119]. La fréquence de la septicémie et de la pneumonie trouvée dans cette étude est similaire à celle attendue chez les patientes lupiques non enceintes. [118]

Dans notre étude, aucune patiente n'a eu une complication infectieuse.

2.4 - 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. Mais d'autres étiologies peuvent rarement être en cause, notamment : l'insuffisance rénale, érythro-blastopénie, microangiopathie thrombotique.
- **Une leucopénie** modérée, habituelle lors des poussées. Elle résulte d'une lymphopénie et parfois d'une neutropénie.
- **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.

Ces anomalies hématologiques augmentent le risque de transfusion de 3 fois chez les femmes atteintes de LES. [118]

Les troubles de l'hémostase sont dominés par la présence d'un anticorps antiprothrombinase aussi appelé anticoagulant circulant de type lupique dans 15 à 35% des cas. Il s'associe à une incidence accrue de thromboses artérielles et/ou veineuses dans le cadre du SAPL. [15]

Fait intéressant, le taux d'hémorragies en post-partum n'est que légèrement plus élevé que dans le reste de la population. [118]

2.5 – Mortalité maternelle :

La mortalité maternelle chez les patientes atteintes de lupus est 20 fois plus élevée que pour les femmes non lupiques [117]. Cette statistique est alarmante et devrait accroître le niveau de vigilance que nous utilisons pour les grossesses au cours du LES.

Elle est essentiellement liée à :

- L'activité du LES, l'insuffisance rénale, l'insuffisance cardiaque et surtout coronaire, et l'atteinte du système nerveux (AVC, méningites, crises comitiales, etc.)

- La prééclampsie et ses complications
- L'existence d'anticorps antiphospholipides et les complications thromboemboliques
- Aux effets indésirables du traitement, en particulier les événements infectieux.

Dans une étude ayant examiné le NIS (the Nationwide Inpatient Sample), une base de données large incluant des informations détaillées sur les hospitalisations aux états unis, on a constaté que le taux de mortalité maternelle est de 325 pour 100.000 naissances vivantes (0,325%) pour les femmes avec LES (ce qui représente en moyenne environ 11 décès maternels par an aux Etats-Unis). 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 varie entre 790 et 3208 décès pour 100.000 patientes par an (0,79 à 3,2%). [118]

Au cours d'une étude portant sur 32 grossesses consécutives survenues chez 22 patientes lupiques ayant une néphropathie histologiquement prouvée [121], un décès maternel a été noté en rapport avec une infection opportuniste. Un décès survenu dans des circonstances similaires figurait dans l'étude menée sous l'égide de la SNFMI [122]. Dans la série d'Imbasciati [123], deux femmes sont décédées d'infection parmi les 4 qui ont développé une anurie en post-partum ou post-abortion.

Ainsi, la mise en jeu du pronostic vital peut conduire à discuter dans quelques situations de néphropathie lupique active une interruption thérapeutique de grossesse. [121]

Dans notre étude, aucune patiente n'est décédée au cours de la grossesse.

3. Complications fœtales et néonatales :

a) Pertes fœtales :

Le taux de pertes fœtales au cours du lupus est nettement supérieur à celui des populations non lupiques [125]. Il est estimé entre 10 et 35% selon les différentes séries rétrospectives. Ce terme regroupe les avortements spontanés précoces (avant 18 SA), les

avortements tardifs (entre 18 et 22 SA) et les morts fœtales in utero (arrêt de la grossesse après 22 SA).

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 de pertes fœtales dans une population de patientes lupiques est presque 5 fois plus élevé que chez des femmes non lupiques. [112]

Dans notre série, le taux d'arrêt de grossesse est de 16,7%, avec deux fausses couches spontanées, une mort fœtale in utero et une interruption thérapeutique de grossesse.

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

❖ **Une forte activité de la maladie lupique :**

L'impact de l'activité du lupus érythémateux systémique sur le devenir de la grossesse est clairement établi. Plusieurs travaux ont montré que l'activité de la maladie augmente le risque de complications obstétricales. [122–124]

Le **Tableau XXVIII** montre la fréquence des pertes fœtales au cours des grossesses lupiques en fonction de l'activité de la maladie, selon les différentes séries de la littérature.

Tableau XXVIII. Fréquence des pertes fœtales au cours des grossesses lupiques. [126]

ETUDE	Activité de la maladie lupique	Pertes fœtales (%)
Yuen et al (entre 1963 et 1999)	LES inactif	8 – 12%
	LES actif	25 – 52%
Georgiou PE et al en 2000	LES inactif	14%
	LES actif	75%
Meyer O. en 2004	LES inactif	10%
	LES actif	35%
Clowse ME. et al en 2005	LES inactif	12%
	LES actif	23%
Bellakhal S. et al. en 2013	LES inactif	7,6%
	LES actif	26,9%
Notre série	LES inactif	4,17%
	LES actif	12,5%

L'étude prospective de **Clowse** et al. , en 2005, a intéressé 267 grossesses menées chez 203 patientes entre 1987 et 2002. Ces patientes ont été classées en fonction du niveau d'activité de leur maladie à la conception. Dans cette série, 85,8% des grossesses ont abouti à une naissance vivante. 57 grossesses (soit 21%) survenaient dans un contexte de haute activité de la maladie. Parmi ces 57 grossesses, seules 15 d'entre elles (26 %) étaient menées à terme contre 127 (61 %) dans le groupe de faible activité de la maladie. Cette étude vient alors confirmer les données des travaux antérieurs, et a conclu qu'une haute activité de la maladie lupique augmentait drastiquement le taux de pertes fœtales, multiplié par 3 dans ce groupe par rapport aux patientes avec une faible activité de la maladie. [112]

Dans notre série, les arrêts de grossesse étaient associés à un lupus actif dans 75% des cas, et à un lupus inactif dans 25% des cas.

Un excès de mortalité fœtale s'observait même dès la période prodromique, c'est-à-dire au cours des grossesses commencées avant le début clinique apparent du lupus.

Dans notre série, deux patientes ont déclenché le lupus au cours de la grossesse. La première patiente a eu une fausse couche, et la deuxième est perdue de vue.

La fréquence inhabituelle de mortalité fœtale 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 fœtale in utero) dont la révélation de la maladie peut être retardée.

❖ **La présence d'un syndrome des anticorps antiphospholipides :**

Un SAPL est fortement prédictif d'une perte fœtale. Ainsi la présence des anticorps aCL est corrélée à un risque de 30% de perte fœtale lors de la première grossesse. En cas d'antécédents d'avortements, ce risque augmente encore plus au cours des grossesses ultérieures pour atteindre 70%.

En l'absence de traitement, le taux de pertes fœtales se situe aux environs de 90 %. Si le SAPL est bien pris en charge, la grossesse aboutit dans 63 à 100% des cas à la naissance d'un enfant vivant. [111]

❖La présence d'une néphropathie lupique :

L'existence d'une atteinte rénale lupique évolutive durant la grossesse constitue un facteur de mauvais pronostic. Le risque de pertes fœtales en présence de néphropathie lupique varie entre 13 et 46% selon les différentes séries.

Selon l'étude de Steven J et al [128], en 2008, le taux de pertes fœtales chez les patientes ayant une néphropathie lupique évolutive est de 35% alors que chez les patientes sans atteinte rénale le taux ne dépasse pas 9%.

Selon Véronique Le Guern et al [112], le taux de pertes fœtales chez les patientes ayant un antécédent de néphrite lupique avant la grossesse est encore plus important allant de 8 à 36 %. Chez les patientes ayant un premier épisode de néphrite lupique au cours d'une grossesse, ce risque peut aller de 36 à 52%, 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 %. Par conséquent, la présence d'antécédent de néphrite lupique majeure nettement le risque de pertes fœtales. [112]

En Arabie Saoudite, en 2009, Alshohaib S. [129], a étudié de façon prospective les complications fœtales chez 20 femmes ayant toutes une néphropathie lupique quiescente classe IV, suivies entre 1998 et 2008 au sein de l'hôpital universitaire du Roi Abdul Aziz à Djeddah, et a constaté que le taux de pertes fœtales est comparable à celui de la population générale si la néphropathie est quiescente au moins 6 mois avant la conception.

Il est intéressant de noter que la présence d'une insuffisance rénale avec une créatininémie supérieure à 140 µmol/l et/ou une hypertension artérielle, s'accompagne d'une mortalité fœtale d'au moins 50% [127]. Si la créatinémie avoisine 400mmol/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.

Dans notre étude, 75% des arrêts de grossesse sont associés à une atteinte rénale (Glomérulonéphrite lupique classe II, IV et VI)

❖ **Une anomalie du doppler de l'artère ombilicale du deuxième trimestre**

Une anomalie du doppler de l'artère ombilicale sur l'échographie-doppler du deuxième trimestre et un antécédent de phlébite sont apparus prédictifs de mort fœtale ou néonatale. La présence d'un notch sur un ou deux artères utérines sur l'échodoppler du deuxième trimestre est un facteur prédictif d'issue pathologique de la grossesse.

Une équipe italienne 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. [111]

Cependant, le taux de pertes fœtales a diminué et des taux de naissances vivantes de 80 à 90% ont récemment été signalés. [124]

b) Prématurité :

La diminution du taux de pertes fœtales grâce à une surveillance étroite de la grossesse, l'utilisation de la césarienne en cas de problème fœto-maternel et l'utilisation de fortes doses de corticoïdes au cours de la grossesse ont contribué à l'augmentation de la prématurité. Cependant, cette complication est estimée à environ 33% de toutes les grossesses lupiques. [130]

Définie par un accouchement avant 37 SA, il est bien entendu nécessaire de différencier les prématurités résultant d'un travail spontané débutant avant 37 SA, d'une prématurité induite pour une raison médicale concernant la mère ou l'enfant.

Une large étude épidémiologique réalisée en Californie a permis d'étudier le devenir de 555 grossesses lupiques comparées rétrospectivement à 600.000 grossesses non lupiques. Le taux de prématurité était estimé dans cette cohorte à 21%, supérieur à celui observé chez les

patientes non lupiques [131]. Lorsque l'on s'adresse aux centres spécialisés, il semblerait cependant que ces taux de prématurité soient plus élevés, estimés entre 20 et 54%. [112, 130]

Les causes de la prématurité, sont multiples incluant une rupture prématurée des membranes (RPM), une prééclampsie, un HELLP syndrome, une menace d'accouchement prématuré (MAP).

Il existe d'autres facteurs de risques qui contribuent à expliquer la fréquence de la prématurité au cours des grossesses lupiques, notamment : l'activité de la maladie avant et pendant la grossesse, l'hypertension artérielle, et l'existence des anticorps anti-phospholipides [112]. Les dysthyroïdies, en particulier l'hypothyroïdie, augmentent également le risque de naissance prématurée pendant le LES. [2]

Ainsi, 66 % des grossesses menées chez des patientes ayant un lupus de forte activité étaient compliquées de prématurité versus 32 % pour les grossesses avec un lupus quiescent. De plus, une très grande prématurité (accouchement avant 28 semaines), exposant à des complications médicales à long terme et à un risque de décès néonatal, est observée au cours de 17% des grossesses avec lupus actif, versus 6% des grossesses avec lupus inactif. [112]

Il faut également noté que la prématurité est plus fréquente en cas de néphrite lupique, régulièrement rapportée entre 35 et 40 %. [112]

Dans notre série, le taux de prématurité était de 4,17%. Le lupus y était actif, et l'atteinte rénale est présente avec une glomérulonéphrite type IV à l'histologie.

Le **Tableau XXIX** résume les facteurs de risque de prématurité dans les grossesses lupiques et non lupiques. [114]

Tableau XXIX. Les Facteurs de risques de prématurité. [114]

Principaux facteurs de risque de prématurité chez une femme non

lupique:

- Rupture prématurée des membranes
- HELLP syndrome
- Oligo-hydramnios
- Infections
- Travail prématuré
- Prééclampsie et éclampsie

Principaux facteurs de risque de prématurité propres à la femme lupique :

- Activité de la maladie
- Atteinte rénale
- Hypertension artérielle
- Corticothérapie
- Syndrome des antiphospholipides
- Autres facteurs : niveau socio-économique défavorisé, origine africaine, hypothyroïdie, syndrome de Raynaud

c) Retard de croissance intra-utérin :

En raison du fort taux de prématurité dans cette population de patientes lupiques, il est plus adapté de parler de poids de naissance en fonction de l'âge gestationnel plutôt que de retard de croissance intra-utérin (RCIU). Ainsi, un petit poids pour l'âge gestationnel est défini comme étant inférieur au 10^e me percentile par rapport aux normes nationales.

Cependant, les études sont divergentes avec des taux de « petits poids » variant entre 10 et 35 % des grossesses lupiques [112]. 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. [112]

Le risque de retard de croissance intra-utérin augmente en cas de lupus actif ou en présence d'une glomérulonéphrite lupique. [2]

Dans notre expérience, le taux de retard de croissance intra-utérin était de 8,33%.

d) Effets secondaires de la thérapie maternelle :

- **Les AINS :**

Ils peuvent entraîner une fermeture prématurée du canal artériel in utero et une hypertension artérielle pulmonaire à la naissance s'ils sont pris dans les 3 jours avant l'accouchement. Ils peuvent aussi induire une insuffisance rénale fœtale, un oligoamnios et une entérocolite nécrosante lors du 2^è me et 3^è me trimestre de grossesse. [133]

- **Corticoïdes :**

Le risque d'insuffisance surrénalienne néonatale est théorique car la prednisone ne traversant pas la barrière placentaire. En revanche, ce risque est attendu en cas de prescription de bê taméthasone et /ou de dexaméthasone dont le passage transplacentaire est utilisé pour traiter les fœtus in utero dans le cadre du bloc auriculo-ventriculaire congénital (BAV).

D'autre part, l'utilisation de corticoïdes s'accompagne d'un risque infectieux. L'enquête de la SNFMI a noté cinq cas d'infections néonatales sévères : quatre septicémies et un cas de toxoplasmose congénitale. Le risque de réactivation d'une toxoplasmose maternelle sous l'effet de la corticothérapie justifie de surveiller les taux sériques et, s'ils sont ascendants ou même stables mais élevés, de proposer un traitement prophylactique et de rechercher une infection par l'analyse du placenta et du sang du cordon, voire de discuter un diagnostic anténatal.

Cependant, lorsque la grossesse est planifiée, le taux d'infection néonatale de 4 % est similaire à celui de la population générale. [111]

- **Antipaludéens de synthèse :**

Des cas de toxicité rétinienne et auditive 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.

Actuellement, même si le nombre rapporté de grossesses sous hydroxychloroquine est encore insuffisant pour éliminer formellement une augmentation du risque fœtal, le caractère

très rassurant des données publiées et le risque démontré de poussée à l'arrêt de ce traitement conduisent à recommander de maintenir l'hydroxychloroquine chez les femmes enceintes lupiques. [134]

- **Immunosuppresseurs :**

Il est clairement établi que plusieurs immunosuppresseurs utilisés au cours du lupus sont tératogènes, notamment : Cyclophosphamide, Méthotrexate, Mycophénolate mofétil.

Cependant, plusieurs poussées lupiques graves au cours de la grossesse, notamment l'atteinte neurologique centrale ou l'atteinte rénale, nécessitent le recours obligatoire aux immunosuppresseurs. Dans ce cas, l'Azathioprine est autorisée. La Ciclosporine ne traverse pas la barrière placentaire, mais les données sur son utilisation au cours de la grossesse sont peu nombreuses. Elle peut également être employée, surtout dans le cadre de la transplantation rénale.

Une étude, intéressant 41 grossesses chez 27 patientes lupiques, a été menée au CHU d'Angers en France sur une période de 15 ans [144]. Cependant, la grossesse lors du LES traité par immunosuppresseurs a été accompagnée d'un faible taux de morbi-mortalité du côté maternel et fœtal, ainsi que d'une faible morbidité des enfants préscolaires.

On ne dispose pas dans notre série de cas en rapport avec une complication aux immunosuppresseurs. Rappelons que l'Azathioprine était la seule molécule prescrite chez nos patientes.

- e) **LUPUS Néonatal :**

Le lupus néonatal est un syndrome qui regroupe plusieurs manifestations liées à la transmission passive d'anticorps maternels : anticorps anti-SSA et anti-SSB, voire anti-RNP. Ces anticorps traversent la barrière placentaire à partir de 16 SA et gagnent les tissus fœtaux.

Les atteintes cutanées et systémiques sont transitoires et disparaissent en même temps que les anticorps de la circulation fœtale, à l'exception du BAV complet qui est définitif et associé à une morbidité et une mortalité qui font toute la gravité du lupus néonatal. La

persistance du BAV complet est expliquée par l'atteinte définitive du système de conduction cardiaque, qui est substitué par un tissu fibreux à cause de l'inflammation auto-immune. [135]

Il faut noter que 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. [111]

❖Manifestations cardiaques :

Le Bloc auriculo-ventriculaires (BAV) complet est l'atteinte la plus grave. Il est le plus souvent diagnostiqué in utero par l'examen ultrasonographique prénatal, entre 18 et 24 SA. Cette période est caractérisée par le passage transplacentaire des autoanticorps maternels (qui ne commence pas avant le troisième mois de grossesse) et le développement embryonnaire du système de conduction cardiaque (qui n'est pas achevé avant la 22^{ème} semaine environ).

Le risque de BAVc chez un nouveau-né de mère porteuse d'Anticorps anti-SSA est de 1 à 2%. Les discordances de survenue de BAVc au sein de paires de jumeaux monozygotes indiquent que d'autres facteurs encore inconnus entrent en jeu. [111]

Le risque de BAV est plus important chez les femmes qui ont déjà un enfant avec BAV ou atteinte cutané. Mais il a été démontré que ce risque pourrait être diminué par l'utilisation de l'hydroxychloroquine. [2]

Il est intéressant de noter que le BAVc est associé à une mortalité de 16 à 19% et à une morbidité significative, nécessitant l'implantation d'un pacemaker dans 63% des cas. [136]

A l'âge de 10 ans : la probabilité de survie est estimée à 86%, et 70% des enfants nécessitent la pose d'un pacemaker. [2]

D'autres anomalies électro-cardiographiques ont été rapportées, notamment les BAV incomplets et plus récemment des bradycardies sinusales qui attestent que le nœud sinusal peut être également atteint. Cependant, les autres atteintes cardiaques qui peuvent se voir au cours du lupus néonatal sont :

- une Fibroélastose endomyocardique : correspond à des dépôts de collagène et d'élastine et une hypertrophie ventriculaire.
- une cardiomyopathie.

- un bloc de Branche du premier degré.
- allongement du QT.

A l'opposé des BAVc , ces anomalies disparaissent en même temps que les anticorps maternels du sang de l'enfant. [135]

❖ **Manifestations cutanées :**

Les manifestations cutanées surviennent en moyenne entre le 2^{ème} et le 3^{ème} mois de vie . L'éruption peut cependant être présente dès la naissance (25 % des cas) ou survenir tardivement qu'à 7 mois après la naissance.

Il s'agit le plus souvent de plaques érythémato -squameuses annulaires ou polycycliques atteignant préférentiellement les zones photoexposées avec une prédilection pour les régions périorbitaires. L'exposition aux rayons ultraviolets peut être un facteur déclenchant comme elle peut exacerber une éruption préexistante . Des lésions apparues dans les suites de photothérapie néonatale pour hyperbilirubinémie ont été décrites.

D'autres lésions cutanées peuvent se voir au cours du lupus néonatal, notamment : des télangiectasies, un purpura, un rash, des cicatrices atrophiques péri-orbitaires, des dyschromies et des lésions discoïdes. Il n'y a pas d'atteinte muqueuse.

Les lésions cutanées sont transitoires et disparaissent sans séquelles. Cependant, aucun traitement n'est habituellement nécessaire en dehors de la protection solaire. Parfois, une courte corticothérapie locale peut être conseillée en cas de lésions importantes pour éviter les cicatrices résiduelles.



Figure 53. Eruption cutanée du lupus néonatal chez un nouveau né avec anticorps anti-SSA/Ro.
(Service de Dermatologie – CHU Mohammed VI)



Figure 54. Lésion en rapport avec un lupus néonatal chez un nouveau-né d'une mère lupique. (Service de Dermatologie – CHU Mohammed VI)

❖ **Atteinte hépatique :**

Bien que rarement rapportée, la prévalence de l'atteinte hépatique est estimée à 9 %. Elle peut être spécifique ou secondaire à une insuffisance cardiaque dans le cadre de BAVc. Les perturbations du bilan hépatique peuvent varier d'une simple cytolyse hépatique asymptomatique à une cholestase sévère.

❖ **Atteinte hématologique :**

Les anomalies hématologiques décrites peuvent toucher les trois lignées et comprennent une anémie hémolytique à Coombs positif, une neutropénie et une thrombopénie. Ces anomalies sont également transitoires et ne nécessitent habituellement aucun traitement.

f) mortalité périnatale :

Il est clairement établi que les grossesses chez les femmes lupiques sont associées à un haut risque de mortalité périnatale. [2]

Selon l'étude de Cerveraa, le taux de mortalité périnatale est estimé à 4,9 %. 5 cas de mort périnatale ont été décrits, dont trois étaient en raison de l'extrême prématurité, une en rapport avec un BAV congénital et une mort intra-utérine.

Puthet J.C. [139] a réalisé en 2015 une étude intéressant 65 grossesses survenues chez 44 patientes lupiques avec atteinte rénale dans 9 centres hospitaliers français. Le taux de mortalité périnatale est calculé à 6,8 %. La prématurité était observée dans 25 % des cas, et le RCIU dans 15 % des cas. Ainsi, l'incidence des complications maternelles et fœtales est réduite par rapport aux résultats des travaux antérieurs, même européens. Il existe des biais de sélection inhérents au design de l'étude. Cependant, la survenue d'une grossesse chez une patiente présentant une néphropathie lupique est un événement rare, rendant difficile la réalisation d'une étude prospective.

Le **Tableau XXX** résume la maturité fœtale en fonction de l'activité de la maladie selon les différentes séries de la littérature.

Tableau XXX. La maturité fœtale en fonction de l'activité de la maladie.

	Séries	Grossesses	Naissances à terme %	Naissances prématurées %	Mort fœtale %	Mort-nés %
En l'absence d'activité de la maladie	Estes	26	73	0	26	0
	Hayslett	24	83	4	12	0
	Jungers	11	90	10	0	0
	Mintz	92	35	46	17	0
	SNFMI	75	35	43	16	0
En cas d'activité de la maladie	Estes	39	56	12	30	0
	Hayslett	22	63	4	13	18
	Jungers	12	58	16	25	0
	Mintz	10	20	70	10	0
	SNFMI	28	7	57	11	11

Tableau XXXI. Devenir fœtal au cours des grossesses lupiques, d'après une analyse de la littérature pour les 40 dernières années. [114]

Période	Nombre de grossesses	FC/MFIU (%)	ITG (%)	Prématurité (%)
1960-1970 (2 séries)	120	28-43	4	6
1970-1980 (4 séries)	174	27-41	7	36
1980-1990 (13 séries)	400	8-34	11-29	9-57
1990-1993 (4 séries)	140	11-22	0	20-47
1993-2001 (5 séries)	578	11-17	0-1	39-54

Ce tableau compare les principales complications observées au cours des grossesses chez les femmes lupiques et non lupiques.

Tableau XXXII. Complications au cours des grossesses lupiques selon l'étude de Clowse et al.

[118]

<u>Complications</u>	<u>Pourcentage au cours des grossesses lupiques (%)</u>	<u>Pourcentage au cours des grossesses non lupiques (%)</u>	<u>P value</u>
<u>Complications obstétricales :</u>			
Prématurité			
RCIU	20,8%	8,1%	<0.001
Prééclampsie	5,6%	1,5%	<0.001
Eclampsie	22,5%	7,6%	<0.001
Hémorragie de délivrance	0,5%	0,09%	<0.001
	4,5%	3,3%	<0.01
<u>Césarienne</u>	36,6%	25%	<0.001
<u>Complications thromboemboliques :</u>			
AVC	0,32%	0,03%	<0.001
Embolie pulmonaire	0,4%	0,04%	<0.001
Thrombose veineuse profonde	1%	0,01%	<0.001
<u>Complications infectieuses :</u>			
Sepsis			
Pneumonie	0,5%	0,1%	<0.001
	1,7%	0,2%	<0.001
<u>Complications hématologiques :</u>			
Transfusion			
Anémie à la délivrance	2,7%	0,5%	<0.001
Thrombocytopénie	12,6%	6,8%	<0.001
	4,3%	0,4%	<0.001

Une méta-analyse, intéressant 37 études avec 2751 grossesses chez des patientes suivies pour le LES, a étudié de façon précise les différentes complications materno-fœtales survenues au cours de la grossesse lupique. Ainsi, les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau XXXIII. Méta-analyse des complications au cours de la grossesse chez les femmes lupiques. [126]

<u>Type de complication</u>	<u>Taux estimé (%)</u>	<u>P value</u>
Avortements provoqués	7.2%	□0.001 □
Avortements spontanés	16.6%	0.001
Mortinaissances	4.0%	0.001
Décès néonataux	2.8%	0.050
Retard de croissance intra-utérin (RCIU)	14.3%	□0.001 □
Prématurité	37.1%	0.001
Mortalité maternelle	2.1%	□0.001
AVC	0.8%	1.00 □
Prééclampsie	9.1%	□0.001
Eclampsie	0.8%	0.184 □
Glomérulonéphrite active	19.0%	0.001 □
Poussée de la maladie	29.2%	0.001

III. Influence de la grossesse sur le lupus :

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

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

1 – Poussée lupique au cours de la grossesse :

1.1 – Définition d'une poussée lupique :

Bien qu'il existe de nombreuses échelles d'activité de la maladie, Il n y a pas de définition uniforme de la poussée lupique. Elle est interprétée différemment selon les auteurs, ce qui complique encore plus la comparaison des différentes études publiées. [114]

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.

Cependant, les différentes échelles de mesure spécifiquement adaptées à la grossesse dérivent des échelles de mesure d'activité de la maladie. Ces échelles sont :

- Le SLEPDAI : Systemic Lupus Erythematosus Pregnancy Disease Activity Index (**annexe X**).
- Le LAI-P : LAI Pregnancy scale (**annexe XI**).
- Le m-SLAM : modified-SLAM (**annexe XII**).

1.2 – Fréquence des poussées lors de la grossesse :

La fréquence des poussées est reliée à l'état d'évolutivité du lupus maternel au début de la grossesse. Toutes les études confirment que cette fréquence est plus élevée au cours des grossesses survenant sur un lupus non stabilisé ou en cas de présence d'une atteinte rénale évolutive.

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

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, allant jusqu'à 80% dans l'expérience canadienne de Yuen et al, en 2008.

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. [112]

La variabilité du taux de survenue de poussée de lupus pendant la grossesse est due à la variabilité de la définition d'une poussée entre les équipes. De plus, les séries étudiées comportent des effectifs peu importants qui ne permettent pas de conclure définitivement.

Il est intéressant de noter deux données supplémentaires : les femmes qui n'ont pas de poussées de la maladie durant la grossesse semblent avoir un risque plus important de poussées néonatales. Le risque relatif est estimé à 2,4. D'autre part, les femmes qui mènent leur grossesse au delà de 27 SA ont une tendance plus fréquente à développer des poussées que celles qui ont mené des grossesses plus brèves. [114]

Le **tableau XXXIV** regroupe les résultats des sept études prospectives publiées jusqu'à présent. [137]

Tableau XXXIV. Fréquence des poussées lupiques au cours de la grossesse selon les études prospectives. (D'après Doria et al [114])

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

1.3 - Chronologie des poussées lupiques par rapport à l'âge gestationnel :

La période de survenue d'une poussée de la maladie au cours de la grossesse est un débat qui fait couler beaucoup d'encre jusqu'à maintenant, malgré les nombreuses études faites concernant ce sujet. Cependant, il semble raisonnable de retenir qu'une poussée de lupus peut être observée à n'importe quel terme de la grossesse.

Une donnée supplémentaire est à considérer : la poussée peut survenir aussi en postpartum, au cours des semaines et des mois qui suivent l'accouchement. [112]

Il semble que les poussées sont plus fréquentes au cours du 2^{ème} trimestre et en postpartum, et moins fréquentes au cours du 3^{ème} trimestre. Cela pourrait être expliqué, sur le plan physiopathologique par l'augmentation moins importante qu'attendue de la synthèse d'Interleukine 6 (IL6) au cours du 3^{ème} trimestre. [114]

Selon l'expérience du groupe de GR Hughes à l'hôpital Saint-Thomas à Londres, trois quart des patientes ont une poussée de la maladie avant la fin des trois mois suivant l'accouchement et au moins 50 % d'entre elles avant la fin du troisième trimestre de grossesse.

En pratique, même si la patiente atteint le troisième trimestre de grossesse, sans voir sa maladie se manifester, il existe encore une augmentation du risque d'aggravation au-delà de l'accouchement. [114]

Tableau XXXV. Fréquence des poussées lupiques selon le terme de la grossesse.
Revue de la littérature des 40 dernières années.

Années	1 ^{er} trimestre (%)	2 ^{ème} trimestre (%)	3 ^{ème} trimestre (%)	Post-partum (%)
1970	0	43	22-29	11-30
1980	0-13	3-13	13-52	17-22
1990	18	47	15	21

1.4 – Type et sévérité des poussées lupiques :

La nature des poussées selon le système ou l'organe touché durant la grossesse diffère de celle survenant hors grossesse. [114]

Comme montre **le tableau XXXVI**, Il s'agit le plus souvent d'atteinte rénale (43 vs 22%) et hématologique (38 vs 17%) et moins de poussées ostéo-articulaires (35 vs 58%) et neurologiques (4 vs 21%).

Le risque de développer une poussée cutanée ou cutanéomuqueuse au cours de la grossesse varie de 25 à 90 % selon les différentes séries. [112]

Les manifestations hématologiques sont de la même façon rapportées fréquemment au cours de la grossesse lupique allant de 10 à 40 % dans différentes cohortes réalisées jusqu'à présent. [112]

Le risque de glomérulonéphrite lupique au cours d'une grossesse lupique est estimé entre 4 % et 30 %, selon les études. Les patientes ayant un antécédent de néphrite lupique ont un risque de rechute pendant la grossesse estimé entre 20 et 30 %. [112]

L'atteinte myocardique est plus rare, mais elle peut engager le pronostic vital maternel.

V. Le Guern et al [112], notent que la sévérité des poussées est modérée dans 30% des cas, moyenne dans 59% des cas et sévère dans 11% des. Lorsque la poussée est modérée et traitée, elle ne semble pas avoir une influence défavorable sur l'issue de la grossesse. Par contre, une poussée sévère négligée s'accompagne en revanche d'une fréquente morbidité.

Tableau XXXVI. Manifestations principales des poussées du lupus au cours de la grossesse
(d'après M. Petri) [114]

<u>Manifestations</u>	<u>LES enceintes (%)</u>	<u>LES non enceintes (%)</u>	<u>p</u>
Signes généraux	57	66	NS
Cutanées	52	47	NS
Ostéo-articulaires	35	58	0,02
Sérites	17	12	NS
Neurologiques	4	21	0,02
Rénales	43	22	0,01
Pulmonaires	4	7	NS
Hématologiques	38	17	0,01

Ainsi, l'étude de Thi Huong et al. [138] (**tableau XXXVII**), montre que tous les types d'atteintes viscérales peuvent se rencontrer durant la grossesse. La difficulté réside dans l'impossibilité de prédire le devenir de la maladie. Une forme jugée bénigne peut brusquement évoluer vers une forme grave et à l'inverse une forme initialement grave peut évoluer favorablement. Il n'est actuellement pas possible de prédire sous quelle forme clinique la poussée va s'exprimer.

Tableau XXXVII. Principales manifestations de la maladie lupique d'après Le Thi Huong [138].

Les Manifestations	Grossesses		Patientes	
	Nombre n=103	(%)	Nombre n=84	(%)
Rash malaire	57	55	45	53
Lupus discoïde	15	15	11	13
Photosensibilité	31	30	27	32
Ulcérations orales ou nasopharyngées	22	21	18	21
Arthrite	75	73	62	73
Pleurésie ou péricardite	14	14	10	12
Protéinurie > 0,5 g/jr ou sédiment urinaire	28	27	21	25
Manifestations neuropsychiatriques *	9	9	4	5
Anomalies hématologiques **	57	55	48	57
Anomalies immunologiques ***	86	83	72	85
présence d'Ac antinucléaires	103	100	84	100
Présence d'Ac anti-SSA/Ro	23	23	19	24
Présence d'anticoagulant circulant	15	14	14	17

* psychoses ou convulsions.

** anémie hémolytique ou leucopénie (< 4000/mm³) ou lymphopénie (< 1500/mm³) ou thrombopénie (< 100 000/mm³).

*** cellules LE ou anticorps anti-ADN natif ou anti-Sm ou sérologie syphilitique dissociée.

1.5 – Les Facteurs prédictifs d'une poussée lupique :

Il est clairement établi qu'un lupus actif cliniquement et/ou biologiquement dans les 6 mois précédant la grossesse ou au début de la grossesse constitue un facteur de risque de progression de la maladie et de poussée au cours de la grossesse.

Plusieurs études concluent que ce risque augmente drastiquement et est ainsi multiplié par 2, par rapport aux patientes avec un lupus inactif avant la grossesse. Cependant, tous les auteurs s'accordent sur l'intérêt de débiter la grossesse à distance d'une poussée.

Selon l'étude de la John Hopkins Lupus Clinic, qui s'est intéressée à 267 grossesses lupiques, une forte activité de la maladie est objectivée chez 58% des patientes dont le lupus était actif avant la grossesse contre seulement 8% des patientes dont le lupus était quiescent avant la grossesse. [112]

Dans une enquête menée sous l'égide de la Société nationale française de médecine interne (SNFMI), le taux de poussée reste de 27 % même si la grossesse est planifiée, mais les poussées sont généralement modestes. Lorsqu'elles sont traitées, elles ne semblent pas avoir d'influence défavorable sur l'issue de la grossesse.

L'origine ethnique semble également jouer un rôle dans l'apparition des poussées lupiques : Une étude prospective de Petri au John Hopkins Hospital, incluant 37 grossesses lupiques, retrouve une incidence des poussées plus élevée chez les femmes noires que chez les caucasiennes.

Les autres facteurs de risque impliqués dans la majoration de l'activité du lupus au cours de la grossesse sont, d'une part la présence d'une néphropathie lupique, l'arrêt des antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine), un lupus de forte activité dans les années précédant la grossesse et l'élévation du titre des anticorps anti ADN natifs. [112]

2- Influence de la grossesse sur la néphropathie lupique :

Malgré les avancées thérapeutiques ces dernières décennies et l'amélioration de la prise en charge de la néphropathie lupique, les grossesses chez ces patientes demeurent à haut risque de complications maternelles et fœtales, et également d'exacerbation de la maladie lupique. [121]

L'atteinte rénale au cours du lupus est présente dans 60 à 80 % des cas. Elle précède les autres manifestations de plusieurs années dans 3 à 6% des cas. Mais généralement, elle apparaît après le diagnostic, dans plus d'un tiers des cas. [121]

Il est intéressant de noter que dans certains cas, la néphropathie lupique peut être révélée par la grossesse, d'où l'intérêt d'une surveillance étroite et régulière du sédiment urinaire et de la fonction rénale au cours de la grossesse. [125]

L'étude de Puthet J.C [139] en 2015, intéressant 65 grossesses survenue chez 44 patientes lupiques suivies dans 9 centres hospitaliers français, a objectivé 5 cas de néphropathie lupique révélée par la grossesse. Alors qu'une rémission complète de la maladie était obtenue depuis plus de 24 mois dans 74 % des cas, 20% des patientes ont eu une poussée lupique. Une complication maternelle survient lors de 40 % des grossesses, principalement une prééclampsie (18 %) dont le risque est d'autant plus important que la fonction rénale est dégradée ou la protéinurie est augmentée à la conception. Le taux de mortalité périnatale est calculé à 6,8 %, la prématurité à 25 %, et le RCIU à 15 %. [139]

Selon les différentes séries de la littérature, la fréquence des poussées lupiques rénales au cours de la grossesse varie en fonction de l'activité de la maladie avant la conception. Comme montré dans le **tableau XXXVIII**, elle varie de 7 à 33 % chez des patientes lupiques en rémission pendant au moins six mois avant la conception versus 61 à 67 % lorsque la grossesse est menée en pleine activité lupique.

Tableau XXXVIII. Evolution de la néphropathie lupique au cours de la grossesse. [125]

Etude	Nombre de femmes avec néphropathie lupique	Nombre de grossesses	Nombre de poussée lupique rénale (%)
Ovasiu et al., 1991	25	53	6 (11%)
Packham et al., 1992	41	64	31 (48%)
Julkunen et al., 1993	16	26	7 (38%)
Le Thi Huong et al., 2002	22	32	4 (13%)
A. Radoui, 2006	12	20	10 (50%)
Puthet JC. 2015	44	65	13 (20%)

Dans notre série, 40% des patientes ont une atteinte rénale. Cependant, une seule patiente, soit 8,33%, a eu une poussée de sa glomérulonéphrite lupique type IV au cours de la grossesse. Et une deuxième patiente a eu une poussée de sa GNL type VI en postpartum, soit 8,33%.

Selon l'étude de Carmona et al, il n'existe pas 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 était plus bas. [111]

Selon l'étude de Tandon et al, comparant 78 grossesses chez 53 femmes ayant une néphropathie lupique à 78 patientes lupiques non enceintes avec atteinte rénale, Il n y a pas de différence en terme de survenue d'une détérioration de la fonction rénale. Ainsi que l'incidence de poussée rénale est similaire entre les deux groupes (45 % versus 42 %). [111]

Dans l'étude de A. Radoui [125], 50 % des patientes ont présenté une exacerbation de la néphropathie lupique pendant la grossesse et 25 % après l'accouchement. Les principaux facteurs prédictifs de cette exacerbation étaient une conception après une courte durée de rémission et la présence d'une néphropathie lupique classe IV. [125]

Plusieurs études ont attesté que la grossesse peut aggraver la fonction rénale chez les femmes porteuses d'une insuffisance rénale chronique. Ainsi, une clairance de la créatinine inférieure à 50ml/min ou une créatinine > 140 µmol/l augmentent le risque de la décompensation rénale pendant la grossesse. Le taux de naissance vivante dans ce contexte varie de 20 à 95% et dépend de la créatininémie de base.

En cas de dégradation de la fonction rénale ou d'anomalies massives du sédiment urinaire , la PBR peut être réalisée pendant la gestation. [114]

Tableau XXXIX. Retentissement de la grossesse sur la fonction rénale [140]

Séries	Nombre de grossesses	Altération de la fonction rénale		
		Aucune	Transitoire	Définitive
Boumpas (99)	6	1 (17%)	2 (33%)	3 (50%)
Hayslett (92)	16	13 (81%)	3 (19%)	0 (0%)
Fine (100)	37	25 (68%)	7 (19%)	5 (14%)
Jungers (93)	26	20 (77%)	4 (15%)	2 (8%)
Jhons. (101)	26	19 (73%)	4 (15%)	3 (12%)
Oviasau (96)	28	22 (79%)	6 (21%)	0 (0%)
Pasoto (102)	46	40 (87%)	6 (13%)	0 (0%)

Au total, il faut chercher certains éléments cliniques et biologiques qui ont une valeur prédictive d'une poussée rénale au cours de la grossesse [139], notamment:

- l'absence de rémission complète de la néphropathie lupique (NL) à la conception ($p < 0,001$).
- Une conception après une courte durée de rémission ou une inactivité de la NL inférieure à 12mois ($p = 0,003$)

- L'hypertension artérielle
- Un sédiment urinaire actif
- la présence d'anticorps anti-ADN natifs positifs ($p < 0,0001$)
- un C4 bas ($p = 0,004$)
- Une créatininémie élevée

Il faut noter qu'une créatinine supérieure à $140 \mu\text{mol/l}$ est associée à une augmentation du risque d'hypertension artérielle et d'insuffisance rénale progressive. Le risque maternel ainsi que le risque fœtal de complications sont tellement élevés que la grossesse n'est pas autorisée en présence d'une insuffisance rénale. [114]

En cas d'atteinte rénale, il existe certaines contre-indications relatives à la grossesse, notamment : la persistance d'une glomérulonéphrite proliférative diffuse, la présence d'un syndrome néphrotique sévère ainsi que d'une hypertension artérielle sévère ou mal contrôlée . Ces contre-indications sont relatives car elles peuvent être modulées en cas de traitement efficace.

Cependant, la présence d'une néphropathie lupique quiescente depuis au moins six mois avant la conception , une protéinurie inférieure à 3g/jr , une pression artérielle parfaitement contrôlée et une créatininémie inférieure à $140 \mu\text{mol/l}$ (avec une clairance de la créatinine supérieure à 60 ml/min) sont des facteurs de bon pronostic ainsi pour la maman et le fœtus également. [114]

L'évolution des poussées rénales au cours de la grossesse est imprévisible. Elle peut être dramatique avec installation d'une insuffisance rénale, et même aboutir à la mort maternelle. Cependant, une interruption thérapeutique de grossesse peut être discutée dans quelques situations de néphropathie lupique active qui mettent en jeu le pronostic vital maternel. [121]

IV. Prise en charge des grossesses lupiques :

La prise en charge de la grossesse survenant au cours du LES nécessite une attention particulière à quatre aspects distincts: l'activité du LES, la présence de signes biologiques ou cliniques du syndrome des antiphospholipides (SAPL), la présence des anticorps anti-SSA ou anti-SSB et l'adaptation des différents traitements qui doivent être compatibles avec la grossesse. [117]

Pour une évolution optimale de la grossesse, les patientes lupiques doivent être idéalement prises en charge par des médecins spécialistes dans le cadre d'une gestion multidisciplinaire impliquant l'interniste et le gynécologue obstétricien afin d'assurer un suivi adéquat et d'anticiper les complications qui pourraient survenir. [112]

1. Avant la conception :

Idéalement, la grossesse doit être précédée d'une consultation préconceptionnelle, qui est une étape essentielle conçue pour assurer une préparation optimale à la grossesse, tout en minimisant le risque de complications maternelles et fœtales.

Cependant, cette consultation préconceptionnelle revêt une importance capitale, permettant ainsi de :

➤Éliminer une contre-indication à la grossesse :

- Une hypertension artérielle sévère ou mal contrôlée.
- Une hypertension artérielle pulmonaire.
- Une valvuloplastie mal tolérée.
- Des antécédents thrombotiques majeurs.
- Une corticodépendance $>0,5$ mg/kg/j.
- Une clairance de la créatinine <40 ml/min : c'est une contre-indication relative qui doit être discutée avec les néphrologues au cas par cas. [2]

➤ **S'assurer de la rémission de la maladie :**

Il est clairement établi qu'un lupus actif au cours des six derniers mois avant la conception s'associe à un haut risque de morbidité materno-fœtale. Cependant, la grossesse ne peut être autorisée qu'après une période de rémission d'au moins 6 mois. [2]

La rémission se définit par l'absence de tout symptôme clinique en rapport avec la maladie lupique et la normalité du bilan biologique, limité aux marqueurs inflammatoires (vitesse de sédimentation, fibrinogène) et au dosage du complément (complément total, fractions C3 et C4). Cette rémission peut être spontanée ou nécessiter un traitement de fond à base de corticothérapie (égale ou inférieure à 10mg/j d'équivalent prednisone) ou des immunosuppresseurs. [141]

La nécessité de certains traitements immunosuppresseurs pour maintenir le lupus en rémission peut contre-indiquer la grossesse d'une part à cause du rôle tératogène potentiel de certains médicaments et d'autre part du fait de la sévérité du lupus.

➤ **Évaluer le risque materno-fœtale encouru:**

Le risque dépend principalement des antécédents médicaux et obstétricaux de la patiente et de son profil immunologique. Les principaux facteurs de risque sont :

- les antécédents de complications obstétricales.
- les épisodes systémiques au cours des 6 derniers mois.
- l'insuffisance organique (cardiaque, rénale ou surtout pulmonaire).
- l'hypertension artérielle.
- La présence d'un syndrome des antiphospholipides (SAPL) associé : la découverte des anticorps antiphospholipides de façon isolée, en l'absence d'antécédents de phlébite ou de fausses couches, ne justifie pas l'introduction du traitement spécifique en début de grossesse. [142]
- l'existence d'anticorps anti-SSA ou anti-SSB.
- la nécessité d'une corticothérapie à une dose quotidienne supérieure à 10 mg.

Cependant, Guettrot-Imbert et al [2] recommandent de faire un bilan complet au cours de la consultation préconceptionnelle, comme le montre le tableau suivant :

Tableau XL. Bilans biologiques à demander au cours de la consultation préconceptionnelle. [2]

- Numération formule sanguine (NFS)
- Temps de coagulation activé (TCA)
- Transaminases (ASAT, ALAT)
- Fonction rénale, protéinurie de 24h, sédiment urinaire (leucocyturie, hématurie)
- Sérologies : VIH, HVB, HVC, toxoplasmose et la rougeole
- TPHA-VDRL
- Anticorps anti-ADN natifs, Anticorps anti-SSA et anti-SSB
- Anticoagulant circulant, Anticorps anti-cardiolipines et anti-B2GP1,
- Fractions du complément (C3)
- TSH $\pm$ anticorps anti-TPO
- Sérum hydroxychloroquine

VIH: virus de l'immunodéficience humaine; HVB: virus de l'hépatite B;

HVC: virus de l'hépatite C; TSH: thyroid stimulating hormone;

➤ **Ajuster le traitement de la patiente :**

Avant d'autoriser une grossesse chez une patiente lupique, il faut bien évidemment adapter l'ensemble des traitements que prend la patiente.

En cas de nécessité, la corticothérapie (idéalement ramenée à sa dose minimale efficace) et l'azathioprine (Imurel) peuvent être maintenues. En revanche, les autres immunosuppresseurs notamment : le cyclophosphamide (Endoxan), le méthotrexate et le mycophénolate mofétil (Cellcept) doivent impérativement être interrompus au moins 3 mois avant la conception, si ce n'est davantage. [112]

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 (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2) au profit d'antihypertenseurs que l'on

peut maintenir au cours de la grossesse notamment : la methyldopa (Aldomet), le labétalol (Trandate) ou les inhibiteurs calciques.

D'autres mesures à prendre en considération : [2,112]

- les **biphosphonates**, donnés en prévention d'une ostéoporose cortico-induite, doivent être interrompus avant la grossesse.
- les suppléments **d'acide folique** doivent être administrés et sont en fait essentiels chez les patientes préalablement traitées par le méthotrexate ou présentant une anémie hémolytique, même s'ils sont bien gérés, afin de limiter le risque de fermeture anormale du tube neural.
- Des suppléments de **calcium** et de **vitamine D** doivent être administrés aux patientes sous corticothérapie ou sous héparine, et chez toutes les femmes à risque de prééclampsie.
- Les **vaccinations** doivent être à jour, notamment contre la coqueluche (y compris pour le futur père), les infections à pneumocoques et la grippe, selon la saison. Les vaccinations contre la rougeole et les oreillons sont indiquées pour les patientes ayant une sérologie négative, à condition qu'il n'y ait pas d'immunosuppression étendue (traitement par biothérapie ou immunosuppresseur, corticostéroïdes dépassant 10 mg par jour pendant plus de 15 jours).

➤ **Education de la patiente et de son partenaire :**

Mis à part la planification soigneuse de la prise en charge médicale et obstétricale de la patiente, la consultation préconceptionnelle permet également d'informer la patiente sur le déroulement de la grossesse, les différents risques potentiels encourus, tout comme les modes de traitement et de suivi. Lorsque la grossesse est fortement déconseillée, les cibles à atteindre pour permettre l'autorisation doivent être également expliquées.

Enfin, elle permet au médecin de rassurer la patiente sur l'innocuité pour son enfant du traitement à poursuivre et sur le faible risque de «transmission du lupus», ainsi que d'insister sur la nécessité de sa collaboration étroite avec ses praticiens afin de mener sa grossesse sans complications graves.

2. Traitement du lupus au cours de la grossesse :

2.1 – Moyens thérapeutiques :

a- Mesures générales :

L'éducation thérapeutique de la femme lupique ainsi que les mesures générales forment un pilier capital dans la prise en charge du LES.

Cette partie a été déjà détaillée dans le chapitre " Traitement du lupus ". Cependant, il faut insister encore plus sur l'intérêt de la photoprotection et de la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire notamment : l'arrêt du tabac, la correction du surpoids, le contrôle de la glycémie et de la pression artérielle.

b- Corticothérapie :

Les glucocorticoïdes, notamment la prednisone et la prednisolone sont associés à un haut risque de morbidité maternelle lorsque la dose journalière dépasse 30mg : diabète sucré cortico-induit, hypertension artérielle, infections : urinaires, respiratoires, réactivation d'une toxoplasmose maternelle, infection à cytomégalo virus, voire même une septicémie maternelle.

En revanche, il faut noter que les glucocorticoïdes ne traversent pas la barrière placentaire. Ceci dit : Il n'y a pas de risque d'insuffisance surrénalienne chez le nouveau-né. [146]

Néanmoins, les corticoïdes fluorés notamment la dexaméthasone et la bêtaméthasone sont les seuls corticoïdes non dégradés par le placenta. Cependant, ils sont indiqués dans le traitement du bloc auriculo-ventriculaire congénital (BAVc), mais ils peuvent s'accompagner de certains effets secondaires chez le fœtus tels que : une hypotrophie sévère, une atrophie cérébrale fœtale avec atteinte neurologique centrale et des troubles cognitifs. [112, 114]

Les corticoïdes, même à faible doses, pourraient être responsables d'une augmentation du risque de fente palatine, même si ce risque demeure faible (20 naissances/ 10 000 grossesses exposées à des corticoïdes). [154]

Plusieurs études ont souligné que la corticothérapie doit être diminuée le plus rapidement possible afin de minimiser le risque de rupture prématurée des membranes. [2]

c- Antipaludéens de synthèse:

L'Hydroxychloroquine est caractérisée par une demi-vie longue ainsi qu'un passage transplacentaire ait été récemment démontré. Quelques cas de toxicité rétinienne et auditive chez l'animal et chez l'homme lors de l'exposition in utero à la chloroquine ont été rapportés, Cependant, il a été longtemps recommandé d'interrompre l'hydroxychloroquine chez les femmes enceintes. [147]

En revanche, plusieurs études ont souligné l'intérêt de l'hydroxychloroquine dans la diminution du risque des poussées lupiques, leur fréquence et sévérité, l'amélioration du pronostic de la néphrite lupique, la réduction du risque de séquelles de la maladie ainsi que les doses de corticoïdes utilisées.

Cependant, l'arrêt de l'hydroxychloroquine expose à une rechute de la maladie avec un risque multiplié par 2,5. En outre, la grossesse constitue en elle-même un facteur de risque de poussée lupique. Cependant, l'arrêt de l'hydroxychloroquine au cours de la grossesse pouvait être délétère tant pour la mère que pour l'enfant [148, 149]

Ainsi, l'étude récente de la cohorte américaine de la John Hopkins Lupus Clinic a comparé l'évolution de la maladie chez 56 patientes qui ont poursuivi l'hydroxychloroquine pendant la grossesse et chez 38 patientes qui l'ont arrêtée en début de grossesse. Globalement, l'activité de la maladie et la fréquence des poussées étaient significativement plus élevées chez les patientes qui avaient arrêté le traitement que chez celles qui l'avaient poursuivi. Le recours à la corticothérapie était également significativement plus important chez les patientes qui avaient arrêté le traitement.

Au cours de 300 grossesses menées sous hydroxychloroquine, aucune anomalie fœtale n'a été observée. Aucune toxicité rétinienne ni auditive n'a par ailleurs été détectée chez les nouveau-nés de mamans traitées par hydroxychloroquine. [134]

Deux séries, l'une américaine [150] et l'autre anglaise [151], ont utilisé l'hydroxychloroquine au cours de la grossesse à condition de ne pas dépasser la dose de 6,5 mg/kg/jr. Cependant, aucun effet toxique sur le fœtus n'a été rapporté dans les deux séries.

Bien que le produit soit classiquement contre-indiqué durant la grossesse dans le « Vidal », c'est un traitement généralement bien toléré, offrant le meilleur rapport bénéfice/risque parmi les différents traitements disponibles. Il est donc aujourd'hui fortement recommandé de le poursuivre pendant la grossesse si le contrôle du lupus maternel exige la poursuite de ce traitement. [146]

d- Immunosuppresseurs :

- Cyclophosphamide (CP) « Endoxan* » : son utilisation au cours du 1^{er} trimestre de grossesse expose à des anomalies fœtales, alors qu'au cours des deuxième et troisième trimestres, il ne semble pas augmenter ce risque chez les femmes enceintes traitées par cette molécule pour un cancer du sein. [152] Seules 3 grossesses lupiques ont été menées sous cyclophosphamide avec une seule naissance vivante [152]. Cependant, il est contre-indiqué en cas de grossesse lupique, et il doit être arrêté trois à six mois avant la conception. [114]

- Mycophénolate mofétil (MMF) « Cellcept* » : est contre-indiqué au cours de la grossesse du fait de sa tératogénécité. Il doit donc être interrompu au moins 3 mois avant la conception chez les patientes lupiques qui désirent la grossesse. Il peut être éventuellement remplacé par l'azathioprine en cas de nécessité. [112]

- Azathioprine « Imurel* » : est l'immunosuppresseur le plus utilisé au cours de la grossesse. Il est probablement le moins toxique, ceci pourrait être expliqué par le fait que le foie fœtal ne possède pas l'enzyme permettant de métaboliser l'azathioprine dans sa forme active.

il n'existe pas dans la littérature de données d'études contrôlées montrant de malformations chez les enfants nés des femmes enceintes ayant bénéficié d'un traitement par azathioprine durant leur grossesse. [143]

Plusieurs séries publiées de grossesses menées sous l'azathioprine au cours de maladies inflammatoires intestinales (MICI) ou de transplantations rénales n'ont pas montré d'augmentation d'anomalies fœtales.

En revanche, une étude récente menée en 2016 concernant l'utilisation des immunosuppresseurs en cas de grossesse chez les patientes atteintes de la neuromyéélite optique de Devic (NMO), n'a objectivé aucun effet tératogène de l'azathioprine. Mais, il devrait être évité surtout durant le premier trimestre de la grossesse. [143]

Nous ne disposons que de peu de données concernant les grossesses lupiques sous azathioprine. Cependant, à ce jour, l'azathioprine ne semble pas entraîner d'effet tératogène dans l'espèce humaine. Mais la poursuite du traitement pendant toute la vie intra-utérine peut avoir des conséquences fœtales, notamment : [153]

- o le risque de prématurité qui peut aller jusqu'à 4 à 5 fois plus que la population générale (la participation du lupus dans l'augmentation de la prématurité est certainement importante mais difficilement appréciable).
- o Toxicité immunitaire (absence d'image thymique, dépression de l'immunité cellulaire et humorale).
- o Toxicité hématologique (toutes les lignées peuvent être atteintes).
- o Diminution du poids de naissance moyen.
- o Risque accru d'infection materno-fœtale, en particulier à CMV.

L'allaitement est en revanche contre-indiqué sous ce traitement. [112]

• Ciclosporine : peut être utilisée dans les formes les plus sévères, en particulier les épisodes rénaux, jusqu'à ce que l'extraction fœtale puisse être effectuée sans danger. [2]

La ciclosporine passe peu le placenta (de 5 à 20 %). Aucune répercussion rénale n'a été observée à ce jour lors du suivi à distance d'environ une centaine d'enfants exposés in utero après le premier trimestre de la grossesse. De plus, aucun effet tératogène ni aucune conséquence hématologique particulière n'est retenue. [153]

En pratique, la poursuite d'un traitement par ciclosporine est possible au cours de la grossesse moyennant une prise en charge tenant compte du risque infectieux accru et des

conséquences obstétrico-pédiatriques fréquentes, en particulier chez les femmes transplantées (retard de croissance intra-utérin, hypertension artérielle, prééclampsie. . .). [153]

- Methotrexate : en plus de ses effets indésirables d'ordre hématologique, hépatique et infectieux, le méthotrexate est mutagène, tératogène et embryolétal chez l'animal. En clinique, aucun élément ne semble évoquer une répercussion du méthotrexate sur la fertilité féminine, en particulier aux posologies immunosuppressives. En revanche, il est responsable d'effets tératogènes assez proches de ceux de l'aminoptérine. Une trentaine d'enfants ou de fœtus malformés sont rapportés dans la littérature, dont une vingtaine présentent un tableau assez homogène : malformations du crâne (craniosténoses, hypoplasie de certains os du crâne), dysmorphie faciale (hypertélorisme, micrognathisme..), malformations réductionnelles des membres, retard de croissance intra-utérin et staturo-pondéral, et moins fréquemment cardiopathies congénitales et microcéphalies. [153]

Ces malformations ont été observées même pour des doses aussi faibles que 12,5 mg en dose totale, surtout au cours du 1^{er} trimestre. [153]

- Thalidomide : est connu pour son effet tératogène également. Il est donc à proscrire au cours de la grossesse. [145]

e- Autres traitements:

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens : sont contre-indiqués au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse du fait d'un risque de fermeture prématurée du canal artériel et des conséquences néonatales chez le nouveau-né. En revanche, ils peuvent être utilisés avec parcimonie en fin du 1^{er} trimestre et au 2^{ème} trimestre. [112]

- Les héparines de bas poids moléculaire : ont été utilisées sans inconvénient au cours de la grossesse. 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 d'ostéoporose [111]. En outre, une supplémentation par calcium et vitamine D sera systématique pour limiter la perte osseuse induite par les héparines.

- Les immunoglobulines intraveineuses : peuvent être utilisées au cours de la grossesse, particulièrement en cas d'atteinte hématologique (thrombopénie auto-immune peu

corticosensible ou s'aggravant en cours de grossesse) ou en cas d'atteinte rénale. Ces perfusions sont soit poursuivies jusqu'à l'accouchement, soit relayées par un autre traitement notamment corticothérapie orale ou immunosuppresseurs.

Cependant, il n'y a aucune donnée précise de la littérature sur leur innocuité au cours de la grossesse. En outre, certaines préparations d'immunoglobulines intraveineuses riches en sucrose exposent à une insuffisance rénale. [112]

- Rituximab (Anticorps anti-CD20) « Mabthera » : Les études des cas rapportés n'ont pas signalé d'effets tératogènes liés à l'usage du Rituximab chez les femmes enceintes. Dans la littérature, il n'existe pas de données d'études contrôlées chez les femmes enceintes démontrant les effets tératogènes du Rituximab. Cependant, une lymphopénie transitoire peut s'observer chez les nouveau-nés des patientes ayant reçu ce traitement durant leur grossesse, avec un retour à la normale dans les 6 mois qui suivent la naissance. Deux grossesses dont l'issue est normale ont été exposées au cours du premier trimestre. [153]

L'arrêt du Rituximab en vue d'une grossesse est hautement souhaitable en l'état actuel des connaissances. En raison de sa demi-vie et de son élimination très longue, un délai de 2 mois est en théorie nécessaire avant une conception. Sa prescription en cours de grossesse n'est envisageable qu'après avoir écarté toutes les autres options thérapeutiques possibles. [143]

- Anti-TNF α : Il existe trois immunosuppresseurs anti-TNF α sur le marché en France : l'infliximab « Remicade^{*} », l'éta nercept « Enbrel^{*} » et l'adalimumab « Humira^{*} ».

Ces trois anti-TNF α ne sont pas mutagènes, ni tératogènes chez l'animal. On ne dispose de données sur le passage transplacentaire que pour l'infliximab : les concentrations maternelles et néonatales sont équivalentes et l'infliximab est détecté chez les enfants jusqu'à 6 mois après la naissance. Environ une centaine de grossesses ont été exposées à l'infliximab ou à l'éta nercept au premier trimestre. A ce jour, aucun effet malformatif spécifique n'est noté. Les données sont bien moins nombreuses pour l'adalimumab (un peu plus d'une dizaine de grossesses). En règle, les anti-TNF α sont arrêtés lors de la découverte de la grossesse. [153]

En raison de leur mode d'action, il est intéressant de noter que tous les traitements immunosuppresseurs déjà cités, sont susceptibles de provoquer des complications infectieuses maternelles (voire fœtales) au cours de la grossesse. Il est donc justifié d'informer l'équipe obstétrico-pédiatrique du traitement maternel en vue d'une surveillance maternelle et néonatale rigoureuse, en particulier lorsque les mères sont traitées jusqu'à l'accouchement.

Tableau XLI. Quelques médicaments autorisés et d'autres interdits au cours d'une grossesse

lupique. [114]

Médicaments autorisés :

- ✓ Glucocorticoïdes
- ✓ Aspirine,
- ✓ Méthylidopa,
- ✓ Hydralazine,
- ✓ Inhibiteurs calciques,
- ✓ Imurel,
- ✓ Héparines (toutes formes),
- ✓ Antipaludéens de synthèse (préférer l'hydroxychloroquine)

Médicaments autorisés uniquement après avis spécialisé :

- ✓ Bêtabloquants,
- ✓ Nifédipine
- ✓ Antidépresseurs,
- ✓ Anti-convulsivants,
- ✓ Ciclosporine,
- ✓ Anti-vitamine K (second trimestre)

Médicaments interdits :

- ✓ Cyclophosphamide,
- ✓ Méthotrexate,
- ✓ AINS,
- ✓ Thiazidiques,
- ✓ IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion),
- ✓ ARA II (antagonistes des récepteurs de angiotensine II)

2.2- Indications :

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

Le meilleur moyen de prévenir une poussée de lupus au cours d'une grossesse est le respect d'une période de quiescence de la maladie d'au moins 6 mois avant la conception. Cependant, il faut maintenir le traitement de fond à base de l'hydroxychloroquine lorsque celui-ci est nécessaire pour un bon contrôle de la maladie. [112]

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

Il n'y a pas d'indication à la mise en place d'un traitement spécifique en l'absence d'activité clinique ou biologique du lupus pendant la grossesse. Cependant, une corticothérapie prophylactique ne peut pas être proposée car le risque de voir apparaître une hypertension artérielle, un diabète gestationnel avec des conséquences pour le fœtus (prématurité, retard de croissance intra-utérin) est non négligeable. [155]

En revanche, en cas d'activité modérée de la maladie, s'exprimant par exemple par des manifestations cutanées ou articulaires spécifiques peut justifier la prescription de l'hydroxychloroquine ou des corticoides tel que la prednisone qui doit rester inférieure à 20 mg/jour.

En outre, 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. Parfois, le recours aux immunosuppresseurs peut se justifier. Dans ce cas, l'azathioprine est la plus utilisée. [112]

c. Prise en charge du syndrome des anticorps antiphospholipides « SAPL » :

Le traitement proposé au cours d'une grossesse chez une femme ayant un SAPL défini a deux objectifs principaux :

- La prévention des complications fœtales 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.

- La réduction, voire l'élimination du risque de survenue d'une thrombose artérielle ou veineuse chez la mère.

Les études randomisées contrôlées disponibles concernant le traitement des APS obstétricales sont à la fois peu nombreuses et hétérogènes, et aucune ligne directrice thérapeutique n'a été clairement établie. La dernière conférence d'experts de 2013 laisse à la discrétion du clinicien le choix du traitement entre l'aspirine à dose antiplaquettaire, l'héparine, à l'occasion l'hydroxychloroquine, les corticoïdes, les immunoglobulines intraveineuses et leurs diverses combinaisons. Ainsi, la décision thérapeutique doit être basée sur le risque maternel et obstétrical. [2]

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 [156,157]. 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 [158, 159] ont montré la supériorité de l'association héparine plus aspirine sur l'aspirine seule. [111]

Une revue de la littérature a conclu en 2005 que l'aspirine combinée à l'héparine non fractionnée (HNF) réduisaient considérablement le nombre de pertes fœtales. Des études plus récentes n'ont démontré aucune supériorité pour la combinaison d'aspirine et d'héparine non fractionnée par rapport à l'aspirine combinée à l'Héparine de bas poids moléculaire (HBPM) en ce qui concerne les complications obstétricales et la morbidité néonatale. En pratique, l'HBPM est plus largement prescrite (biodisponibilité supérieure, demi-vie plus longue, risque plus faible de thrombocytopénie et d'ostéoporose). [2]

En pratique :

- En cas de présence d'anticorps antiphospholipides sans signe clinique et en l'absence d'antécédents thrombotiques et obstétricaux : la majorité des spécialistes amorcent un traitement à l'aspirine (80 mg/j) seule en première intention. L'ajout d'une HBPM peut être discuté en cas de présence « de puissants indicateurs des antiphospholipides », en particulier un anticoagulant circulant ou une «triple positivité».

L'aspirine est généralement commencée avant la conception. [2]

- En cas d'antécédents de thrombose (artérielle ou veineuse) : les patientes doivent interrompre leur antagoniste de la vitamine K (AVK) dès le diagnostic de grossesse en raison du risque d'embryopathie. Ce traitement est remplacé par une HBPM à dose anticoagulante en deux injections quotidiennes afin de prévenir la récurrence de thromboembolie maternelle, mais également en raison du risque obstétrical élevé chez ces patientes. L'aspirine à une dose antiplaquettaire doit également être administrée. [2]
- En cas d'antécédents obstétricaux, notamment une mort fœtale, prééclampsie ou HELLP syndrome : Les recommandations actuelles des experts reposent sur la combinaison de l'aspirine et l'HBPM à dose iso-coagulante. Cette posologie peut varier en fonction des antécédents. [2]
- En cas de SAPL obstétricale réfractaire malgré un traitement correctement conduit associant l'aspirine et l'héparine à des doses efficaces, certains auteurs proposent l'ajout de corticostéroïdes à faible dose ou d'hydroxychloroquine [2]. Un échec amène à discuter l'adjonction d'immunoglobulines intraveineuses dont l'indication est affaire de services spécialisés, mais leur efficacité n'est pas adéquatement évaluée. [111]

Le tableau XLII présente des propositions de prise en charge thérapeutique dans les trois situations différentes du SAPL.

Tableau XLII. Propositions de prise en charge thérapeutique dans les trois situations différentes du SAPL. [2]

Situation clinique	Traitement au cours de la grossesse
1) Signes biologiques d'SAPL en l'absence d'antécédents thrombotiques ou obstétricaux	Aspirine seule à faible dose (100 mg/jr)
2) SAPL avec antécédent de thrombose veineuse ou Artérielle	Aspirine à faible dose associée à l'HBPM à dose curative (par exemple, énoxaparine 100UI/kg toutes les 12 heures en sous cutané)
3) SAPL avec antécédents obstétricaux (Mort fœtal, prééclampsie, HELLP syndrome) mais sans antécédents de thrombose.	– En l'absence de traitement antérieur: aspirine à faible dose associée à l'HBPM à dose préventive (par exemple, énoxaparine 0,4 ml/jr en sc.) – Malgré un traitement antérieur (ou parfois dès le début): aspirine à faible dose combinée à l'HBPM à dose curative (par exemple énoxaparine 100 UI/kg toutes les 12 heures sc.)

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

➤ Mère porteuse d'anti SSA sans antécédent de bloc auriculo-ventriculaire congénital:

En cas d'un titre bas des anti –SSA ou de positivité incertaine , le dosage doit être répété et confirmé par un laboratoire de référence et par des techniques standardisées. Il est recommandé de réaliser des échocardiographies et des enregistrements sonographiques obstétricaux itératifs au moins tous les 15 jours à partir de la 16^{ème} semaine de gestation , afin 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, notamment la prednisone et la prednisolone, 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 :**

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

Shinohara et al. [160] ont suggéré qu'un traitement par prednisolone ou bê taméthasone 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 bê taméthasone . 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. [160]

Certains auteurs recommandent l'utilisation de l'hydroxychloroquine. Il a été démontré qu'elle réduit le risque de récurrence de BAVc chez les patientes ayant eu antérieurement un enfant avec BAV.[2]

➤ **Traitement intra-utérin du BAV :**

Les interventions prénatales visent à diminuer la réponse auto -immune et les lésions cardiaques inflammatoires causées, et à accélérer le rythme cardiaque fœtal.

Les corticoïdes ont fait la preuve de leur efficacité sur les signes inflammatoires (épanchements pleuraux , ascite et anasarque fœtale) chez quelques enfants , notamment la dexaméthasone qui n'est pas métabolisée par le placenta et passe chez le fœtus sous forme active. Cependant, on ne sait toujours pas si le traitement est capable de corriger un bloc de 3^{ème} degré une fois établi (stade de fibrose du système de conduction).

En raison de possibles effets secondaires maternels propres à tous les glucocorticoïdes et des risques fœtaux spécifiques (oligoamnios et insuffisance surrénalienne), la dexaméthasone(4

mg/j) doit être réservée aux blocs incomplets de survenue récente , ou aux blocs complets s'accompagnant de signes de défaillance fœtale tels qu'une anasarque , des épanchements , une ascite ou une insuffisance cardiaque . Elle doit être prescrite précocement et interrompue après quelques semaines si aucun bénéfice n'est obtenu.

Il est intéressant de noter 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. [135]

Sur la base de ces considérations, la conduite à tenir en cas de BAV in utero (D'après R. Cimaz et al. [135]) est la suivante :

- Si le bloc est incomplet (2^{ème} degré), la dexaméthasone est recommandée à la dose de 4mg/j chez la mère.
- Si le bloc est complet et récent , la dexaméthasone est recommandée également . Elle est 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 également
- 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 fœtal, et améliorer la fonction ventriculaire ainsi que l'anasarque fœtal . Cela peut être particulièrement utile pour atteindre un âge gestationnel plus avancé . Il peut être donné à la parturiente par voie orale, à la dose de 2 mg, 6 à 10 fois par jour, selon la compliance maternelle. [135]

➤ **Traitement postnatal :**

Le traitement postnatal du BAV complet est l'implantation d'un pacemaker . En présence d'une bradycardie extrême 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 2^e trimestre de la vie. [135]

3. Surveillance maternelle et fœtale :

La surveillance doit être multidisciplinaire et doit inclure une évaluation clinique, biologique et échographique régulière. Elle doit être adaptée à l'histoire obstétricale de la patiente et à l'évolution réelle de la grossesse.

Généralement, la surveillance est mensuelle jusqu'à la 20^e semaine d'aménorrhée, puis tous les 15 jours jusqu'à la 30^e semaine . Ensuite, une visite hebdomadaire permettra d'apprécier la date de déclenchement de l'accouchement. [161]

a- **La surveillance clinique se base essentiellement sur :**

- Un examen clinique complet à la recherche des signes cliniques pouvant évoquer une poussée lupique, des signes d'aggravation d'une atteinte préexistante, ou des signes en rapport avec une complication obstétricale notamment la prééclampsie, éclampsie ou HELLP syndrome.
- La recherche des signes infectieux surtout en cas de prise des corticoïdes ou d'autres immunosuppresseurs.
- La tension artérielle qui doit être déterminée de façon précise et répétée , et la bandelette urinaire.

b- **La surveillance biologique sera basée principalement sur :**

- Numération formule sanguine (NFS) + taux de plaquettes
- Bilan inflammatoire : VS, CRP, et surtout l'haptoglobine qui est la seule protéine de l'inflammation interprétable pendant la grossesse (les autres sont physiologiquement élevées).
- Bilan rénal : la fonction rénale, la protéinurie des 24 heures, l'examen du sédiment urinaire.

- Transaminases : leur augmentation doit faire craindre un HELLP syndrome, ou une complication possible du lupus érythémateux systémique et du SAPL.
- 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.
- Bilan immunologique : la recherche des anticorps antinucléaires (AAN), Anti-ADN natif, les anticorps antiphospholipides (APL), Ac anti-SSA/SSB et l'anticoagulant lupique.

Ainsi, la présence et le taux des anticorps anti-SSA ou anti-SSB, les anticorps anticardiolipines et le titrage de l'anticoagulant lupique est le meilleur facteur prédictif du risque fœtal.

Tableau XLIII. Protocole de surveillance biologique mensuel (ou bimestriel) de la femme lupique enceinte.

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. NFS-plaquettes. ***2. Créatinine, Protéinurie de 24h et sédiment urinaire.3. Uricémie, ASAT, ALAT, phosphatases alcalines4. glycémie5. CH50, C3, C46. Anticorps antinucléaires, anti-ADN natif7. Anti-SSA (Ro) et SSB (La) *8. Antiphospholipides:
anticoagulant circulant, anti-cardiolipines *9. Sérologies : Toxoplasmose, Rubéole ** |
|---|

*Examens initiaux ; ** Examens dont la répétition est facultative

*** bi-hebdomadaire si traitement par héparine au début, puis toutes les semaines.

c- L'étude du rythme cardiaque fœtal : ERCE

d- La surveillance échographique : [2]

Elle consiste en des examens échographiques standard pour chaque trimestre de grossesse. L'échographie sera pratiquée au 1^{er} trimestre entre 12 et 14 SA pour confirmer la

grossesse et préciser l'âge gestationnel. Au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre, l'échographie recherchera des malformations fœtales ou une anomalie de la croissance fœtale, appréciera la maturité placentaire et la quantité du liquide amniotique.

En cas de présence des anticorps antiphospholipides, une échographie-doppler obstétricale doit être effectuée à 22 SA. Elle recherche une incisure proto-diastolique qui semble avoir une bonne valeur prédictive de la survenue des complications obstétricales notamment : la prééclampsie, le retard de croissance intra-utérin. Elle est suivie d'une surveillance régulière de la biométrie fœtale et du niveau de liquide amniotique, avec une échographie-doppler des artères ombilicales à 28 et 36 SA.

L'échographie-doppler des artères ombilicales permet d'évaluer la fonction placentaire : ainsi, l'absence ou l'inversion du flux diastolique est en général corrélé à un très mauvais pronostic fœtal.

L'échocardiographie fœtale est actuellement proposée toutes les deux semaines entre 16 et 24 SA pour toutes les femmes présentant des anticorps anti-SSA ou anti-SSB. Ce dépistage doit être effectué chaque semaine en cas d'antécédents de BAVc ou de lupus néonatal cutané chez les frères et sœurs.

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

Au cours du lupus érythémateux systémique, les indications d'une interruption thérapeutique de la grossesse sont de plus en plus rares grâce aux avancées thérapeutiques et l'amélioration de la prise en charge. Elles dépendent principalement du degré d'activité de la maladie.

Cependant, lors des grossesses commencées au cours d'un lupus sévère et hautement évolutif, la mort fœtale 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

d'un renforcement thérapeutique par la corticothérapie ou les immunosuppresseurs notamment l'azathioprine.

5. 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. Ainsi, l'accouchement par voie basse n'est pas contre-indiqué si les conditions locales le permettent.

Dans certains cas, l'accouchement peut être programmé à environ 38 SA, ce qui permet notamment une meilleure prise en charge du traitement antiplaquettaire et anticoagulant. En France, l'aspirine est généralement arrêtée à 35 ou 36 SA pour permettre une analgésie épidurale dans de bonnes conditions malgré le fait que, selon les recommandations européennes et à condition qu'aucun autre facteur de risque hémorragique ne soit présent, la poursuite de ce traitement ne constitue pas une contre-indication à l'anesthésie péridurale. Étant donné que l'arrêt du traitement anticoagulant pendant cette période constitue un facteur de risque d'apparition du syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS), l'aspirine n'est interrompue, si nécessaire, qu'entre 24 et 48 heures chez les patientes ayant des antécédents de thrombose artérielle ou de CAPS. [2]

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

Dans les différentes études, le taux de césarienne chez les patientes lupiques se situe aux alentours de 35–40%. [162]

L'étude de Clowse [118] confirme les rapports antérieurs de taux de césariennes, avec plus d'un tiers des grossesses livrées par voie chirurgicale. Des rapports antérieurs de grossesses LES ont trouvé des pourcentages similaires d'accouchements par césarienne: 38,2% dans une étude basée sur la population en Californie en 1993, et entre 26–38% dans les cohortes de centres de soins tertiaires. [118]

Les indications de césarienne les plus fréquentes sont l'hypotrophie fœtale et la souffrance fœtale aiguë en dehors de toute évolutivité lupique. Cependant, une poussée lupique peut bien évidemment amener à une décision de césarienne si elle menace le pronostic fœtal ou maternel. [122]

Dans notre série, le taux de césarienne est de 32%.

6. Post-partum :

Il est intéressant de noter que le risque de poussée lupique persiste même en post-partum. Cependant, il faut surveiller la patiente régulièrement durant cette période délicate.

Selon l'étude de De Bandt [114], il semble que les femmes qui n'ont pas de poussées de la maladie durant la grossesse aient un risque plus important de poussée post-natale, le risque relatif est estimé à 2,4. La survenue d'une poussée de lupus dans le post-partum tardif peut être méconnue de l'obstétricien. Cependant, les données concernant les trois mois en post-partum sont peu fréquentes dans la littérature.

a. L'allaitement : [2]

L'allaitement est autorisé chez les femmes traitées par **corticoïdes**, mais il faut noter que malgré le faible passage des corticostéroïdes dans le lait maternel, il est recommandé de commencer l'allaitement 3 à 4 heures après l'administration du médicament à la mère lorsque la dose de prednisone dépasse 50 mg par jour.

Les antipaludéens de synthèse peuvent être poursuivis également sans risque de complications chez le nourrisson, notamment les complications oculaires.

L'aspirine peut être administrée à une dose antiplaquettaire. Elle ne contre-indique pas l'allaitement s'il est fait à distance de la prise. Le pic d'aspirine dans le lait survenant deux heures après le pic sérique.

Concernant **les antagonistes de la vitamine K (AVK)**, uniquement la warfarine est autorisée. Lorsque les nourrissons sont entièrement allaités, même si les niveaux de warfarine sont indétectables dans le lait maternel, il est toujours conseillé en France de donner à ces enfants 2 mg de vitamine K par semaine.

En revanche, l'allaitement maternel est déconseillé aux patientes sous traitement **immunosuppresseur** en raison de la rareté des données disponibles ainsi que du risque de dépression lymphocytaire chez l'enfant. Cependant, l'azathioprine est de plus en plus utilisée, malgré le fait que certains auteurs la déconseillent en raison du risque potentiel de carcinogénèse accrue et de retard de croissance.

b. Prophylaxie thromboembolique :

Selon les recommandations pour la pratique clinique de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation [163], 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 la première situation, l'instauration d'un traitement préventif par HBPM à forte dose est recommandée pendant six à huit semaines (par exemple: énoxaparine 4000 UI/j). Il doit être repris dès que possible après l'accouchement. La substitution par un antagoniste de la vitamine K peut être initiée assez rapidement et la warfarine doit être préférée si la patiente a l'intention d'allaiter.

En présence des anticorps antiphospholipides mais sans antécédents de thrombose, une HBPM à dose isocoagulante doit être prescrite pendant six semaines post-partum. Cela peut être suivi par l'aspirine chez les patientes avec un SAPL obstétrical, chez qui il y a un risque accru de complications thrombotiques ultérieures. [2]

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 surtout lors de la prise des traitements tératogènes. Cependant, les principales méthodes sont les contraceptifs hormonaux oraux, les dispositifs intra-utérins et les méthodes de barrière mécanique (par exemple, préservatif, diaphragme, etc.), mais ces derniers restent moins efficaces.

Certains auteurs signalent que les contraceptifs oraux contenant des œstrogènes de synthèse, même faiblement dosés (30–50 µg d'éthinylestradiol), sont contre-indiqués chez les femmes lupiques non seulement du fait des risques thromboemboliques mais aussi et surtout du fait de l'influence néfaste des œstrogènes 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. [165]

Alors qu'une récente méta-analyse n'a révélé aucune augmentation du risque de poussées lupiques avec l'utilisation des oestroprogestatifs, les études qui y sont incluses sont extrêmement hétérogènes, rendant les conclusions difficiles à interpréter. Les études les plus anciennes, principalement rétrospectives, ont montré un risque d'augmentation des épisodes actifs quelle que soit la dose d'œstrogène utilisée. [2]

L'étude prospective SELENA (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment) [164], intéressant 183 femmes lupiques dont avaient été exclues les patientes avec un syndrome d'anticorps antiphospholipides ou porteuses d'anticorps antiphospholipides, a conclu qu'il n'y a pas de différences dans le nombre de poussées chez les patientes sous contraception orale (pilule triphasique 35 µg éthinylestradiol/0,5–1 mg noréthindrone) pendant un an par rapport aux femmes sous placebo. Une autre étude mexicaine [166] a randomisé 162 femmes entre une pilule oestroprogestative de deuxième génération, un stérilet et un microprogestatif. Là encore, aucune différence entre les trois groupes sur les critères cliniques ou le SLEDAI. Cinq grossesses ont été observées, deux sous contraception orale, deux avec un microprogestatif et une avec un dispositif intra-utérin.

En outre, une étude cas-témoins récente a démontré un risque accru d'apparition de LES chez les femmes âgées de 18 à 45 ans utilisant une contraception par les œstroprogestatifs, en particulier au début de l'utilisation et avec des doses élevées d'éthinylestradiol. Le risque relatif (RR) était de 2,52. [2]

À l'inverse, les études prospectives plus récentes, et en particulier deux essais thérapeutiques randomisés avec niveau de preuve maximal, publiés dans le New England Journal of Medicine, ont retrouvé une absence de sur-risque d'aggravation de l'activité de la maladie par

l'emploi d'une contraception orale estroprogestative, chez les patientes ayant un LES inactif ou stable [2,6].

En revanche, il a été retrouvé une tendance vers une association positive entre la survenue d'une complication thromboembolique et l'usage d'une pilule estroprogestative, particulièrement chez les patientes présentant une positivité des aPL. Ainsi, on peut considérer que l'augmentation du risque thromboembolique lié aux pilules estroprogestatives et celui lié à la présence d'aPL doit faire contre-indiquer l'utilisation de ce type de contraception sur ce terrain particulier.[6]

Selon les auteurs des études, l'utilisation d'œstroprogestatifs peut être envisagée chez les femmes sans risque thromboembolique excessif, en particulier lorsque le LES est stable, en l'absence de niveaux significatifs d'anticorps anti-nucléaires et d'anticorps antiphospholipides. Néanmoins, une prudence extrême s'impose.

Les progestatifs purs (tableau XXIII) offrent une alternative aux œstroprogestatifs. L'acétate de chlormadinone et l'acétate de cyprotérone sont fréquemment utilisés malgré l'absence d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication. Ce type de progestatifs ne semble pas augmenter le risque de thrombose veineuse. En revanche, l'acétate de cyprotérone a le plus grand effet anti-androgène. Lorsqu'il est utilisé sans traitement œstrogénique associé, il peut induire des symptômes hypoestrogéniques qui peuvent parfois être invalidants. [2]

Une étude prospective menée auprès de 187 patientes atteintes de lupus a montré un bon profil d'innocuité sans risque accru d'épisodes actifs pour le traitement à l'acétate de chlormadinone (10 mg/jour) ou à l'acétate de cyprotérone (50 mg/jour) sur une période moyenne de 46 mois. [2]

Dans l'essai thérapeutique de Sanchez-Guerrero et al. [6], un bras de l'étude, soit 54 patientes ont reçu une contraception orale par 30 ug de lévonorgestrel. Il n'a pas été retrouvé d'impact défavorable de cette thérapeutique sur l'activité de la maladie lupique ou sur les autres critères d'évaluation clinique.

Dans une étude française, Chabbert-Buffet et al. [6] ont évalué la tolérance des macroprogestatifs dérivés pregnane. Ceux-ci sont considérés comme mieux tolérés que les

microprogestatifs et pourraient ainsi représenter une alternative intéressante, malgré l'absence d'AMM en France pour l'indication de contraception. Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation du nombre de poussées, sans majoration du risque de TVP chez les patientes.

En France, deux pilules progestatives uniquement sont largement utilisées avec un schéma posologique interrompu. Il s'agit de : désogestrel (75 µg/jour) et le lévonorgestrel (30 µg). Ils agissent principalement par modification de la glaire cervicale, mais aussi dans certains cas par inhibition de la nidation et par blocage gonadotrope. Mais Il est à souligner que la contraception par les microprogestatifs doit être prescrite chez des patientes compliantes et disciplinées, en raison des délais courts en cas d'oubli de prise (trois heures).

Des implants progestatifs sous-cutanés sont utilisés en France et permettre une diffusion continue de l'étonogestrel (le métabolite actif du désogestrel). Bien que ces médicaments semblent avoir une bonne sécurité vasculaire, il n'y a pas de données pour les patientes lupiques. Ils doivent être remplacés tous les trois ans.

Un contraceptif progestatif injectable existe également sous forme d'acétate de méthoxyprogestérone, mais il n'est pas actuellement largement utilisé. Il est contre-indiqué chez les patientes atteintes de lupus en raison de l'augmentation du risque thromboembolique veineux.

Enfin, l'utilisation de dispositifs intra-utérins est de plus en plus largement répandue chez les patientes atteintes de LES, surtout en présence d'anticorps antiphospholipides qui augmente le risque d'événement thromboembolique en cas de contraception orale. En principe, une vigilance s'impose du fait du risque infectieux associé, surtout pour les patientes sous immunosuppresseurs ou corticothérapie à long terme.

Les dispositifs intra-utérins bioactifs sont probablement préférables pour la gestion de première ligne. Plusieurs dispositifs, disponibles depuis plusieurs années maintenant, délivrent de petites doses de lévonorgestrel (soit 52 mg sur une période de 5 ans, soit 13,5 mg sur une période de 3 ans, le dernier modèle plus récent étant plus adapté pour les femmes avec un utérus plus petit, en particulier les femmes nullipares). La sécurité utérine est identique à celle des contraceptifs progestatifs uniquement, que ce soit la forme orale ou les implants.[2, 164]

Tableau XLIV. Les progestatifs utilisés chez les femmes atteintes du lupus érythémateux systémique en France. [2]

<u>Dénomination internationale</u>	<u>Nom commercial</u>	<u>Dosage</u>	<u>Calendrier de dosage</u>
<u>Voie orale:</u>			
Acétate de Chlormadinone	Luteran*	10 mg/d	– 1 cp pendant 21 jours sur 28. A Commencer initialement entre le 1 ^{er} et le 5 ^{ème} jour de cycle. – 1 comprimé par jour
Acétate de Cyprotérone	Androcur*	50 mg/d	
Desogestrel	Cérazette*, Antigone*, Clareal*, Desopop*, Diamilla*	75 ug/d	
Levonorgestrel	Microval*	30 ug/d	
<u>En sous-cutané :</u>			
Etonogestrel	Nexplanon*	68 mg (3 ans)	–
<u>En intra-utérin:</u>			
Levonorgestrel	Mirena*, Jaydess*	52 mg (5 ans) 13.5 mg (3 ans)	–

En 2009, l'Organisation mondiale de la santé (OMS), sous la direction d'un groupe de travail constitué d'experts de planning familial, a émis des recommandations concernant la contraception chez les patientes atteintes de LES, publiées dans les World Health Organization Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (WHOMEC), mises à jour en 2015. Toutes les associations d'une méthode contraceptive donnée à une condition pathologique particulière ont été évaluées et classées en quatre groupes :

- Niveau 1 : Absence de restriction d'utilisation de la méthode contraceptive.

- Niveau 2 : Bénéfices attendus supérieurs aux risques supposés.
- Niveau 3 : Risques supposés supérieurs aux bénéfices attendus.
- Niveau 4 : risque d'utilisation de la méthode contraceptive dans cette condition pathologie particulière considérée comme inacceptable.

Ces recommandations sont résumées dans le Tableau suivant :

Tableau XLV. Résumé des Recommandation de l'OMS concernant la contraception des patientes lupiques.

[6]

	aPL positifs ou statut indéterminé	Thrombopénie sévère	Traitement immunosuppresseur	LES sans aucune des 3 conditions précédentes
<i>Contraception hormonale combinée</i>				
Contraception orale combinée	4	2	2	2
Patch contraceptif combiné	4	2	2	2
Anneau vaginal contraceptif combiné	4	2	2	2
Contraception injectable combinée	4	2	2	2
<i>Contraception progestative pure</i>				
Pilule progestative pure	3	2	2	2
Injection d'acétate de médroxyprogestérone ou de norethisterone enanthate	Initiation : 3 Poursuite : 3	Initiation : 3 Poursuite : 2	Initiation : 2 Poursuite : 2	Initiation : 2 Poursuite : 2
Implants au lévonorgestrel ou etonogestrel	3	2	2	2
<i>Dispositifs intra-utérins</i>				
DIU au cuivre	Initiation : 1 Poursuite : 1	Initiation : 3 Poursuite : 2	Initiation : 2 Poursuite : 1	Initiation : 1 Poursuite : 1
DIU avec progestatif (lévonorgestrel)	3	2	2	2

Niveau 1 : absence de restriction d'utilisation de la méthode contraceptive. Niveau 2 : bénéfices attendus supérieurs aux risques supposés. Niveau 3 : risques supposés supérieurs aux bénéfices attendus. Niveau 4 : risque d'utilisation de la méthode contraceptive dans cette condition pathologie particulière considérée comme inacceptable.

aPL : anticorps anti-phospholipides ; LES : lupus érythémateux systémique ; DIU : dispositif intra-utérin.

En adaptant ces recommandations aux pratiques françaises, un algorithme décisionnel a été établi pour aider à la prescription des contraceptifs chez les patientes lupiques :

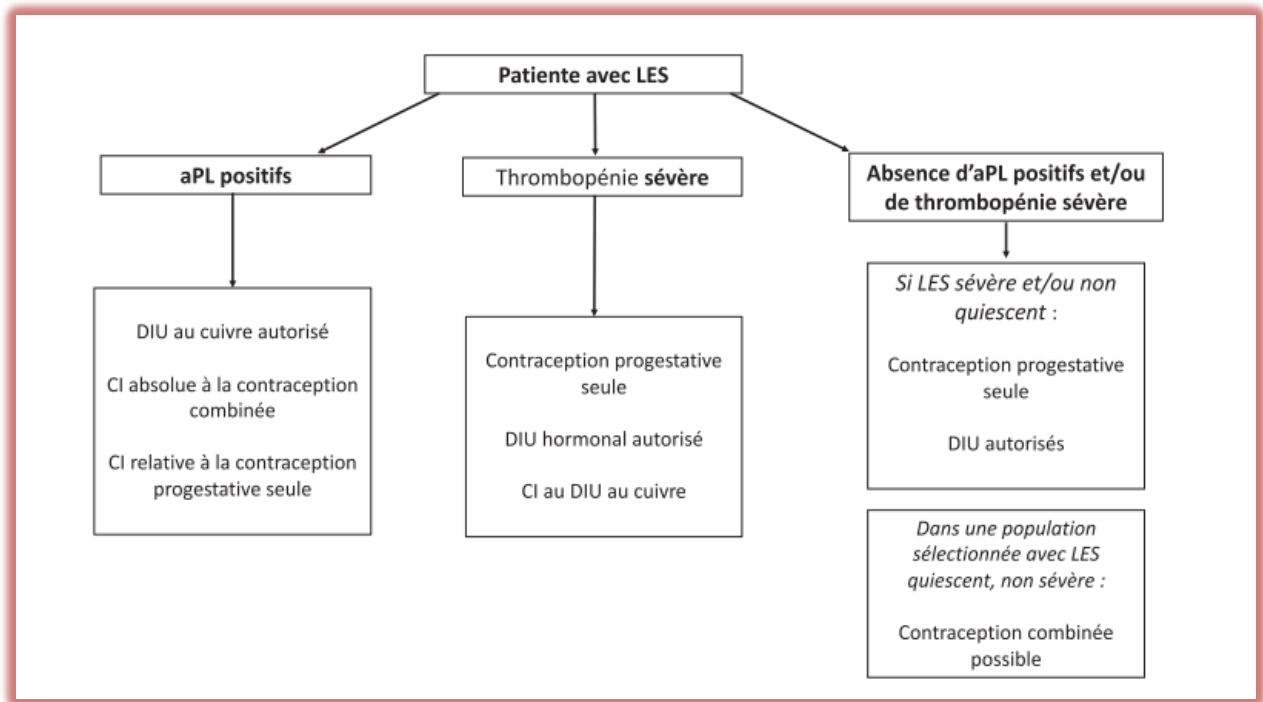


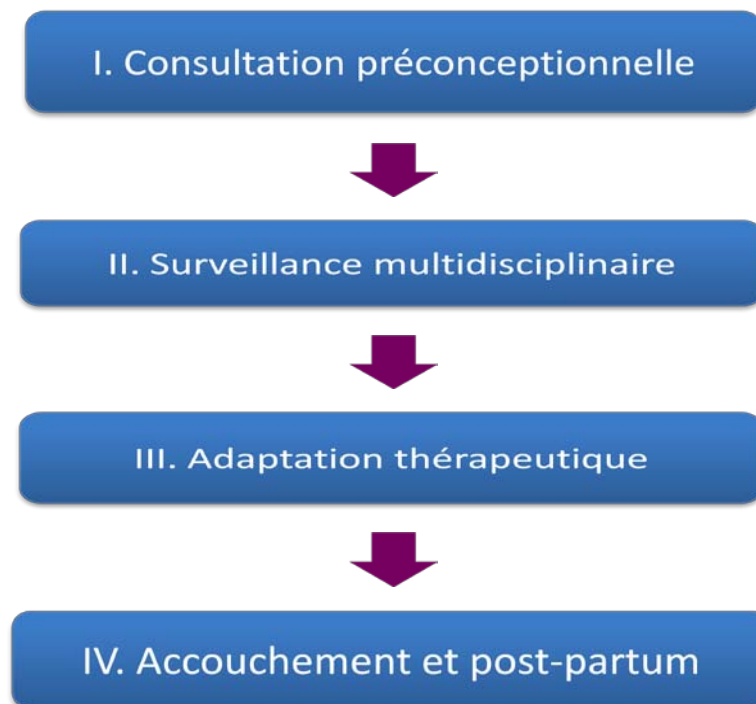
Figure 55. Algorithme de prescription des contraceptifs chez une patiente lupique, adapté aux recommandations de l'OMS [6].

V. LA GROSSESSE LUPIQUE : EN PRATIQUE, QUELLE PRISE EN CHARGE

?

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

En pratique la prise en charge des grossesses lupiques repose sur quatre piliers principaux :



1. La grossesse chez la femme lupique se planifie !

La consultation préconceptionnelle permet de planifier une grossesse dans les meilleures conditions. Cependant, elle est fondamentale pour :

✓Reconnaître les contre-indications de principes à une grossesse lupique :[2,167]

- Poussée évolutive actuelle ou poussée récente au cours des 6 derniers mois.
- Insuffisance rénale chronique (créatininémie > 150 µmol/l).
- Valvulopathie mal tolérée.
- HTA sévère ou mal contrôlée, nécessitant 2 hypotenseurs ou plus.
- Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).
- Antécédents thrombotiques graves.
- Corticodépendance > 0,5 mg/Kg /j.

✓Chercher les conditions nécessaires pour autoriser la grossesse :

Après évaluation clinique et paraclinique des paramètres d'évolutivité du lupus, la grossesse ne pourra être autorisée que si :

- Le Lupus est inactif depuis au moins 6 mois.
- L'atteinte rénale est modérée (créatinémie < 150 µmol/l).
- La dose de prednisone est inférieure à 20 mg/j avec ou sans antipaludéen de synthèse.

✓Estimer au mieux le risque individuel : le passé obstétrical et les facteurs de mauvais pronostic.

Ainsi, les facteurs de mauvais pronostic des grossesses lupiques sont : [168]

- Age > 40 ans.
- Grossesse multiple.
- Maladie lupique active.
- Néphropathie lupique.

- Insuffisance rénale.
- Insuffisance cardiaque.
- Atteinte pulmonaire interstitielle.
- Hypertension artérielle pulmonaire.
- Présence d'anticorps antiphospholipides.
- Présence d'anticorps anti-SSA/SSB.

✓Ajuster les traitements : interrompre les éventuels médicaments tératogènes, et instaurer d'éventuels traitements compatibles avec la grossesse, en fonction de l'état de la patiente.

✓Eduquer la patiente : l'informer sur le déroulement de la grossesse, les risques maternels et fœtaux encourus, les éléments d'alarme à reconnaître absolument, l'importance et l'innocuité des traitements instaurés, ainsi que l'intérêt d'une surveillance régulière et d'une étroite collaboration de la patiente avec ses praticiens.

✓Mettre en route une surveillance multidisciplinaire : clinique, biologique et échographique.

2. Instaurer une surveillance régulière: [167]

La surveillance doit être planifiée dès le début de la grossesse. Elle peut être instaurée en hôpital de jour, notamment en cas d'éloignement du domicile de la patiente, ce qui permet de coupler tous les examens et éventuellement la consultation de médecine interne et de gynécologie obstétrique.

a) Clinique :

L'examen clinique doit être complet, intéressant tous les appareils. Mais on insiste surtout sur la surveillance de la tension artérielle avec la recherche des signes fonctionnels, la prise de poids, la présence d'œdèmes pouvant orienter vers une prééclampsie. La hauteur utérine permet de dépister un retard de croissance intra-utérin

b) Biologique:

- **Biologie standard :**

NFS–plaquettes, CRP, uricémie, créatininémie, glycémie à jeun, ASAT/ALAT, CPK, LDH.

- 1 /mois avant 20 SA.
- 1 / 2 semaines de 20 à 30 SA.
- 1 / semaine après 30 SA.

- **Activité du lupus :**

CH50, C3, C4, haptoglobine : 1 / mois.

- **Autoanticorps :**

AAN, DNA natif, APL : 1 / 2 mois.

c) Echographique :

- Biométrie mensuelle.
- Echocardiographie fœtale : systématique à la 16^e me ou 18^e me semaine, répétée 15 jours après puis mensuellement, chez toutes mamans porteuses d'anticorps anti–SSA ou anti–SSB, ainsi qu'en cas d'ATCD de BAVc.
- Doppler des artères utérines, doppler ombilical.

3. Ajuster le traitement : [146]

❖ **Maintien du traitement antérieur :**

- Les antipaludéens de synthèse : la posologie est adaptée à la fonction rénale, elle ne doit pas dépasser 6,5mg/kg/j.
- La corticothérapie : l'instauration ou la majoration des doses est à discuter au cas par cas.

❖ **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 afin de diminuer le risque de prééclampsie et de syndrome des anticorps antiphospholipides. En revanche, 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. Le **tableau XLII** montre les modalités de prise en charge thérapeutique dans les différentes situations du syndrome des anticorps antiphospholipides.

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

L'adaptation thérapeutique portera essentiellement sur l'augmentation des doses de corticoïdes [162], 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 : l'augmentation de la corticothérapie, la mise au repos, l'instauration ou l'adaptation du traitement antihypertenseur. Une indication d'extraction foetale doit être discutée en fonction du terme.

Donc pour récapituler, une fois le diagnostic de grossesse est établi: [167]

- Bilan biologique : Biologie standard + bilan d'activité du lupus + bilan immunologique + sérologies
- Revoir le traitement du lupus : antipaludéen de synthèse, corticothérapie, antihypertenseurs, ...)
- Débuter le traitement préventif des complications de la grossesse :

a) Lupus :

- Prednisone 10 mg/jr (ou dose antérieure)
- Aspirine 100 mg/jr
- 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 fœtale in utero: 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 de la maladie + bilan immunologique.
- 18 SA : échocardiographie fœtale si anti-SSA ou anti-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 + bilan immunologique
- 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 + bilan immunologique + consultation pré-anesthésique (CPA)
- 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, discuter l'introduction d'un immunosuppresseur notamment l'azathioprine.

➤ Si complication gravidique (retard de croissance intra-utérin, prééclampsie...) : protocole habituel des grossesses pathologiques.

➤ A 34 SA, arrêter de l'aspirine et relais par l'héparine.

4. Accouchement et post-partum :

a. 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 voie basse 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 fœtal 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.

b. Traitement en post-partum :

Poursuivre l'héparine pendant 1 semaine si pas de SAPL, pendant 6 semaines si le SAPL est présent. La substitution par un AVK peut être initiée assez rapidement, ainsi la warfarine doit être préférée si la patiente a l'intention d'allaiter.

Poursuivre l'aspirine pendant 6 semaines, et 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 par dégression progressive.

c. L'allaitement :

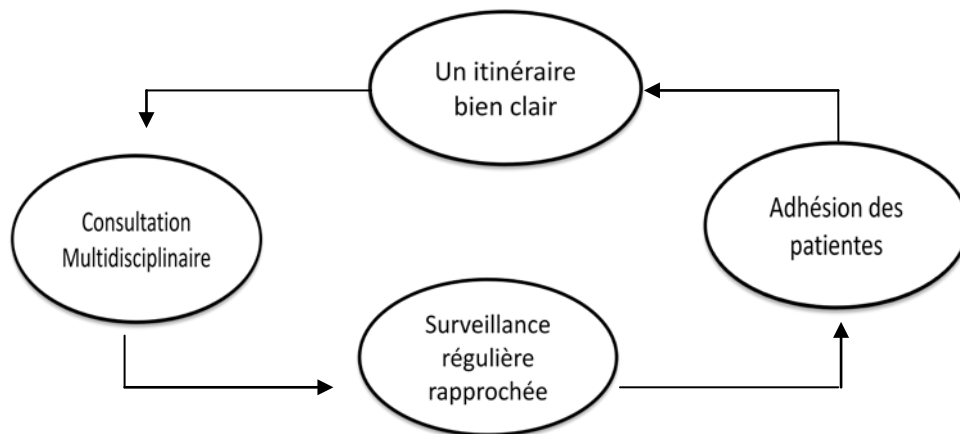
- Possible sous corticoïdes, HBPM, aspirine et antipaludéens de synthèse.
- Contre-indiqué en cas de prise des antivitamine K, sauf la warfarine.
- Déconseillé en cas de prise des immunosuppresseurs (peut être possible pour l'azathioprine).

d. La contraception :

- Une contraception par microprogestatifs est proposée à la sortie.
- Il faut prévoir une consultation spécialisée après 1 mois, puis à 3, 6 et 12 mois.

Ainsi, à la lumière de cette modeste série, on peut déduire les difficultés de la collecte des données, due essentiellement à l'absence d'un circuit bien défini depuis la déclaration du désir de la grossesse chez une patiente lupique jusqu'aux suites de couches. Un itinéraire bien clair et une accessibilité de la consultation multidisciplinaire avec des moyens de surveillance clinique et paraclinique, rapprochée, sont les seuls garants d'une adhésion des patientes au suivi au moins mensuel tout au long de la grossesse et la préparation d'un accouchement dans un cadre spécialisée et sensibilisée à ce profil de malade.

Ce travail nous fait aussi penser à toute l'importance de la mise en place d'un registre dédié à la prise en charge chez les patientes lupiques enceintes pour un suivi codifié basé sur des recommandations et permettant par ailleurs le développement de la recherche thématique dans notre contexte.





Conclusion



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

La grossesse est une période particulièrement importante pour une femme atteinte de lupus. Elle est associée à un haut risque maternel et fœtal, mais une prise en charge spécialisée et bien coordonnée permet de réduire ces risques. Cette période a également une dimension psychologique et affective majeure dont il faut tenir compte et s'astreindre à préparer médicalement et humainement.

La consultation préconceptionnelle est fondamentale. Elle permet d'éliminer les contre-indications absolues de la grossesse, évaluer les risques encourus, ajuster les traitements, et éduquer la patiente.

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

Dans certain cas, un lupus, jusque là méconnu, peut être révélé par la grossesse ou en post-partum.

L'amélioration de la compréhension des facteurs influençant l'évolution de la maladie lupique et ses complications maternelles et fœtales propres au cours de la grossesse, ainsi que les avancées thérapeutiques, ont permis actuellement d'espérer raisonnablement une issue favorable pour la mère et pour l'enfant dans la majorité des cas.

La possibilité 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 lupique ainsi que les complications materno-fœtales et de les prendre en charge.

Enfin, notre étude souligne l'intérêt du dialogue entre les différents intervenants, et met en évidence la nécessité d'études prospectives avec une activité SLE bien définie et des résultats de grossesse.



Annexes



ANNEXES :

ANNEXE I: Fiche d'exploitation du lupus érythémateux systémique et grossesse.

Identité :

- Nom et prénom :
- Age :
- Etat civil : mariée () Divorcée () Célibataire ()
- Profession :
- Origine géographique :
- couverture médicale : Mutualiste () Ramediste () Sans couverture ()

Antécédents :

- Personnels :

1) Médicaux :

- Hypertension artérielle: oui () non ()
- Diabète: DID () DNID () non ()
- FDR thrombo-embolique :
- Autre maladie chronique :

2) Chirurgicaux :

3) Toxico-allergiques : Alcool () Tabac () allergie connue () :

4) Gynéco-obstétricaux :

- Age de ménarche:
- Cycle menstruel : Régulier () Irrégulier ()
- Gestité et Parité :
- Nombre d'enfants vivants : ATCD de FC : ATCD de Prématurité :
- Familiaux :

Histoire de la maladie lupique :

- 1) la date de début :
- 2) Les manifestations cliniques :
 - signes cutanéomuqueux :
 - signes ostéo-articulaires :
 - atteinte cardiaque :
 - atteinte pleuro-pulmonaire :
 - atteinte neurologique :

- atteinte rénale :
- Autres manifestations :

3) L'examen clinique :

Examen général :

- TA : FC : FR : T° :

- OMI :

- Bandelette urinaire :

Examen cutanéomuqueux :

- rash malaire () lupus discoïde () Alopécie ()
- ulcérations buccales () photosensibilité () Autres :

Examen ostéo-articulaire : arthrite () arthralgies () Autres :

Examen pleuropulmonaire :

Examen cardiovasculaire :

Examen neurologique :

Examen des aires ganglionnaires :

4) Le bilan paraclinique :

Biologie :

Hémogramme : Hb : GB : Plq :

Bilan inflammatoire : VS : CRP :

Fibrinogène : EPP :

Fonction rénale : DFG :

Protéinurie de 24h :

ECBU :

Fonction hépatique :

Acide urique :

Fraction du Complément : C3 : C4 : CH50 :

Le profil Immunologique : AAN : Anti-Sm : Anti-ADN natif : Anti-SSA : Anti-SSB :

Anti phospholipides : B2glycoprotéine : Anticardiolipine :

Anticoagulant lupique :

Imagerie :

Echocoeur :

TDM TAP :

TDM cérébrale :

PBR :

Traitement : CTC :

APS :

Immunosuppresseurs :

L'Activité de la maladie : Index de SLEDAI :

Grossesses au cours de la maladie :

Nombre de grossesse :

	1 ^{ère} grossesse	2 ^{ème} grossesse	3 ^{ème} grossesse
<u>Examen obstétrical :</u> - Age gestationnel : - BCF : - CU : - Hauteur utérine : - Etat du col : - Métrorragies :			
<u>Echographie obstétricale :</u> - Activité cardiaque : - Diamètre bipariétal: - Longueur du fémur : - Placenta : - Liquide amniotique : - Malformations morphologiques :			

Bilan : Hb : Gb : Plq : TP : TCA : VDRL : TPHA : Toxoplasmose : Rubéole VIH Autre sérologie :			
- Complications maternelles : - Complications fœtales :			

TRAITEMENT :

Corticothérapie : oui () non ()

Antiagrégant plaquettaire : oui () non ()

Héparine : oui () non ()

Antihypertenseurs : oui () non ()

Antipaludéen de synthèse : oui () non ()

Immunosuppresseurs : oui () non () Si oui, lequel : dose : Durée :

Evolution : 1) Malade : rémission complète () rémission partielle () Poussée ()

2) nouveau-né : Accouchement par voie basse () césarienne ()

Apgar :

Sexe :

Taille : poids : périmètre crânien :

Complications maternelles : HELLP syndrome () Prééclampsie () Eclampsie ()

Complications fœtales : ITG () FCS () RCIU () MFIU ()

Prématurité () trouble de conduction (BAV) ()

Lupus néonatal () Malformations ()

Décès ()

Evolution en postpartum : suite de couche :

Contraception :

Poussée : oui () non ()

Décès () : Si oui, la cause du décès :

ANNEXE II : Critères de classification du lupus érythémateux systémique proposés par l'American College of Rheumatology (ACR).

- 1 Rash malaire**
- 2 Lupus discoïde**
- 3 Photosensibilité**
- 4 Ulcérations buccales**
- 5 Arthrites non érosives de deux articulations périphériques, au moins**
- 6 Pleurésie ou péricardite**
- 7 Atteinte rénale (protéinurie > 0,5 g /j ou > +++ ou cylindres cellulaires)**
- 8 Convulsions ou psychose**

9. Atteinte hématologique :

- a. anémie hémolytique ou
- b. leucopénie (< 4 000 mm³ à 2 occasions au moins) ou
- c. lymphopénie (< 1 500 mm³ à 2 occasions au moins) ou
- d. thrombopénie (< 100 000 mm³) en l'absence de cause médicamenteuse

10. Anomalie immunologique :

- a. anticorps anti-ADN natif ou
- b. anticorps anti-Sm ou
- c. taux sérique élevé d'IgG ou M anticardiolipine ou test standardisé positif pour un anticoagulant circulant ou fausse sérologie syphilitique (depuis au moins 6 mois)

11. Anticorps antinucléaires par immunofluorescence (en l'absence de médicament inducteur)

Quatre critères (sans limitation de temps) sont nécessaires et suffisants pour une classification en LES.

ANNEXE III : Critères de la classification du SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) pour le Lupus érythémateux systémique.

Critères cliniques :

1. Lupus cutané aigu (incluant au moins l'un des critères suivants) :

- Érythème malaire (ne compte pas si lupus discoïde)
- Lupus bulleux
- Nécrolyse toxique épidermique lupique
- Éruption maculo-papuleuse lupique
- Éruption lupique photosensible
- en l'absence de dermatomyosite

OU Lupus cutané subaigu (lésions psoriasiformes ou polycycliques non indurées résolutives sans cicatrices, ou parfois avec une dépigmentation post-inflammatoire ou des télangiectasies)

2. Lupus cutané chronique (incluant au moins l'un des critères suivants) :

- Lupus discoïde classique
localisé (au-dessus du cou)
généralisé (au-dessus et en dessous du cou)
- Lupus hypertrophique ou verruqueux
- Panniculite lupique ou lupus cutanéprofundus
- Lupus chronique muqueux
- Lupus tumidus
- Lupus engelure
- Forme frontière lupus discoïde / lichen plan

3. Ulcères buccaux

- Palatins
- bouche
- langue

OU Ulcérations nasales

en l'absence d'autre cause telle que vascularite, maladie de Behçet, infection (herpès virus), maladie inflammatoire chronique intestinale, arthrite réactionnelle, et aliments acides

4. Alopécie non cicatricielle (éclaircissement diffus de la chevelure ou fragilité capillaire avec mise en évidence de cheveux cassés) en l'absence d'autres causes comme une pelade, des médicaments, une carence martiale et une alopécie androgénique

5. Synovite impliquant plus de deux articulations, caractérisée par un gonflement ou un épanchement OU Arthralgies de plus de 2 articulations avec dérouillage matinal de plus de 30 minutes

6 . Séroites

- Pleurésie typique > 24 h
OU Épanchement pleural
OU Frottement pleural
- Douleur péricardique typique (aggravée par le décubitus et améliorée en antéflexion) >24 h
OU Épanchement péricardique
OU Frottement péricardique
OU Signes électriques de péricardite en l'absence d'autre cause telle qu'une infection, une insuffisance rénale ou un syndrome de Dressler

7. Atteinte rénale

- Rapport protéinurie / créatinine urinaire (ou protéinurie des 24 h) représentant une protéinurie > 500 mg/24 h (la bandelette urinaire est supprimée) OU Cylindres hématiques

8. Atteinte neurologique

- Convulsions
- Psychose
- Mononévrite multiple en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive
- Myélite Neuropathie périphérique ou atteinte des paires crâniennes en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive, infection et diabète
- Syndrome confusionnel aigu en l'absence d'autres causes (toxique, métabolique, urémique, médicamenteuse. . .)

9. Anémie hémolytique

10. Leucopénie (< 4000/mm³, un épisode suffit) en l'absence d'autre cause connue (syndrome de Felty, médicaments, hypertension portale. . .) **OU Lymphopénie** (< 1000/mm³ un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (corticothérapie, médicaments, infections. . .)

11. Thrombopénie ($< 100\,000/\text{mm}^3$ un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (médicaments, hypertension portale, PTT. . .)

Critères immunologiques

1. Titre d'anticorps antinucléaires supérieurs à la norme du laboratoire

2. Anticorps anti-ADN natif supérieurs à la norme du laboratoire (> 2 fois la dilution de référence si test ELISA)

3. Présence d'un anticorps dirigé contre l'antigène Sm

4. Anticorps antiphospholipides positifs déterminés par : Présence d'un anticoagulant circulant
Sérologie syphilitique faussement positive Anticorps anticardiolipine (IgA, IgG, or IgM) à un titre moyen ou fort Anticorps anti- β_2 -glycoprotéine1 (IgA, IgG, or IgM)

5. Diminution du complément

- C3 bas

- C4 bas

- CH50 bas

6. Test de Coombs direct positif (en l'absence d'anémie hémolytique)

Classification (on retient un lupus systémique si) :

4 critères (dont au moins un critère clinique ET au moins un critère immunologique)

OU

Glomérulonéphrite lupique ET anticorps antinucléaires (ou anticorps anti-ADN natif)

Les éléments ajoutés dans la classification du SLICC (par rapport à la classification de l'ACR) ont été soulignés. La leucopénie et la lymphopénie ont été combinées tandis que les critères hématologiques ont été séparés en 3. Les critères immunologiques 2, 3 et 4 ont été séparés.

Annexe IV : Classification des manifestations dermatologiques du lupus

(Classification de Gilliam et al) [6]

Lésions lupiques
● <u>Lupus érythémateux aigu</u> – Erythème en vespertilio – Eruption plus diffuse morbilliforme, papuleuse ou bulleuse (prédominante dans les zones photoexposées). – Atteinte des zones interarticulaires sur le dos des mains – Lésions érosives buccales ● <u>Lupus érythémateux subaigu</u> – Forme annulaire – Forme psoriasiforme – Forme à type d'érythème polymorphe (syndrome de Rowell) ● <u>Lupus érythémateux chronique</u> – Lupus discoïde : localisé (céphalique), buccal lichénoïde, ou disséminé. – Lupus tumidus – Lupus à type d'engelures – Panniculite lupique
Lésions vasculaires
– Syndrome de Raynaud – Erythermalgie – Livedo – Ulcères de jambes – Urticaire et œdème de Quincke – Hémorragies en flammèches multiples sous-unguéales – Nécroses cutanées extensives – Erythème palmaire, télangiectasies péri-unguéales – Purpura – Atrophie blanche ou pseudo-maladie de Degos
Manifestations non lupiques et non vasculaires
– Photosensibilité – Alopécie – Lupus bulleux – Mucinoïse papuleuse – Anétodermie – Calcifications – Pustulose amicrobienne des plis.

ANNEXE V : Classification des atteintes neuropsychiatriques au cours du LES

(D'après le comité *ad hoc* du Collège Américain de Rhumatologie pour la
Nomenclature du Lupus neuro-psychiatrique)

Système nerveux central

1. Méningite aseptique
2. Atteinte cérébrovasculaire
3. Syndrome démyélinisant
4. Céphalées
5. Convulsions
6. État confusionnel aigu
7. Myélite transverse
8. Mouvements anormaux
9. Dysfonctions cognitives
10. Troubles de l'humeur
11. Troubles anxieux
12. Psychose

Système nerveux périphérique

1. Syndrome de Guillain-Barré
2. Syndrome dysautonomique
3. Mononeuropathie
4. Myasthénie
5. Atteinte des paires crâniennes
6. Plexopathie
7. Polyneuropathie

**ANNEXE VI : Critères de classification révisés du syndrome des antiphospholipides
(critères de Sydney)**

Présence d'un syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) si l'un au moins des critères cliniques et l'un au moins des critères biologiques sont mis en évidence :

➤ Critères cliniques

1. Thrombose :

Un ou plusieurs épisodes symptomatiques de thrombose artérielle, veineuse ou d'un petit vaisseau dans n'importe quel tissu ou organe. Cette thrombose doit être objectivée par une stratégie diagnostique validée (c'est-à-dire confirmée par un aspect caractéristique d'un examen d'imagerie de référence ou d'un examen histopathologique). Dans cette dernière situation, il doit s'agir d'une thrombose sans inflammation significative de la paroi vasculaire

2. Manifestations obstétricales :

(a) Une ou plusieurs morts inexpliquées, fœtus morphologiquement normal, à la 10^e semaine de gestation ou au-delà (morphologie normale établie par échographie ou examen direct)

Ou

(b) Une ou plusieurs naissances prématurées d'un nouveau-né morphologiquement normal avant la 34^e semaine de gestation à cause d'une éclampsie ou d'une prééclampsie grave ou de signes reconnus d'insuffisance placentaire

Ou

© Au moins 3 avortements spontanés consécutifs avant la 10^e semaine de gestation sans cause anatomique ou hormonale maternelle et sans cause chromosomique maternelle ou paternelle.

➤ **Critères biologiques**

- 1. Présence d'un anticoagulant circulant (« lupus anticoagulant » – LA), à deux reprises au moins, espacées de 12 semaines, mis en évidence en suivant les recommandations de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) :**
 - allongement d'un temps de coagulation dépendant des phospholipides par un test de dépistage : TCA, TCK, Drvvt, TTD, temps de textarine ;
 - absence de correction du test de dépistage par mélange avec un plasma normal déplété en plaquettes ;
 - correction totale ou partielle du temps de dépistage par adjonction d'un excès de phospholipides ;
 - exclusion d'autres coagulopathies, telles que héparinothérapie ou inhibiteur du facteur VIII.
- 2. Anticorps anticardiolipides (Acl) d'isotype IgG et/ou IgM dans le serum ou le plasma, avec un titre moyen ou élevé (> 40 GPL ou MPL, ou > 99^e percentile), présents à 2 reprises au moins avec des mesures espacées de 12 semaines ou plus, par ELISA standardisé.**
- 3. Anticorps anti- β_2 glycoprotéine-I d'isotype IgG et/ou IgM dans le serum ou le plasma, avec un titre moyen ou élevé (> 40 GPL ou MPL, ou > 99^e percentile), présents à 2 reprises au moins avec des mesures espacées de 12 semaines ou plus, par ELISA standardisé.**

NB : Pas plus de 5 ans entre 2 détections

ANNEXE VII : Critères de Sapporo pour le SAPL

Critères cliniques

1. Thrombose(s) (artérielle, veineuse ou microvasculaire)

Au moins un épisode clinique dans tout tissu ou organe, confirmé (sauf pour thrombose veineuse superficielle) par l'imagerie, le Doppler ou l'histologie (sans inflammation pariétale significative)

2. Morbidité gravidique

Au moins une mort fœtale (à partir de 10 SA) inexpliquée par ailleurs, sans anomalies morphologiques fœtales décelables par échographie ou examen direct

Ou

Au moins une naissance prématurée (≤ 34 SA) d'un nouveau-né normal morphologiquement, liée à une (pré)-éclampsie ou insuffisance placentaire sévère(s)

Ou

Au moins 3 avortements (< 10 SA) spontanés consécutifs inexpliqués non liés à une anomalie maternelle anatomique ou hormonale ou chromosomique parentale

Critères biologiques

1. Anticorps anticardiolipides IgG et/ou M, à titre moyen ou élevé, par un test Elisa standardisé pour la recherche d'anticorps anticardiolipides dépendant de la $\beta 2$ -GP1

2. Lupus anticoagulant dépisté dans le plasma selon les recommandations de l'International Society on Thrombosis and Hemostasis :

- Allongement d'un temps de coagulation dépendant des phospholipides par un test de dépistage : TCA, TCK, dRVVT, TTD, temps de textarine ;
- Absence de correction du test de dépistage par mélange avec un plasma normal déplété en plaquettes ;
- Correction totale ou partielle du temps de dépistage par adjonction d'un excès de phospholipides ;

Exclusion d'autres coagulopathies, telles que héparinothérapie ou inhibiteur du facteur VIII.

Annexe VIII : Degré d'activité de la maladie : Indice de SLEDAI.

<i>Score</i>	<i>Manifestations</i>	<i>Définition</i>
8	Convulsion	Apparition récente. Exclusion des causes métaboliques, infectieuses ou médicamenteuses.
8	Psychose	Perturbation de l'activité normale en rapport avec une altération sévère de la perception de la réalité. Comprend : hallucinations, incohérence, appauvrissement du contenu de la pensée, raisonnement illogique, comportement bizarre, désorganisé ou catatonique. Exclusion d'une insuffisance rénale ou d'une cause médicamenteuse.
8	Atteinte cérébrale	Altération des fonctions mentales avec troubles de l'orientation, de la mémoire ou autre d'apparition brutale et d'évolution fluctuante. Comprend : troubles de la conscience avec réduction des capacités de concentration, incapacité à rester attentif avec en plus 2 au moins des manifestations suivantes : troubles perceptifs, discours incohérent, insomnie ou somnolence diurne, augmentation ou diminution de l'activité psychomotrice.
8	Troubles visuels	Atteinte rétinienne du lupus. Comprend : nodules dysoriques, hémorragies rétiniennes, exsudats séreux ou hémorragies choroïdiennes, névrite optique. Exclusion d'une cause hypertensive, infectieuse ou médicamenteuse.
8	Nerfs crâniens	Neuropathie sensitive ou motrice d'apparition récente touchant un nerf crânien.
8	Céphalées	Céphalées sévères et persistantes, pouvant être migraineuses mais résistant aux antalgiques majeurs.
8	AVC	Accident vasculaire cérébral d'apparition récente. Artériosclérose exclue.
8	Vascularite	Ulcérations, gangrène, nodules digitaux douloureux, infarctus péri-unguéaux ou preuve histologique ou artériographie de vascularite.
4	Arthrites	Plus de 2 articulations douloureuses avec des signes inflammatoires locaux (douleur, tuméfaction ou épanchement articulaire).

4	Myosite	Douleur/faiblesse musculaire proximale associées à une élévation des CPK et/ou aldolases ou à des modifications électromyographiques ou à une biopsie montrant des signes de vascularite.
4	Cylindres urinaires	Cylindres de globules rouges.
4	Hématurie	> 5 GR / champ en l'absence de lithiase, d'infection ou d'une autre cause.
4	Protéinurie	>0,5 g/24h. Apparition récente ou majoration récente de plus de 0,5g/24h.
4	Pyurie	> 5 GB/champ en l'absence d'infection.
2	Nouveau rash	Apparition récente ou récurrence d'un rash cutané inflammatoire.
2	Alopécie	Apparition récente ou récurrence d'une alopécie en plaque ou diffuse.
2	Ulcères muqueux	Apparition récente ou récurrence d'ulcérations orales ou nasales.
2	Pleurésie	Douleur thoracique d'origine pleurale avec frottement ou épanchement ou épaississement pleural.
2	Péricardite	Douleur péricardique avec au moins l'une des manifestations suivantes : frottement, épanchement ou confirmation électrographique ou échographique.
2	Complément	Diminution du CH50, du C3 ou du C4 < à la normale inférieure du laboratoire
2	Anti-ADN	Positivité > à 25% par le test de Farr ou taux > à la normale du laboratoire
1	Fièvre	>38° en l'absence de cause infectieuse
1	Thrombopénie	< 100 000 plaquettes/mm ³
1	Leucopénie	< 3 000 GB/mm ³ en l'absence de cause médicamenteuse.

ANNEXE IX: Niveau d'activité défini selon le score SLEDAI

<i>Score SLEDAI</i>	<i>Niveau d'activité</i>
SLEDAI = 0	Pas d'activité
SLEDAI entre 1 et 5	Activité légère
SLEDAI entre 6 et 10	Activité moyenne
SLEDAI entre 11 et 19	Activité élevée
SLEDAI $\geq$ 20	Très haute activité

ANNEXE X : Critères de réponse ou de poussée selon le Score de SLEDAI

<i>Critère de réponse</i>	<i>Définition</i>
Poussée sévère	Augmentation $\geq$ 12 points du SLEDAI
Poussée modérée	Augmentation $\geq$ 3 points du SLEDAI/ SELENA-SLEDAI
Amélioration	Diminution $\geq$ 4 points du SELENA-SLEDAI
Rémission	SLEDAI/SELENA-SLEDAI = 0

ANNEXE XI : SLEPDAI: Systemic Lupus Erythematosus Pregnancy Disease Activity

SELENA-SLEDAI		SLEPDAI	
Items	Score	Modifications pour la grossesse	
Convulsions	8	Oui	Eclampsie
Psychose	8	Non	
Lésion cérébrale organique	8	Non	
Perturbations visuelles	8	Non	
Atteinte des nerfs crâniens	8	Oui	Paralysie faciale
Céphalées	8	Oui	Eclampsie
Accident vasculaire cérébral	8	Oui	Eclampsie
Vascularite	8	Oui	Erythème palmaire
Arthrite	4	Oui	Douleurs des genoux
Myosite	4	Non	
Cylindres urinaires	4	Non	
Hématurie	4	Oui	Infection urinaire
Protéinurie	4	Oui	Eclampsie
Pyurie	4	Oui	Infection urinaire
Rash malaire	2	Oui	Chloasma
Alopécie	2	Oui	Alopécie du post-partum
Ulcères muqueux	2	Non	
Pleurésie	2	Oui	Hyperventilation liée à la progestérone, dyspnée secondaire à l'augmentation de l'utérus
Péricardite	2	Non	
Hypocomplémentémie	2	Oui	Augmentation normale
Ac anti-ADN à titre élevé	2	Non	
Fièvre	1	Non	
Thrombocytopénie	1	Oui	HELLP syndrome
Leucopénie	1	Oui	Hyperleucocytose physiologique de la grossesse

ANNEXE XII : LAI-P (Lupus Activity Index-Pregnancy)

		Estimation de l'activité par le médecin			
Groupe 1 : symptômes	Fièvre	0	1		
	Eruption	0		2	
	Arthrite	0		2	3
	Sérite	0	1	2	3
(a) moyenne :					
Groupe 2 : système	Atteinte neurologique	0			3
	Atteinte rénale	0		2	3
	Atteinte pulmonaire	0			3
	Atteinte hématologique	0	1	2	3
	Vascularite	0			3
	Myosite	0		2	
	(b) maximum :				
Groupe 3 : traitement	Corticoïdes, AINS, HCQ	0	1	2	3
	Immunosuppresseurs	0			3
(c) moyenne :					
Groupe 4 : biologie	Protéinurie	0	1	2	3
	Ac anti-ADN	0	1	2	
	C3, C4	0	1	2	
(d) moyenne :					

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

HCQ : hydroxychloroquine

Score LAI-P= (a+b+c+d)/4

ANNEXE XIII : m-SLAM (modified SLAM-R)

SLAM-R	Score	m-SLAM
Items	U : indéterminé	Modifié pour la grossesse
ETAT GENERAL		
1. Amaigrissement	0,1,3,U	Oui (non pris en compte)
2. Fatigue	0,1,3,U	Oui (fibromyalgies)
3. Fièvre	0,1,3,U	Non
MUQUEUSES		
4. Ulcérations, érythème péri-unguéal, rash malaire, photosensibilité, infarctus péri-unguéal	0,1,U	Oui (chloasma)
5. Alopecie	0,1,2,U	Oui (alopécie post-partum)
6. Rash maculo-papuleux, lupus discoïde, lupus profundus, lésions bulleuses	0,1,2,U	Oui (chloasma)
7. Vascularite (leucocytoclastique, urticaire, purpura, livedo, panniculite)	0,1,2,3,U	Oui (érythème palmaire)
SIGNES OCULAIRES		
8. Corps cytoïdes	0,1,3,U	Non
9. Hémorragies (rétine, choroïdes), épisclérite	0,1,3,U	Oui (pré-éclampsie, éclampsie : PE)
10. Papillite, pseudo-tumeur cérébrale	0,1,3,U	Non
SYSTEME RETICULO-ENDOTHELIAL		
11. Adénopathies		Non
12. Hépatosplénomégalie		Non
SIGNES PULMONAIRES		
13. Pleurésie, épanchement pleural	0,1,2,3,U	Oui (hyperventilation physiologique)
SIGNES CARDIOVASCULAIRES		
14. Syndrome de Raynaud	0,1,U	Non
15. Hypertension artérielle (diastolique)	0,1,2,3,U	Oui (PE)
16. Péricardite, endocardite	0,2,3,U	Non
SIGNES DIGESTIFS		
17. Douleurs abdominales	0,1,2,3,U	Non
SIGNES NEUROMUSCULAIRES		
18. AVC	0,2,3,U	Oui (PE)
19. Convulsions	0,2,3,U	Oui (PE)
20. Dysfonction corticale	0,1,2,3,U	Non
21. Céphalées	0,1,2,U	Oui (PE)
22. Myalgies	0,1,2,3,U	Oui (fibromyalgies)
SIGNES ARTICULAIRES		
23. Arthralgies, arthrite	0,1,2,3,non renseigné (NR)	Oui (épanchement des genoux)
DIVERS		
24. A déterminer	0,1,2,3,U	Oui (non pris en compte)
SIGNES BIOLOGIQUES		
25. Hématocrite	0,1,2,3,NR	Oui (hémodilution)
26. NFS	0,1,2,3,NR	Oui (hyperleucytose physiologique)
27. Lymphocytes	0,1,2,3,NR	Non
28. Plaquettes	0,1,2,3,NR	Oui (HELLP syndrome)
29. VS	0,1,2,3,U	Oui (non pris en compte)
30. Créatininémie	0,1,2,3,U	Oui (diminution normale)
31. Sédiment urinaire	0,1,2,3,U	Oui (infection urinaire)



Résumés



Résumé

Introduction : Le lupus érythémateux systémique est une maladie auto-immune, d'étiopathogénie complexe, qui résulte de l'interaction de plusieurs facteurs génétiques, environnementaux et hormonaux aboutissant à une activation inappropriée du système immunitaire. Il se caractérise par son polymorphisme clinique et son évolution par des poussées entrecoupées de périodes de rémission . Il touche préférentiellement les femmes jeunes en âge de procréation. Ainsi, une grossesse associée au lupus est une grossesse à haut risque de morbidité et mortalité maternelle et fœtale, ce qui exige une prise en charge multidisciplinaire et une collaboration étroite entre la patiente et ses praticiens afin de programmer cet événement et le mener à terme dans les meilleures conditions.

L'objectif de notre étude est d'analyser l'impact de la grossesse sur le lupus et illustrer l'influence de celui-ci sur la grossesse ainsi que mettre en relief les modalités de la prise en charge des patientes lupiques au cours de la grossesse.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective de 30 cas de lupus érythémateux systémique et grossesse parmi les 314 patientes lupiques colligées au service de Médecine interne au CHU Mohammed VI de Marrakech, sur une période de 15 ans, de 2004 à 2019. Cette étude s'est basée sur la consultation des archives du service , le contact téléphonique des patientes, ainsi qu'une revue de la littérature.

Résultats : L'âge moyen de nos patientes est de 32 ans. Vingt-huit patientes étaient connues lupiques avant la grossesse actuelle, soit 93,3%. Cependant, Le lupus a été découvert à l'occasion de la grossesse actuelle chez deux patientes, soit 6,7%. La fréquence de cette association dans notre série est de 9,55%.

Le taux moyen de la gestité est de 3,63 gestes. La parité moyenne de nos patientes est de 2,06 parités. Le taux d'arrêt de grossesse est de 16,7%. Le taux de retard de croissance intra-utérin est de 8,33%, idem pour la prééclampsie. Celui de la prématurité est de 4,17%.

Concernant la maladie lupique, le tableau clinique était dominé par l'atteinte ostéo-articulaire et l'atteinte cutanéomuqueuse (90%). La glomérulonéphrite lupique était présente dans 40% des cas avec prédominance de la classe IV sur le plan histologique, l'atteinte cardiaque dans 43% des cas et l'atteinte neuropsychiatrique dans 33% des cas.

On avait noté une rémission partielle au cours de la grossesse chez 16,7% des patientes, et une poussée lupique chez 10% des patientes. En revanche, 44% des patientes ont fait des poussées en postpartum.

Le traitement reposait sur :

- La corticothérapie systémique, qui a été prescrite dans 86,2% des cas.
- Les antipaludéens de synthèse, dans 65,5% des cas.
- Les immunosuppresseurs ont été administrés dans 20,7% des cas. Cependant, l'azathioprine (Imurel) était le seul immunosuppresseur prescrit.
- Les antiagrégants plaquettaires étaient prescrits dans 37,9% des cas.
- L'héparine était administrée dans 13,8% des cas.
- Le recours aux antihypertenseurs était noté dans 13,8% des cas. Il a fait appel essentiellement au Méthylodopa et aux inhibiteurs calciques.

Conclusion : La grossesse chez les femmes lupiques devrait être précédée par une consultation préconceptionnelle, et planifiée pendant une période d'accalmie d'au moins 6 mois afin de diminuer le risque de poussées et de complications obstétricales.

La prise en charge repose sur une approche multidisciplinaire en centres spécialisés de ces grossesses, avec une étroite collaboration entre les différents praticiens, et une surveillance clinique, biologique et échographique régulière, permettant ainsi une adaptation des traitements, un contrôle optimal de la maladie et une grossesse réussie.

ABSTRACT:

Introduction : Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease with a complex etiopathogenesis, that results from the interaction of multiple genetic, environmental and hormonal factors, leading to inappropriate activation of the immune system. It is characterized by its clinical polymorphism and its evolution by flares interspersed with periods of remission. It mainly affects young women of childbearing age. Pregnancy during SLE is associated to a high risk of maternal and fetal morbidity and mortality, which requires multidisciplinary management and close collaboration between the patient and her practitioners in order to plan this event and to carry it through the best conditions.

The objective of our study is to analyze the effects of pregnancy on lupus and the effects of lupus on pregnancy and identify principal axis of management of these patients during pregnancy.

Materials and Methods: It's a retrospective study of 30 cases of lupus and pregnancy, among the 314 patients with SLE collected in the Internal Medicine department at the Mohammed VI University Hospital Center in Marrakech, over a period of 15 years, from 2004 to 2019. This study was based on the consultation of the department's archives, telephone contact with patients, as well as a review of the literature.

Results: The mean age of our patients is 32 years. Twenty eight patients were known to have SLE before the current pregnancy (93.3%). However, Lupus was discovered during the current pregnancy in two patients (6.7%). The frequency of this association in our study is 9.55%.

The gesture mean rate is 3.63 gestures, the parity mean rate of our patients is 2.06 parities. The pregnancy loss rate is 16.7%. The intrauterine growth retardation rate is 8.33%, the preeclampsia rate is also 8.33% and the prematurity rate is 4.17%.

Regarding the SLE disease, the clinical picture was dominated by osteo-articular and dermatologic manifestations (90%). The Lupus glomerulonephritis was present in 40% of the

cases with predominantly class IV, The cardiac involvement in 43% of cases and the neuropsychiatric involvement in 33% of cases.

Partial remission was noted in 16.7% of patients during pregnancy and 10% had a lupus flare. In contrast, the postpartum lupus flare rate is 44%.

A partial remission was noted during pregnancy in 16.7% of patients, and a lupus flare-up in 10% of patients. In contrast, 44% of patients had postpartum flares.

The Treatment was based on:

- Systemic corticosteroid therapy, which was prescribed in 86.2% of cases.
- Synthetic antimalarials, in 65.5% of cases.
- Immunosuppressants were administered in 20.7% of cases. However, Azathioprine was the only prescribed immunosuppressant.
- Antiplatelet agents were prescribed in 37.9% of cases.
- Heparin was administered in 13.8% of cases.
- The use of antihypertensive drugs (Methyldopa or calcium channel blockers) was noted in 13.8% of cases.

Conclusion : Pregnancy in women with SLE should be preceded by a preconception consultation and planned in a remission period of at least 6 months, in order to reduce the risk of Lupus flares and obstetric complications.

The Management of those pregnancies is based on a multidisciplinary approach in specialized centers, with a close collaboration between the different practitioners, and clinical, biological and ultrasound regular monitoring, allowing a therapeutic adjustment, an optimal control of the disease and a successful pregnancy.

ملخص

مقدمة : يعتبر داء الذئبة الحمامية الجهازية مرض من أمراض المناعة الذاتية التي تهتم بالخصوص المرأة الشابة في سن الإنجاب، على الرغم من أن الأسباب الكامنة خلف ظهور هذا المرض تظل غير مفهومة بدقة، إلا أنه يعتبر في الوقت الراهن ناتجا عن نشاط الجهاز المناعي بشكل غير منتظم تحت تأثير مجموعة من العوامل الوراثية و البيئية و الهرمونية التي تؤدي إلى تفعيل المناعة الذاتية. يتميز هذا المرض بتعدد الأشكال السريرية وتطوره على شكل انتكاسات تتخللها فترات هدوء، كما ان الحمل المرتبط بالذئبة الحمامية هو حمل اكثر عرضة للمضاعفات سواء بالنسبة للأم او الجنين. الشيء الذي يحتم وجود تعاوننا وثيقا بين المريضة والاطباء من اجل جدولة هذا الحدث و مراقبته حتى نهايته في ظل افضل الظروف.

الهدف من دراستنا هو تحليل تأثير الحمل على مرض الذئبة وتوضيح تأثير هذا الاخير على الحمل وكذلك تسليط الضوء على المحاور الرئيسية للعلاج والمراقبة خلال فترة الحمل و ما بعد الحمل. المواد و الطرق : تعتبر هذه الدراسة دراسة ارتجاعية لثلاثون حالة حمل مصحوب بداء الذئبة الحمامية الجهازية من اصل ثلاث مئة واربعة عشر مريضة بنفس الداء، تم جمعهن بمصلحة الطب الباطني في المستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش ، طوال مدة 15 سنة ، من 2004 إلى 2019. اعتمدت هذه الدراسة على مراجعة ارشيف المصلحة ، والاتصال الهاتفي بالمريضات، وكذلك مراجعة الأدبيات.

النتائج: بلغ متوسط عمر مريضاتنا 32 سنة. ثمانية وعشرون مريضة كن يعانين من داء الذئبة قبل حملهن الحالي (93,3 %)، بينما مريضتين تم اكتشاف المرض لديهما خلال الحمل الحالي (6,7 %). بلغ تردد هذا الارتباط في سلالتنا 9,55 %.

معدل الحمل المتوسط هو 3,63 ، فيما بلغ معدل التكافئ المتوسط 2,06.

معدل توقف الحمل هو 16,7 % ، معدل تاخر النمو داخل الرحم هو 8,33 % ، فيما بلغ الولدان الخدج 4,17% ومرحلة قبل الارتجاج 8,33 %.

سجلنا إصابة المفاصل وأعراض جلدية في 90 % من الحالات، إصابة الكلية في 40 % من الحالات و التي يهيمن عليها النوع . IV تردد الإصابات الجهازية الأخرى هي : أمراض القلب والشرابين 43 % و الجهاز العصبي 33 %.

16.7 % من المريضات كن في مرحلة هدوء جزئي أثناء الحمل بينما بلغ معدل انتكاسات المرض خلال الحمل 10 % و بعد الولادة 44 %.

خاتمة : تاكد هذه الدراسة على ضرورة القيام باستشارة طبية قبل الحمل لدى النساء المصابات بداء الذئبة الحمامية و تخطيط الحمل خلال فترة هدوء لا تقل عن ستة اشهر، و ذلك من اجل الحد من مخاطر الانتكاسات وتجنب مضاعفات الحمل لدى الام و الجنين.

و من الضروري ايضا اقتراح مقارنة متعددة التخصصات في مراكز متخصصة لهذا النوع من الحمل، مع مراقبة منتظمة سريرية و بيولوجية و بواسطة الفحص بالصدى ، بهدف السيطرة المثلى على هذا المرض و نجاح الحمل في احسن الظروف.



Bibliographie



1. **Meyer O.**
Lupus érythémateux systémique
EMC–Rhumatologie Orthopédie 2 (2005) 1–32
2. **Guettrot–Imbert G., Morel N., Le Guern V., Plu–bureau G., Frances C., & Costedoat–Chalumeau N.**
Grossesse et contraception au cours du lupus érythémateux systémique et cutané.
Annales de Dermatologie et de Venereologie (2016) ; 590–600.
3. **Grosshans E, Sibilia J,**
Le lupus érythémateux : son histoire et son polymorphisme
Revue du Rhumatisme 72 (2005) ; 114–116
4. **Quartier P, Prieur A–M**
Lupus érythémateux systémique.
Archives de Pédiatrie (2003) ; 367–373.
5. **Meyer O, Kahn MF**
Lupus érythémateux disséminé.
Flammarion – Médecine Sciences (2000) ; 131–368.
6. **Gensous N, Doassans–Combya L, Lazaro E, Duffau P,**
Lupus érythémateux systémique et contraception : revue systématique de la littérature
Rev Med Interne (2017)
7. **Hochberg MC.**
Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus.
Arthritis Rheum (1997) ; 40: 1725.
8. **Sanchez ML, Alarcon GS, McGwin G, Fessler BJ, Kimberly RP.**
Can the weighted criteria improve our ability to capture a larger number of lupus patients into observational and interventional studies, A comparison with the American College of Rheumatology criteria. *Lupus* (2003) ; 12: 468–470.
9. **Schett G, Steiner G, Smolen JS.**
Nuclear antigen histone H1 is primarily involved in lupus erythematosus cell formation.
Arthritis Rheum (1998) ; 41: 1446–1455.

10. Meyer O.

Lupus et syndrome des anticorps antiphospholipides. Critères de diagnostic et de suivi
Revue du rhumatisme monographies (2010),

11. M. Yahyaoui, L. Benjlali, L. Essaadouni.

Nouveaux critères de classification du lupus systémique (SLICC) : quel apport en pratique ? 74^e
Congrès français de médecine interne – Deauville,
La Revue de médecine interne 37 (2016) A62–A140.

12. Saraux AL.

Epidémiologie du lupus érythémateux systémique.
Revue du Rhumatisme 72 (2005) 117–119.

13. Mathian A, Arnaud L, Amoura Z,

Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014
La revue de médecine interne 35 (2014) 503–511

14. Meyer O, Khan Mf., Peltier AP., Piette JC.

Lupus érythémateux systémique.
Maladies et syndromes systémiques, Paris, Flammarion Médecine–Sciences, (2000) ; 131–368.

15. Meyer O.

Lupus érythémateux systémique.
In: Elsevier editor. Encyclopédie Médico-Chirurgicale; 2004. p.14–244–A–10

16. Saraux A. , M. Pluchon , C. Hanrotel, A.M. Roguedas, S. Jousse-Joulin

Systemic lupus erythematosus and pregnancy

17. Mok CC, Lau CS

Pathogenesis of systemic lupus erythematosus.
J. Clin Pathol 2003 ; 56 : 481–490.

18. Wakeland EK, Liu K, Graham RR, Behrens TW

Delineating the genetic basis of systemic lupus erythematosus.
Immunity 2001 ; 15 : 397–408.

19. Millard TP, Lewis CM, Khamashta MA, Hughes GRV, Hawk JLM, Mc Gregor JM

Familial clustering of polymorphic light eruption in relatives of patients with lupus erythematosus
: evidence of a shared pathogenesis.
Br J Dermatol 2001 ; 144 : 334–8.

20. **Rao S, Olson JM, Moser KL, Gray-McGuire C, Bruner GR, Kelly J**
Linkage analysis of human systemic lupus erythematosus related traits
A principal component approach.
Arthritis Rheum 2001 ; 44 : 2807-18.

21. **Shai R, Quismorio FP, Li L, Kwon OJ, Morrisson J, Wallace DJ**
Genome-wide screen for systemic lupus erythematosus susceptibility genes in multiplex families.
Hum Mol Genet 1999 ; 8 : 639-44.

22. **Wandstrat A, Wakeland E**
The genetics of complex autoimmune diseases : non-MHC susceptibility genes.
Nat Immunol 2001 ; 9 : 802-9.

23. **McMurray RW, May W**
Sex hormones and systemic lupus erythematosus.
Review and meta-analysis. Arthritis Rheum 2003 ; 48 : 2100-10.

24. **Ketari S, Cherif O, Boussema F, Kochbati S, Ben Dhaou B, Rokbani L,**
Rôle des oestrogènes dans le lupus érythémateux systémique.
Gynécologie Obstétrique et Fertilité 33 (2005) 783-790.

25. **Feng F, Nyland J, Banyai M, Tatum A, Silverstone AE, Gavalchin J.**
The induction of the lupus phenotype by estrogen is via an estrogen receptor-alpha-dependent pathway.
Clin Immunol 2010;134:226-36.

26. **Cohen-Solal JF, Jeganathan V, Hill L, Kawabata D, Rodriguez-Pinto D, Grimaldi C**
Hormonal regulation of B-cell function and systemic lupus erythematosus.
Lupus 2008;17:528-32.

27. **Walters E, Rider V, Abdou NI, Greenwell C, Svojanovsky S, Smith P**
Estradiol targets T cell signaling pathways in human systemic lupus.
Clin Immunol 2009;133:428-36.

28. **Mathian A, Arnaud L, Amoura Z,**
Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014.
La Revue de médecine interne 35 (2014) 503-511.

29. **A. Rahman, D.A. Isenberg.**
Systemic Lupus Erythematosus: mechanisms of disease.
N Engl J Med 2008; 358: 929–939.
30. **Shlomchik MJ, Craft JE, Mamula MJ.**
From T to B and back again : positive feed-back in systemic autoimmune disease.
Nat Rev Immunol 2001 ; 1:147–53
31. **Means TK, Latz E, Hayashi F, Murali MR, Golenbock DT, Luster AD.**
Human lupus autoantibody–DNA complexes activate DCs through cooperation of CD32 and TLR9.
J Clin Invest 2005 ; 115:407–17.
32. **Villanueva E, Yalavarthi S, Berthier CC, Hodgins JB, Khandpur R, Lin AM**
Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltrate tissues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus.
Immunol, 2011; 187:538–52.
33. **George C. Tsokos Mindy S. Lo, Patricia Costa Reis and Kathleen E, Sullivan.**
New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus.
Macmillan publishers limited part of springer nature (2016) Volume 12.
34. **Petri M.**
Epidemiology of systemic lupus erythematosus.
Best Pract Res Clin Rheumatol 2002 ; 16 ; 847–858
35. **Arvind K, Gordon C, Mary K, Crow, Zahi Touma, Murray B, et al.**
Systemic lupus erythematosus.
2016 Macmillan Publishers Limited.
36. **Seillet C, Laffont S, Trémollières F, Rouquié N, Ribot C, Arnal F, et al,**
The TLR-mediated response of plasmacytoid dendritic cells is positively regulated by estradiol in vivo through cell-intrinsic estrogen receptor α signaling.
Blood (2012) 119 (2): 454–464.
37. **Guern V, Pannier E, Goffinet F,**
Lupus érythémateux systémique et grossesse.
Presse Med. 2008; 37: 1627–1635

38. Wang B, Gladman DD, Urowitz MB.

Fatigue in lupus is not correlated with disease activity.

J Rheumatol 1998 ; 25 : 892–895

39. Ben Ariba Y, Ajili F, Sayhi S, Boussetta N, Arfaoui B, Abid R, et al,

Les manifestations cutané omuqueuses au cours du lupus érythémateux systémique.

76e congrè s SNFMI, Paris, 6 au 8 dé cembre2017

La Revue de mé decine interne 38S (2017) A109–A248.

40. CEDEF 1 ,2.

Lupus é rythémateux disséminé et Syndrome des antiphosphopides

Annales de dermatologie et de vé nérologie (2008) 135S, F103–F112.

41. Annegret K, Sontheimer R, Ruzicka T,

Cutaneous Lupus Erythematosus.

Publisher Springer–Verlag Berlin Heidelberg 2005.

42. Peters MS, SuWP :

Lupus erythematosus panniculitis.

Med Clin North Am 73:1113–1126. (1989).

43. Iconographie du service de Médecine interne – CHU Mohammed VI Marrakech

44. Rowell NR.

The natural history of lupus erythematosus.

Clin Exp Dermatol 9:217–231. (1984).

45. AKHIATEA T, BENZEKRIA L, SKALLIB T, OUZDDOUNEB N, KETTANIC F et AIT OUGHROUILA M

Lupus bulleux. A propos d'un cas

Rev Med Interne, 2007, 28: 655–656.

46. BESSIS D, FRANCESC, GUILLOT B, GUILHOU JJ.

Lupus é rythémateux

Dermatologie et Mé decine vol. 1 : Manifestations dermatologiques des connectivites, vasculites et affections systé miques apparentées,

Springer–Verlag, France, 2006 : 1.1–1.18

47. Francès C, Barète S, Piette C,

Manifestations dermatologiques du lupus.

La Revue de médecine interne 29 (2008) 701–709

48. A.S. Korganow; T. Martin; J.L. Pasquali.

Lupus Erythémateux Systémique,

Faculté de Médecine ULP Strasbourg France Année 2002

49. Meyer O.

Lupus systémique chez les non-caucasiens.

La Revue du Rhumatisme 2002 ; 69 :801-1.

50. Mok CC, Lau CS,

Lupus in Hong Kong Chinese.

Lupus (2003) 12 ; 717-722.

51. Bijl, M, Kallenberg C. G,

Ultraviolet light and cutaneous lupus.

Lupus 15, (2006) 724-727

52. Garton MJ, Isenberg DA.

Clinical features of lupus myositis versus idiopathic myositis: a review of 30 cases.

Br J Rheumatol 1997; 36: 1067-1074.

53. Yiann E. Chen et al

Value of a Complete or Partial Remission in Severe Lupus Nephritis

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

54. Swaak AJ, van den Brink HG, Smeenk RJ, Manger K, Kalden JR, Tosi S, et al.

Systemic lupus erythematosus : clinical features in patients with a disease duration of over 10 years, first evaluation.

Rheumatology (Oxford). 1999 ; 38(10) : 953-8.

55. Markowitz GS, D'Agati VD.

Classification of Lupus nephritis.

Curr Opin Nephrol Hypertens. (2009) May ; 18 (3) : 220-225.

56. Le Thi Hong D, Wechsler B, Piette JC.

Kidney, lupus and pregnancy.

La Revue de Médecine Interne 2002;(23):813-8.

57. Richard L. Pullen, Jr., EdD, MSN, RN, CMSRN.

Managing lupus nephritis

Wolters Kluwer Health, Inc. (2017)

- 58. Karras A,**
Atteinte rénale du lupus érythémateux disséminé.
Presse Med. 2012; 41: 260–266.
- 59. Howie AJ, Turhan N, Adu D.**
Powerful morphometric indicator of prognosis in lupus nephritis.
Q J Med 2003; 96: 411–420.
- 60. Jain D, Halushka MK.**
Cardiac pathology of systemic lupus erythematosus.
J Clin Pathol. 2009 Jul ; 62 (7) : 584–92.
- 61. Ben Abdallah O, Ben fredj I, Toumi S, Mrad B, Mhiri H, Laouani kechrid C,**
Les manifestations cardiaques au cours du lupus érythémateux systémique.
Rev Mé d interne 30 (2009) S90.
- 62. Hanly JG, Urowitz MB, Su L, Sanchez Guerrero J, Bae SC, Gordon C, et al.**
Short-term outcome of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus
Upon enrollment into an international inception cohort study.
Arthritis and rheumatism. 2008 ; 59(5) : 721–9.
- 63. Roebuck–Spencer TM, Yarboro C, Nowak M, Takada K, Jacobs G, Lapteva L, et al.**
Use of computerized assessment to predict neuropsychological functioning and emotional
distress in patient with systemic lupus erythematosus.
Arthritis and rheumatism. 2006 ; 55(3) : 434–41.
- 64. Ainiala H, Hieta Harju A, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Metsanoja R, et al.**
Validity of the new American college of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus
syndrome : a population-based evaluation.
Arthritis Rheuma 2001 ; 45 : 419–23.
- 65. Unterman A, Nolte JE, Boaz M, Abady M, Shoenfeld Y, Zandman–Goddard G.**
Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus : a metaanalysis.
Semin Arthritis Rheum 2010.
- 66. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric
lupus syndromes.**
Arthritis and rheumatism. 1999 ; 42(4) :599–608. Epub 1999/04/22.

- 67. Lefève G, Zé phir H Michelin E, Semah F, Warembourg F, Pruvo JP, et al.**
Neurolupus (1e partie) : description des outils diagnostiques et thérapeutiques devant une manifestation psychiatrique ou neurologique centrale au cours du lupus érythémateux systémique
Rev Med Interne 2012 ;
- 68. Lefève G, Zéphir H, Michelin E, Semah F, Warembourg F, Pruvo JP, et al.**
Neurolupus (2e partie) : description des outils diagnostiques et thérapeutiques devant une manifestation psychiatrique ou neurologique centrale au cours du lupus érythémateux systémique
Rev Med Interne 2012 ;
- 69. Bruns A., Meyer O.**
Manifestations neuropsychiatriques du lupus érythémateux disséminé
Revue du Rhumatisme. Volume 73, Issue 12, December 2006, pages 1293–1300.
- 70. HAY EM, BLACK D, HUDDY A.**
Psychiatric disorder and cognitive impairment in systemic lupus erythematosus.
Arthritis Rheum., 42 (1999), pp. 599–608.
- 71. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, et al.**
EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations : report of task force of the EULAR standing committee for clinical affairs.
Ann Rheum Dis 2010 ; 69 : 2074–82
- 72. Reske D, Petereit HF, Heiss WD.**
Difficulties in the differentiations of chronic inflammatory diseases of the central nervous system—
value of cerebrospinal fluid analysis and immunological abnormalities in the diagnosis.
Acta Neurol Scand 2005 ; 112 :207–13
- 73. Hammami S, Mateur H , Arfa S , Yaakoubi S , Kechida M , Klii R, Khochtali I,**
Lupus et atteinte respiratoire : prévalence et pronostic
73e Congrès français de médecine interne, Lille, 29, 30, 1 juillet 2016
La Revue de médecine interne 37S (2016) A89–A200.
- 74. CHERIN P, DELFRAISSY JF, BLETRY O, DORMONT J, GODEAU P.**
Les manifestations pleuropulmonaires du lupus érythémateux systémique.
Rev Med Interne 1991 ; 12 : 355–362.

75. Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA.

A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus.
Rheumatol 1999; 38: 917–932

76. 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): 695–70

77. NOSSENT JC, SWAAK AJG.

Prevalence and significance of haematological abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus.
Q J M 1991 ; 80 : 605–612.

78. Lopez P, Mozo L, Gutierrez C, Suarez A.

Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern spanish population : gender and age influence on immunological features.
Lupus 2003 (12) ; 860–865.

79. Koskenmies S, Järvinen TM, Onkamo P, Panelius J, Tuovinen U, Hasan T, et al.

Clinical and laboratory characteristics of Finnish Lupus erythematosus patients with cutaneous manifestations.
Lupus (2008) 17: 337– 347.

80. Cervera R, Abarca–Costalago M, Abramovicz D et al.

Lesson from ‘Euro–Lupus Cohort’.
Ann Med Interne 2002 ; 153: 530–536.

81. Alarcon GS, McGwin Jr G, Petri M, Reveille JD, Ramsey– Goldman R, et al.

Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort : PROFILE.
Lupus (2002) 11 ; 95–101.

82. HILLIQUIN P, WEILL BJ.

Diagnostic biologique du lupus érythémateux disséminé.
Ann Med Interne 1991 ; 142: 515–520.

83. REICHLIN M, VAN VENROOIJ WJ.

Autoantibodies to the URNP particles : relationship to clinical diagnosis and nephritis.
Clin Exp Immunol 1991 ; 83: 286–290.

- 84. Johanet C, Andre C, Sibilia J, Baquey A, Oksman F, San Marco M et al.**
Signification clinique des anticorps antiribosomes.
Rev Med Interne 2000 ; 21 : 510–516.
- 85. Y. G. Kim, H. W. Kim, Y. M. Cho, J. S. Oh, S.-S. Nah, C.-K. Lee, B. Yoo.**
The difference between lupus nephritis class IV-G and IV-S in Koreans : focus on the response to cyclophosphamide induction treatment.
Rheumatology 2008 ; 47:311–314.
- 86. 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.
- 87. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al.**
International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS).
J Thromb Haemost 2006 ; 4:295–306.
- 88. Koike T, Bohgaki M, Amengual O, Atsumi T.**
Antiphospholipid antibodies : lessons from the bench.
J Autoimmun 2007 ; 28: 129–33.
- 89. Laskin CA, Clark CA, Spitzer KA.**
Antiphospholipid syndrome in Systemic lupus erythematosus : is the whole greater than the sum of its parts ?
Rheum Dis Clin North Am 2005 (31) 2: 255–272.
- 90. Somogyi A, Bletry O.**
Le syndrome des antiphospholipides : aspects cliniques et thérapeutiques.
Cahier de formation biologie médicale N22 octobre 2001, pp : 11–32.
- 91. Tsuruta U., Uchida K., Itabashi M., Yumura W., Nitta K.**
Antiphospholipid antibodies and renal outcomes in patients with lupus nephritis.
Inter Med 48: 1875–1880, 2009.
- 92. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT et al.**
Antiphospholipid syndrome. Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients.
Arthritis Rheum 2002; 46: 1019–1027.

93. **Krich S, Inani K, Meziane M, Souilmi F, Atmani S, Hida M, et al.**
Le lupus systé miquejuvé nile familial: à propos de deux familles.
Pan African Medical Journal. 2015 ; 20 :419 doi : 10.11604/pamj.2015.20.419.5735.
94. **Boddaert J, Huong DL, Amoura Z, Wechsler B, Codeau P, piette JCLate-onset.**
Systemic lupus erythematosus : a personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases
in the literature.
medecine(Baltimore) 2004 Nov ;83(6) :348–59.
95. **Maddison P, Farewell V, Isenberg D, Aranow C, Bae SC, Barr S, et al.**
The rate and pattern of organ damage inte onset systemic lupus erythematosus.
The journal of Rheumatology May 1 ,2002 vol 29 no. 5 913–917.
96. **W–C Chiu, T–S Yang,C–J Chen,Y–C Chen,H–M Lai,S–F Yu,Y–J Su,T–T Cheng,**
Age–and gender–related long–term renal outcome in patients with lupus nephritis .
October 2011 20 : 1135–1141, first published on June 30, 2011.
97. **Oulgari PV, Katsimbri P, Alamanos Y, Drosos AA.**
Gender and age differences in systemic lupus erythematosus.
A study of 489 Greek patients with a review of the literature.
Lupus. 2002 ; 11(11) :722–9. Epub 2002/12/12.
98. **Lalani S, Pope J, de Leon F, Peschken C.**
Clinical features and prognosis of late-onset systemic lupus erythematosus : results from the
1000 faces of lupus study.
The Journal of rheumatology. 2010 ; 37(1) :38–44. Epub 2009/12/17.
99. **Masson C, Couchouron T, Audran M.**
Lupus induits.
Rev Rhum 2005;72 : 168–75.
100. **TOUMA Z., Urowitz MB, Gladman DD.**
Derivation of an Appropriate Outcome Measure in Lupus.
Thesis for PhD, University of Toronto, April 2012
101. **Costedoat–Chalumeau N, Amoura Z, Le Thi Huong D, Wechsler B, Piette JC.**
Pleading to maintain hydroxychloroquine throughout Lupus pregnancies.
Rev Med Interne. 2005; 26(6):467–9.

102. **Group TCHS.**
A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus.
N Engl J Med. 1991;324:150–4.
103. **Hachulla E, Moranne O, Lioté F**
Principes généraux des traitements du lupus érythémateux systémique et mesures préventives.
Rev Rhum 2005; 72:537–45.
104. **Costenbader KH, Kim DJ, Peerzada J, Lockman S, Nobles-Knight D, Petri M.**
Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis.
Arthritis Rheum 2004; 50: 849–57.
105. **Pétri M**
Exogenous estrogen in systemic lupus erythematosus: oral contraceptives and hormone replacement therapy.
Lupus 2001; 10: 222–6.
106. **Pertuiset E.**
Prise en charge du lupus érythémateux systémique.
Le rhumatologue 2008;65:16–23.
107. **Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R, Danieli MG et al.**
Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. The euro-lupus nephritis trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide.
Arthritis Rheum 2002; 46: 2121–2131.
108. **Sanni G, Khamashta MA.**
Low-dose pulse cyclophosphamide in the treatment of neuropsychiatric lupus. Lupus 2003; 12: 1–2.
109. **Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH et al.**
Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis.
Lancet 1992; 340: 741–745.
110. **Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P et al.**
Sequential therapies for proliferative lupus nephritis.
N Engl J Med 2004; 350: 971–980.

111. **Huong, B. Wechsler and J.-C. Piette;**
Grossesse et lupus systé mique
La Revue de mé decine interne 29 (2008) 725–730

112. **Le Guern V, Pannier E, et Goffinet F.**
Lupus é rythémateux systémique et grossesse
Presse med 2008 ; 37 : 1627–1635

113. **Le Thi Huong D, Amoura Z et al.**
Risk of ovarian failure and fertility after intravenous Cyclophosphamide. A study in 84patients.
J Rheumatol 2002;29:2571–6.

114. **Michel de Bandt**
Lupus et grossesse
Revue de rhumatisme 72 (2005) 554–562

115. **Backos M, Rai R, Regan L.**
Antiphospholipid antibodies and infertility.
Hum Fertil (Camb) 2002;5:30–4.

116. **Winer N, Tsasaris V.**
Latest developments: management and treatment of preeclampsia.
J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)2008;37(1):5–15.

117. **Guettrot-Imbert G, et al.**
Pregnancy and contraception in systemic and cutaneous lupus erythematosus.
Ann Dermatol Venereol (2016)

118. **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.

119. **Huong D., Wechsler B., Vauthier-Brouzes D., Lefèvre G., Piette JC.**
A study of 75 pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome.
J Rheumatol 2001; 28:2025–30

120. **Costedoat-Chalumeau N, Arnaud L, Saadoun D, Chastre J, Leroux G, Cacoub P, Amoura Z, Piette JC,**
Le syndrome catastrophique des antiphospholipides
Elsevier Masson (2012)
Doi : 10.1016/j.revmed.2012.01.005

- 121. Le Thi Huong D, Wechsler B, Piette JC.**
Rein, lupus et grossesse.
Rev Med Int 2002;23:813–818
- 122. Le Thi Huong D., Wechsler B.**
Pregnancy and its outcome in systemic lupus erythematosus.
QJMed 1994; 87:721–9.
- 123. Imbasciati E, Surian M, Bottino S, Cosci P, Colussi G, Ambrososo GC, et al.**
Lupus nephropathy and pregnancy.
Nephron 1984;36:46–51.
- 124. Lateef, A., & Petri, M.**
Managing lupus patients during pregnancy.(2013)
Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 27(3), 435–447.
- 125. Radoui A, Al Hamany Z, Skalli Z, Haddiya I, Hamzaoui H,**
Né phropathie lupique et grossesse : à propos de 20 cas
Né phrologie& Thé rapeutique6 (2010) 559–563
- 126. Smyth, A., Oliveira, G. H. M., Lahr, B. D., Bailey, K. R., Norby, S. M., & Garovic, V. D.**
A Systematic Review and Meta–Analysis of Pregnancy Outcomes in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis.
Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 5(11), (2010)
- 127. Rivas–Lopez R., Buitron G., Figueroa R., Romero., Cabello R.**
Systemic lupus erythematosus and pregnancy.
Gynecol Osbtet Mex 2003;71: 400–8
- 128. J. Wagner S, Craici J, Reed D, et al,**
Maternal and Fetal Outcomes in Pregnant Patients with Active Lupus Nephritis Lupus.
2009 April; 18(4): 342–347.
- 129. Alshohaib S.**
Outcome of pregnancy in patients with inactive systemic lupus erythromatosus and minimal proteinuria.
Saudi J Kidney Dis Transpl 2009;20:802–5

130. **Clark CA, Spitzer KA, Nadler JN, Laskin CA.**
Preterm deliveries in women with systemic lupus erythematosus.
J Rheumatol 2003; 30(10):2127–32
131. **Yasmeen S, Wilkins EE, Field NT, Sheikh RA, Gilbert WM.**
Pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus.
J Matern Fetal Med 2001;10(2):91–6.
132. **Stagnaro–Green A, Akhter E, Yim C, Davies TF, Magder LS, Petri M.**
Thyroid disease in pregnant women with systemic lupus erythematosus: increased preterm delivery.
Lupus 2011;20:690—9.
133. **Dulth, Wexler B., Piette J.C et al.**
Programme de planification de la grossesse au cours du LED.
Presse Med, 1996, 25 , 711–717
134. **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.
135. **Cimaz R., Duquesne A.**
Le lupus né onatal
Archives de pé diatrie 13 (2006) 473–478
136. **Costedoat–Chalumeau N, Amoura Z, Villain E, Cohen L, Fermont L, Le Thi Huong D, et al.**
Prise en charge obsté tricale des patientes à risque de lupus néonatal.
Revue de la litté rature J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2006;35:146–56.
137. **Doria A, et al,**
Challenge of lupus pregnancies
Rheumatology 2008;47:iii9–iii12
138. **Le Thi Huong D, Wechsler B, Piette JC, Bletry O, Godeau P.**
French register of lupus in pregnancy: the evaluation. Groupe d'etude sur la grossesse lupique.
Rev Med Interne. 1994;15(5):305–17.

139. **Puthet J. C.,**
Analyse rétrospective de 65 grossesses chez des patientes présentant une néphropathie lupique en France. (2015)
Néphrologie & Thérapeutique, 11(5), 273.
140. **WECHLER B., LE THI HUONG D., VAUTHIER-BROUZES D., LEFEBVRE G., GOMPEL A., PIETTE J.**
Hormone stimulation and replacement therapy in women with rheumatic disease.
Scan J Rheumatol ; 27: 53–9.
141. **MUNTER A., et al.**
Systemic lupus erythematosus flares during pregnancy.
Scand. J. Rheumatol 2000; 27: 334–6.
142. **E. HACHULLA**
Traitement du lupus érythémateux systémique en 2012 en-dehors du syndrome des antiphospholipides
143. **Toudou Daouda M., Obenda N.S, Assadeck H., Camara D., Djibo F.H,**
Traitement de la neuromyéélite optique de Devic durant de la grossesse
Pan Afr Med J. 2016; 24: 230.
144. **Osmaeva K, Ghali A, Beucher A, Lavigne C, Fournier A, Boudierlique C, et al,**
Devenir des enfants des mères lupiques traitées par des immunosuppresseurs lors de la grossesse.
La revue de médecine interne (2011), Volume 32, n° S1
145. **ELEFANT E.**
Médicaments et grossesse. (2013)
Centre de Référence sur les Agents tératogènes, Hôpital Armand Trousseau
146. **O. Meyer**
Quand et comment autoriser une grossesse chez une patiente lupique.
Revue du Rhumatisme 71 (2004) 337–342
147. **Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Aymard G al.**
Evidence of transplacental passage of hydroxychloroquine in humans.
Arthritis Rheum 2002;46:1123–4.

148. **The Canadian Hydroxychloroquine Study Group.**
A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus.
N Engl J Med 1991;324(3):150-4.
149. **CLOWSE ME., MAGDER L., WITTER F., PETRI M.**
Hydroxychloroquine in lupus pregnancy.
Arthritis Rheum 2006; 54: 3640-7.
150. **Parke A, West B.**
Hydroxychloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus.
J Rheumatol 1996;23:1715-8.
151. **Buchanan NM, Toubi E, Khamashta MA, Lima F, Kerslake S, Hughes GRV.**
Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: review of a series of 36 cases.
Ann Rheum Dis 1996;55:486-8.
152. **ME, Magder L, Petri M.**
Cyclophosphamide for lupus during pregnancy.
Lupus 2005;14(8):593-7.
153. **Elefant, E., Cournot, M.-P., Assari, F., & Vauzelle, C.**
Immunosuppresseurs utilisés dans les maladies systémiques : que faire en cas de grossesse ?
(2008)
La Presse Médicale, 37(11), 1620-1626.
154. **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.
155. **Khamashta MA, Ruiz-Irastorza G, Hughes GR.**
Systemic lupus erythematosus flares during pregnancy.
Rheum Dis Clin North Am 1997;23(1):15-30
156. **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.

157. **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.
158. **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.
159. **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.
160. **Costedoat-Chalumeau N**
« Lupus né onatal »: Revue de la littérature
La revue de médecine interne 24 (2003) 659-67
161. **Meyer O.**
Lupus et autres connectivites et vie hormonale
Gynécologie obstétrique et fertilité 31 (2003) 746-756
162. **Carbone B., Cudeville C., Lejeune V.**
Pathologies dysimmunitaires et grossesse : enjeux maternels, fœtaux et né onataux (2005)
163. **Société Française d'Anesthésie et de Réanimation.**
Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale.
Recommandations pour la pratique clinique 2005.
164. **Editorial**
contraception des femmes à risque et en particulier des lupiques: doit-on reviser nos certitudes?
Revue du Rhumatisme 73 (2006); 869-871
165. **BOUFETTAL H., NOUN M., HERMAS S., SAMOUH N.**
Contraception des terrains à risque
Cahier du Médecin 2008; 38: 16-19.

166. **Sanchez-Guerrero J, Uribe AG, Jimenez-Santana L**
A trial of Contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus.
N Engl J Med 2005;353:2539-49.
167. **Pourrat O.,**
Protocol pratique de surveillance et de traitement chez une lupique enceinte
Service de Ré animation Médicale et Médecine Interne.86021 CHU Poitiers
168. **Guillermo Ruiz-Irastorza, A. Khamashta**
Managing lupus patients during pregnancy
Best Practice & Research Clinical Rheumatology 23 (2009) 575-582
169. **Kayem, G., & Batteux, F.**
Immunologie de la grossesse. (2008)
La Presse Médicale, 37(11), 1612-1619.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

أطروحة رقم 005

سنة 2020

الذئبة الحمامية الجهازية عند المرأة الحامل بمصلحة الطب الداخلي

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2020/02/03

من طرف

الآنسة : فاطمة الزهراء مسعودي

في 16 ماي 1995 بالصويرة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الذئبة الحمامية الجهازية - التهاب الكلية الذئبي - متلازمة الأجسام المضادة
للفوسفوليبيد - حمل - الذئبة الوليدية

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

ل.السعدوني

أستاذة في الطب الداخلي

م.زحلان

أستاذة في الطب الداخلي

أ.غ.الأديب

أستاذ في الإنعاش والتخدير

م.الزياني

أستاذ في الطب الداخلي

ي. أيت بنقصور

أستاذ في أمراض النساء والتوليد

السيدة

السيدة

السيد

السيد

السيد