

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 60

LUPUS ET GROSSESSE
A PROPOS DE 3 CAS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mme. Habiba ELKETTANI
Née le 22 Août 1992 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Lupus érythémateux disséminé – Grossesse – Syndrome des anti-phospholipides – Pertes foetales – Lupus néonatal.

JURY

Mme. A. KHARBACH

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mr. B. RHRAB

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mme. N. ZERAIDI

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mme. A. LAKHDAR

Professeur de Gynécologie Obstétrique

**PRESIDENT &
RAPPORTEUR**

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSALD Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique



Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI LallaOuafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie -**Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN DakhamaBadr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. ChekikhZaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale

Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid

Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie



Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZA OUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Saïd*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRA OUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie



Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhousain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ezzohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMIHachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie ***Directeur Hôpital My Ismail***
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique



Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahrilatifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI LallaChadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces

A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde.

A Mes très chers parents

Merci pour votre amour, pour tout l'enseignement que vous m'avez transmis, pour avoir toujours cru en moi et m'avoir toujours soutenu, pour vos sacrifices, vos prières et pour l'encouragement sans limites que vous ne cessez de m'offrir...

Mes chers parents, aucun mot ne pourra exprimer mon amour pour vous et mon immense reconnaissance.

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mes sentiments les plus forts, mon profond respect et ma plus grande gratitude.

Que Dieu vous bénisse et vous prête bonne santé et longue vie.

A mon cher époux Abdellah

Tu m'as toujours soutenue et encouragée, par ton amour infini, ton aide indispensable et ta constante disponibilité à diverses occasions.

Je te dédie ce travail qui ne saurait traduire mon profond amour.

Que Dieu tout puissant te préserve une longue vie pleine d'amour, santé, bonheur et prospérité.

A notre chère future fille

Tu ne portes toujours pas de prénom mais tu portes déjà notre amour, notre espoir dans la vie, mais aussi nos gènes.

Tu es le fruit de notre belle union. Tu es et tu resteras par ton existence une lueur illuminant notre vie et la raison de la vivre.

Que Dieu te fasse venir au monde saine et sauve, te protège et nous aide à te protéger, nous confère ton amour et nous ne prive jamais de ta présence.

*A ma chère sœur Najlaa, son mari Hicham et ses 3 filles Oumayma,
Soumaya, Hala*

*Aucune dédicace ne pourrait traduire ma gratitude
et ma profonde reconnaissance et mon amour.
Je vous dédie ce travail comme témoignage
de mon respect et mon amour éternel.*

*A mon frère Jalal son épouse Meriem et leurs enfants Adam et
Alia, à mon frère Zakaria et son épouse Maria et leur fille Lola, et
à mon frère Jaafar*

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de
tendresse envers vous.*

*Je vous remercie énormément et j'espère que vous trouverez dans mon
modeste travail l'expression de mon affection pour vous tous.*

*Je vous souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur, de santé
et de prospérité.*

Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

*A ma belle-mère Houriya, mon beau-père Abdelali, ma belle-sœur
Ilham et mon beau-frère Abdelouahed.*

*Vous m'avez tous soutenue et encouragée. Que ce travail soit le témoin de
ma profonde affection, en vous souhaitant beaucoup de bonheur.*

A tous les membres de la famille

*Je vous souhaite une vie pleine de joie, de santé et de prospérité, je vous
aime tous.*

*A mes cher(e)s ami(e)s et A tous les étudiants de ma Promotion. Les
étudiants de médecine.*

*Merci pour votre écoute, vos coups de main, votre réconfort, votre
compagnie, votre perpétuel soutien, je vous remercie du fond du cœur.*

A tous ceux qui ont contribué à l'élaboration de ce travail.

*A tous ceux qui ont pour mission cette pénible tâche de soulager
l'être humain et d'essayer de lui procurer le bien-être physique,
psychique et
social.*

*A tous ceux connus ou inconnus qui vont feuilleter un jour ce
travail.*

A tous ceux à qui je pense et que j'ai omis de citer.

A tous ceux qui m'aiment.



Remerciements

A Notre maitre, Président et rapporteur de thèse

Madame KHARBACH Aicha

Professeur en Gynécologie-Obstétrique au CHU Ibn Sina

En acceptant d'encadrer ce travail, vous nous avez fait un grand honneur.

*Vous nous avez toujours accueillis avec bienveillance et aidés à mener à
bien cette thèse.*

*Veillez, Madame, accepter l'expression de notre dévouement,
notre profond respect et notre reconnaissance.*

A Notre Maître et Juge de thèse

Monsieur RHRAB Brahim

Professeur en Gynécologie-Obstétrique au CHU Ibn Sina

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger ce travail.*

*Nous sommes très sensibles à votre gentillesse, votre accueil très aimable et
votre aide précieuse.*

Veillez croire en nos sentiments les plus respectueux.

A Notre Maître et Juge de thèse

Madame ZERAIDI Najia

Professeur en Gynécologie-Obstétrique au CHU Ibn Sina

*Nous avons l'honneur de vous compter parmi les membres
du jury de notre thèse.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre profond respect et nos
vifs remerciements*

A Notre Maître et Juge de thèse

Madame LAKHDAR Amina

Professeur en Gynécologie-Obstétrique au CHU Ibn Sina

*Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous faites en acceptant
de juger notre travail.*

*Votre présence est pour nous, l'occasion de vous exprimer notre admiration
de votre grande compétence.*

Soyez assurée de notre reconnaissance et profond respect



Liste des illustrations

Liste des abréviations

| | |
|-------------|--|
| AAN | : Anticorps antinucléaire |
| AC | : Anticorps |
| AG | : Age gestationnel |
| aPL | : Antiphospholipide |
| APS | : Antipaludéen de synthèse |
| ATB | : Antibiotique |
| AVB | : Accouchement par voie basse |
| BAVc | : Bloc auriculo-ventriculaire congénital |
| BCF | : Bruit cardiaque foetal |
| BD | : Bilirubine directe |
| BDPM | : Bon développement psychomoteur |
| BI | : Bilirubine indirecte |
| BU | : Bandelette urinaire |
| CH50 | : Complément hémolytique 50 |
| CHU | : Centre hospitalier universitaire |
| CRP | : Protéine C réactive |
| CTO | : Corticothérapie orale |
| CU | : Contraction utérine |
| DDR | : Date des dernières règles |

| | |
|---------------|--|
| FCS | : Fausse-couche spontanée |
| G P EV | : Gestité, parité, enfant vivant |
| GAJ | : Glycémie à jeun |
| GMFE | : Grossesse monofoetale évolutive |
| Hb | : Hémoglobine |
| HLM | : Hématies-leucocytes-minute |
| HRP | : Hématome rétro-placentaire |
| HTA | : Hypertension artérielle |
| HU | : Hauteur utérine |
| IM | : Intra-musculaire |
| ITG | : Interruption thérapeutique de la grossesse |
| LA | : Liquide amniotique |
| LCR | : Liquide céphalo-rachidien |
| LED | : Lupus érythémateux disséminé |
| LES | : Lupus érythémateux systémique |
| LNN | : Lupus néonatal |
| MAT | : Macro-angiopathie thrombotique |
| MFIU | : Mort foetale in utéro |
| NFS | : Numération formule sanguine |
| OMI | : Œdème des membres inférieurs |
| PE | : Pré-éclampsie |

| | |
|-------------|-------------------------------------|
| PFR | : Pertes fœtales à répétition |
| PN | : Poids de naissance |
| RCIU | : Retard de croissance intra-utérin |
| RPDE | : Rupture de la poche des eaux |
| RPM | : Rupture prématurée des membranes |
| SA | : Semaine d'aménorrhée |
| SDC | : Suite de couche |
| SNS | : Signes neuro-sensoriels |
| T2 | : 2 ^{ème} trimestre |
| T3 | : 3 ^{ème} trimestre |
| TA | : Tension artérielle |
| TCA | : Temps de céphaline activée |
| TP | : Taux de prothrombine |
| USI | : Unité des soins intensifs |
| VHC | : Virus de l'hépatite C |
| VVP | : Voie veineuse périphérique |

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Physiopathologie du LED | 5 |
| Figure 2 : érythème en vespertilio | 12 |
| Figure 3 : érythème des pomettes en ailes de papillon | 12 |
| Figure 4 : Algorithme de prescription de contraceptifs chez une patiente avec LES, adapté des recommandations OMS | 48 |
| Figure 5 : Lupus néonatal cutané prédominant dans la région périorbitaire chez un enfant de 3 mois | 64 |
| Figure 6 : score SLEPDAI..... | 67 |
| Figure 7 : score LAI-P..... | 68 |
| Figure 8 : score m-SLAM | 69 |

Liste des tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau 1 : Critères de classification de l'ACR (American College of Rheumatology) | 8 |
| Tableau 2 : Critères de classification SLICC | 10 |
| Tableau 3 : Classification de la néphropathie lupique selon l'OMS | 13 |
| Tableau 4 : Critères de diagnostic du SAPL | 20 |
| Tableau 5 : Fiche d'exploitation..... | 27 |
| Tableau 6 : Récapitulatif des observations | 37 |
| Tableau 7 : Pourcentage des gestations en fonction de leurs nombre..... | 39 |
| Tableau 8 : Pourcentage des parités en fonction de leurs nombre..... | 39 |
| Tableau 9 : Diagnostic différentiel entre pré-éclampsie et poussée lupique | 51 |
| Tableau 10 : Facteurs de risque de prématurité chez les femmes lupiques et non lupiques | 60 |
| Tableau 11 : Fréquence des poussées gravidiques selon l'activité du lupus à la conception | 72 |
| Tableau 12 : Pronostic des grossesses lupiques avec atteinte rénale | 74 |
| Tableau 13 : Issue de la grossesse chez les femmes ayant une néphropathie lupique passée ou présente | 75 |
| Tableau 14 : Score SLEDAI | 78 |
| Tableau 15 : les principaux médicaments autorisés ou non autorisés au cours d'une grossesse lupique | 83 |
| Tableau 16 : Proposition de PEC des grossesses avec biologie APL ou SAPL.... | 92 |



Sommaire

| | |
|--|----|
| Introduction | 1 |
| Introduction | 2 |
| Généralités sur le lupus | 4 |
| I.Définition | 4 |
| II.Epidémiologie | 4 |
| III.Physiopathologie | 4 |
| IV.Critères du diagnostic | 8 |
| V.Clinique | 11 |
| 1.Signes généraux (50 à 80 % des cas) | 11 |
| 2.Manifestations ostéo-articulaires (60 à 90 % des cas)..... | 11 |
| 3.Manifestations cutanéomuqueuses (60 à 75 % des cas)..... | 11 |
| a.Lésions cutanées spécifiques ou « lupiques » | 11 |
| b.Lésions cutanées non spécifiques | 12 |
| 4.Manifestations rénales (30 à 50 % des cas)..... | 13 |
| 5.Manifestations cardiovasculaires | 14 |
| 6.Atteintes pleuro-pulmonaires (15 à 40 % des cas) | 15 |
| 7.Manifestations neuropsychiatriques (20 à 50 % des cas)..... | 15 |
| 8.Manifestations ganglionnaires et spléniques (10 à 50 % des cas)... | 16 |
| 9.Atteintes digestives et hépatiques | 16 |
| VI.Biologie | 16 |
| 1.Examen biologique standard | 16 |

| | |
|--|-----------|
| 2.Anticorps anti-nucléaires | 17 |
| 3.Anticorps anti-ADN natif | 17 |
| 4.Anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles [anti-ENA] | 18 |
| 5.Anticorps antiphospholipides | 18 |
| 6.Autres auto-anticorps | 19 |
| 7.Anomalies du complément total (CH50) et de ses fractions | 19 |
| VII.Formes cliniques | 19 |
| 1.Syndrome des anti-phospholipides | 19 |
| 2.LED et grossesse | 21 |
| 3.Lupus néonatal | 21 |
| 4.Vascularite lupique | 21 |
| 5.Lupus induit | 22 |
| 6.Formes associées | 22 |
| VIII.Traitement | 22 |
| 1.Mesures préventives | 23 |
| 2.Traitements du lupus | 24 |
| 3.Traitements locaux | 24 |
| Matériels et méthodes | 26 |
| Description de l'étude | 26 |
| Fiche d'exploitation | 27 |
| Observations | 29 |
| Tableau récapitulatif des observations | 36 |

| | |
|---|----|
| Résultats | 38 |
| I.Profil épidémiologique | 38 |
| II.Profil clinique | 39 |
| III.Profil para-clinique | 40 |
| IV.Profil thérapeutique | 40 |
| V.Profil évolutif | 41 |
| VI.Prise en charge obstétricale | 41 |
| VII.Nouveau-nés | 41 |
| VIII.Post-partum | 41 |
| Discussion | 42 |
| I.Lupus et grossesse | 43 |
| A.Fertilité de la femme lupique | 43 |
| B.Induction de l'ovulation | 44 |
| C.Contraception orale | 45 |
| D.Influence du lupus sur la grossesse | 49 |
| 1.Complications maternelles | 49 |
| a.Pré-éclampsie | 49 |
| b.HELLP syndrome | 52 |
| c.Complications thromboemboliques et CAPS | 52 |
| d.Complications liées au traitement | 53 |
| e.Mortalité maternelle | 55 |
| 2.Complications fœtales et néonatales | 57 |

| | |
|--|----|
| a.Pertes fœtales | 57 |
| b.Prématurité | 58 |
| c.Retard de croissance intra-utérin | 60 |
| d.Lupus néonatal | 61 |
| E.Influence de la grossesse sur le lupus | 66 |
| 1.Poussées lupiques au cours de la grossesse | 66 |
| a.Définition d'une poussée lupique au cours de la grossesse..... | 66 |
| b.Type des poussées : sévérité et nature..... | 70 |
| c.Période de survenue | 71 |
| d.Fréquence de survenue | 71 |
| 2.Néphropathie lupique et grossesse | 72 |
| II.Prise en charge de la grossesse chez la femme lupique | 76 |
| A.Quand autoriser une grossesse ? | 76 |
| B.Surveillance de la grossesse | 80 |
| 1.Evaluation clinique | 80 |
| 2.Evaluation biologique | 80 |
| 3.Evaluation échographique | 81 |
| C.Traitement du lupus au cours de la grossesse | 82 |
| 1.Moyens thérapeutiques | 82 |
| a.Mesures générales | 82 |
| b.Moyens médicamenteux | 82 |
| 2.Indications thérapeutiques | 90 |

| | |
|---|------------|
| a.Prise en charge du lupus | 90 |
| b.Prise en charge d'un syndrome anti-phospholipide associé | 91 |
| c.Prise en charge en cas d'anticorps anti-SSA et/ou anti-SSB positifs | 93 |
| III.Accouchement et postpartum | 97 |
| Recommandations pour la prise en charge d'une grossesse lupique..... | 97 |
| 1-Consultation pré-conceptionnelle | 100 |
| 2-Au cours de la grossesse : surveillance régulière | 103 |
| 3-Accouchement et post-partum | 104 |
| Conclusion..... | 107 |
| Résumés | 109 |
| Bibliographie..... | 113 |



Introduction

Introduction :

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune non spécifique d'organe caractérisée ainsi par une expression clinique très variable et très polymorphe, évoluant par poussées. C'est une maladie multifactorielle faisant intervenir un fond génétique particulier, des facteurs environnementaux, immunologiques et hormonaux, mais la cause précise n'est pas connue.

La maladie se déclare nettement plus souvent chez la femme jeune en âge de procréation et l'influence du statut hormonal sur la survenue du lupus a été élucidée, la grossesse constitue donc un facteur de risque chez la femme lupique. De ce fait, la grossesse chez une patiente lupique reste une « grossesse à haut risque » qui nécessite des soins particuliers.

Pendant des années, la grossesse a été contre-indiquée chez les femmes ayant des maladies auto-immunes. Aujourd'hui, grâce à une meilleure connaissance de ces pathologies, il ne persiste que peu de contre-indications formelles à la grossesse (64). En revanche, un suivi médical multidisciplinaire doit être fait par collaboration étroite entre différents intervenants (médecin interniste, obstétricien, anesthésiste et pédiatre) dans le cadre d'une grossesse à risque.

Dans ce contexte, la gestion de la grossesse nécessite la prise en charge de 4 aspects différents : le lupus et son activité, la présence d'une biologie et/ou d'un syndrome des anti-phospholipides, la présence d'anticorps anti-SSA et/ou anti-SSB, et les traitements (contre-indiqués ou au contraire indiqués). Idéalement, la grossesse doit être précédée d'une consultation pré-

conceptionnelle au cours de laquelle ces différents aspects sont abordés et un protocole de prise en charge et de surveillance est mis en place. (1)

Dans notre étude, on va traiter la relation entre le lupus et la grossesse, en essayant de mettre en relief l'influence réciproque entre eux, déterminer les modalités du suivi d'une grossesse au cours de cette pathologie et enfin proposer un protocole de prise en charge de cette grossesse à risque.

Cette étude sera illustrée de 3 cas d'accouchement chez des femmes lupiques, colligés entre février 2014 et février 2016, au sein des services de gynécologie-obstétrique de la maternité Souissi du CHU Ibn sina de Rabat.

Généralités sur le lupus:

I. Définition :

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est une maladie auto-immune non spécifique d'organe ayant un polymorphisme clinique et évoluant par poussées, il est caractérisé par la production d'anticorps anti-nucléaires et particulièrement l'AC anti ADN natif. C'est une connectivite fréquente et constitue le prototype des maladies auto-immunes. Son pronostic dépend de la nature des lésions viscérales, dominé par les atteintes rénales, neurologiques et vasculaires. (65)

II. Epidémiologie :

La prévalence du LED dans la population générale est estimée entre 20-150 cas pour 100 000 habitants avec un taux d'incidence de 1-25 pour 100 000 habitants.

Il affecte 9 femmes pour un homme et se voit à tous les âges mais avec une prédilection entre 20-40ans.

Il existe une distribution raciale et géographique de la maladie. Les populations noires et asiatiques des États-Unis ou vivant dans les territoires des Caraïbes ont une prévalence de lupus plus forte que les sujets blancs. A contrario, les populations noires vivant en Afrique ont une prévalence faible de la maladie (2).

III. Physiopathologie :

Le LED est une maladie auto-immune, ce qui suggère un dérèglement du fonctionnement du système immunitaire. Globalement, on observe une hyperactivité du système immunitaire humoral et cellulaire qui se traduit par une

cascade d'événements inflammatoires à l'origine de la production de différents auto-anticorps et de diverses lésions tissulaires. Ceci est secondaire à une interaction entre des gènes de susceptibilité et des facteurs environnementaux.

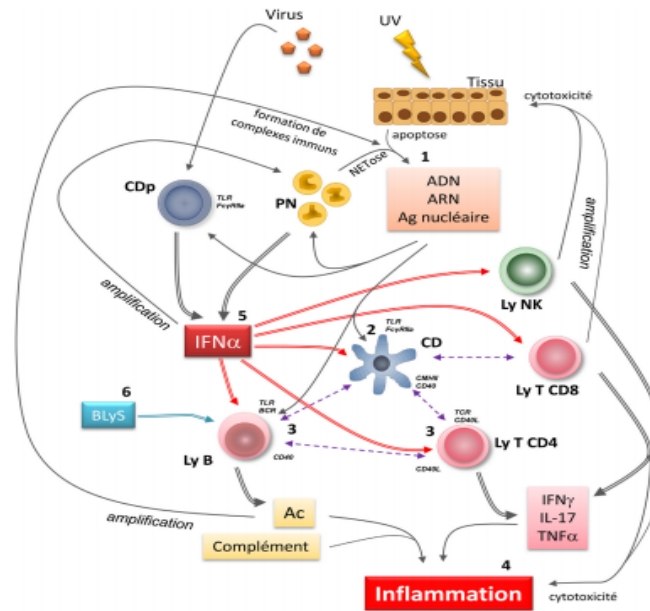


Figure 1 : Physiopathologie du LED (66)

Facteurs immunologiques :

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 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 auto-réactifs. Des boucles de régulation entretiennent et amplifient la réaction auto-immune.

NET : neutrophil extracellular trap ; CD : cellule dendritique ; CDp : cellule dendritique plasmacytoïde ; Ly : lymphocytes ; PN : polynucléaire neutrophile ; TLR : récepteur de type Toll ; BCR : récepteur du lymphocyte B ; TCR : récepteur du lymphocyte T ; FcRIIa : récepteur pour le fragment Fc gamma IIa ; BLyS : B-Lymphocyte Stimulator ; IFN α : interféron alpha ; IFN γ : interféron gamma ; IL-17 : interleukine-17 ; TNF α : tumor necrosis factor alpha ; Ac : anticorps. (66)

Facteurs génétiques :

La fréquence des lupus familiaux varie de 4 à 12 % selon les séries. Le taux de concordance (proportion de second jumeau atteint quand le premier est malade) constitue un argument de poids en faveur d'une composante génétique. Ce taux varie de 24 à 56 % chez les jumeaux monozygotes alors qu'il n'est que de 2 à 4 % chez les jumeaux dizygotes suggérant l'importance d'autres facteurs

tels que les facteurs hormonaux et environnementaux. Il est aussi intéressant de noter que, dans certaines familles, si l'on ne retrouve pas d'authentique lupus, plusieurs autres membres de la famille sont atteints d'autres maladies auto-immunes, ce qui suggère qu'il n'y a pas de gène totalement spécifique d'une maladie auto-immune. (2)

Facteurs d'environnement :

La photo-exposition solaire est un facteur de risque reconnu de LED. Les UV sont capables d'induire des lésions cutanées mais également des poussées évolutives de la maladie.

Le tabac, du fait de ses actions pro-inflammatoires, est considéré comme un facteur de risque de lupus.

L'imputabilité des agents transmissibles a été évoquée sur diverses données épidémiologiques. Parmi les agents viraux, il existe des arguments en faveur de l'imputabilité du virus d'Epstein-Barr, du cytomégalovirus et du parvovirus B19.

Enfin la prise de certains médicaments peut induire de novo des manifestations cliniques et biologiques de lupus. Plus de 120 médicaments différents ont été impliqués dans les lupus médicamenteux. (2)

Facteurs endocriniens :

L'imputabilité des œstrogènes a été évoquée devant la forte prévalence de la maladie chez la femme jeune et la notion de poussée au cours de la grossesse (2).

IV. Critères du diagnostic :

Le mode de présentation très polymorphe du LES fait que son diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques. Ce polymorphisme clinique a amené à l'élaboration de critères de diagnostic dit aussi « de classification », dont les plus utilisés sont ceux édités par l'association des rhumatologues américains (ACR) en 1982 révisés en 1997 (67). Les critères ACR (tableau 1) nécessitent la présence de quatre critères, présents de façon soit simultanée soit successive, parmi onze critères ; permettant ainsi d'affirmer le diagnostic d'un LES avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 95% (67).

L'intérêt de ces critères est essentiellement d'ordre collectif, leur valeur diagnostique n'étant pas absolue à l'échelon individuel, ils ont permis d'harmoniser les séries rapportées dans la littérature et ne doivent pas être utilisés pour porter le diagnostic de LES (67).

Tableau 1 : Critères de classification de l'ACR (American College of Rheumatology) (69)

| | |
|----|---|
| 1 | Érythème facial en aile de papillon |
| 2 | Lupus discoïde |
| 3 | Photosensibilité |
| 4 | Ulcération buccale ou naso-pharyngée |
| 5 | Arthrite non déformante, atteinte d'une ou plusieurs articulations périphériques avec douleurs à la mobilisation, sensibilité, épanchement ou gonflement des parties molles sans déformation |
| 6 | Pleurésie ou péricardite (sérite) |
| 7 | Atteinte rénale : protéinurie persistante > 0,5 g/24 heures ou cylindres urinaires |
| 8 | Atteinte neurologique : psychose ou convulsion (en l'absence de cause médicamenteuse et/ou métabolique) |
| 9 | Atteinte hématologique : Leucopénie < 4 000 à deux reprises et/ou Thrombopénie < 100 000 (en l'absence de drogue cytopéniante) et/ou Lymphopénie < 1 500 à deux reprises et/ou Anémie hémolytique |
| 10 | Anomalies immunologiques : Présence d'anti-ADN à un taux significatif et/ou Présence d'anti-Sm et/ou Présence d'anticorps anti-phospholipides : soit sérologie syphilitique dissociée positive à 2 déterminations à 6 mois d'écart, soit anticoagulant circulant de type lupique ou titre anormal d'anticorps anticardiolipine et IgG et/ou IgM |
| 11 | Taux anormal d'anticorps anti-nucléaires identifié par immunofluorescence ou une autre technique, persistant et en l'absence de médicaments inducteurs |

Très récemment un groupe international d'experts (Systemic Lupus International Collaborating Clinics : SLICC) a « revisité » ces critères ACR de classifications du lupus et propose de ces nouveaux critères dont l'utilisation permettrait une meilleure sensibilité (94%) et une spécificité équivalente (92%) (68).

Les critères SLICC (tableau 2) permettent la classification de la maladie lupique en présence là aussi de quatre critères dont un clinique et un immunologique parmi une liste de manifestations **ou** en présence d'une néphrite lupique avec une confirmation histologique, associée à des auto-anticorps caractéristiques (2).

Tableau 2 : Critères de classification SLICC (2)

| | Critères de classification du LED | Détails |
|-------------------------|--|--|
| Critères cliniques | Lupus cutané aigu ou subaigu | -Rash malaire -Lupus bulleux -Nécrolyse épidermique toxique -Rash maculopapuleux -Rash dans le cadre d'une photosensibilité -Lésion psoriasiforme -Lésion annulaire polycyclique |
| | Lupus cutané chronique | -Rash discoïde -Lésion verruqueuse -Panniculite lupique -Lupus tumidus -Lupus engelure -Lésion type lichen plan |
| | Lésion muqueuse orale ou nasale | Palais, bouche, langue ou nez |
| | Alopécie non cicatricielle | Lésion diffuse avec des cheveux cassés visibles |
| | Synovites ≥ 2 articulations Ou douleur ≥ 2 articulations + dérouillage matinal | |
| | Sérite | Pleurésie ≥ 1 jour Péricardite ≥ 1 jour |
| | Atteinte rénale | Protéinurie $> 0,5$ g/24 h Ou hématurie |
| | Atteinte neurologique | Épilepsie, psychose, mono-névrite, myélite, neuropathie périphérique, état confusionnel aigu |
| | Anémie hémolytique | |
| | Leucopénie | Leucocytes $< 4\ 000/mm^3$ Ou lymphocytes $< 1\ 000/mm^3$ |
| | Thrombopénie | $< 100\ 000/mm^3$ |
| Critères immunologiques | Auto-anticorps ou anomalie de certaines fractions du complément | Anticorps anti-nucléaires $>$ norme du laboratoire Anticorps anti-ADN double brin $>$ norme du laboratoire Anti-Sm Anticorps anti-phospholipides Complément abaissé Test de Coombs direct positif |

V. Clinique :

1. Signes généraux (50 à 80 % des cas):

Ils sont très fréquents mais inconstants, accompagnent le plus souvent une poussée de la maladie témoignant de son évolutivité. Il s'agit de la fièvre, l'asthénie et l'amaigrissement.

Par ailleurs, la présence d'une fièvre peut être en relation avec une complication infectieuse, fréquente chez ces patients. (2)

2. Manifestations ostéo-articulaires (60 à 90 % des cas):

Les manifestations articulaires et osseuses sont fréquentes, polymorphes et souvent inaugurales dans plus de 50% des cas. Il s'agit de (2):

- Arthralgies ;
- Arthrites ;
- Myalgies ;
- Myosites vraies ;
- Ténosynovites et ruptures tendineuses ;
- Ostéonécroses aseptiques et ostéoporose peuvent compliquer le LED.

3. Manifestations cutané-muqueuses (60 à 75 % des cas):

a. Lésions cutanées spécifiques ou « lupiques » : (70)

*Lupus érythémateux aigu :

- Forme localisée : érythème en vesperilio (fig.2, fig.3).

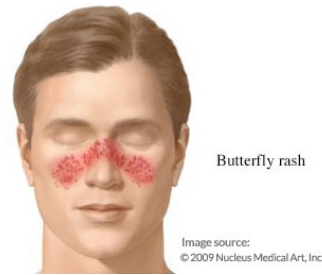


Figure 2 : érythème en vespertilio (75) Figure 3 : érythème des pommettes en ailes de papillon (76)

-Forme diffuse : éruption morbilliforme, papuleuse, eczématiforme ou bulleuse, prédominant en zones photo-exposées. Lésions buccales érosives, localisées surtout sur les gencives, le palais, la muqueuse jugale, les lèvres.

*Lupus érythémateux subaigu :

Lésions cutanées annulaires, érythémato-squameuses, parfois psoriasiformes.

*Lupus érythémateux chronique :

- Lupus discoïde ;
- Lupus tumidus ;
- Lupus engelure ;
- Lupus profond ou panniculite chronique.

b. Lésions cutanées non spécifiques : (70)

*Lésions vasculaires :

- Syndrome de Raynaud (10-45%) ;
- Livedo (associé à un SAPL) ;
- Nécroses cutanées extensives.

*Lésions non vasculaires :

- Anéodermie ;
- Alopécie diffuse ;
- Urticaire et vascularite urticarienne.

4. Manifestations rénales (30 à 50 % des cas):

La néphropathie lupique constitue l'atteinte viscérale la plus classique du LED et l'une des plus sévères, conditionnant le pronostic fonctionnel voire vital. Elle est présente chez environ 35 à 75% des cas (67).

La néphropathie lupique se définit par l'atteinte d'une ou de plusieurs structures néphroniques (67).

Tableau 3 : Classification de la néphropathie lupique selon l'OMS (183)

| | |
|----------|--|
| Classe 1 | Rein optiquement normal |
| Classe 2 | Glomérulonéphrite mésangiale Lésions glomérulaires minimales Protéinurie modérée +/- hématurie microscopique |
| Classe 3 | Glomérulonéphrite proliférative segmentaire et focale Protéinurie +/- syndrome néphrotique impur Pas d'insuffisance rénale |
| Classe 4 | Glomérulonéphrite proliférative diffuse Protéinurie, syndrome néphrotique, hématurie, leucocyturie Parfois insuffisance rénale |
| Classe 5 | Glomérulonéphrite extra-membraneuse Syndrome néphrotique impur Pas d'insuffisance rénale |
| Classe 6 | Glomérulonéphrite avec sclérose diffuse Généralement association de lésions interstitielles |

5. Manifestations cardiovasculaires :

Manifestations cardiaques (10 à 30 % des cas) :

L'atteinte cardiaque du lupus peut affecter les trois tuniques cardiaques ainsi que les coronaires.

-La péricardite: est la complication la plus fréquente, souvent asymptomatique, révélée par l'échographie. La tamponnade est rare mais possible (2).

-La myocardite : exceptionnelle, parfois révélatrice (71). Elle peut se compliquer par une insuffisance cardiaque congestive et par des troubles du rythme et de la conduction (70).

-L'endocardite de Libman-Sacks : liée à la présence de lésions nodulaires sur les valves cardiaques, de préférence la valve mitrale. Cette endocardite est significativement associée à la présence d'aPL et à la survenue d'AVC (67).

Pour toutes ces raisons, la réalisation d'une échographie et d'un ECG doit être large.

Athérosclérose :

Il existe, au cours du LED, une athérosclérose accélérée à l'origine d'une morbi mortalité significativement augmentée. Parmi les femmes jeunes, le risque relatif de développer une pathologie coronarienne (angor ou infarctus) est 55 fois plus élevé (2).

Les facteurs de risque cardiovasculaire habituels sont largement retrouvés parmi les populations lupiques et peuvent être induits ou aggravés par la

corticothérapie. Le lupus lui-même participe à la genèse des lésions athéromateuses du fait de l'inflammation chronique systémique (2).

Atteintes vasculaires (1 à 15 % des cas) :

Les vascularites lupiques, qui n'ont aucune spécificité histologique, peuvent toucher les vaisseaux de presque tous les calibres. C'est une complication rare au cours du lupus (2).

Syndrome des anti-phospholipides (30 % des cas) :

C'est une affection systémique auto-immune caractérisée par la survenue de thrombose artérielle et/ou veineuse et de complications obstétricales associées à la présence de l'AC anti-phospholipide. (67)

6. Atteintes pleuro-pulmonaires (15 à 40 % des cas):

L'atteinte pulmonaire est fréquente au cours du lupus. Il s'agit de :

-Pleurésie : présente dans 25-50% des cas, souvent associée à une péricardite, elle est uni ou bilatérale, parfois récidivante et rarement révélatrice (67).

-Pneumonie lupique (atteinte interstitielle) : exceptionnelle (1-10 % des cas).

-HTAP : secondaire post-embolique associée à un SAPL ou primitive peut être parfois observée (67).

7. Manifestations neuropsychiatriques (20 à 50 % des cas):

Leur fréquence globale est en moyenne de 30 à 40 %. Elles sont dominées par les convulsions et les troubles psychiatriques.

8. Manifestations ganglionnaires et spléniques (10 à 50 % des cas):

-Des adénopathies juxta-centrimétriques et non douloureuses sont retrouvées chez approximativement 50 % des patients lupiques.

-Une splénomégalie est retrouvée chez 10 à 46 % des patients lupiques. (2)

9. Atteintes digestives et hépatiques :

-La péritonite lupique : très rare (<10 % des cas), parfois révélatrice.

-Les douleurs abdominales, les troubles du transit et les ulcères sont classiquement secondaires aux traitements médicamenteux.

-L'atteinte hépatique est fréquente : hépatomégalie, perturbations du bilan hépatique, hépatites auto-immunes et hépatite lupoïde (2).

-Des ulcérations, des perforations ou des hémorragies intestinales ont été observées, liées soit à une atteinte vasculaire (vascularite mésentérique), soit au traitement (AINS, corticoïdes) (2).

-Exceptionnellement, des thromboses veineuses hépatiques ou mésentériques sont possibles dans le cadre du syndrome des anti-phospholipides. (2)

VI. Biologie :

1. Examen biologique standard :

Différentes anomalies biologiques détectables dans des examens de routine peuvent orienter vers un lupus, même si elles ne sont pas spécifiques :

- la vitesse de sédimentation est élevée au cours des poussées dans 80 à 100% des cas. Elle revient à la normale en période de rémission, mais peut rester augmentée.

En revanche la CRP est rarement élevée, en particulier dans les formes cutané-articulaires. Des taux très élevés de la protéine C réactive (CRP) doivent faire rechercher une complication infectieuse ;

- une cytopénie périphérique est très évocatrice mais doit faire éliminer une cause toxique ou infectieuse (virale) :

- Une anémie de type inflammatoire, normochrome, normocytaire, en général modérée, est fréquente. Elle peut aussi être carencielle, hémolytique auto-immune ou toxique.
- La leucopénie est fréquemment observée au cours des phases d'activité.
- Une thrombopénie est notée chez un peu moins de 50 % des patients, avec des taux inférieurs à 50 G/L dans 10 % des cas. Elle est principalement périphérique.

2. Anticorps anti-nucléaires :

Recherchés par la technique d'immunofluorescence indirecte sur cellules Hep-2, ils sont quasi-constants (plus de 95%) mais non spécifiques. Leur titre n'est significatif que lorsqu'il est supérieur ou égale au 1/160 (67).

3. Anticorps anti-ADN natif :

Retrouvés dans 80 à 90 % des cas de lupus évolutifs, surtout en cas de formes sévères et de néphropathie ; ils sont très spécifiques du LES. La fluctuation des taux d'anti-ADN (et des fractions du complément) corrèle en général avec les manifestations cliniques. Des taux ≥ 200 UI/mL pourraient prédire la survenue de poussée lupique (2).

4. Anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles [anti-ENA] :

Sont détectés par immunodiffusion, par ELISA ou par immuno-empreinte :

- Les anticorps anti-Sm (complexe ribonucléoprotéique nucléaire) sont décrits exclusivement dans le lupus, mais ne sont présents que dans 10 à 20 % des cas. Ils restent positifs même en cas d'amélioration de l'activité du LED et de chute des anti-ADN (2).
- Les anticorps anti-ribonucléoprotéines (anti-RNP) peuvent être positifs dans le LED mais plus souvent dans les connectivites mixtes (2).
- Les anticorps anti-Ro/SS-A et/ou anti-La/SS-B sont décrits dans 30 à 70% des lupus, plus particulièrement quand il existe des lésions cutanées. Ils ne sont pas spécifiques du lupus (2).

5. Anticorps antiphospholipides :

Ces anticorps comprennent :

- les anticoagulants circulants, ou antiprothrombinase;
- les anticorps anti-cardiolipine ;
- les anticorps anti- β 2-glycoprotéine-I ;
- autres spécificités plus rares (antiphosphatidyléthanolamine, anti-annexine V).

6. Autres auto-anticorps :

Des facteurs rhumatoïdes IgM sont détectés dans plus de 20 % des lupus, ce qui peut égarer le diagnostic devant un tableau de polyarthropathies inflammatoires. (2)

Les anticorps anti-histones, considérés comme spécifiques des lupus médicamenteux, sont également détectés dans 50 à 60 % des LED idiopathiques (2).

7. Anomalies du complément total (CH50) et de ses fractions :

L'hypocomplémentémie traduit généralement une consommation de l'ensemble des fractions de complément, liée à une activité de la maladie lupique. Dans ce cas, on observe une baisse du complément hémolytique total (CH50) et de l'ensemble des fractions (C2, C3) (2).

VII. Formes cliniques :

1. Syndrome des anti-phospholipides :

Affection systémique auto-immune caractérisée par la survenue de thrombose artérielle et/ou veineuse et de complications obstétricales. Son association avec le lupus est habituelle 40-50 %, on parle alors de SAPL secondaire. Lorsqu'il est isolé, il est dit primaire (67).

Le diagnostic d'un SAPL repose sur la présence d'au moins l'un des critères cliniques et au moins l'un des critères biologiques parmi les critères de classification révisés du SAPL (critères de Sydney) : (73)

Tableau 4 : Critères de diagnostic du SAPL (73)

Critères cliniques :

-Les manifestations thrombotiques : un ou plusieurs épisodes symptomatiques de thrombose artérielle, veineuse ou d'un petit vaisseau dans n'importe quel tissu ou organe.

- Les manifestations obstétricales :

Une ou plusieurs morts inexplicables, fœtus morphologiquement normal, à la 10^{ème} semaine de gestation ou au-delà, ou

Une ou plusieurs naissances prématurées d'un nouveau-né morphologiquement normal avant la 34^{ème} semaine de gestation à cause d'une éclampsie ou d'une pré-éclampsie grave ou de signes reconnus d'insuffisance placentaire, ou

Au moins 3 avortements spontanés consécutifs avant la 10^{ème} semaine de gestation sans cause anatomique ou hormonale maternelle et sans cause chromosomique maternelle ou paternelle.

Critères biologiques :

-Présence d'un anticoagulant circulant, à deux reprises au moins, espacées de 12 semaines, ou

-Ac anti-cardiolipines d'isotype Ig G et/ou Ig M dans le sérum ou le plasma, avec un titre moyen ou élevé (>40GPL ou MPL, ou >99^o percentile), présents à 2 reprises au moins avec des mesures espacées de 12 semaines ou plus (par Elisa standardisé), ou

-Anticorps anti-β2 glycoprotéine-I d'isotype Ig G et/ou Ig M dans le sérum ou le plasma, avec un titre moyen ou élevé (>40GPL ou MPL, ou >99^o percentile) présents à 2 reprises au moins avec des mesures espacées de 12 semaines ou plus (par Elisa standardisé).

Le SAPL peut se présenter sous une forme très grave parfois révélatrice, mettant rapidement en jeu le pronostic vital, qu'est le syndrome catastrophique des anti-phospholipides (CAPS), associant plusieurs micro et macro-thromboses compliquées d'une défaillance multi-viscérale avec une atteinte cardiaque, un syndrome de détresse respiratoire, une HTA maligne, une insuffisance rénale avec MAT et des signes neurologiques centraux. (67)

Les aPL à rechercher sont : l'anticoagulant circulant de type lupique (ACC) qui s'accompagne d'un TCA allongé, les aCL et le Ac anti-B2 GP1. La sérologie syphilitique peut être dissociée (VDRL+, TPHA -). On retrouve aussi une thrombopénie modérée. (67)

2. LED et grossesse :

La grossesse est une situation à risque au cours du LES. Elle peut entraîner des poussées plus ou moins importantes, surtout au dernier trimestre et au post-partum, et doit être planifiée (67).

L'atteinte rénale et la présence d'un aPL sont des situations encore plus à risque de complications (67).

3. Lupus néonatal :

La présence d'un Ac anti-Ro/SS-A et/ou anti-La/SS-B chez une femme enceinte est associé à un risque de lupus néonatal réalisant essentiellement une atteinte cutanée évoquant celle observée au cours du lupus maternel, d'évolution spontanément favorable en 2 à 3 mois. La complication majeure des grossesses SSA et/ou SSB positifs est la survenue d'un BAV fœtal 2-4% (67).

Durant la grossesse, une consultation mensuelle est recommandée avec une évaluation clinique et biologique complète. Le suivi obstétrical inclut une échographie fœtale à la recherche d'un RCIU, d'un trouble du rythme ou de la conduction cardiaque fœtal et une mesure de la taille du placenta. Il est recommandé de réaliser un contrôle échographique hebdomadaire entre 18-24 SA correspondant à la période durant laquelle la prévalence de l'atteinte cardiaque fœtale est maximale (67).

4. Vasculite lupique :

Il s'agit d'une artérite avec une endartérite inflammatoire non spécifique des artères de petit et moyen calibres. Cette atteinte vasculaire est de siège variable et est considérée comme un élément de mauvais pronostic (67).

5. Lupus induit :

Il est secondaire à l'administration prolongée de certains médicaments essentiellement l'isoniazide, D-pénicillamine, chloro-promazine, certains anti-convulsivants, β -bloqueurs, minocycline, IFR α et anti-TNF α .

Les oestroprogestatifs constituent un cas particulier, en effet, ils sont souvent responsables de poussées lupiques, mais ne semblent pas susceptibles de déclencher un authentique lupus.

L'imputabilité d'un médicament implique l'absence de stigmates cliniques et biologiques avant l'administration du produit et la régression des anomalies cliniques et biologiques à l'arrêt du médicament lupogène. (67)

6. Formes associées :

La coexistence d'un lupus et d'un syndrome de Gougerot-Sjogren est l'une des situations les plus fréquentes (10-30% des cas). (67)

Il s'agit de connectivite mixte comme, par exemple, le sclérolupus, PR-lupus...

Le lupus peut également s'associer à d'autres maladies auto-immunes (dysthyroïdie, cirrhose biliaire primitive, myasthénie...) (67).

VIII. Traitement :

Le traitement du LES doit être débuté précocement pour en améliorer le pronostic (67). L'objectif principal est de choisir le traitement le mieux adapté et de l'ajuster pour chaque patient afin d'obtenir la rémission, de diminuer le risque de rechutes, de limiter et de réduire les séquelles liées aux traitements, d'améliorer les paramètres du niveau de qualité de vie affectés par la maladie et de maintenir l'insertion socioprofessionnelle et/ou permettre le retour rapide à une activité sociale et professionnelle (67).

L'information et l'éducation thérapeutique du patient et de son entourage font partie intégrante de la prise en charge thérapeutique (67).

1. Mesures préventives :

-Les mesures préventives reposent sur l'éviction des facteurs déclenchant, notamment l'exposition solaire (écran total, protection vestimentaire).

-Les progestatifs sont les contraceptifs prescrits en première intention au cours du LED.

-Une prévention de l'athéromatose est justifiée en identifiant et en éliminant les facteurs de risque associés : cholestérol, tabac, diabète, hypertension.

-Une prévention des complications de la corticothérapie, en particulier de l'ostéoporose cortisonique, est nécessaire. L'identification des facteurs de risque d'ostéoporose et la réalisation d'une ostéodensitométrie doivent être systématiques. La correction d'une éventuelle carence vitamino-calcique et une stimulation de l'activité physique sont indispensables. En fonction du terrain, de l'âge et de la durée de la corticothérapie, un traitement par biphosphonate pourra être introduit.

-En cas d'utilisation de cyclophosphamide, il existe un risque néoplasique secondaire en cas de forte dose cumulée (au-delà de 40 g total), un risque de toxicité uro-épithéliale justifiant l'injection concomitante d'un protecteur (Urometixan®) et surtout un risque de stérilité. Chez la jeune fille, on pourra proposer une cryoconservation des ovules. L'intérêt d'un blocage hormonal de l'ovulation a aussi été évoqué.

-Le risque important de complications infectieuses justifie la mise à jour impérative du calendrier vaccinal. Les vaccins vivants atténués restent néanmoins déconseillés en cas d'immunosuppression profonde. (2)

2. Traitements du lupus :

Le traitement du LES repose sur des combinaisons variables d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), antipaludéens de synthèse (APS), antiagrégants plaquettaires (AAP), anticoagulants, corticoïdes et immunosuppresseurs, choisis et adaptés en fonction :

- de l'organe atteint ;
- du type et de la sévérité de l'atteinte d'un organe ;
- du terrain sous-jacent (âge, désir de grossesse, nombre d'enfants, fonction rénale, diabète, HTA...). (67)

On distingue 2 phases thérapeutiques :

- une 1^{ère} phase : dite de traitement d'induction ou d'attaque, d'environ 3-6 mois, qui vise à mettre la maladie en rémission ;
- une 2^{ème} phase : dite traitement d'entretien, durant 2-5 ans, dont l'objectif est de consolider la rémission et de limiter les risques de rechutes, qui restent cependant possibles, même plusieurs années après la rémission. (67)

3. Traitements locaux :

Certaines lésions cutanées pourront bénéficier de corticoïdes locaux. Des manifestations articulaires persistantes peuvent bénéficier d'infiltrations corticoïdes.



Etude clinique

➤ *Matériels et méthodes*

➤ *Résultats*

Matériels et méthodes :

Description de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective de 03 cas d'accouchement chez des femmes lupiques, colligés entre février 2014 et février 2016 au sein des services de gynécologie-obstétrique de la maternité Souissi du CHU Ibn sina de Rabat.

Pour mener cette étude, une autorisation préalable des chefs de services (M1, M2, M3 et M4) et du médecin chef de la maternité Souissi a été obtenue afin d'accéder aux salles des archives et aux registres de la salle d'accouchement.

La collecte des paramètres cliniques, para-cliniques, thérapeutiques et évolutifs a été réalisée pour chaque patiente en se basant sur le dossier médical.

La description est faite à l'aide des informations recueillis, présentées sous forme de la fiche d'exploitation ci-dessous.

Fiche d'exploitation :

Tableau 5 : Fiche d'exploitation

| |
|--|
| <p><u>Identité :</u></p> <ul style="list-style-type: none">-Nom et prénom-Age-Etat civil-Provenance |
| <p><u>Antécédents :</u></p> <ul style="list-style-type: none">-Personnels :<ul style="list-style-type: none">Médicaux : HTA, diabète, tuberculose, lupus, autre maladie de système ;Chirurgicaux ;Toxiques : alcool, tabac ;Gynéco-obstétricaux : ménarche, cycles, gestité et parité, nombre d'enfants vivants ;-Familiaux. |
| <p><u>Grossesse actuelle :</u></p> <ul style="list-style-type: none">-Suivie ou non ;-Age gestationnel. |
| <p><u>Examen clinique :</u></p> <ul style="list-style-type: none">-Examen général : poids, taille, tension artérielle, température, œdème des membres inférieurs, bandelette urinaire ;-Examen obstétrical : BCF, contractions utérines, hauteur utérine, état du col, présentation, LA, métrorragies ;-Examen cutanéomuqueux ;-Examen ostéo-articulaire ;-Examen pleuro-pulmonaire ;-Examen cardio-vasculaire ;-Examen neurologique. |
| <p><u>Examens paracliniques :</u></p> <ul style="list-style-type: none">-Biologie : NFS, CRP, GAJ, protéinurie, urée, créatinine, ASAT-ALAT, TPHA-VDRL, auto-anticorps (AAN, anti-ADN natif, aPL, anti-SSA, anti-SSB)-Echographie obstétricale : activité cardiaque, diamètre bipariétal, longueur du fémur, placenta, liquide amniotique, malformations morphologiques, présentation. |

Traitement reçu :

- Corticothérapie
- Antiagrégant plaquettaire
- Héparine
- Antipaludéen de synthèse
- Immunosuppresseurs
- Antihypertenseurs
- Autre ...

Accouchement :

- Voie basse ou césarienne
- Délivrance : type (spontanée, naturelle, dirigée, artificielle), examen du placenta et du cordon
- Révision utérine
- issu de la grossesse : accouchement prématuré ou à terme, FCS, ITG, RCIU, MFIU

Complications maternelles :

- HELLP syndrome
- Pré-eclampsie
- Eclampsie
- Décès

Suites de couches et contraception du post-partum**Nouveau-né :**

- Score d'Apgar
- Sexe
- Poids de naissance
- Malformations
- Lupus néonatal
- Décès

Observations :

Cas n°1 : 2028/2016:

Mme Rahma, âgée de 29 ans (née en 1986), mariée et mère de 2 enfants, provenant de Sidi yahya zair.

Admise le 07/02/2016 à 10h30 pour RPM (06/02/2016 à 23h)

ATCD :

-Médicaux : HTA chronique depuis 5 ans sous traitement, lupus depuis 4ans (2011) sous traitement,

-Chirurgicaux : RAS

-Toxiques : RAS

-Gynéco-obstétricaux : cycles réguliers, G3P3 2EV (G1 : AVB, PN=3000g ; G2 : AVB, PN=3000g)

-Familiaux : pas de cas similaire dans la famille.

Grossesse actuelle :

Suivie, estimée à 34 SA selon l'échographie précoce de 7 SA.

Examen clinique :

-Examen général : P=75kg, T=160cm, TA=13/08, FC=123 bpm, T°=37,1°C, pas d'OMI, BU= protéinurie ++

-Examen obstétrical : BCF perçus, pas de CU à l'admission, HU=29cm, col long postérieur ferme, présentation haute et mobile, LA clair, pas de métrorragie.

-Présence de céphalées à l'admission, pas d'épigastralgies, pas de brouillard visuel, pas de bourdonnement d'oreille → surveillance des SNS, d'installation d'épigastralgies témoignant d'un HELLP syndrome

Examens paracliniques :

-Biologie : groupage sanguin : O+ ; Hb=13,2g/dl ; CRP=1,8 mg/l ; GAJ=0.78g/l ; Urée= 0,24g/l ; Créatinine= 6,7mg/l ; ASAT= 23UI/l ; ALAT=27UI/l ; TPHA: - ; VDRL: - ; HIV: - ; VHC: - ; HBs: - ; TP=100% ; TCA patient=28,5 s ; TCA patient/ TCA témoin = 1,19 ; bilirubine totale= 4mg/l ; BD=2mg/l ; BI=2mg/l

-Echographie fœtale : AC + ; diamètre bipariétal=86 (correspondant à 34 SA); longueur du fémur=64 (correspondant à 34 SA); placenta antéro-fundique ; LA en quantité normale, pas de malformation morphologique, présentation céphalique.

Traitement reçu :

- Corticothérapie : prednisone (cortancyl 20mg : 1cp/j)
- Ttt adjuvant à la CTO : calcifix : 1cp×3/j
- Antiagrégant plaquettaire : aspirine (aspégic 100mg : 1 sachet/j)
- Antipaludéen de synthèse : hydroxychloroquine (nivaquine100mg : 1cp×2/j)
- Immunosuppresseur : azathioprine (imurel 50mg :1cp×3/j)
- Antihypertenseur : inhibiteur calcique (chronadalate Lp 30 mg : 1cp×2/j) puis arrêté le 07/02/2016 et remplacé par méthyldopa (aldomet 500mg : 1cp×3/j)

-Pour la maturation pulmonaire, la patiente a été mise sous béthaméthasone (celestène 12mg en injection IM, 2 injections à 24h d'intervalle)

-Antibiothérapie.

Accouchement :

La patiente a accouché le 09/02/2016 à 20h50 par voie basse sans aucune intervention, suivi d'une délivrance dirigée (5UI d'ocytocine en IM), le placenta était complet et le cordon normal (2 artères et une veine).

Complication maternelle : la survenue d'une pré-éclampsie surajoutée.

Nouveau-né :

Le nouveau-né est vivant de sexe féminin, normal et sans signes de lupus néonatal, avec un poids de naissance de 2350 g, un score d'Apgar à 10/10 à 1, 5 et 10 minutes de vie, Détresse respiratoire avec un score de Silverman à 2/10 mise sous oxygénothérapie et prise en charge en service de néonatalogie.

SDC :

Les suites de couches étaient normales sans aucun incident.

La contraception du post-partum : non précisée sur dossier.

Sortie de la maternité le 11/02/2016 à 12h.

Cas n°2 : 9598/2014:

Mme Siham, âgée de 26ans (née en 1988), mariée et mère d'un enfant, provenant de salé.

Admise le 05/06/2014 à 20h en début du travail.

ATCD :

-Médicaux : lupus avec néphropathie lupique (ancienneté :??)

-Chirurgicaux : RAS

-Toxiques : RAS

-Gynéco-obstétricaux : cycles réguliers, sous contraception orale, G2P2
1EV (G1 : AVB à 35 SA avec un PN=2100g)

-Familiaux : pas de cas similaire dans la famille.

Grossesse actuelle :

Suivie, estimée à 40SA+5J selon la date des dernières règles (22/008/2013)

Examen clinique :

-Examen général : P=67kg ; T=165cm ; TA=12/08 ; T°=37°C ; pas d'OMI ; BU non réalisée.

-Examen obstétrical : BCF perçus ; CU + ; HU=26cm ; col dilaté à 2 doigts larges, souple, présentation céphalique fixée, membranes intactes, LA clair après RPDE ; pas de métrorragie.

Examens paracliniques :

-Biologie : groupe sanguin : O+ ; GAJ=0,7 g/l ; TPHA - ; VDRL –

-Echographie : GMFE ; AC + ; pas de malformations fœtales ; placenta antéro-fundique ; LA en quantité normale.

Traitement reçu :

Corticothérapie : 15mg/j

Complications maternelles : pas de complication maternelle.

Accouchement :

La patiente a accouchée le 06/06/2014 à 01h20 par voie basse avec épisiotomie, suivi d'une délivrance dirigée (10UI d'ocytocine en IM), placenta complet et cordon normal, sans révision utérine.

Nouveau-né :

Le nouveau-né est vivant de sexe masculin, normal et sans signes de lupus néonatal, avec un poids de naissance de 2850 g, un score d'Apgar à 10/10 à 1, 5 et 10 minutes de vie.

SDC :

Les suites de couches étaient normales sans aucun incident.

La contraception du post-partum : non précisée sur dossier.

Cas n°3 : 2686/2014:

Mme Bouchra, âgée de 34 ans (née en 1980), mariée et mère de 2 enfants, provenant de rabat.

Admise le 11/02/2014 à 16h30 en début du travail.

ATCD :

-Médicaux : lupus depuis 2ans (2012) sous traitement

-Chirurgicaux : RAS

-Toxiques : RAS

-Gynéco-obstétricaux : cycles réguliers, G3P3 2EV (G1 : AVB, PN=3300g en présentation du siège, BDPM ; G2 : AVB, PN=3250g, BDPM)

-Familiaux : pas de cas similaire dans la famille.

Grossesse actuelle :

Suivie en centre de santé, estimée à 40SA+2J selon la DDR (04/05/2013)

Examen clinique :

-Examen général : P=79kg ; T=166cm ; TA=11/07 ; T°=37°C ; pas d'OMI ; BU non faite.

-Examen obstétrical : BCF perçus ; CU + ; HU=31cm ; col utérin médian, dilaté à 2 doigts larges, effacé à 80%, présentation de siège décomplété mobile membranes intactes, LA clair après RPDE.

Examens paracliniques :

-Biologie : groupe sanguin : A+ ; Hb=11,5g/dl ; GAJ=0,7g/l ; TPHA -, VDRL -

-Echographie : GMFE correspondant à l'AG, AC+ ; placenta antéro-fundique, LA en quantité normale, pas de malformations morphologiques.

Traitement reçu :

-Antiagrégant plaquettaire : aspirine (aspégic 100mg : 1 sachet/j)

-Antipaludéen de synthèse : hydroxychloroquine (nivaquine 20mg/j)

Accouchement :

La patiente a accouchée le 11/02/2014 à 19h10 par voie basse avec épisiotomie, suivi d'une délivrance dirigée (10UI d'ocytocine en IM), placenta incomplet et double circulaire du cordon, sans révision utérine.

Complications maternelles : pas de complication maternelle.

Nouveau-né :

Le nouveau-né est vivant de sexe masculin, normal et sans signes de lupus néonatal, avec un poids de naissance de 4000 g, un score d'Apgar à 0/10 à 1 min de vie, 1/10 à 5 min de vie et à 4/10 à 10 minutes de vie, réanimation du nouveau-né (aspiration, stimulation, VVP, oxygénothérapie, intubation, adrénaline) puis hospitalisation en USI.

SDC :

Les suites de couches étaient normales sans aucun incident.

La contraception du post-partum : non précisée sur dossier.

Tableau récapitulatif des observations :

| Cas n° | Age | ATCD | Moment du diagnostic | Données cliniques | Biologie | Echographie | Traitement | Accouchement / état du n-né/ SDC |
|--------|-------|--|-----------------------------|---|--|---|---|--|
| 1 | 29ans | HTA chronique sous traitement ; G3P3 2EV | Avant la grossesse actuelle | AG : 34SA TA=13/08 Pas d'OMI Apyrétique BU : Protéinurie ++ → pré-eclampsie surajoutée ; BCF+ ; CU- ; HU=29cm ; col long postérieur fermé ; RPM avec LA clair Céphalées | Gr sg : O+ Hb=13,2g/dl CRP=1,8mg/l GAJ=0,78g/l Urée=0,24g/l Créat.=6,7mg/l ASAT=23UI/l ALAT=27UI/l TPHA- , VDRL- HIV- , HBs- , VHC- | Grossesse monofoetale évolutive correspondant à l'AG (34SA), placenta antéro-fundique, LA en quantité normale, pas de malformations morphologiques. | Corticothérapie Aspirine Antihypertenseur APS Immunosuppresseur Calcium ATB | Accouchement par voie basse prématuré à 34SA en présentation céphalique, délivrance dirigée, placenta normal, cordon normal ; Nouveau-né normal avec un PN=2350g, détresse respiratoire minime avec score de Silverman à 2/10 mis sous oxygénothérapie ; SDC sans particularité. |
| 2 | 26ans | G2P2 1EV | Avant la grossesse actuelle | AG : 40SA+5J TA=12/08 Pas d'OMI Apyrétique BCF + ; CU + ; HU=26cm ; col dilaté à 2DL souple, présentation céphalique fixe | Gr sg : O+ GAJ=0,7g/l TPHA- , VDRL- | GMFE, placenta antéro-fundique, LA en quantité normale, pas de malformations morphologiques. | Corticothérapie | Accouchement par voie basse à terme en présentation céphalique, délivrance dirigée, placenta normal, cordon normal ; Nouveau-né normal avec un PN=2850g ; SDC sans particularité. |
| 3 | 34ans | G3P3 2EV | Avant la grossesse actuelle | AG : 40SA+2J TA=11/07 Pas d'OMI BCF + ; CU+ ; | Gr sg : A+ Hb=11,5g/dl GAJ=0,7g/l TPHA- , | GMFE correspondant à l'AG, placenta antéro-fundique, | Aspirine APS | Accouchement par voie basse à terme en présentation du siège décomplété avec |

| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|---|-------|--|--|---|
| | | | | HU=31cm ; col dilaté à 2 DL effacé à 80% médian, présentation siège décomplété mobile ; LA clair après RPDE | VDRL- | LA en quantité normale, pas de malformations morphologiques. | | <p>rétenion de la tête dernière pendant environ 5min, placenta incomplet, double circulaire du cordon ; Nouveau-né normal avec un PN=4000g, score d'Apgar à 1min de vie= 0/10, 1/10 à 5 min de vie et 4/10 à 10min de vie, réanimation du nouveau-né (aspiration, stimulation, VVP, oxygénothérapie, intubation, adrénaline) puis hospitalisation en USI.</p> |
|--|--|--|--|---|-------|--|--|---|

Tableau 6: Récapitulatif des observations

Résultats :

I. Profil épidémiologique :

- Age :

L'âge moyen des patientes est de 30 ans avec des extrêmes allant de 26 ans à 34 ans.

L'association du lupus à une grossesse chez ces patientes par tranche d'âge : -26-30 ans : 2 patientes sur 3 ;

-30-34 ans : 1 patiente sur 3.

- Antécédents :

- ✓ Personnels :

- Médicaux :

Toutes les patientes sont connues lupiques avant cette grossesse.

Le SAPL n'a pas été associé au lupus chez toutes les patientes.

Une patiente est suivie pour HTA chronique sous traitement.

- Chirurgicaux :

Aucune patiente n'a été opérée auparavant.

- Obstétricaux :

La gestité : le taux des gestes moyen est de 2,66 avec un maximum de 3 gestes et un minimum de 2 gestes.

Tableau 7 : Pourcentage des gestations en fonction de leurs nombre

| Gestité | Nombre | Pourcentage |
|---------|--------|-------------|
| 2 | 1 | 33,33% |
| 3 | 2 | 66,66% |

La parité : le taux de parité moyen est de 2,66.

Tableau 8 : Pourcentage des parités en fonction de leurs nombre

| Parité | Nombre | Pourcentage |
|--------|--------|-------------|
| 2 | 1 | 33,33% |
| 3 | 2 | 66,66% |

✓ Familiaux :

Aucune de nos patientes n'avait un antécédent de lupus dans la famille.

II. Profil clinique :

- Durée de l'évolution du lupus :

Toutes les patientes étaient connues lupiques avant la grossesse actuelle, la durée de la maladie lupique de ces patientes variait entre 2 et 5 ans.

- Examen général :

-Aucune patiente n'a présenté d'OMI.

-A la bandelette urinaire : la protéinurie était positive chez une patiente.

- Examen obstétrical :

-L'âge gestationnel moyen à l'admission est de 38 SA avec des extrêmes allant de 34 SA et 40SA+5J.

-Aucune des patientes n'a présentée de métrorragie.

-Les BCF étaient positifs chez toutes les patientes.

-Une patiente a été admise pour menace d'accouchement prématuré, avec une RPM à 34 SA.

III. Profil para-clinique :

- Données de l'échographie :

Toutes les patientes avaient une échographie normale, avec une GMFE correspondant à l'âge gestationnel, LA en quantité normale, placenta antéro-fundique, pas d'anomalie morphologique chez les fœtus.

- Données des examens biologiques :

Une seule patiente présentait une anémie.

Les anticorps anti-nucléaires et les anticorps anti-ADN natifs n'étaient pas réalisés chez toutes les patientes.

La sérologie syphilitique était négative chez toutes les patientes.

- Enregistrement du rythme cardiaque fœtal :

L'enregistrement du rythme cardiaque fœtal a objectivé des décélérations répétées ne répondant pas aux mesures de réanimation dans un seul cas d'où le diagnostic de souffrance fœtale aigue.

IV. Profil thérapeutique :

-Une patiente était sous corticothérapie seule.

-Une patiente était sous APS et aspirine.

-Une patiente était sous APS, aspirine, corticoïde avec traitement adjuvant (calcium et vitamine D), antihypertenseur et immunosuppresseur.

V. Profil évolutif :

-Une seule patiente a présenté une pré-éclampsie surajoutée, sans se compliquer d'éclampsie.

-Un nouveau-né prématuré (34 SA) a présenté une détresse respiratoire cotée à 2/10 du score de Silverman, mis sous oxygénothérapie avec bonne évolution.

-Un nouveau-né a présenté une souffrance fœtale aigue suite à un double circulaire du cordon et une rétention de la tête dernière pendant 5 minutes (présentation du siège décomplétée).

VI. Prise en charge obstétricale :

Toutes les patientes ont accouché par voie basse (dont 2 avec épisiotomie) donnant naissance à 3 nouveau-nés vivants.

Toutes les patientes ont eu une délivrance dirigée.

VII. Nouveau-nés :

-Un nouveau-né était prématuré (34 SA), avec un poids de naissance à 2350g.

-Un nouveau-né a présenté une souffrance fœtale aigue avec un score d'apgar très bas à la naissance (0/10 à 1min, 1/10 à 5min, 4/10 à 10min), il a été réanimé puis hospitalisé en USI.

-Aucun nouveau-né ne présentait les signes du lupus néonatal.

VIII. Post-partum :

Les suites de couches étaient normales pour toutes les patientes.

Le mode de contraception du post-partum n'a pas été précisé sur les dossiers.



Discussion

I. Lupus et grossesse :

A. Fertilité de la femme lupique :

La fertilité n'est pas diminuée chez une jeune femme lupique, en dehors d'une poussée sévère de la maladie, ou d'une insuffisance rénale chronique (3).

Une aménorrhée peut être présente avec incapacité à concevoir durant une période de poussée de la maladie. La stérilité chez la femme lupique est rarement due à un dysfonctionnement ovarien ou à la maladie lupique elle-même.

L'insuffisance rénale est responsable d'infertilité lorsque la créatininémie atteint ou dépasse 300 $\mu\text{mol/l}$, ces femmes restent en général stériles. La dialyse péritonéale peut s'accompagner de la persistance de cycles ovulatoires chez de telles patientes. Au décours d'une transplantation rénale réalisée avec succès, les menstruations et les fonctions de reproduction réapparaissent de façon normale (60).

En revanche, une hypofertilité, voire une infertilité, souvent définitive, au cours du LES, peut être la conséquence d'une exposition antérieure à certains médicaments et en particulier au cyclophosphamide (Endoxan). En effet, le risque d'insuffisance ovarienne liée à l'utilisation de cyclophosphamide est d'une part lié à la dose totale de cyclophosphamide antérieurement utilisée, et d'autre part 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 (3).

Ainsi, Boumpas et al. ont analysé un groupe de 39 patientes lupiques de moins de 40 ans traitées par cyclophosphamide en bolus intraveineux, à la dose de 0,5 g à 1 g/m² pour une atteinte rénale ou neurologique centrale au décours d'un cycle court (7 bolus) ou d'un cycle long (15 bolus et plus). Dans ce groupe, une aménorrhée prolongée était observée chez seulement 12 % des patientes de moins de 25 ans (et 0 % des patientes ayant reçu un cycle court) versus 62 % des patientes de plus de 31 ans (et 100 % des patientes ayant reçu un cycle long) (3).

B. Induction de l'ovulation :

L'induction de l'ovulation représente une alternative thérapeutique à la stérilité.

On individualise 2 types d'inductions, une induction d'ovulation conventionnelle en présence d'une anovulation ou d'une infertilité inexplicée. On utilise alors des médications telles que les anti-œstrogènes et les gonadotrophines chorioniques pour contrôler la croissance folliculaire et déclencher l'ovulation. Le but est d'obtenir le recrutement et la maturation d'un follicule qui sera fécondé par voie "naturelle".

L'autre possibilité fait appel aux techniques de reproduction assistée basées sur les analogues de la GHRH et l'utilisation de gonadotrophines exogènes. L'induction est réalisée par des fortes doses d'HCG, les ovocytes sont récupérés et la fécondation se fait in vitro.

Les deux procédures augmentent de façon considérable le taux d'œstrogène circulant; le rôle néfaste de ces techniques chez la femme lupique est discuté. Des travaux montrent l'absence de manifestation lupique chez des femmes "normales", bénéficiant de telles procédures. Une revue de la littérature retrouve

9 femmes traitées par induction de l'ovulation et ayant présenté des complications graves. Il s'agissait de 4 lupus incomplets et de 5 lupus complets (critères de L'ACR). Lorsque le lupus était incomplet, le traitement inducteur a complété le tableau clinique en engendrant une poussée (en général cutané, articulaire et sérites). Lorsque le lupus était déjà complet, la poussée observée grave, faite de manifestations thromboemboliques, de glomérulonéphrite, d'insuffisance rénale, de myélite transverse, de péricardite, de mort par embolie pulmonaire. Il semble donc que toute proposition de stimulation ovarienne chez une femme présentant un lupus complet ou incomplet soit (dans l'état actuel des connaissances) associée à un risque de poussées de la maladie et reste donc formellement déconseillé (60).

C. Contraception orale :

Les estrogènes exogènes ont pendant longtemps été fortement contre-indiqués chez les patientes lupiques en raison de leur rôle potentiellement inducteur et aggravant de la maladie. Le principe de précaution concernant la contraception hormonale chez les patientes avec LES est respecté et répandu.

Les études prospectives plus récentes, et en particulier deux essais thérapeutiques randomisés avec niveau de preuve maximal (85,86), ont retrouvé une absence de sur-risque d'aggravation de l'activité de la maladie par l'emploi d'une contraception orale oestroprogestative, chez les patientes ayant un LES inactif ou stable (85,86). Le risque de complication sévère chez une population de patientes lupiques sélectionnées semble faible en cas de prescription d'une telle contraception. Cette dernière peut donc être envisagée avec précaution, après discussion concertée entre la patiente et les différents praticiens qui la prennent en charge.

Les résultats concernant la survenue d'événements thromboemboliques sont plus limités et il manque des études randomisées dédiées à l'évaluation de ce critère. Le risque thromboembolique associé à la contraception hormonale oestroprogestative est bien connu dans la population générale (87) et a fait l'objet d'une méta-analyse en 2013 (88) :

- l'utilisation d'une pilule de première génération, telle qu'utilisée dans l'essai thérapeutique de Petri et al. (86) confère un risque relatif (RR) de maladie veineuse thromboembolique évalué à 3,2 par rapport aux non-utilisatrices ;
- l'utilisation des pilules de deuxième génération, comme celles utilisées dans l'essai de Sanchez-Guerrero et al. (85), élève le RR de thromboembolisme veineux à 2,8 ;
- le risque thromboembolique des pilules de troisième ou quatrième générations est considéré comme encore plus important en population générale comparativement aux pilules de deuxième génération (89).

Dans les deux études intégrées dans notre revue systématique qui ont évalué spécifiquement comme critère de jugement la survenue d'un événement thromboembolique chez les patientes avec LES sous contraception hormonale (90-91), il a été retrouvé une tendance vers une association positive entre la survenue d'une complication thromboembolique et l'usage d'une pilule oestroprogestative, particulièrement chez les patientes présentant une positivité des aPL. Ainsi, on peut considérer que l'augmentation du risque thromboembolique lié aux pilules oestroprogestatives et celui lié à la présence d'aPL doit faire contre-indiquer l'utilisation de ce type de contraception sur ce terrain particulier.

Il existe plusieurs alternatives à la contraception oestroprogestative qui peuvent être proposées aux patientes avec LES. Malgré une utilisation importante chez ces dernières dans nos pratiques cliniques quotidiennes actuelles de la contraception progestative micro-dosée, peu d'études dans la littérature se sont intéressées spécifiquement à l'évaluation de celle-ci. Dans l'essai thérapeutique de Sanchez-Guerrero et al. (85), un bras de l'étude, soit 54 patientes, a reçu une contraception orale par 30 g 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. Les données de tolérance dans la population de patientes lupiques sont concordantes avec les données en population générale, avec effets indésirables pouvant être à l'origine d'une compliance limitée (92). Dans ce contexte, Chabbert-Buffet et al., dans une étude française, ont évalué la tolérance de macroprogestatifs dérivés pregnane. Ceux-ci sont considérés comme mieux tolérés que les microprogestatifs et pourraient ainsi représenter une alternative intéressante. Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation du nombre de poussées, sans majoration du risque de TVP chez les patientes (93). Ces résultats sont concordants avec une étude de cohorte rétrospective menée chez 200 femmes en population générale à haut risque thromboembolique veineux, c'est-à-dire aux antécédents personnels de maladie veineuse thromboembolique et/ou histoire thrombotique sévère (94).

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 (WHOMECE), mises à jour en 2015 (95). Toutes les associations d'une méthode contraceptive donnée à une condition pathologique particulière ont été évaluées et classées en quatre groupes : absence de restriction d'utilisation de la méthode contraceptive (niveau 1)/bénéfices attendus supérieurs aux risques supposés (niveau 2)/risques supposés supérieurs aux bénéfices attendus (niveau 3)/risque d'utilisation de la méthode contraceptive dans cette condition pathologie particulière considérée comme inacceptable (niveau 4).

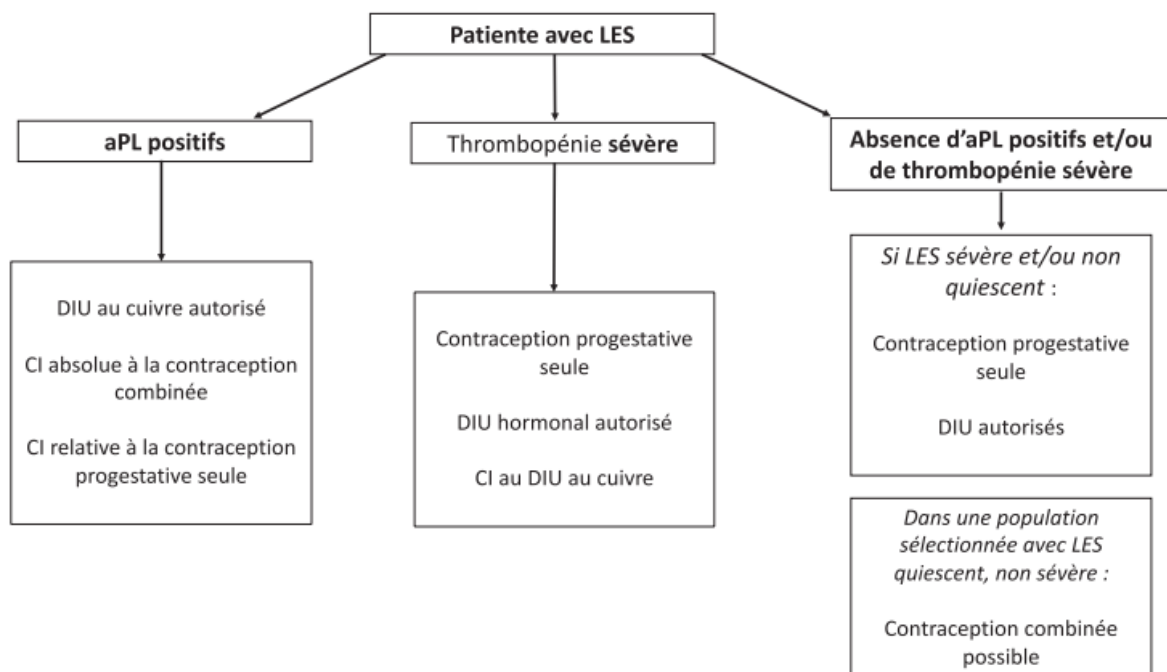


Figure 4 : Algorithme de prescription de contraceptifs chez une patiente avec LES, adapté des recommandations OMS (95)

D. Influence du lupus sur la grossesse :

Liée à l'activité du lupus.

1. Complications maternelles :

a. Pré-éclampsie :

La pré-éclampsie est définie par l'association d'une HTA (TA systolique \geq 140 mm Hg et/ou TA diastolique \geq 90 mm Hg), d'une protéinurie \geq 0,3 g/24h et d'œdèmes, survenant après 20SA.

C'est une affection gravidique sévère entraînant une morbi-mortalité fœtale et également des accidents maternels à type d'HRP, de HELLP syndrome et d'éclampsie. Le pronostic vital maternel est engagé en l'absence de traitement immédiat qui, une fois la maladie installée, est fondé sur l'arrêt de la grossesse et la délivrance du placenta (61).

Cette complication survient dans la population générale chez 2 à 8 % des femmes enceintes au cours du T2 ou T3 de la grossesse ou dans le postpartum (97).

Chez les femmes lupiques enceintes, il y a un risque majoré de présenter une pré-éclampsie avec un pourcentage allant de 13 à 35% (62, 63).

Ce risque augmente lorsqu'il y a une néphropathie préexistante: La pré-éclampsie peut se développer chez plus de 30 % des patientes ayant une néphropathie préexistante.

A part les facteurs de risque suivants: La primiparité, une HTA systolique préexistante, le tabac, l'obésité et les antécédents de pré-éclampsie, de fausses-

couches ou d'avortements ; la présence d'anticorps anti-phospholipides constitue un facteur de pré-éclampsie précoce (dès 15 à 16 SA).

Au total, les facteurs de bon pronostic pour la mère et pour l'enfant sont la présence d'une maladie rénale quiescente depuis au moins trois mois avant la conception, une créatininémie inférieure à 140 $\mu\text{mol/l}$ (avec une clairance de la créatinine supérieure à 60 ml/min), une protéinurie <0,3 g/24h et une pression artérielle parfaitement contrôlée (63).

Il est parfois difficile de différencier une pré-éclampsie d'une poussée lupique, cela d'autant que les deux pathologies peuvent coexister. (Tableau comparatif)

Tableau 9 : Diagnostic différentiel entre pré-éclampsie et poussée lupique (96)

| Signes | Pré-éclampsie | Poussée lupique | Distinctif |
|----------------------------|----------------------|------------------------------------|------------|
| Tension artérielle | Elevée | Normale ou élevée | Non |
| Protéinurie Son débit | Brutale Important | Brutale ou progressive Variable | Non |
| Hématurie | +/- | + | ++ |
| Culots urinaires | Hématies rares | Hématies fréquentes | ++ |
| Thrombopénie | Diminuée | Diminuée | Non |
| Transaminases | Normales ou élevés | Rarement anormales | Non |
| Créatinine | Normale | Normale | Non |
| Uricémie | Elevée | Normale | Non |
| Compléments (C3, C4, CH50) | Normaux ou diminués | Diminués | Non |
| AC anti-DNA | Normal | Elevé | ++ |
| Réponse aux stéroïdes | Non | Oui | ++ |

Dans notre étude, une patiente a présenté une pré-éclampsie surajoutée (cas 1), avec des céphalées à l'admission mais sans signes neurosensoriels ni épigastralgies. Elle est mise sous méthylodopa et resté sous surveillance pour guetter la survenue d'un HELLP syndrome ou d'une éclampsie. Le bilan biologique est revenu normal notamment la NFS, les transaminases, le TP et le TCA.

b. HELLP syndrome :

Le HELLP syndrome est caractérisé par une élévation des transaminases pouvant atteindre $50 \times N$, une thrombopénie et une hémolyse. Il complique environ 4 à 12% des pré-éclampsies mais il n'y est pas toujours associé.

Il survient généralement au cours du troisième trimestre de la grossesse, parfois au deuxième trimestre, mais également dans le postpartum et peut alors évoluer indépendamment de la grossesse. Il est parfois incomplet et peut se présenter initialement sous la forme d'une thrombopénie isolée. Il peut éventuellement se compliquer d'un infarctus hépatique. Au troisième trimestre, le principal diagnostic différentiel est la stéatose hépatique aiguë gravidique (132).

Par ailleurs, le HELLP syndrome peut constituer une mode de révélation d'un SAPL (39).

La mortalité maternelle dans le syndrome HELLP qui est de 1 à 3,5 % survient le plus souvent dans un contexte de coagulation intravasculaire disséminée ou d'hématome rétro-placentaire (97).

Dans notre étude, la patiente présentant la pré-éclampsie est restée sous surveillance, et heureusement son état ne s'est pas compliqué de HELLP syndrome. Par ailleurs, aucune patiente n'a présenté de HELLP syndrome.

c. Complications thromboemboliques et CAPS :

Le LED prédispose au risque de thrombose veineuse et/ou artérielle avec un taux estimé à 2% au cours de chaque année de la maladie. La grossesse, elle-même, augmente ce risque d'environ 3 fois, même chez les femmes en bonne santé. (24)

L'étude de Megan E. B. Clowse a constaté que le risque de thrombose a encore augmenté chez les femmes souffrant de lupus 10 fois après ajustement pour l'âge maternel. Cela a conduit à 1,7% des grossesses lupiques ayant une complication thrombotique. Compte tenu de ce risque élevé, les femmes souffrant de lupus qui se plaignent des symptômes thrombotiques possibles doivent être évaluées avec soin. En outre, les facteurs de risque thrombotiques, comme la thrombophilie (en particulier des anticorps antiphospholipides), l'hypertension, le tabagisme, et l'immobilité devraient être traitées de manière prophylactique chez les femmes souffrant de lupus pendant la grossesse (24).

Une forme rare, très grave, accélérée, de SAPL a été individualisée sous le nom de syndrome catastrophique des antiphospholipides (SCAPL) (98). Le SCAPL est caractérisé par la survenue, presque simultanée de thromboses de la microcirculation de localisations multiples conduisant à une défaillance multi-viscérale, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Contrairement au SAPL simple, les thromboses veineuses ou artérielles touchant des vaisseaux de moyen ou gros calibre sont rares. Un facteur déclenchant est souvent noté. Il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique, nécessitant le plus souvent une prise en charge du patient en unité de soins intensifs (99).

Dans notre étude, aucun cas de complications thromboemboliques.

d. Complications liées au traitement :

Liées aux effets secondaires des différents traitements utilisés.

-L'aspirine : Les principaux effets indésirables sont : Digestifs (gastralgies, ulcères, hémorragie digestive) ; Risque hémorragique ; Réactions allergiques.

-Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) : Les risques délétères sont : Les saignements: La prévalence en population générale des hémorragies liées à l'héparine non fractionnée (HNF) est évaluée à 2%. Un allongement de la durée d'action de l'HNF (> 24 heures) est évoqué pendant la grossesse : il est donc recommandé d'interrompre l'HNF 24 heures avant un accouchement programmé ; Il n'a pas été décrit d'hémorragie majeure sous HBPM au cours de la grossesse (26).

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH): est fréquemment compliquée d'une aggravation de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) préexistante ou par de nouvelles thromboses veineuses ou artérielles. La TIH doit être suspectée quand le nombre de plaquettes diminue d'au moins 50 % par rapport au taux initial avant traitement ; Il est recommandé de faire une numération plaquettaire deux fois par semaine pendant les 21 premiers jours de traitement puis une fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement, ainsi que d'interrompre le traitement 24 heures avant un accouchement programmé (26).

L'ostéoporose: la survenue d'ostéoporose pouvant induire des fractures, vertébrales en particulier, a été rapportée lors d'utilisation prolongée d'HNF pendant la grossesse, avec un effet persistant au-delà de l'arrêt de l'administration (26).

-Les antipaludéens de synthèse : Les principaux effets sont oculaires et nécessitent une surveillance ophtalmologique : Modifications de la cornée à type d'œdème, de dépôts, réversibles à l'arrêt du traitement ; Vision floue liée à des troubles de l'accommodation ; Rarement une rétinopathie avec des anomalies de la pigmentation rétinienne et une amputation du champ visuel.

Les autres effets secondaires sont gastro-intestinaux, cutanéomuqueux, neuromusculaires, cardiovasculaires, hématologiques, oto-toxiques, neurologiques et hépatiques.

-Les corticoïdes : les effets principaux secondaires maternels de la corticothérapie sont l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle et les infections.

-Les immunosuppresseurs : leur utilisation raisonnée ne semble pas majorer la morbidité et la mortalité fœtale et infantile. Le méthotrexate et le cyclophosphamide sont tératogènes. En revanche la tératogénicité de l'azathioprine peut être considérée comme minime, cependant son innocuité à long terme n'est pas certaine. En cas d'absolue nécessité (néphropathie grave, atteinte neurologique centrale), le recours à l'azathioprine est donc possible. Le cyclophosphamide peut être discuté mais seulement en fin de grossesse si la survie maternelle est compromise. La cyclosporine qui ne passe pas la barrière placentaire chez l'animal et dont les données sont nombreuses dans le cadre de la transplantation peut également être employée. Il en est de même de l'utilisation des immunoglobulines à fortes doses et des échanges plasmatiques qui posent cependant des problèmes particuliers d'hémodynamique pendant la grossesse (28).

Dans notre étude, une patiente (cas 1) était sous azathioprine et elle ne présente notamment aucun effet indésirable sous ce traitement.

e. Mortalité maternelle :

La mortalité maternelle est multipliée par 20 chez les patientes lupiques (133), ceci paraissant essentiellement liée à l'activité du LES, à la survenue

d'une pré-éclampsie, à la présence d'anticorps anti-phospholipides et aux effets secondaires des thérapeutiques, notamment infectieux (133,134, 135).

Les causes d'admission des patientes lupiques en réanimation sont par ordre de fréquence (136) :

- Les défaillances respiratoires dans 41,6 % des cas, essentiellement par pneumonie avec syndrome de détresse respiratoire aiguë, puis viennent l'œdème pulmonaire non cardiogénique, les pneumopathies interstitielles, l'embolie pulmonaire, l'hémithorax ;
- Les sepsis sans infection pulmonaire dans 21,7 % des cas ;
- Les atteintes cardiogéniques (18,3 % des cas) par myocardite, troubles du rythme, atteinte coronaire ou tamponnade ;
- Les atteintes neurologiques centrales dans 18,3 % des cas par épilepsie sur hémorragies cérébrales ou infarctus cérébral.

Les facteurs prédictifs de décès sont essentiellement la survenue d'un état de choc septique, d'une hémorragie intracrânienne ou la survenue d'hémorragies digestives.

Dans une série européenne, comportant 61 patients lupiques admis en réanimation, sont rapportés 28 % de décès en phase aiguë (137). Les affections avec septicémie étaient largement en tête devant les atteintes rénales, cardiovasculaires et les coagulopathies (138, 139).

Dans notre étude, il n'a été rapporté aucun cas de décès maternel.

2. Complications fœtales et néonatales :

a. Pertes fœtales :

Le terme de « pertes fœtales » englobe les FCP, FCT et MFIU. Une fausse couche précoce (FCP) se définit comme une expulsion spontanée d'une grossesse intra-utérine de moins de 14 SA, alors qu'une fausse couche tardive (FCT) survient entre 14 et 22 SA. La mort fœtale in utero (MFIU) correspond à un arrêt spontané de l'activité cardiaque fœtale à partir de 14 SA et peut survenir même en per-partum.

C'est une complication majeure du lupus. 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 (5).

Les facteurs de risque les plus habituellement identifiés concernant les pertes fœtales sont :

-Une forte activité de la maladie lupique : Dans la série de Georgiou et al., 6 grossesses sur 8 (75%) chez des patientes très actives se sont compliquées d'une perte fœtale, contre seulement 14 % chez des patientes avec un lupus quiescent, et 5 % chez des patientes non lupiques (6).

-Un syndrome des anti-phospholipides associé à la maladie lupique : le risque de pertes fœtales est multiplié par 26 en cas de SAPL. Un APL est trouvé dans 15% des échecs de grossesse récurrents. Les pertes fœtales répétées (≥ 2) touchent 2-5% des femmes en âge de procréer. L'association est clairement établie entre pertes fœtales à répétition (PFR) et SAPL, le pourcentage varie

entre 15-90% de PFR selon les séries. En présence d'APL le risque de pertes fœtales est de 30% lors de la 1^{ère} grossesse et de 90% après plusieurs fausses couches. Le mécanisme en cause est une ischémie placentaire due à une vasculopathie thrombosante des artères spiralées (108).

-Un antécédent de néphropathie lupique : le risque de pertes fœtales est de 50 % lorsque le taux de créatinine est supérieur à 106 µmol/L (100). Il augmente également en cas d'HTA préexistante (101), de biologie aPL, de thrombopénie, ou de protéinurie (102-103).

-Une anomalie du doppler de l'artère ombilicale :

Dans une série de 100 patientes avec lupus ou SAPL (dont 67 lupus), une anomalie du doppler de l'artère ombilicale sur l'échographie Doppler du deuxième trimestre et un antécédent de phlébite sont prédictifs de mort fœtale ou néonatale (104). En analyse multi-variée, la présence d'un notch sur une ou deux artères utérines est le seul facteur prédictif d'issue pathologique de la grossesse (104). L'intérêt des dopplers utérins en tant que facteurs prédictifs de pertes fœtales, RCIU ou PE a été confirmé dans des études plus récentes (105).

Dans notre étude, toutes les grossesses ont abouti à des naissances vivantes et aucune patiente ne présente un antécédent de perte fœtale.

b. Prématurité :

Les causes de prématurité, défini par un accouchement avant 37 semaines, sont multiples incluant une rupture prématurée des membranes, une pré-éclampsie, un HELLP syndrome, une menace d'accouchement prématuré. Il est bien entendu nécessaire de différencier les prématurités résultant d'un travail spontané débutant avant 37 SA, d'une prématurité induite, pour une raison

médicale concernant la mère ou l'enfant. C'est une complication estimée à environ 33 % de toutes les grossesses lupiques (7).

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 (8).

Lorsque l'on s'adresse aux centres spécialisés, il semblerait cependant que ces taux de prématurité soient plus élevés, estimés entre 20 et 54 % (9, 10, 11, 7, 13).

Les facteurs de risque de prématurité sont en premier lieu l'activité du lupus avant et pendant la grossesse, l'administration de fortes doses de corticoïdes, l'hypertension artérielle, mais également l'existence d'anticorps anti-phospholipides. 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 (11).

Le risque de prématurité au cours du lupus pourrait être en rapport avec une rupture des membranes prématurée, possiblement en rapport avec une chorio-amnionite, mais ceci n'a pas été spécifiquement étudié au cours du lupus (14).

De nombreux facteurs contribuent à expliquer la fréquence des prématurités au cours des grossesses lupiques et sont donnés dans le tableau ci-dessous (tableau 10).

**Tableau 10 : Facteurs de risque de prématurité chez les femmes lupiques
et non lupiques (60)**

| Risques principaux de prématurité (<36° semaine) chez une femme |
|---|
| Rupture prématurée des membranes ; HELLP syndrome; Oligo-hydramnios ; Infections ; Travail prématuré ; Eclampsie. |
| Risques propres à la femme lupique |
| Activité de la maladie, Néphrite lupique, Hypertension artérielle, Corticothérapie, Syndrome des anti-phospholipides, Autres facteurs : niveau socio-économique défavorisé, origine africaine, syndrome de Raynaud. |

Dans notre étude, il y a eu un cas d'accouchement prématuré à 34 SA (cas 1), les facteurs favorisant un accouchement prématuré présents chez cette patiente sont : l'HTA chronique, la pré-éclampsie surajoutée, la RPM et la corticothérapie. Une autre patiente (cas 2) présente un antécédent d'accouchement prématuré à 35 SA.

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.

Un petit poids pour l'âge gestationnel est défini comme étant inférieur au 10^{ème} percentile par rapport aux normes nationales (31).

Les études sont cependant divergentes avec des taux de « petits poids » variant entre 10 % et 35 % des grossesses lupiques (31). Ces valeurs varient en fonction de l'activité de la maladie et du trimestre de la grossesse où le lupus est actif. Le risque va également varier en fonction de l'association à un SAPL.

La néphropathie lupique antérieure à la grossesse est un facteur de risque important de complications obstétricales. Ainsi, dans une étude rétrospective sur 113 grossesses chez des femmes avec glomérulonéphrite lupique majoritairement de classe IV ou V avant la grossesse, les auteurs ont observé 24% de RCIU (43).

Par ailleurs, certains traitements utilisés dans le cadre de ces pathologies peuvent potentiellement être associés à des RCIU. C'est le cas des traitements par corticoïdes où l'effet est connu chez l'animal (102) et l'homme (106), probablement par une action vasoconstrictrice artérielle sur la plaque chorale (107). Cela concerne l'utilisation au long court de corticoïdes dans des indications maternelles chroniques.

Dans notre étude, il y a eu un nouveau-né (cas 1) avec un poids de naissance à 2350g mais on ne peut pas parler de RCIU car il s'agit d'un accouchement prématuré et le PN correspond à l'AG lors de l'accouchement. De même pour la patiente (cas 2) qui présente un antécédent d'accouchement prématuré à 35 SA avec un PN à 2100g.

d. Lupus néonatal :

Ou syndrome lupique néonatal (SLN), est lié à la présence d'AC anti-So/SSA et/ou anti-La/SSB maternels. Ces anticorps atteignent la circulation

foetale par un passage transplacentaire des IgG entre la 14^{ème} et la 30^{ème} semaine de gestation (17).

Il se traduit diversement, selon les cas, par un BAVc ou d'autres manifestations cardiaques, une éruption cutanée, une photosensibilité et, beaucoup plus rarement, par une hépatite, une pneumonie, une anémie hémolytique, une leucopénie et/ou une thrombopénie (22).

Dans notre étude, aucune des patientes ne possède d'anticorps anti-SSA et/ou SSB, et donc il n'y a aucun cas de lupus néonatal.

-Atteinte cardiaque:

1) BAV :

Le risque de BAV foetal est globalement estimé à 1-2 % chez les femmes ayant des anticorps anti-SSA ou anti-SSB mais s'élève à 16 % en cas d'antécédent de BAV au cours d'une grossesse antérieure (109).

Le BAVc est le plus souvent découvert entre 20 et 24 SA, au cours d'une échographie systématique ou lors de la découverte d'une bradycardie foetale à l'auscultation des bruits du cœur (110).

Il est le plus souvent complet (3^{ème} degré) et irréversible, se manifestant par une bradycardie inférieure à 100/min (110), c'est la manifestation la plus sévère provoquant le décès dans 10 à 20 % des cas (111). La prise en charge des enfants survivants nécessite la pose d'un pacemaker dans deux tiers des cas (112).

Il peut s'agir d'un BAV du premier ou du second degré, parfois spontanément réversible, ou au contraire, évolutif et associé à une progression postnatale justifiant une surveillance régulière systématique (112). Des

échographies fœtales doivent être faites au minimum tous les 15 jours entre la 16^{ème} et la 26^{ème} semaine d'aménorrhée, puis tous les mois s'il n'y a pas d'atteinte, en cas d'anti-Ro ou anti-La chez la mère (35).

2) Autres manifestations cardiaques :

-Fibroélastose endomyocardique : elle correspond à des dépôts de collagène et d'élastine, une hypertrophie ventriculaire et une « diffuse endocardial thickening (114) ;

-Allongement du QT corrigé : ces anomalies se corrigent au cours de la première année;

-Bloc de branche du premier degré;

- Cardiomyopathie ;

-Malformations cardiaques : il existe chez 11 à 42% des enfants avec BAVc une anomalie structurelle, la plus fréquente étant une communication inter-auriculaire (112, 113);

-Bradycardie sinusale.

- **Atteinte cutanée :**

L'atteinte cutanée du lupus néonatal touche généralement les zones photo-exposées, l'atteinte péri-oculaire étant fréquente (fig.18). Une photosensibilité des lésions est habituelle.

Ces lésions consistent en des macules ou des papules érythémateuses arrondies, parfois recouvertes par de fines squames (116), similaires aux lésions de lupus érythémateux cutané subaigu (pathologie au cours de laquelle la

présence d'anticorps anti-SSA/Ro est particulièrement fréquente). Il n'y a pas d'atteinte des muqueuses.

La biopsie cutanée, lorsqu'elle est réalisée, met en évidence une atteinte de la membrane basale, un infiltrat mononucléé superficiel peu marqué et une atteinte annexielle minime avec des dépôts d'IgG, d'IgM, d'IgA ou de C3 à la jonction dermo-hypodermique (bande lupique).

Les lésions apparaissent parfois dès la naissance ou, plus tard, aux alentours de la 6^{ème} semaine de vie, durent en moyenne 17 semaines et guérissent spontanément sans séquelles dans les trois quarts des cas. Le caractère transitoire du rash cutané reflète l'effet du passage passif des anticorps dans un organe dont les cellules se régénèrent. Elles peuvent parfois laisser un trouble de la pigmentation ou encore une atrophie. (115)



Figure 5 : Lupus néonatal cutané prédominant dans la région périorbitaire chez un enfant de 3 mois (115)

-Atteinte hépatique :

L'atteinte hépatique est spécifique, peut être isolée [58] ou secondaire à une insuffisance cardiaque dans le contexte de BAVc (117).

Bien que rarement rapportée et certainement sous-estimée, sa prévalence est estimée entre 9 % et 27 % (118, 119).

Trois types d'atteintes sont décrits. Les deux premières atteintes, sans gravité et transitoires, incluent une cholestase éventuellement associée à une cytolyse hépatique, apparaissant dans les premières semaines de vie, et une cytolyse hépatique modérée et isolée survenant aux environs de 2 à 3 mois (118, 119). Lee et al. ont décrit une troisième forme beaucoup plus sévère, qui ont touché dans leur série 6 enfants sur 19 et consistait en une insuffisance hépatique sévère rapportée à une hémochromatose néonatale apparaissant in utero ou dès la période néonatale, rapidement fatale dans tous les cas (118).

-Atteinte hématologique :

Les anomalies hématologiques décrites peuvent toucher les 3 lignées et comprennent une anémie hémolytique à Coombs positif, une neutropénie et une thrombopénie (120).

-Autres atteintes :

Pulmonaires, osseuses, neurologiques...

E. Influence de la grossesse sur le lupus :

1. Poussées lupiques au cours de la grossesse :

a. Définition d'une poussée lupique au cours de la grossesse:

L'activité de la maladie correspondant aux manifestations réversibles liées à la poussée actuelle de la maladie (121), elle est difficile à évaluer au cours de la grossesse. La principale raison est que la définition de la poussée de lupus n'est pas interprétée de la même façon selon les auteurs, ce qui complique la comparaison des différentes études publiées (30).

Différentes échelles de mesure, dérivées des échelles de mesure d'activité de la maladie, sont spécifiquement adaptées à la grossesse (122, 123).

Ces échelles sont :

Le SLEPDAI: SLE-Pregnancy Disease Activity Index (fig.6);

Le LAI-P: LAI Pregnancy scale (fig.7) ;

Le m-SLAM: modified-SLAM (fig.8).

| 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 |

Figure 6 : score SLEPDAI

| | | 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

Figure 7: score LAI-P

| 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 cérébral | 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) |

Figure 8: score m-SLAM

b. Type des poussées : sévérité et nature

La majorité des signes d'activité du lupus au cours de la grossesse ne sont pas sévères. La sévérité des poussées est modérée dans 30% des cas, moyenne dans 59% des cas et sévère dans 11% des cas, nécessitant une hospitalisation et une augmentation des corticoïdes (29). Lorsque la poussée est modérée et traitée, elle ne semble pas avoir d'influence défavorable sur l'issue de la grossesse. Une poussée sévère et négligée peut en revanche être responsable d'une fréquente morbidité et peut favoriser la survenue d'une pré-éclampsie et d'un HELLP syndrome (59). Un lupus évolutif révélé par la grossesse et non contrôlé au début de celle-ci constitue la situation la plus préoccupante avec une mortalité maternelle de 2 à 3% par détérioration irréversible de la fonction rénale (30).

Dans la plupart des études, les organes les plus habituellement concernés par une exacerbation des signes de la maladie sont la peau et les articulations. Il y a également une majoration des signes généraux et en particulier de l'asthénie. Les risques de développer une poussée cutanée ou cutanéomuqueuse en cours de grossesse varient de 25 à 90 % selon les séries. Cette grande variation tient au fait que les définitions diffèrent largement selon les études. Les mêmes disparités sont observées pour les manifestations articulaires, avec cependant un risque de survenue d'arthrites vraies observée au cours d'environ 20 % des grossesses, alors que la plupart des femmes ne rapportent que quelques manifestations arthralgiques. Les manifestations hématologiques sont de la même façon rapportées fréquemment au cours de la grossesse lupique allant de 10 à 40 % dans différentes cohortes (31, 6).

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 % (9, 10). Chez les patientes qui ont aggravé leur fonction rénale au cours de la grossesse, l'altération de la fonction rénale persiste chez 25 % d'entre elles, malgré des traitements agressifs (31).

c. Période de survenue:

Le débat concernant la période de survenue d'une poussée de la maladie au cours de la grossesse a fait couler beaucoup d'encre. Il semble aujourd'hui raisonnable de retenir qu'une poussée de lupus peut être observée à n'importe quel terme de la grossesse, mais aussi au cours des semaines et des mois qui suivent l'accouchement. Certains travaux identifient des poussées plus fréquentes au cours du 2^{ème} trimestre et en post-partum (31). Le fait que les poussées soient possiblement un peu moins fréquentes au cours du 3^{ème} trimestre serait expliqué par, sur le plan physiopathologique, l'augmentation moins importante qu'attendue de synthèse d'IL6 (32).

d. Fréquence de survenue :

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 (tableau 11), a fortiori s'il existe une atteinte rénale glomérulaire avec syndrome néphrotique, ou une insuffisance rénale, ou une hypertension artérielle modérée ou sévère (30). 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.

Tableau 11 : Fréquence des poussées gravidiques selon l'activité du lupus à la conception (59)

| Auteurs | Année | Lupus inactif Nombre de poussées (%) | Lupus actif Nombre de poussées (%) |
|----------|-------|--|--|
| Estes | 1965 | 9/35 (26%) | 9/27 (33%) |
| Tozman | 1980 | 1/11 (9%) | 5/13 (39%) |
| Hayslett | 1980 | 10/31 (32%) | 12/25 (48%) |
| Jungers | 1982 | 11/15 (73%) | 1/11 (9%) |
| Mintz | 1986 | 55/92 (60%) | 2/10 (20%) |
| Urowitz | 1993 | 9/22 (41%) | 44/57 (77%) |
| SNFMI | 1994 | 34/75 (45%) | 19/28 (68%) |

2. Néphropathie lupique et grossesse :

L'atteinte rénale est une des complications les plus graves du lupus systémique (LES). Elle représentait antérieurement un facteur de mauvais pronostic et une cause directe ou indirecte de décès, compte tenu de sa fréquence. La néphropathie lupique est passée en l'espace d'une trentaine d'années d'un processus généralement fatal à une atteinte qui autorise généralement une qualité de vie satisfaisante, et qui s'accompagne d'une probabilité de survie statistiquement non différente de celle d'un patient sans atteinte rénale. L'amélioration du pronostic global a amené progressivement à autoriser plus largement la grossesse, et notamment aux femmes ayant eu une néphropathie lupique (124).

Un antécédent de néphrite lupique reste un facteur de risque notable chez une femme lupique enceinte. En particulier, une fonction rénale altérée compromet le devenir fœtal (33,34).

Chez les patientes ayant un antécédent de néphrite lupique avant la grossesse, les taux de pertes fœtales sont plus importants allant de 8 à 36 %. Chez les patientes ayant un 1^{er} épisode de néphrite lupique au cours d'une grossesse, ces taux sont encore supérieurs allant de 36 à 52 % des grossesses, alors que si la néphrite est contrôlée avant la grossesse avec une fonction rénale stable, une protéinurie peu importante, le risque de pertes fœtales se situe plutôt entre 11 et 13 % (13, 40).

La prématurité est également plus fréquente régulièrement rapportée entre 35 et 40 % (34, 36, 37).

Par conséquent, même si un antécédent de néphrite lupique n'est pas incompatible avec une grossesse, il majore nettement le risque de réactivation du lupus, le risque de pré-éclampsie, le risque de pertes fœtales.

En cas d'atteinte rénale, le pronostic maternel dépend de la fonction rénale initiale (140) (Tableau 12)

Tableau 12 : Pronostic des grossesses lupiques avec atteinte rénale (140)

| Niveau d'altération de la fonction rénale | Légère | Modérée | Sévère |
|--|--------|---------|--------------|
| Créatininémie en $\mu\text{mol/l}$ | <125 | 125-170 | 170-220 >220 |
| Dégradation de la fonction rénale | 2% | 30% | 65-75% |
| Aggravation de la fonction rénale en post-partum | - | 20% | 50-60% |
| RCIU | - | 60% | 30-60% |
| Prématurité | - | 55% | 55-70% |
| Enfant vivant | 85-95% | 60-99% | 20-30% |

Les facteurs prédictifs de poussée lupique au cours de la grossesse sont les suivants (141, 142):

- Un score d'activité SLEDAI supérieur à 5 avant la grossesse ;
- Des antécédents d'au moins trois poussées lupiques avant la grossesse ;
- Une élévation du titre des anticorps anti-ADN natifs ;
- Une protéinurie supérieure à 1 g/24 h ;
- L'arrêt des antipaludéens de synthèse.

Dans la littérature, le taux de survie fœtale se situe entre 58 et 84 % (Tableau 13), selon que les néphropathies apparaissant en post-partum étaient prises en compte ou non, et selon le nombre d'interruptions thérapeutiques de grossesse. Après exclusion des pertes embryonnaires, le taux de survie fœtale au cours des grossesses planifiées était de 96%, ce qui est proche du taux de la population générale. Pour Julkunen (131), il était également de 96% dans une

étude qui n'a pris en compte que des LES inactifs en début de grossesse et inclus 2 interruptions de grossesse.

Tableau 13: Issue de la grossesse chez les femmes ayant une néphropathie lupique passée ou présente (124)

| Auteurs | Nombre de grossesses / nombre de femmes ayant une néphropathie présente ou passée | Avortement Spontané, mort fœtale | Avortement thérapeutique | Mort-né, mort néonatale | Naissance vivante |
|-----------------------------|---|----------------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------|
| Hayslett et Lynn 1980 (125) | 62/44 | 6 (9,5%) | 11 (18%) | 6 (9,5%) | 39 (63%) |
| Jungers 1982 (126) | 30/16 | 3 (10%) | 4 (13%) | 1 (3%) | 22 (73%) |
| Imbasciati 1984 (127) | 26/19 | 6 (23%) | 2 (8%) | 3 (11%) | 15 (58%) |
| Ovasiu 1991 (128) | 53/25 | 8 (15%) | 6 (11%) | 1 (2%) | 38 (72%) |
| Pachkam 1992 (129) | 64/41 | 5 (8%) | 5 (8%) | 12 (18%) | 43 (66%) |
| Julkunen 1993 (130) | 26/16 | 1 (4%) | 2 (8%) | 1 (4%) | 22 (84%) |

II. Prise en charge de la grossesse chez la femme lupique :

A. Quand autoriser une grossesse ?

Une prise en charge multidisciplinaire avec une étroite collaboration entre le couple et les praticiens est nécessaire. Au terme d'une consultation pré-conceptionnelle, on recherche la présence de contre-indications absolues à la grossesse (28):

- Poussée évolutive sévère actuelle ou récente (rénale, neurologique, cardio-vasculaire) ;
- Une cortico-dépendance (supérieure à 0,5 mg/kg/j de prédnisone);
- Insuffisance rénale (créatininémie supérieure à 140 μ mol/l, clairance rénale < 40ml/min) ;
- Une HTA sévère ou non contrôlée;
- Antécédent de thrombose artérielle cérébrale ;
- Hypertension artérielle pulmonaire ;
- Valvulopathie mal tolérée.

L'évaluation biologique lors de cette consultation pré-conceptionnelle est nécessaire comportant le bilan suivant (39):

- NFS ;
- TCA ;
- Transaminases ;
- Créatinine ;
- Sérologies toxoplasmose et rubéole ;

- Sédiment urinaire : leucocyturie, hématurie ; protéinurie des 24 h ;
- Anticoagulant circulant, anticorps anti-cardiolipine et anti-b2GP1,
- TPHA-VDRL,
- Anticorps anti-ADN natifs,
- Complément (fraction C3),
- Anticorps anti-SSA et anti-SSB ;
- TSH.

Après une évaluation clinique et para-clinique des critères d'évolutivité, la grossesse pourra être autorisée si le lupus est inactif depuis au moins six mois (SLEDAI : Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index : $<$ ou $=$ 4 à deux examens successifs en l'absence de corticothérapie systémique supérieure ou égale à 10mg/Jour) (28). (tableau 14)

Tableau 14 : Score SLEDAI (58)

| Score | Manifestations | Définition |
|--------------|------------------------|--|
| 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 rétinienne, 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 périunguéaux 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 associée 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 g/champ en l'absence de lithiase, d'infection ou d'une autre cause. |
| 4 | Protéinurie | > 0,5 GR/24 heures. Apparition récente ou majoration récente de plus de 0,5 g/24 heures. |
| 4 | Pyurie | > 5 GB/champ en l'absence d'infection. |
| 2 | Nouveau rash | Apparition récente ou récidive d'un rash cutané inflammatoire. |
| 2 | Alopécie | Apparition récente ou récidive d'une alopécie en plaques ou diffuse. |
| 2 | Ulcères muqueux | Apparition récente ou récidive 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 | Baisse du complément | Diminution du CH50, du C3 ou du C4 < la normale inférieure du laboratoire. |
| 2 | Élévation des anti-ADN | Positivité > 25 % par le test de Farr ou taux > la normale du laboratoire. |
| 1 | Fièvre | > 38 °C 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. |

La recherche d'une biologie APL est nécessaire chez toute patiente ayant un lupus connu ou une anomalie faisant évoquer un SAPL (antécédent de pertes fœtales ou de thrombose veineuse ou artérielle, notion de TCA spontanément allongé, livedo pathologique, valvulopathie cardiaque de cause obscure, thrombopénie périphérique, VDRL positif dissocié notamment). En effet, dans ce contexte, la biologie APL est généralement « pathologique » et peut justifier un traitement préventif, au minimum par aspirine, associé à une surveillance adaptée. Des manifestations cliniques évocatrices d'un SAPL obstétrical peuvent être observées en l'absence de biologie anti-phospholipides. La possibilité d'un SAPL séronégatif doit alors être envisagée et un traitement proposé (38).

Si la grossesse peut être envisagée, les médicaments déconseillés ou interdits pendant la grossesse sont alors arrêtés et remplacés si nécessaire.

Une supplémentation en folates est indispensable en cas de traitement antérieur par méthotrexate ou d'anémie hémolytique même bien compensée pour limiter le risque d'anomalie de fermeture du tube neural (39).

Au total, la grossesse est autorisée chez la femme lupique :

- En l'absence de contre-indication ;
- Après une durée de rémission d'au moins 6 mois ;
- Après la recherche et la PEC d'un SAPL ;
- Après ajustement du traitement.

B. Surveillance de la grossesse :

Le rythme de surveillance doit être adapté à la situation clinique, mensuelle jusqu'à 20 semaines d'aménorrhée, bimensuelle jusqu'à 32 SA puis hebdomadaire (30), avec une évaluation clinique, biologique et échographique complète.

1. Evaluation clinique :

Un examen clinique régulier et rigoureux est nécessaire, recherchant des (39):

- signes cliniques pouvant évoquer une poussée lupique ;
- signes d'aggravation d'une atteinte préexistante ;
- signes annonciateurs de toxémie gravidique/HELLP syndrome ;
- signes infectieux en cas de corticothérapie,
- une surveillance de la TA et un examen à la BU.

2. Evaluation biologique :

Le protocole de surveillance biologique mensuelle (ou bimestrielle) de la femme lupique enceinte comprend (57):

- 1-NFS+PLQ * ;
- 2- Créatinine, Glycémie ;
- 3- Uricémie, SGOT, SGPT, PAL ;
- 4- Protéinurie – HLM ;
- 5- C3, C4, CH 50 ;
- 6- Anticorps Anti-nucléaires, Anticorps anti-DNA natifs ;

7- Anti-SSA et SSB** ;

8- Anti-phospholipides : anticoagulants circulants, anti-cardiolipines ** ;

9- Toxoplasmose ***.

* : bihebdomadaire en cas de traitement par héparine au début, puis toutes les semaines.

** : examens initiaux

*** : et dont la répétition est facultative.

3. Evaluation échographique :

L'échographie fœtale sera réalisée chaque trimestre. Au 1^{er} trimestre, elle confirmera la grossesse et précisera l'âge gestationnel. Au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre, l'échographie recherchera des malformations fœtales, une anomalie de la croissance fœtale, appréciera la maturité placentaire et la quantité du liquide amniotique (39).

En présence d'une biologie anti-phospholipides, un doppler mensuel des artères utérines et de l'artère ombilicale dès 20 SA est nécessaire.

En cas de présence d'anticorps anti-SSA, une échocardiographie fœtale sera réalisée tous les 15 jours entre 16 et 24 SA, et si des antécédents de BAV ou d'une autre manifestation de lupus néonatal dans la fratrie se rajoutent, l'échocardiographie fœtale sera indiquée toutes les semaines entre la 16^{ème} et 24^{ème} SA (39).

C. Traitement du lupus au cours de la grossesse :

1. Moyens thérapeutiques :

a. Mesures générales :

Dans tous les cas, les mesures générales doivent être prises et reposent sur l'éviction des facteurs déclenchant :

- Une prévention de l'athéromatose est justifiée en identifiant et en éliminant les facteurs de risque associés : cholestérol, tabac, diabète, hypertension ;
- Photoprotection : écran total, protection vestimentaire ;
- Prévention des effets secondaires des traitements utilisés.

b. Moyens médicamenteux :

L'aggravation de l'activité de la maladie durant la grossesse nécessite de maintenir les traitements nécessaires au contrôle de la maladie à condition qu'il y ait des données rassurantes sur la sécurité. Dans le tableau ci-dessous (tableau 15), sont mentionnés les médicaments autorisés et non autorisés dans le traitement du lupus au cours de la grossesse.

Tableau 15 : les principaux médicaments autorisés ou non autorisés au cours d'une grossesse lupique (57)

| Autorisés |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Corticoïdes • Aspirine (faible dose) • Antipaludéens • Azathioprine • Héparines (toutes formes) |
| Autorisés uniquement après avis spécialisé |
| <ul style="list-style-type: none"> • Béta bloquants • Nifédipine • Antidépresseurs • Anticonvulsivants • Ciclosporine • AINS (second trimestre) • Anti-vitamine K (second trimestre) |
| Interdits |
| <ul style="list-style-type: none"> • Cyclophosphamide • Méthotrexate • Leflunomide • Mycophénolate mofétil • AINS et aspirine à forte dose (au cours du troisième trimestre) • Thiazidiques • IEC • Inhibiteurs calciques. |

L'hydroxychloroquine :

L'hydroxychloroquine est non seulement autorisée mais doit être maintenue tout au long de la grossesse (144), car il permet de contrôler la maladie.

Des études ont permis de montrer l'intérêt de cette molécule en traitement de fond du lupus systémique. En effet, elle permet de diminuer le risque de poussée de lupus, améliore le pronostic des néphrites lupiques, diminue le risque de séquelles de la maladie (40).

C'est un traitement, en règle générale, parfaitement bien toléré, offrant le meilleur rapport bénéfice/risque parmi les différents traitements disponibles. L'hydroxychloroquine traverse le placenta, les concentrations étant identiques chez la mère et le nouveau-né. Il est aujourd'hui fortement recommandé de le poursuivre pendant la grossesse, puisque 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 (41).

L'arrêt de l'hydroxychloroquine expose à une rechute de la maladie avec un risque multiplié par 2,5 (42). Ainsi, l'étude 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 arrêté en début de grossesse. Globalement, l'activité de la maladie était significativement plus élevée 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 (43).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens :

À l'exception des collyres, l'utilisation ponctuelle ou chronique de tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, y compris l'aspirine ≥ 500 mg/j et les inhibiteurs de COX-2) est formellement contre-indiquée à partir du début du

6^{ème} mois de grossesse (24 SA). Ils sont responsables d'une constriction *in utero* du canal artériel qui engendre, si elle est incomplète, une hypertension artérielle pulmonaire avec insuffisance cardiaque droite fœtale, et si elle est complète une MFIU (53). Ils sont également responsables d'une toxicité rénale pouvant être à l'origine d'un oligoamnios voire d'un anamnios et d'une insuffisance rénale fœtale (145). Avant cette date, leur utilisation est associée à une augmentation du risque de fausses couches spontanées (146).

En pratique, les AINS ne sont pas prescrits chez la femme enceinte et, si nécessaire, une corticothérapie à faible dose est privilégiée (146).

Les corticoïdes :

Une corticothérapie supérieure à 10 mg par jour est associée à une augmentation significative du risque d'HTA, de diabète gestationnel, de pré-éclampsie mais également de RCIU, d'oligoamnios et de prématurité. Des fentes labiopalatines ont été rapportées lors de leur utilisation en début de grossesse mais l'imputabilité dans la survenue de ces malformations n'a pu être établie (145). Le risque infectieux est également plus important et en particulier le risque de réactivation de la toxoplasmose et du cytomégalovirus (CMV).

La prednisolone synthétisée dans le foie maternel à partir de la prednisone est métabolisée dans le placenta par la 11 β -hydroxydeshydrogénase en prednisone inactive. Une corticothérapie à faible dose n'a donc pas d'impact sur la surrénale fœtale (147).

La bétaméthasone et la dexaméthasone, corticoïdes fluorés, ne sont pas inactivées par cette enzyme et sont donc utilisées pour le traitement du BAV ou pour accélérer la maturation pulmonaire en cas de menace d'accouchement

prématuré (148). Des leucomalacies péri-ventriculaires ayant été décrites avec la dexaméthasone, la bétaméthasone doit donc être privilégiée (148).

Les traitements anticoagulants :

Il n'a pas été décrit de malformations lors de l'exposition aux anti-vitamines K (AVK) avant 6 SA (145). En revanche, leur utilisation entre 6 et 9 SA est associée à des malformations de la face, des phalanges (*warfarin embryopathy*) et au-delà de la 9^{ème} SA à des malformations du système nerveux central. Les AVK sont donc contre-indiqués après 6 SA. (146)

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont préférées à l'héparine non fractionnée qui est moins simple à utiliser et entraîne plus de risque de thrombopénie et d'ostéoporose. L'expérience des HBPM en une seule injection étant plus limitée, les héparines en deux injections sont les plus prescrites. Une surveillance régulière de l'activité anti-Xa est préconisée pour maintenir une anticoagulation efficace (149). Le risque de thrombopénie à l'héparine est si faible au cours des traitements par HBPM chez la femme enceinte que la surveillance de la numération plaquettaire n'est plus justifiée (146).

Les traitements antihypertenseurs :

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les sartans (ARA II) sont contre-indiqués chez la femme enceinte, en particulier au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres en raison de leur toxicité rénale fœtale, du risque d'oligoamnios et de mort fœtale (150). Une seule étude, publiée dans le *New England Journal of Medicine*, a rapporté une augmentation des malformations notamment cardiaques (151). Même si la méthodologie de cette étude n'est pas parfaite, leur utilisation est donc déconseillée au cours du 1^{er} trimestre (145).

Concernant les diurétiques, les données de la littérature sont rassurantes et le furosémide peut être poursuivi notamment en cas d'insuffisance cardiaque. Le risque d'hypovolémie inhérent à son mode d'action peut cependant être responsable d'une diminution de la perfusion placentaire et éventuellement de l'aggravation d'une ischémie placentaire. (146)

D'autres classes thérapeutiques sont donc privilégiées. Parmi les β -bloquants, le labétalol (Trandate®) voire le propranolol (Avlocardyl®) sont les plus utilisés au cours de la grossesse. La surveillance néonatale du risque d'hypoglycémie, d'hypotension ou de bradycardie devra être accrue. (146)

Les inhibiteurs calciques, en particulier la nifédipine et la nicardipine peuvent également être utilisés ainsi que la méthyldopa (Aldomet®) (jusqu'à trois grammes par jour) (147).

Les immunosuppresseurs :

Lorsqu'un traitement immunosuppresseur est nécessaire, les seules molécules autorisées sont l'azathioprine et la ciclosporine, les autres traitements étant contre-indiqués (146).

-L'azathioprine : est probablement l'immunosuppresseur le moins toxique à proposer au cours de la grossesse. Ceci est lié au fait que le foie fœtal ne possède pas l'enzyme permettant de métaboliser l'azathioprine dans sa forme active (44,45). Plusieurs séries publiées de grossesses menées sous l'azathioprine au cours de maladies inflammatoires intestinales ou de transplantations rénales n'ont pas montré d'augmentation d'anomalies fœtales (46). Cependant, nous ne disposons que de peu de données concernant les

grossesses lupiques sous azathioprine. L'allaitement est en revanche contre-indiqué sous ce traitement.

-Ciclosporine : est autorisée au cours de la grossesse à la plus petite dose efficace. Une augmentation, toutefois non significative, des malformations, de la prématurité et de petit poids de naissance a été rapportée (145, 147). Le risque d'hypertension artérielle et d'insuffisance rénale est également majoré au cours de son utilisation (53).

-Cyclophosphamide : doit de préférence être évité au cours de la grossesse. Une exposition du fœtus à cet immunosuppresseur au cours du 1^{er} trimestre expose à des anomalies fœtales alors que son utilisation au cours des 2^e et 3^e trimestres ne semble pas augmenter ce risque chez les femmes enceintes traitées par cette molécule pour un cancer du sein. Seules 3 grossesses lupiques ont été menées sous Cyclophosphamide avec une seule naissance vivante (55).

-Méthotrexate : est contre-indiqué au cours de la grossesse et nécessite lors de sa prescription une contraception efficace en raison d'un risque accru malformatif et abortif. La demi-vie d'élimination plasmatique du méthotrexate est de 3 à 4 heures. Le méthotrexate est donc éliminé du compartiment plasmatique en une vingtaine d'heures et une conception est théoriquement possible dès l'arrêt du méthotrexate ; l'élimination de ses métabolites polyglutamates est toutefois plus longue. Un délai moyen de un à trois mois entre l'arrêt de cette thérapeutique et une grossesse reste conseillé par certains et permet une recharge en folates (147). La supplémentation en folates doit être poursuivie tout au long de la grossesse (risque d'anomalie de fermeture du tube neural) (53).

-Mycophénolate mofétil (MMF) : des données récentes confirment sa tératogénéicité, ce qui justifie largement de modifier le traitement immunosuppresseur des patientes lupiques qui désirent une grossesse, en interrompant le MMF de préférence au moins 3 mois avant la conception et en le remplaçant éventuellement par de l'azathioprine (47).

-Rituximab : Il n'y a pas d'augmentation significative des malformations en cas d'utilisation du rituximab dans les mois précédant la conception ou en début de grossesse. Une déplétion lymphocytaire est possible, il est donc nécessaire de prévenir le pédiatre de la maternité afin d'adapter la surveillance du risque infectieux (NFS, dosage des lymphocytes B et des gammaglobulines) ainsi que le calendrier vaccinal (vaccins vivants). Le risque d'infections materno-fœtales, en particulier à CMV, est accru. Un délai d'environ un an reste néanmoins actuellement recommandé entre l'arrêt de cette molécule et la conception (56).

Les anticonvulsivants :

L'acide valproïque est strictement contre- indiqué, augmentant le risque de malformations cardiaques, du tube neural, de la face et des membres de façon dose dépendante. La lamotrigine (Lamictal®) et le lévétiracétam (Keppra®) sont les molécules pour lesquelles les données de la littérature sont les plus rassurantes. (146)

Les immunoglobulines intraveineuses :

Peuvent être utilisées au cours de la grossesse, particulièrement au cours de problèmes hématologiques (thrombopénie auto-immune peu cortico-sensible ou s'aggravant en cours de grossesse). Elles ont parfois été utilisées en traitement

d'une atteinte rénale. Il n'y a cependant aucune donnée précise de la littérature sur ce point. Certaines préparations d'immunoglobulines intraveineuses riches en sucrose exposent cependant à une insuffisance rénale (54).

2. Indications thérapeutiques :

a. Prise en charge du lupus :

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

Le respect d'une période de quiescence de la maladie au moins égale à 6 mois est le meilleur moyen de prévenir une poussée de lupus au cours d'une grossesse. Dans cette idée, il ne faut donc pas interrompre un traitement de fond par hydroxychloroquine lorsque celui-ci permet de contrôler la maladie. (40)

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

En l'absence d'activité clinique ou biologique du lupus pendant la grossesse, il n'y a pas d'indication à la mise en place d'un traitement spécifique. Il n'y a en particulier pas de raison de proposer une corticothérapie prophylactique car le risque de voir apparaître une hypertension artérielle, un diabète gestationnel avec des conséquences pour le fœtus (prématurité, retard de croissance intra-utérin) n'est pas nul (50).

Une activité modérée de la maladie, s'exprimant par exemple par des manifestations articulaires spécifiques peut cependant justifier des doses de prednisone qui doivent rester inférieures à 20 mg/jour. Ces faibles doses de corticoïdes pourraient être responsable d'une augmentation du risque de fente palatine, même si ce risque demeure extrêmement faible (20 naissances/10 000 grossesses exposées à des corticoïdes) (51).

De plus fortes doses de corticoïdes peuvent se justifier en cas de poussées plus sévères, éventuellement sous forme de bolus intraveineux, mais seulement lorsque la situation maternelle l'exige (52).

En cas de poussée rénale lupique, les moyens thérapeutiques sont restreints au cours de la grossesse : hydroxychloroquine, corticothérapie en bolus puis par voie orale avec une décroissance rapide pour minimiser le risque de complications et azathioprine jusqu'à ce que l'extraction fœtale puisse être réalisée sans danger. Cette situation survient généralement en début de grossesse dans des situations de rupture de traitement. Cela fait discuter la réalisation d'une interruption médicale de la grossesse. Cependant, nous avons souvent observé des issues favorables à ces grossesses, ce résultat étant largement expliqué par une nette amélioration de l'adhésion des patientes au traitement au cours de cette période particulière. (146)

b. Prise en charge d'un syndrome anti-phospholipide associé :

D'autres dispositions thérapeutiques s'imposent, en particulier dans le cas où il existe, associé au LES, des anticorps anti-phospholipides, et a fortiori un SAPL défini. Il s'agit de l'introduction d'une anti-agrégation plaquettaire, éventuellement d'une héparine de bas poids moléculaire (HBPM), dont la posologie se discute en fonction de la situation (tableau 16).

La corticothérapie ne réduit pas le nombre des pertes fœtales liées au SAPL, en revanche elle augmente la prématurité et a différents effets indésirables (152). Plusieurs études contrôlées comparant la corticothérapie associée à l'aspirine ou à l'héparine versus l'aspirine seule (153, 154) ont démontré un bénéfice obstétrical similaire dans les trois groupes mais avec une augmentation des complications (prématurité...) dans le groupe traité par

corticothérapie. En conséquence, la corticothérapie est déconseillée dans le traitement préventif des avortements à répétition du SAPL mais elle peut être utile à petite dose (prednisone \leq 10 mg par jour) pour contrôler le lupus. L'association aspirine et héparine s'est imposée comme le traitement de choix des avortements itératifs liés au SAPL (155, 156). Le bénéfice de cette combinaison est supérieur à celui de l'aspirine seule. L'aspirine doit être utilisée à la posologie de 1 à 2 mg/kg par jour. On note que l'héparine «classique» peut être remplacée aussi efficacement par une héparine de bas poids moléculaire. Le taux de grossesse menée à terme avec cette prévention varie de 66 à 87 % selon les séries les plus récentes (157, 158). Ce type de stratégie peut aussi s'envisager en cas de toxémie gravidique répétée associée à un SAPL (159).

Une hyperhomocystéinémie doit être recherchée systématiquement et traitée (apport de folates) car son association à un SAPL majore le risque d'échec du traitement préventif héparine/aspirine (160). Le risque d'ostéopénie liée à l'héparine reste encore à évaluer mais ne semble pas négligeable (161). La place des perfusions d'immunoglobulines intraveineuse et ou d'échange plasmatique dans une telle situation n'est pas clairement définie (162, 163).

Tableau 16 : Proposition de PEC des grossesses avec biologie APL ou SAPL (48, 49)

| Biologie APL | ATCD obstétricaux | ATCD de thrombose | Traitement pendant la grossesse | Post-partum |
|---------------------|--------------------------|--------------------------|--|--|
| Oui | Non | Non | Aspirine seule | HBPM à dose Préventive (4-6 sem) |
| Oui | Oui | Non | Aspirine + HBPM à dose préventive | HBPM à dose Préventive (4-6 sem) |
| Oui | Oui ou Non | Oui | Aspirine + HBPM à dose curative | Poursuite HBPM avec relais AVK par Warfarine |

En cas de SAPL sans antécédent d'avortement répété, il n'y a pas de traitement préventif validé car la fréquence des complications obstétricales est faible. On peut, si on le souhaite, donner de l'aspirine faible dose (159).

Les femmes avec un antécédent de thrombose (artérielle ou veineuse), traitées par anti-vitamine K doivent l'arrêter dès que la grossesse est diagnostiquée et être traitées par héparine et aspirine. Dans quelques rares cas de SAPL particulièrement sévères avec des accidents thrombotiques cérébraux récurrents sous héparine, l'anti-vitamine K peut être une thérapeutique d'exception utilisée dans le second trimestre de grossesse. Lorsqu'une femme échappe de façon documentée à un traitement associant aspirine et héparine, on peut envisager l'utilisation des immunoglobulines intraveineuses (159).

c. Prise en charge en cas d'anticorps anti-SSA et/ou anti-SSB positifs :

Traitement préventif :

- Mère ayant un anticorps anti SSA et/ou SSB positif mais sans antécédent de BAVc :

Le risque de BAVc est faible, de l'ordre de 1 à 2 %. Aucun traitement n'est recommandé spécifiquement et seule une surveillance est conseillée (146). Des échographies fœtales doivent être faites au minimum tous les 15 jours entre la 16^{ème} et la 26^{ème} semaine d'aménorrhée, puis tous les mois s'il n'y a pas d'atteinte, en cas d'anti-SSA ou anti-SSB chez la mère (35). La logique de ce dépistage est basée sur la possibilité de traiter les patientes au plus tôt et ainsi d'éviter l'évolution d'un BAV incomplet (74).

- Mère ayant déjà un enfant avec BAVc ou autre manifestation de lupus néonatal :

Le risque de BAVc est plus élevé (16-19 %) chez les femmes ayant déjà eu un enfant avec BAV (164, 165). La corticothérapie notamment fluorée n'est pas recommandée car elle est sans efficacité et est associée à des complications obstétricales (148). Les immunoglobulines intraveineuses ne sont pas plus efficaces (166,165). Par contre, l'hydroxychloroquine semble avoir un intérêt dans cette indication.

En effet, dans une étude cas-témoin (167) comparant 50 enfants ayant un BAV à 151 témoins, 7 enfants sur 50 (14%) avaient été exposés à l'hydroxychloroquine pendant la grossesse contre 56 sur 151 (37%) chez les témoins. Plus récemment, une étude de 3 cohortes a montré une diminution du risque de récurrence chez les patientes exposées à l'hydroxychloroquine (7,5% versus 21,2% chez les patientes non exposées) (164).

Le rythme de surveillance échographique est hebdomadaire en cas d'antécédent de BAVc.

Traitement curatif :

- Lupus néonatal cutané :

À titre préventif et compte tenu de la photosensibilité de l'éruption du LNN (116), des conseils d'éviction solaire au cours des premiers mois de vie de leur enfant doivent être donnés à toutes les mères ayant une connectivité avec présence d'un anticorps anti-SSA/Ro.

Au plan curatif, il n'y a pas d'indication à la prise de corticoïdes que ce soit par voie générale ou cutanée (116). Compte tenu de l'association possible de

plusieurs manifestations de LN, un électrocardiogramme et un bilan biologique comportant un hémogramme et un bilan hépatique doivent systématiquement être effectués chez ces enfants.

- Bloc auriculo-ventriculaire congénital :

✓ Traitement in utero :

Le traitement curatif du BAVc repose classiquement sur les corticoïdes fluorés (bétaméthasone voire dexaméthasone). Ces traitements qui passent la barrière placentaire, contrairement à la prednisone et à la méthylprednisolone (168), sont supposés réduire l'inflammation myocardique fœtale et ainsi, peut-être, réduire l'incidence des cardiomyopathies tardives. L'efficacité des corticoïdes fluorés sur les BAV du deuxième degré a été suggérée dans de petites séries (169, 170) mais des cas de régression ont également été rapportés sans traitement (171). Il est donc actuellement difficile de conclure. Concernant les BAV complets, aucune régression n'a jamais été rapportée.

L'intérêt des corticoïdes fluorés sur la myocardite (cette dernière étant parfois responsable d'un tableau d'anasarque) (172) est actuellement très controversé. Les analyses récentes du registre américain et de l'étude européenne (110,173) ne permettent pas de conclure quant à leur intérêt dans ce contexte.

En pratique, l'indication des corticoïdes fluorés doit être actuellement évaluée au cas par cas, et si ce traitement est prescrit, il est recommandé de l'arrêter assez rapidement en l'absence d'amélioration objective sur les échographies de contrôle (173,172). Une insuffisance surrénalienne doit systématiquement être recherchée chez ces nouveau-nés.

Malgré une efficacité incertaine, les agonistes β -adrénergiques sont parfois utilisés pour accélérer la fréquence cardiaque fœtale : salbutamol, terbutaline, ritodrine, isoprénaline. Le salbutamol permet également de prolonger la gestation et donc d'éviter un accouchement prématuré. La digoxine et le furosémide peuvent être donnés à la mère lorsqu'il existe un tableau d'anasarque fœtale (146).

En présence d'une péricardite, d'une ascite, d'une diminution de la fraction de raccourcissement, d'une régurgitation valvulaire ou de nombreuses extrasystoles ventriculaires et si le terme de la grossesse le permet, la délivrance doit être plus précoce avec une prise en charge plus agressive et l'implantation rapide d'un pacemaker (174).

✓ Traitement en post-natal :

Une prise en charge spécialisée pédiatrique est indispensable, avec, si nécessaire, mise en place d'un pacemaker parfois dès les premières heures de vie. Rappelons dans ce contexte la nécessité ultérieure d'un suivi régulier et prolongé des enfants, permettant notamment le dépistage des cardiomyopathies tardives (175).

III. Accouchement et postpartum :

En fonction des antécédents obstétricaux, l'accouchement peut être envisagé aux alentours de 38 SA, voire plus tôt selon les antécédents de la patiente et le risque de pré-éclampsie. Ceci n'est cependant pas systématique, dans la situation d'un lupus quiescent ou d'un SAPL obstétrical caractérisé uniquement par des fausses couches précoces par exemple. L'arrêt de l'anticoagulation au cours de cette période étant un facteur de risque de survenue du CAPS, l'aspirine n'est idéalement pas arrêtée chez les patientes ayant un antécédent de thrombose artérielle ou de CAPS (176, 177). En cas de SAPL avec antécédent de thrombose, le traitement par HBPM doit être repris le plus précocement possible après la délivrance. Le relais par anti-vitamine K pourra ensuite être initié et la warfarine privilégiée en cas de désir d'allaitement. Pour limiter le risque de complications hémorragiques du post-partum immédiat, il est probablement préférable d'attendre 10 à 15 jours avant de commencer ce relais. En présence d'une biologie aPL sans antécédent de thrombose, une HBPM à dose iso-coagulante devra être prescrite pour les 6 semaines post-partum, voire davantage. Ensuite, un relais par aspirine sera proposé chez les patientes avec un SAPL obstétrical (178, 179) car il existe un risque augmenté de complications thrombotiques ultérieures. Pour finir, la surveillance du risque de HELLP puis de poussée et de thrombose doit être maintenue en post-partum.

Dans notre étude, toutes les patientes avaient accouchées par voie basse, une d'entre elles a accouchée à 34 SA (cas 1). Les suites de couches étaient normales chez toutes les patientes. Le mode de contraception du post-partum n'a pas été précisé sur leurs dossiers, ni le traitement poursuivi après l'accouchement. Un nouveau-né (cas 1) a présenté une détresse respiratoire à la

naissance côté à 2/10 du score de silverman mis sous oxygénothérapie avec amélioration, tandis que le nouveau-né du cas 3 qui présentait un score d'apgar égal à 0 à la naissance puis 1/10 à 5 min de vie et 4/10 à 10 min de vie, était réanimé puis hospitalisé en USI.

Concernant l'allaitement, la supplémentation en calcium et en vitamine D doit être systématique, en particulier en cas de traitement par HBPM et/ou corticoïdes compte tenu d'une augmentation des besoins. L'hydroxychloroquine peut être poursuivie sans risque de complications notamment oculaires chez les enfants (180). L'allaitement juste avant une prise d'AINS permet une diminution du risque d'ingestion par l'enfant (53, 145). L'aspirine peut être utilisée à dose antiagrégante (53, 145). Malgré un passage faible des corticoïdes dans le lait maternel, il est recommandé d'espacer l'allaitement de 3 à 4 heures après la prise maternelle lorsque la posologie est supérieure à 50 mg/j (53, 145). Concernant les anti-vitamines K, seule la coumadine est autorisée sous réserve de l'administration régulière de vitamine K chez le nourrisson à raison de 2 mg par semaine par voie orale [40]. L'allaitement n'est pas recommandé lors des traitements par immunosuppresseurs compte tenu du peu de données disponibles et du risque de déplétion lymphocytaire chez l'enfant (53). Il n'y a pas non plus de consensus concernant l'azathioprine, certains auteurs le déconseillant du fait d'une augmentation de la carcinogénèse et du risque de retard de croissance (53). Pour finir, la surveillance du risque de poussée et du risque de HELLP doit être poursuivie au cours du post- partum.



*Recommandations pour
la prise en charge d'une
grossesse lupique*

Recommandations pour la prise en charge d'une grossesse lupique :

1- Consultation pré-conceptionnelle :

La consultation pré-conceptionnelle est essentielle, elle permet de déterminer les conditions nécessaires pour autoriser une grossesse :

➤ Dépister d'éventuelles contre-indications :

- Poussée évolutive sévère actuelle ou récente (rénale, neurologique, cardio-vasculaire);
- Une cortico-dépendance (supérieure à 0,5 mg/kg/j de prédnisone);
- Insuffisance rénale (créatininémie supérieure à 140 μ mol/l, clairance rénale < 40ml/min) ;
- Une HTA sévère ou non contrôlée;
- Antécédent de thrombose artérielle cérébrale ;
- Hypertension artérielle pulmonaire ;
- Valvulopathie mal tolérée.

➤ Evaluer les risques de la grossesse sur le lupus et du lupus sur la grossesse :

Les situations à risque de complication (181, 182):

- Antécédent de complications au cours d'une grossesse antérieure,
- Poussée récente datant moins de 6 mois,
- Posologie de corticoïdes supérieure à 10 mg/j ;

- Insuffisance d'organe séquellaire (cardiaque, rénale, pulmonaire en particulier) ;
- Hypertension artérielle ;
- Présence d'une biologie aPL voire d'un SAPL, en particulier avec antécédent de thrombose ;
- Positivité de l'anticorps anti-SSA ou anti-SSB ;
- âge > 40 ans ;
- Multiparité ;
- Notion de diabète mal équilibré.

➤ Adapter les traitements en proposant certains aménagements compatibles avec la grossesse :

- Maintenance du traitement antérieur :
 - APS: la posologie est adaptée à la fonction rénale ;
 - Corticothérapie : L'instauration ou la majoration des doses est à discuter avec le médecin interniste référent ;
 - Traitements antihypertenseurs : les inhibiteurs calciques et les antihypertenseurs centraux sont privilégiés ;
 - Traitements immunosuppresseurs : s'ils sont nécessaires, les seules molécules autorisées sont l'azathioprine et la ciclosporine, les autres traitements étant contre-indiqués.

-En cas de SAPL, le traitement est fonction de l'expression du SAPL :

- SAPL asymptomatique (pas d'antécédent d'accident obstétrical ni de thrombose) : aspirine systématique;
- SAPL obstétrical : aspirine et héparinothérapie à dose préventive (0,4cc/j en 1 injection);
- SAPL avec thromboses artérielles et/ou veineuses : aspirine et héparine à dose hypo-coagulante (0,1cc/10kg/12h).

-L'aspirine est à arrêter vers 34-36 SA, relais par l'héparine.

-Si la patiente n'est sous aucun traitement : Il doit être instauré en pré-conceptionnel. Nous proposons un traitement systématique associant une corticothérapie (prednisone 10mg/j) et de l'aspirine à dose antiagrégante 100mg/j (diminution du risque de pré-éclampsie et de syndrome des anticorps anti-phospholipides).

- En cas de signes cliniques et/ou biologiques évocateurs de poussée: l'adaptation thérapeutique portera essentiellement sur l'augmentation des doses de corticoïdes, la nouvelle posologie sera maintenue à ce niveau pour le reste de la gestation.

-Supplémentation en acide folique et vitamine D.

➤ Informer le couple concernant les éventuels risques et la surveillance envisagée.

➤ Mettre en route une surveillance multidisciplinaire.

2- Au cours de la grossesse : surveillance régulière

La surveillance doit être multidisciplinaire et comporte une évaluation clinique, biologique et échographique régulière et systématique à la recherche de signes évocateurs de poussée lupique, de pré-éclampsie ou de HELLP syndrome. Cette surveillance est généralement mensuelle, voire plus rapprochée en fin de grossesse.

➤ Clinique :

- Signes d'évolutivité du lupus et signes annonciateurs de toxémie gravidique/HELLP ;
- Poids, TA, BU+++ ;
- Articulations ;
- Lésions cutanées, ulcérations buccales, alopécie ;
- Œdèmes des membres inférieurs ;
- Douleurs thoraciques, barre épigastrique ;
- Céphalées, acouphènes, phosphènes.

➤ Biologique :

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

Chaque mois avant 20 SA.

Chaque 2 semaines de 20 à 30 SA.

Chaque semaine après 30 SA.

-Activité du lupus : CH50, C3, C4, haptoglobine :

Chaque mois.

-Auto-anticorps : AAN, DNA natif, ACC :

Chaque 2 mois.

➤ Echographique :

-Echographie fœtale trimestrielle.

-Si biologie anti-phospholipide positive : un doppler mensuel des artères utérines et de l'artère ombilicale dès 20 SA.

-Si anticorps anti-SSA positifs : une échocardiographie fœtale tous les 15 jours entre 16 et 24 SA.

-Si des antécédents de BAV ou d'une autre manifestation de lupus néonatal dans la fratrie se rajoutent : échocardiographie fœtale toutes les semaines entre 16 et 24 SA.

3- Accouchement et post-partum :

➤ Accouchement :

Le moment et la voie d'accouchement peuvent être influencés par des événements liés au lupus mais, le plus souvent, les indications sont guidées par les critères obstétricaux habituels : l'accouchement par les voies naturelles n'est pas contre-indiqué si les conditions locales le permettent. Cependant, une poussée lupique peut, bien sûr, amener à une décision de césarienne si elle menace le pronostic fœtal ou maternel.

➤ Post-partum :

-Poursuivre l'héparine : pendant 1 semaine si pas de SAPL, pendant 6 semaines si le SAPL est présent. (L'anti-vitamine K est une alternative).

-Poursuivre l'aspirine pendant 6 semaines, à vie si le SAPL est présent.

-Maintenir la corticothérapie 4 à 6 semaines puis revenir au traitement antérieur à la grossesse ou sevrage de la corticothérapie (dégression progressive).

➤ Allaitement :

L'allaitement est le plus souvent possible, mais il faut s'assurer que les traitements soient compatibles.

- **Aspirine** : Utilisée à dose anti-agrégante plaquettaire, l'allaitement maternel est possible.

- **HBPM** : Elles ne sont pas excrétées dans le lait du fait de leur poids moléculaire élevé.

- **Hydroxychloroquine** : Elle est retrouvée à de faibles concentrations dans le lait maternel.

- **Corticoïdes** : Retrouvés en petite quantité dans le lait de femme pour des posologies maternelles inférieures à 50 mg/j et aucun effet adverse n'a été rapporté. L'American Academy of Pediatrics a déclaré la prednisone et la prednisolone sûres et compatibles avec l'allaitement maternel.

- Immunosuppresseurs :

Azathioprine : Des concentrations négligeables (0,06% de la dose maternelle) d'azathioprine sont présentes dans le lait maternel. L'allaitement est possible lors d'un traitement par azathioprine.

Ciclosporine : L'enfant reçoit moins de 1% de la dose maternelle et aucun évènement particulier n'a été rapporté. Au vu de ces éléments, l'utilisation de la ciclosporine est possible chez la femme qui allaite.

Cyclophosphamide : Des concentrations non négligeables de cyclophosphamide sont présentes dans le lait maternel et contre-indiquent l'allaitement.

Méthotrexate : Il est préférable d'attendre 24h après la prise de méthotrexate pour allaiter un enfant.

➤ Contraception :

Une contraception par microprogestatifs est proposée à la sortie.

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



Conclusion :

Le lupus est une pathologie auto-immune qui touche essentiellement la femme en âge de procréation, et il existe une influence réciproque entre le lupus et la grossesse, de ce fait, la grossesse reste « à haut risque » chez ces femmes.

C'est une période particulièrement importante pour une femme atteinte du lupus, revêtant une dimension psychologique et affective majeure dont il faut tenir compte et s'astreindre à préparer médicalement et humainement.

L'amélioration de la compréhension des facteurs influençant l'évolution de la maladie lupique et ses complications maternelles et fœtales propres au cours de la grossesse a permis de faire progresser le traitement et la surveillance des femmes lupiques enceintes. Le contrôle de la maladie avant et pendant la grossesse demeure, donc, le meilleur garant d'une grossesse sans problème.

La grossesse n'est aujourd'hui que rarement contre-indiquée chez la femme lupique, leur pronostic ayant été amélioré par la planification des grossesses et le suivi par des équipes spécialisées. Malheureusement, il persiste des complications parfois inévitables qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital de la mère et de l'enfant. Il ne faut donc jamais négliger ce suivi, quel que soit le profil du lupus.



Résumé

Titre: Lupus et grossesse : A propos de 3 cas

Auteur: ELKETTANI Habiba

Mots clés: Lupus érythémateux disséminé - Grossesse - Syndrome des anti-phospholipides – pertes fœtales – Lupus néonatal

Introduction:

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est une maladie auto-immune, multifactorielle, non spécifique d'organe et évoluant par poussées. La grossesse chez une patiente lupique est une « grossesse à haut risque » nécessitant des soins particuliers.

Objectifs:

Etudier l'influence réciproque entre lupus et grossesse, et mettre en place une attitude pratique de PEC de grossesse chez ces femmes.

Matériels et méthodes:

Etude rétrospective de 3 cas d'association lupus-grossesse, colligés entre février 2014 et février 2016 au sein des services de gynécologie-obstétrique de la maternité Souissi de rabat. En plus de l'étude clinique, notre travail inclut une revue de littérature.

Résultats:

L'âge moyen des parturientes est de 30 ans. Toutes les patientes sont connues lupiques avant la grossesse actuelle. Une patiente a présenté une pré-éclampsie. Le taux de prématurité est de 33,33%. Un nouveau-né a présenté une DR, et un autre a présenté une SFA et a été hospitalisé en USI.

Discussion:

La fertilité n'est pas diminuée chez une jeune femme lupique, en dehors d'une poussée sévère de la maladie, ou d'une insuffisance rénale.

La grossesse chez les patientes lupiques est à haut risque. Les complications maternelles sont dominées par la pré-éclampsie, les complications fœtales et néonatales se présentent sous forme de pertes fœtales, RCIU, prématurité et de lupus néonatal.

Une poussée lupique survient à n'importe quel moment de la grossesse, elle est variable selon sa sévérité, la nature des organes atteints et la fréquence de survenue.

Conclusion:

Le respect d'une période d'accalmie d'au moins 6 mois et la bonne PEC en pré-conceptionnel et au cours de la grossesse, sont les meilleurs moyens pour prévenir une poussée.

Summary

Title: Lupus and pregnancy: About 3 cases

Author: ELKETTANI Habiba

Key words: Systemic lupus erythematosus-Pregnancy-Antiphospholipid syndrome-Fetal loss - Neonatal lupus

Introduction:

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune, multifactorial, non-organ specific disease, with clinical polymorphism and evolving by flares. Pregnancy associated with lupus is a "high-risk pregnancy" that requires special care.

Objectives:

The main objective of this work is studying the reciprocal influence between lupus and pregnancy, and setting up a practical attitude of pregnancy management of women with lupus.

Materials and methods:

It's a retrospective study of 03 cases of a lupus-pregnancy association, collected between February 2014 and February 2016 in the obstetrics and gynecology departments of Souissi maternity hospital in Rabat. In addition to the clinical study, our work includes a literature review.

Results:

The average age of our parturients is 30 years old. All patients are known to have lupus before the current pregnancy. The prematurity rate is 33.33%. One patient had pre-eclampsia. Moreover a newborn has presented respiratory distress and another newborn presented acute fetal distress, and was hospitalized in intensive care unit.

Discussion:

Fertility is not diminished in a woman with lupus, unless with a severe outbreak of the disease, or a kidney failure. Pregnancy in lupus patients is at high risk for both mother and child. Maternal complications are dominated by pre-eclampsia, while fetal and neonatal complications come in the form of fetal loss, intrauterine growth retardation, prematurity and neonatal lupus.

A lupus flare occurs at any time during pregnancy, and it is variable according to its severity, the nature of the affected organs, and the frequency of occurrence.

Conclusion:

The respect of a lull period of at least 6 months, and a good management in pre-conception and during pregnancy, are the best ways to prevent a flare-up during pregnancy.

ملخص

العنوان : مرض الذئبة والحمل بصدد 3 حالات

من طرف: الكتاني حبيبة

الكلمات الأساسية : الذئبة الحمامية الجهازية-الحمل- متلازمة الفوسفوليبيد- خسائر الجنين- الذئبة الوليدية

مقدمة:

مرض الذئبة الحمامية الجهازية هو مرض مناعي ذاتي, متعدد العوامل, يتميز بتعدد أشكاله السريرية و تطوره على شكل نوبات. يعد الحمل عند المرأة التي تعاني من هذا المرض حملا "عالي المخاطر" و يستلزم رعاية خاصة.

أهداف الدراسة:

دراسة التأثير المتبادل بين الحمل و مرض الذئبة, و اقتراح إجراءات عملية لإدارة الحمل عند النساء المصابات بهذا المرض.

المعطيات و الأساليب:

تعتبر طبيعة هذه الدراسة ارتجاعية, تضم ثلاث حالات حمل عند نساء مصابات بداء الذئبة الحمامية الجهازية, ممتدة بين فبراير 2014 و فبراير 2016, بمصالح النساء و التوليد لمستشفى الولادة السويسي التابع للمركز الإستشفائي الجامعي إبن سينا بالرباط. بالإضافة إلى الدراسة السريرية, يضم هذا العمل مراجعة الأدبيات.

النتائج:

العمر المتوسط للنساء المصابات بالمرض هو 30 سنة. جميع النساء كن يعانين من المرض قبل الحمل الحالي. مريضة واحدة أصيبت بمرحلة ما قبل الإرتجاج. معدل الرضع الخدج هو 33,33 بالمئة. تعقدت حالة رضيع واحد بسبب الضائقة التنفسية بينما رضيع آخر ولد بعد ضائقة الجنين الحاد و استلزم حالته الاستشفاء في وحدة العناية المركزة.

النقاش:

الخصوبة لا تتضاءل عند المرأة المصابة بمرض الذئبة, إلا في حالة اندلاع حاد للمرض أو الفشل الكلوي. الحمل عند المرأة المصابة بمرض الذئبة يشكل خطرا كبيرا لكل من الأم و الطفل. تعتبر حالة ما قبل الإرتجاج من المضاعفات المهيمنة لدى الأمهات. في حين أن المضاعفات لدى الجنين و حديثي الولادة تأتي على شكل فقدان الجنين, تأخر النمو داخل الرحم, الخداجة ومرض الذئبة عند حديثي الولادة. من الممكن أن تحدث نوبة الذئبة في أي وقت خلال فترة الحمل, و قد تكون متنوعة من حيث شدتها, وطبيعة الأعضاء المتضررة, و وثيرة حدوثها.

الخاتمة:

احترام فترة هدوء لا تقل عن 6 أشهر وإدارة جيدة لمرحلة ما قبل الحمل وأثناء الحمل, تعتبر أفضل الطرق لتجنب نوبات المرض أثناء هذه الفترة.



- [1] lupus actualité, → G. GUETTROT-IMBERT, N. COSTEDOAT-CHALUMEAU 1 Service de Médecine Interne, CHU Gabriel Montpied, CLERMONT-FERRAND. 2 Service de Médecine Interne, Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS
- [2] Chapitre 16 Item 190 – UE 7 – Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides
- [3] Boumpas DT, Austin 3rd HA, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med* 1993;119(5):366-9.
- [4] Wechsler B, Le Thi Huong D, Vauthier-Brouzes D, Lefebvre G, Gompel A, Piette JC. Hormone stimulation and replacement therapy in women with rheumatic disease. *Scand J Rheumatol*, 1998, 27, suppl 107; 53-59.
- [5] Dhar JP, Essenmacher LM, Ager JW, Sokol RJ. Pregnancy outcomes before and after a diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(4): 1444-55.
- [6] Georgiou PE, Politi EN, Katsimbri P, Sakka V, Drosos AA. Outcome of lupus pregnancy: a controlled study. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(9):1014-9
- [7] Clark CA, Spitzer KA, Nadler JN, Laskin CA. Preterm deliveries in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003; 30(10):2127-32.

- [8] 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.
- [9] Tincani A, Faden D, Tarantini M, Lojaco A, Tanzi P, Gastaldi A et al. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: a prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10(5):439- 46
- [10] Cortes-Hernandez J, Ordi-Ros J, Paredes F, Casellas M, Castillo F, Vilardell-Tarres M. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(6):643-50
- [11] Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum* 2005; 52(2):514-21.
- [12] Boukhriss N, Cheghoum A. Lupus et grossesse. *Rev Med Int*, Vol 32, suppl 1, June 2011, page S100.
- [13] Lima F, Buchanan NM, Khamashta MA, Kerslake S, Hughes GR. Obstetric outcome in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1995;25(3):184-92.
- [14] Clowse ME. Lupus activity in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33(2):237- 52 (v)

- [15] Magid MS, Kaplan C, Sammaritano LR, Peterson M, Druzin ML, Lockshin MD. Placental pathology in systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(1):226-34
- [16] Brucato A, Frassi M, Franceschini F et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum* 2001;44:1832-5.
- [17] Izmirly PM, Rivera TL, Buyon JP. Neonatal lupus syndromes. *Rheum Dis Clin N Am* 2007;33:267-85
- [18] Friedman D, Llanos C, Izmirly PM J et al. Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block: results of a multicenter, prospective, open-label clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:1138-46.
- [19] Pisoni CN, Brucato A, Ruffatti A et al. Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block: findings of a multicenter, prospective, observational study. *Arthritis Rheum* 2010;62:1147-52.
- [20] Izmirly PM, Kim MY, Llanos C et al. Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1827-30.

- [21] Nodler J, Moolamalla SR, Ledger EM, Nuwayhid BS, Mulla ZD. Elevated antiphospholipid antibody titers and adverse pregnancy outcomes: analysis of a population-based hospital dataset. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009;9:11.
- [22] Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Villain E, Cohen L, Fermont L, Le Thi Huong D, et al. Prise en charge obstétricale des patientes à risque de lupus néonatal. *Revue de la littérature. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2006;35:146–56.
- [23] Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Lupoglazoff JM, Thi Huong du L, Denjoy I, Vauthier D, et al. Outcome of pregnancies in patients with anti-SSA/Ro antibodies: a study of 165 pregnancies, with special focus on electrocardiographic variations in the children and comparison with a control group. *Arthritis Rheum* 2004;50:3187–94.
- [24] 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.
- [25] Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 508-12.
- [26] Club de Périfoetopathologie. Thrombophilie et grossesse: prévention des risques thrombotiques maternels et placentaires. Conférence de consensus.; 2003.

- [27] Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale. Recommandations pour la pratique clinique 2005.
- [28] Wechsler B, Le Thi Huong D, Piette JC. Pregnancy and systemic lupus erythematosus. *Ann Med Interne(Paris)*. 1999; 150(5):408-18.
- [29] Petri M. Hopkins Lupus Pregnancy Center: 1987to 1996. *Rheum Dis Clin North Am*. 1997;23(1):1-13.
- [30] Meyer O. Quand et comment autoriser une grossesse chez une patiente lupique ? *Revue du Rhumatisme*. 2004;(71):337-42
- [31] Carmona F, Font J, Cervera R, Munoz F, Cararach V, Balasch J. Obstetrical outcome of pregnancy in patients with systemic Lupus erythematosus. A study of 60 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;83(2):137- 42.
- [32] Doria A, Ghirardello A, Iaccarino L, Zampieri S, Punzi L, Tarricone E et al. Pregnancy, cytokines, and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004; 51(6):989-95.
- [33] Burkett G. Lupus nephropathy and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1985;28(2):310-23.
- [34] Oviasu E, Hicks J, Cameron JS. The outcome of pregnancy in women with lupus nephritis. *Lupus* 1991;1(1):19-25.
- [35] Lupus et grossesse Systemic lupus erythematosus and pregnancy A. Saraux, M. Pluchon, C. Hanrote, A.M. Roguedas, S. Jousse-Joulin

- [36] Moroni G, Ponticelli C. The risk of pregnancy in patients with lupus nephritis. *J Nephrol* 2003;16(2):161-7.
- [37] Huong DL, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Beaufile H, Lefebvre G, Piette JC. Pregnancy in past or present lupus nephritis: a study of 32 pregnancies from a single centre. *Ann Rheum Dis* 2001;60(6):599-604
- [38] Rodriguez-Garcia JL, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Sanna G, Ateka-Barrutia O, Khamashta MA. Clinical manifestations of antiphospholipid syndrome (APS) with and without antiphospholipid antibodies (the so-called 'seronegative APS'). *Ann Rheum Dis* 2012;71:242-4.
- [39] Grossesse et lupus systémique G. GUETTROT-IMBERT1, N. COSTEDOAT-CHALUMEAU2 1 Service de Médecine Interne, CHU Gabriel Montpied, CLERMONT-FERRAND. 2 Service de Médecine Interne, Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS
- [40] 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
- [41] Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, Huong DL, Sebbough D, Wechsler B et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum* 2003;48(11):3207-11

- [42] 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.
- [43] Imbasciati E, Tincani A, Gregorini G, Doria A, Moroni G, Cabiddu G, et al. Pregnancy in women with pre-existing lupus nephritis : predictors of fetal and maternal outcome. *Nephrol dial transplant* 2009; 24: 519-25
- [44] de Boer NK, Jarbandhan SV, de Graaf P, Mulder CJ, van Elburg RM, van Bodegraven AA. Azathioprine use during pregnancy: unexpected intrauterine exposure to metabolites. *Am J Gastroenterol* 2006;101(6): 1390-2.
- [45] Norgard B, Pedersen L, Fonager K, Rasmussen SN, Sorensen HT. Azathioprine, mercaptopurine and birth outcome: a populationbased cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(6):827-34.
- [46] Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, Present DH. The safety of 6- mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2003;124(1):9-17.
- [47] Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35(2):112- 21.
- [48] Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010;376:1498–509.

- [49] Le CRAT. <http://www.lecrat.org/>. Accès 2011
- [50] Khamashta MA, Ruiz-Irastorza G, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23(1):15-30.
- [51] 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.
- [52] Lockshin MD, Sammaritano LR. Corticosteroids during pregnancy. *Scand J Rheumatol Suppl* 1998;107:136-8.
- [53] Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, et al. Antiinflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006 ; 8 : 209.
- [54] Zandman-Goddard G, Levy Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin therapy and systemic lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005;29(3):219-28.
- [55] Clowse ME, Magder L, Petri M. Cyclophosphamide for lupus during pregnancy. *Lupus* 2005;14(8):593-7.
- [56] Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011 ; 117 : 1499- 506.

- [57] Lupus et grossesse. *Lupus and pregnancy*. Siham Mouhib, Wafae Rachidi, Kawtar Nassar, Saadia Janani, Ouafa Mkinsi Service de Rhumatologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca - Maroc. Rev Mar Rhum 2014; 29: 10-3
- [58] Évaluation thérapeutique dans le lupus érythémateux systémique
Raphaëlle Seror 21 p :215
- [59] Wechsler B, Le Thi Huong D, Piette JC. Pregnancy and systemic lupus erythematosus. Ann Med Interne(Paris). 1999; 150(5):408-18
- [60] Lupus et grossesse : Etat des connaissances Par Michel De Bandt (Service de Rhumatologie, Hôpital Bichat, Paris) Voir les références dans la deuxième partie de cet article (Lupus et grossesse 2 – Quel bilan biologique faire à une femme lupique enceinte
- [61] Winer N, Tsasaris V. Latest developments: management and treatment of preeclampsia. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2008;37(1):5-15.
- [62] VÉRONIQUE LE GERN, EMMANUELLE PANNIER, FRANÇOIS GOFFINET. maladie autoimmune et grossesse: dossier thématique. Lupus érythémateux systémique et grossesse. Presse Med. 2008 ; 37 : 1627- 1635.
- [63] MICHEL DE BANDT. LUPUS ET GROSSESSE. La revue du rhumatisme. 2005 ; 72 : 554-562

- [64] LA GROSSESSE AU COURS DES MALADIES AUTO-IMMUNES
Dr Agathe Masseau *Service de Médecine Interne, consultation grossesse-maladies auto-immunes, Hôpital Hôtel Dieu – Nantes*
- [65] *LED Cours 4^{ème} année – 2014 Faculté de Médecine et de Pharmacie – Rabat Pr Hicham HARMOUCHE*
- [66] *la revue de médecine interne 35 (2014) 503/511* Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014 A. Mathian, L. Arnaud, Z. Amoura
- [67] recommandations de la société marocaine de médecine interne
- [68] Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2677-86
- [69] Haute Autorité de santé (HAS). Lupus érythémateux systémique. Protocole national de diagnostic et de soins. Janvier 2010. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/ald_21_pnds_lupus_web.pdf
- [70] Livre de l'interne, Loic GUILLEVIN , Médecine interne 2ème édition; chapitre 25: LES
- [71] Détecter les maladies systémiques auto-immunes éric Hachulla Pierre-Yves Hatron, Masson, chapitre 8: LEAD

- [72] Picard C, Parrot A, Mayaud C, Cadranel J. Immune mediated intra-alveolar haemorrhage in the adult. Rev Mal Respir 2006; 23 (1 suppl): S61-73.
- [73] Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) Thromb Haemostasis 2006; 4: 295-306
- [74] La revue de médecine interne 36 (2015) 159-166 ; « Lupus néonatal » : revue de la littérature Neonatal lupus syndrome: Literature review N. Morel a, S. Georgin-Lavialle b, K. Levesque c, G. Guettrot-Imbert d, V. Le Guern a, J. Le Bidois e, B. Bessières f, C. Brouzes g, D. Le Mercier h, E. Villain i, A. Maltret i, N. Costedoat-Chalumeau a,
- [75] <https://francais.medscape.com/features/diaporama/33000096#page=37>
- [76] <http://www.hempyreum.org/arc/fr/72731>
- [77] <https://fr.slideshare.net/MedAchrafHadjAli/lupus-rythmateux-dissmin1>
- [78] https://www.google.com/search?biw=1360&bih=662&tbm=isch&sa=1&ei=lcpMWonQGcJAmwG-womICg&q=lupus+engelure&oq=lupus+en&gs_l=psy-ab.3.0.014j0i30k1l6.202425.204139.0.206452.6.6.0.0.0.0.263.930.2-4.4.0....0...1c.1.64.psy-ab..2.4.928...0i67k1.0.qK4qP1SMjQE#imgsrc=754vbqNB5D2GjM:
- [79] <https://healthsurgical.com/livedo-reticularis.html>

- [80] http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_42/site/html/2.html
- [81] <http://internalmedicine.pagesperso-orange.fr/anet.htm>
- [82] <http://doctorsis.com/fr/pages/727616>
- [83] <http://docteurtamalou.fr/7-remedes-naturels-contre-lurticaire/>
- [84] <http://www.dermis.net/dermisroot/fr/43265/image.htm>
- [85] Sánchez-Guerrero J, Uribe AG, Jiménez-Santana L, Mestanza-Peralta M, LaraReyes P, Seuc AH, et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005;353:2539–49.
- [86] Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005;353:2550–8.
- [87] Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:1527–35.
- [88] Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f5298.

- [89] Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001;323:131–4.
- [90] Chopra N, Koren S, Greer WL, Fortin PR, Rauch J, Fortin I, et al. Factor V Leiden, prothrombin gene mutation, and thrombosis risk in patients with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2002;29:1683–8.
- [91] Choojitarom K, Verasertniyom O, Totemchokchayakarn K, Nantiruj K, Sumethkul V, Janwityanujit S. Lupus nephritis and Raynaud's phenomenon are significant risk factors for vascular thrombosis in SLE patients with positive antiphospholipid antibodies. *Clin Rheumatol* 2008;27:345–51.
- [92] Cravioto M-C, Jiménez-Santana L, Mayorga J, Seuc AH. Side effects unrelated to disease activity and acceptability of highly effective contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus: a randomized, clinical trial. *Contraception* 2014;90:147–53.
- [93] Chabbert-Buffet N, Amoura Z, Scarabin P-Y, Frances C, Lévy DP, Galicier L, et al. Pregnane progestin contraception in systemic lupus erythematosus: a longitudinal study of 187 patients. *Contraception* 2011;83:229–37.
- [94] Conard J, Plu-Bureau G, Bahi N, Horellou M-H, Pelissier C, Thalabard J-C. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception* 2004;70:437–41.

- [95] World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2015.
- [96] SILVA C., LEAL M., LEONE C., SIMONE V., TAKIUTI A., SAITO M., et al. Gonadal function in adolescents and young women with juvenile systemic lupus erythematosus. *Am J Reprod Immunol* 2002; 11: 419-25
- [97] La revue de médecine interne 33 (2012) 209-216, Grossesse et SAPL N. Costedoat-Chalumeau a,*, G. Guettrot-Imbert b, V. Leguern c, G. Leroux a, D. Le Thi Huong a, B. Wechsler a, N. Morel a, D. Vauthier-Brouzes d, M. Dommergues d, A. Cornet e, O. Aumaître b, O. Pourrat f, J.-C. Piette a, J. Nizard
- [98] Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 508-12.
- [99] Le syndrome catastrophique des antiphospholipides Dr Luc Darnige Service d'hématologie biologique, Hôpital européen Georges Pompidou Pr Jean-Charles Piette Service de médecine interne, Pitié-Salpêtrière, Centre national de référence Syndrome des Antiphospholipides
- [100] Moroni G, Ponticelli C. Pregnancy after lupus nephritis. *Lupus* 2005;14:89–94.
- [101] Bramham K, Soh MC, Nelson-Piercy C. Pregnancy and renal outcomes in lupus nephritis: an update and guide to management. *Lupus* 2012;21:1271–83.

- [102] Jensen EC, Gllaher BW, Breier BH, Harding JE. The effect of a chronic maternal cortisol infusion on the late-gestation fetal sheep. *J Endocrinol* 2002; 174: 27-36
- [103] Lockshin MD, Kim M, Laskin CA, Guerra M, Branch DW, Merrill J, et al. Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2012;64:2311–8.
- [104] Le Thi Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Duhaut P, Costedoat N, Andreu MR, et al. The second trimester Doppler ultrasound examination is the best predictor of late pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus and/or the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:332–8.
- [105] Madazli R, Yuksel MA, Oncul M, Imamoglu M, Yilmaz H. Obstetric outcomes and prognostic factors of lupus pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289: 49–53.
- [106] Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, Hawson SA, Ohlsson A, Kelly EN, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomized controlled trial *lancet* 2008; 372: 2143-51
- [107] Nugent JL, Wareing M, Palin V, Sibley CP, Baker PN, Ray DW, et al. Chronic glucocorticoid exposure potentiates placental chronic plate artery constriction: implications for aberrant fetoplacental vascular resistane in fetal growth restriction. *Endocrinology* 2013; 154: 876-87

- [108] Christophe Poncelet, Christophe Sifer. *Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain*. Springer 2011 : p :619
- [109] Brucato A, Frassi M, Franceschini F, et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counter immunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum* 2001;44: 1832–5.
- [110] Izmirly PM, Saxena A, Kim MY, Wang D, Sahl SK, Llanos C, et al. Maternal and fetal factors associated with mortality and morbidity in a multi-racial/ethnic registry of anti-SSA/Ro-associated cardiac neonatal lupus. *Circulation* 2011;124:1927–35.
- [111] Buyon JP, Hiebert R, Copel J, et al. Auto-immune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrences rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1658–66.
- [112] Buyon JP, Hiebert R, Copel J, Craft J, Friedman D, Katholi M, et al. Autoimmuneassociated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1658–66.
- [113] Eronen M, Siren MK, EkbladH, Tikanoja T, Julkunen H, Paavilainen T. Short- and long-term outcome of children with congenital complete heart block diagnosed in utero or as a newborn. *Pediatrics*. 2000;106:86-91.

- [114] Nield LE, Silverman ED, Smallhorn JF, Taylor GP, Mullen JB, Benson LN, et al. Endocardial fibroelastosis associated with maternal anti-Ro and anti-La antibodies in the absence of atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(4):796-802
- [115] La revue de médecine interne 36 (2015) 159-166 « Lupus néonatal » : revue de la littérature Neonatal lupus syndrome: Literature review N. Morel a, S. Georgin-Lavialle b, K. Levesque c, G. Guettrot-Imbert d, V. Le Guern a, J. Le Bidois e, B. Bessières f, C. Brouzes g, D. Le Mercier h, E. Villain i, A. Maltret i, N. Costedoat-Chalumeau
- [116] Neiman AR, Lee LA, Weston WL, Buyon JP. Cutaneous manifestations of neonatal lupus without heart block: characteristics of mothers and children enrolled in a national registry. *J Pediatr* 2000;137:674–80.
- [117] Buyon JP. Neonatal lupus syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 1994;6:523–9.
- [118] Lee LA, Sokol RJ, Buyon JP. Hepatobiliary disease in neonatal lupus: prevalence and clinical characteristics in cases enrolled in a national registry. *Pediatrics* 2002;109 [E11].
- [119] Cimaz R, Spence DL, Hornberger L, Silverman ED. Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus: a prospective study of infants born to mothers with anti-Ro autoantibodies. *J Pediatr* 2003;142:678–83.

- [120] Silverman E, Jaeggi E. Non-cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus. *Scand J Immunol* 2010;72:223–5.
- [121] *Raphaëlle Seror, Chapitre 21 : Évaluation thérapeutique dans le lupus érythémateux systémique*
- [122] Buyon JP, Kalunian KC, Ramsey-Goldman R, Petri MA, Lockshin MD, Ruizlraistorza G, et al. Assessing disease activity in SLE patients during pregnancy. *LUPUS*.1999;8(8):677-84.
- [123] Ruiz-lraistorza G, Khamashta MA, Gordon C, Lockshin MD, Johns KR, Sammaritano L, et al. Measuring systemic lupus erythematosus activity during pregnancy: validation of the lupus activity index in pregnancy scale. *Arthritis Rheum*. 2004;51(1):78-82.
- [124] La revue de médecine interne 23 (2002) 813-818 ; Rein, lupus et grossesse
- [125] Le Thi Huong D, Wechsler B, Piette JC, Blétry O, Godeau P. Pregnancy and its outcome in systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1994;87:721–9
- [126] Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC, Duarte JL, Tura BR, et al. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy: doubleblind and placebo-controlled study. *Lupus* 2001;10:401–4.
- [127] The Canadian Hydroxychloroquine study group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991;324:150–4

- [128] Jungers P, Dougados M, Pelissier C, Kuttenn F, Tron F, Lesavre P, et al. Lupus nephropathy and pregnancy: report of 104 cases in 36 patients. *Arch Intern Med* 1982;142:771–6.
- [129] Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Aymard G, Le Thi Huong D, Wechsler B, Vauthier D, et al. Evidence of transplacental passage of hydroxychloroquine in humans. *Arthritis Rheum* 2002;46:1123–4.
- [130] Packham DK, Lam SS, Nicholls K, Fairley KF, Kincaid-Smith PS. Lupus nephritis and pregnancy. *Q J Med* 1992;300:315–24.
- [131] Julkunen H, Kaaja R, Palosuo T, Grbnhagen-Riska C, Teramo K. Pregnancy in lupus nephropathy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:258–63.
- [132] Delluc C, Costedoat-Chalumeau N, Leroux G, Imbert G, Le Thi Huong D, Vauthier-Brouzes D, et al. Pathologies hepatiques et grossesse. *Rev Med Interne* 2009;30:508–15.
- [133] Clowse ME, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:127e1–6.
- [134] Le Thi Huong D, Wechsler B, Piette JC. [Pregnancy and systemic lupus erythematosus]. *Rev Med Interne* 2008;29:725–30.
- [135] Peart E, Clowse ME. Systemic lupus erythematosus and pregnancy outcomes: an update and review of the literature. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:118–23.

- [136] Chia-Lin H, Kuan-Yu C, Pu-Sheng Y, Yeong-Long H, Hou-Tai C, Wen-Yi, et al. Outcome and prognostic factors in critically ill patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective study. *Crit Care* 2005;9:R177–R183.
- [137] Williams FM, Chinn S, Hughes GR, Leach RM. Critical illness in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2002;61:414–21.
- [138] Pétri M. Immunosuppressive drug use in pregnancy. *Autoimmunity* 2003;36:51–6.
- [139] Langford CA, Kerr GS. Pregnancy in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:36–41.
- [140] Germain S. Lupus nephritis and renal disease in pregnancy. *Lupus* 2006;15:148–55.
- [141] Molad Y, Borkowski T, Monselise A, Ben-Haroush A, Sulkes J, Hod M, et al. Maternal and fetal outcome of lupus pregnancy: a prospective study of 29 pregnancies. *Lupus* 2005;14:145–51.
- [142] Cortes-Hernandez J, Ordi-Ros J, Paredes F, Casellas M, Castillo F, Vilardell-Tarres M. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatol* 2002;41:643–50.
- [143] <http://gadelmaleh02.free.fr/LupusetSAPLDCEM22005.pdf>

- [144] Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Huong DL, Lechat P, Piette JC. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. Review of the literature. *Autoimmun Rev* 2005 ; 4 : 111- 5
- [145] <http://www.lecrat.org/>. Accès 2012.
- [146] Comment gérer la grossesse et l'allaitement d'une patiente lupique et/ou ayant un syndrome des antiphospholipides ? Gaëlle Guettrot-Imbert, Nathalie Costedoat- Chalumeau
- [147] Ostensen M, Lockshin M, Doria A, Valesini G, Meroni P, Gordon C, et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti- rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)* 2008 ; 47 Suppl 3 : III 28- 31.
- [148] Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Le Thi Hong D, Wechsler B, Vauthier D, Ghillani P, et al. Questions about dexamethasone use for the prevention of antiSSA related congenital heart block. *Ann Rheum Dis* 2003 ; 62 : 1010- 2.
- [149] Lebaudy C, Hulot JS, Amoura Z, Costedoat- Chalumeau N, Serreau R, Ankri A, et al. Changes in enoxaparin pharmacokinetics during pregnancy and implications for antithrombotic therapeutic strategy. *Clin Pharmacol Ther* 2008 ; 84 : 370- 7.
- [150] Germain S, Nelson- Piercy C. Lupus nephritis and renal disease in pregnancy. *Lupus* 2006 ; 15 : 148- 55.

- [151] Cooper WO, Hernandez- Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformations after first- trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 2443- 51.
- [152] Locksin M, Drunzin M, Quamar T. Prednisone does not prevent recurrent fetal death in women with antiphospholipid antibody. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:439–43.
- [153] Cowchock F, Reeve E, Balaban D, Branch D, Plouffe L. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low dose heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1318–23.
- [154] Silver R, MacGregor S, Sholl J, Hobart J, Neerhof M, Ragin A. Comparative trial of prednisone plus aspirin vs aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibody-positive obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1411–7.
- [155] Rai R, Cohen H, Dave M, Reagan L. Randomized controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent fetal miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997;314:253–7.
- [156] Hutteh W. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low dose aspirin is superior to low dose aspirin alone. *Am J Gynecol Obstet* 1996;174:1584–9.

- [157] Farquharson R, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002;100:408–13.
- [158] Pauzner R. Low molecular weight heparin and warfarin in the treatment of patients with APLS during pregnancy. *Thromb Haemost* 2001;86:1379–84.
- [159] *Revue du Rhumatisme* 72 (2005) 554–562; Lupus et grossesse Lupus and pregnancy, Michel De Bandt, Service de rhumatologie, hôpital Ballanger, 93600 Aulnay-Sous-Bois, France
- [160] Gris JC, Perneger T, Quere I, Mercier F, Fabbro-Peray P, LavigneLissalde G, et al. Antiphospholipid/antiprotein antibodies, hemostasis-related autoantibodies, and plasma homocysteine as risk factors for a first early pregnancy loss: a matched case-control study. *Blood* 2003;102:3504–13.
- [161] Ruiz-Irastorza G, Kamashta MA, Hughes GR. Heparin and osteoporosis during pregnancy, 2002 update. *Lupus* 2002;11:680–2.
- [162] Marzusch K, Dielt J, Klein R, Hornung D, Neuer A, Berg P. Recurrent first trimester spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibodies: a pilot study of treatment with intravenous immunoglobulins. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:922–56.

- [163] Triolo G, Ferrante A, Ciccia F, Accardo-Palumbo A, Perrino A, Castelli A, et al. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin vs intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent foetal loss associated with SAPL. *Arthritis Rheum* 2003;46:728–31.
- [164] Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, Khamashta MA, Kim MY, Saxena A, et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation* 2012;126:76–82.
- [165] Friedman DM, Llanos C, Izmirly PM, Brock B, Byron J, Copel J, et al. Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block: results of a multicenter, prospective, open-label clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:1138–46.
- [166] Pisoni CN, Brucato A, Ruffatti A, Espinosa G, Cervera R, Belmonte-Serrano M, et al. Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block: findings of a multicenter, prospective, observational study. *Arthritis Rheum* 2010;62:1147–52.
- [167] Izmirly PM, Kim MY, Llanos C, Le PU, Guerra MM, Askanase AD, et al. Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1827–30.

- [168] Blanford AT, Murphy BE. In vitro metabolism of prednisolone, dexamethasone, betamethasone, and cortisol by the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127:264–7.
- [169] Saleeb S, Copel J, Friedman D, Buyon JP. Comparison of treatment with fluorinated glucocorticoids to the natural history of autoantibody-associated congenital heart block: retrospective review of the research registry for neonatal lupus. *Arthritis Rheum* 1999;42:2335–45.
- [170] Izmirly PM, Buyon JP, Saxena A. Neonatal lupus: advances in understanding pathogenesis and identifying treatments of cardiac disease. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:466–72.
- [171] Rein AJ, Mevorach D, Perles Z, Gavri S, Nadjari M, Nir A, et al. Early diagnosis and treatment of atrioventricular block in the fetus exposed to maternal anti-SSA/Ro-SSB/La antibodies: a prospective, observational, fetal kinetocardiogram-based study. *Circulation* 2009;119: 1867–72.
- [172] Pike JI, Donofrio MT, Berul CI. Ineffective therapy, underpowered studies, or merely too little, too late?, risk factors and impact of maternal corticosteroid treatment on outcome in antibody-associated fetal heart block. *Circulation* 2011;124:1905–7.
- [173] Eliasson H, Sonesson SE, Sharland G, Granath F, Simpson JM, Carvalho JS, et al. Isolated atrioventricular block in the fetus: a retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients. *Circulation* 2011;124:1919–26.

- [174] Jaeggi ET, Hamilton RM, Silverman ED, Zamora SA, Hornberger LK. Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block. A single institution's experience of 30 years. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 39 : 130- 7.
- [175] Moak JP, Barron KS, Hougen TJ, Wiles HB, Balaji S, Sreeram N et al. Congenital heart block: development of late-onset cardiomyopathy, a previously underappreciated sequel. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 238-42
- [176] Costedoat-Chalumeau N, Arnaud L, Saadoun D, Chastre J, Leroux G, Cacoub P, et al. Syndrome catastrophique des antiphospholipides. *Rev Med Interne* 2012;33:194–9.
- [177] Costedoat-Chalumeau N, Chastre J, Piette JC. Syndrome catastrophique des antiphospholipides. *Rev Med Interne* 2012;33(Suppl 1):S21–4.
- [178] Erkan D, Merrill JT, Yazici Y, Sammaritano L, Buyon JP, Lockshin MD. High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome: effective prophylaxis with aspirin. *Arthritis Rheum* 2001;44:1466–7.
- [179] Martinez-Zamora MA, Peralta S, Creus M, Tassies D, Reverter JC, Espinosa G, et al. Risk of thromboembolic events after recurrent spontaneous abortion in antiphospholipid syndrome: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2011;71:61–6.

- [180] Motta M, Tincani A, Faden D, Zinzini E, Lojacono A, Marchesi A, et al. Follow-up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation. *J Perinatol* 2005 ; 25 : 86- 9.
- [181] Kwok LW, Tam LS, Zhu T, Leung YY, Li E. Predictors of maternal and fetal outcomes in pregnancies of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011;20:829–36.
- [182] HAS. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées; 2007.
- [183] Meyer O. Lupus érythémateux systémique EMC-Rhumatologie Orthopédie 2 (2005) 1-32

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis 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 le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .

مرض الذئبة والحمل

بصدد 3 حالات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيدة: حبيبة الكتاني

المزودة في: 22 غشت 1992 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الذئبة الحمامية الجهازية - الحمل - متلازمة الفوسفوليبيد -
خسائر الجنين - الذئبة الوليدية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة ومشرفة

أعضاء

{

السيدة: عائشة خرباش
أستاذة في أمراض النساء والتوليد
السيد: إبراهيم اغراب
أستاذ في أمراض النساء والتوليد
السيدة: ناجية الزرايدي
أستاذة في أمراض النساء والتوليد
السيدة: أمينة لخضر
أستاذة في أمراض النساء والتوليد