

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2014

Thèse N° 039/14

LUPUS ET GROSSESSE

(A propos de 15 cas à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès)

THESE
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10/04/2014

PAR
Mlle. MAZOZI FATIMA
Née le 29/01/1988 à Taza

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Lupus érythémateux systémique- Grossesse – Syndrome des anticorps antiphospholipides
Néphropathie lupique- Prééclampsie – Lupus Néonatal

JURY

M. MELHOUF MY ABDELILAH	PRESIDENT et RAPPORTEUR	
Professeur agrégé de Gynécologie Obstétrique		
Mme. CHAARA HEKMAT	} JUGES	
Professeur agrégée de Gynécologie Obstétrique		
M. BOUHARROU ABDELHAK		
Professeur agrégé de Pédiatrie		
M. NAITLHO ABDELHAMID	}	
Professeur agrégé de médecine Interne		
M. BOUKAIDI LAGHZAOUI OMAR	MEMBRE ASSOCIE	
Professeur Assistant de Gynécologie Obstétrique		

SOMMAIRE

Liste des abréviations.....	6
Liste des tableaux.....	7
Liste des figures.....	9
Introduction.....	10
CHAPITRE I	13
Patientes et méthodes.....	14
I. Patientes.....	15
II. Type, lieu et durée de l'étude.....	15
Résultats.....	20
I. Profil épidémiologique.....	21
1. Fréquence de l'association.....	21
2. Age des patientes.....	21
3. Antécédents.....	22
II. Profil clinique.....	25
1. Durée d'évolution de la maladie.....	25
2. Examen général.....	25
3. Examen obstétrical.....	25
4. Examen neurologique.....	26
5. Manifestations cliniques liées au lupus.....	26
III. profil paraclinique.....	27
1. Données échographiques.....	27
2. Données biologiques.....	28
3. Enregistrement du rythme cardiaque fœtal.....	30
IV. Profil thérapeutique.....	30
V. Profil évolutif.....	31

1. Evolution de la maladie lupique au cours de la grossesse.....	31
2. Evolution de la grossesse.....	31
a. Evolution maternelle.....	31
b. Evolution fœtale.....	32
VI. Modalités de la prise en charge obstétricale.....	32
VII. Données des nouveau-nés.....	34
VIII. Postpartum.....	35
1. Suites de couches.....	35
2. Contraception.....	35
IX. Tableau récapitulatif	37
CHAPITRE II: DISCUSSION.....	44
I. Généralités.....	45
1. Histoire du lupus érythémateux disséminé.....	45
2. Définition.....	46
3. Critères de classification.....	46
4. Epidémiologie du lupus et grossesse.....	48
5. Physiopathologie du lupus et grossesse.....	49
6. Clinique et biologie.....	53
7. Formes cliniques.....	63
II. Influence du lupus sur la grossesse.....	66
1. Fertilité de la femme lupique.....	66
2. Complications maternelles	68
• Pré- éclampsie et HELLP syndrome.....	68
• Complications thromboemboliques.....	70
• Complications infectieuses.....	71

• Anomalies hématologiques.....	71
• Mortalité maternelle.....	72
3. Complications fœtales et néonatales.....	73
• Arrêt de la grossesse.....	73
• Prématurité	77
• Retard de croissance intra-utérin.....	80
• Effets secondaires de la thérapie maternelle.....	81
• Lupus néonatal.....	83
• Mortalité périnatale.....	87
• Evolution fœtale selon l'activité lupique.....	87
• Evolution fœtale selon la néphrite lupique.....	89
III. Influence de la grossesse sur le lupus.....	91
1. Poussée lupique au cours de la grossesse.....	91
a. Définition d'une poussée lupique.....	91
b. Fréquence des poussées lupiques lors de la grossesse.....	91
c. Chronologie des poussées lupiques par rapport à l'âge gestationnel.....	92
d. Type et sévérité des poussées lupiques.....	93
e. Facteurs prédictifs de poussée lupique.....	94
2. Influence de la grossesse sur la néphropathie lupique.....	95
IV. Prise en charge des grossesses lupiques.....	99
1. Avant la conception.....	99
2. Traitement du lupus au cours de la grossesse.....	101
a. Moyens thérapeutiques.....	101
b. Indications.....	106

3. Surveillance maternelle et fœtale.....	112
4. Indication de l'interruption thérapeutique de la grossesse.....	114
5. L'accouchement des parturientes lupiques.....	114
6. Le post-partum.....	115
a. L'allaitement.....	115
b. Prophylaxie thromboembolique.....	116
c. Contraception	116
CHAPITRE III : GROSSESSE LUPIQUE: en pratique, quelle prise en charge?.....	118
CONCLUSION.....	125
RESUMES.....	127
BIBLIOGRAPHIE.....	134

Liste des abréviations :

- **AAN** : Anticorps antinucléaires
- **ACR** : American College of Rheumatology
- **ACC** : Anticorps anticardiolipine
- **aCL** : Anticorps anticoagulant circulant lupique
- **AINS** : Anti-inflammatoire non stéroïdien.
- **aPL** : Anticorps antiphospholipides
- **BAVc** : Bloc auriculo-ventriculaire congénital
- **CH50** : Complément hémolytique 50
- **DID** : Diabète insulino-dépendant
- **DNID** : Diabète non insulino-dépendant
- **HBPM**: Héparine de bas poids moléculaire
- **HTA**: Hypertension artérielle
- **MFIU** : Mort fœtale in utéro
- **NFS**: Numération Formule Sanguine
- **OMS**: Organisation Mondiale de la Santé
- **RCIU** : Retard de croissance intra-utérin
- **SAPL** : Syndrome des anticorps antiphospholipides
- **SNFMI** : Société nationale française de médecine interne

Liste des tableaux

Tableau I : Répartition du lupus associé à une grossesse en fonction des tranches d'âge.

Tableau II : Pourcentage des gestations en fonction de leurs nombre.

Tableau III : Pourcentage des parités en fonction de leurs nombre.

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

Tableau V : Données biologiques de nos patientes.

Tableau VI : Répartition du mode d'accouchement chez nos parturientes.

Tableau VII : Données des nouveau-nés.

Tableau VIII : Tableau récapitulatif des observations.

Tableau IX : Critères de classification du lupus érythémateux systémique proposés par l'American College of Rheumatology.

Tableau X : Classification de la néphropathie lupique selon l'OMS.

Tableau XI : Critères révisés (2006) de la classification du SAPL.

Tableau XII : Diagnostic différentiel entre prééclampsie et poussée lupique chez les femmes lupiques enceintes.

Tableau XIII : Devenir fœtal des enfants, d'après une analyse de la littérature pour les 40 dernières années.

Tableau XIV : Facteurs de risque de la prématurité.

Tableau XV : Maturité fœtale en l'absence d'activité de la maladie.

Tableau XVI : Maturité fœtale en cas d'activité de la maladie.

Tableau XVII : Fréquence des poussées lupiques au cours de la grossesse selon les études prospectives.

Tableau XVIII : Fréquence des poussées lupiques selon le terme. Revue de la littérature des 30 dernières années.

Tableau XIX: Manifestations principales des poussées du lupus au cours de la grossesse.

Tableau XX: Evolution de la néphropathie lupique au cours de la grossesse.

Tableau XXI : Retentissement de la grossesse sur la fonction rénale.

Tableau XXII : Quelques médicaments autorisés ou interdits au cours d'une grossesse lupique.

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

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

Liste des figures

Figure I : Répartition du lupus associé à une grossesse en fonction des tranches d'âge.

Figure II: Répartition des patientes en fonction du moment du diagnostic du lupus

Figure III: Comparaison gestité–parité

Figure IV: Manifestations cliniques liées au lupus chez nos patientes

Figure V: Résultats de l'échographie obstétricale à l'admission

Figure VI: Données biologiques de nos patientes

Figure VII: Modalités thérapeutiques chez nos patientes

Figure VIII: Répartition de nos patientes en fonction de l'activité du lupus au cours de la grossesse.

Figure IX: Devenir foetal chez nos parturientes

Figure X: Modalités de prise en charge obstétricale chez nos parturientes.

Figure XI: Données des nouveau-nés.

Figure XII: Evolution des suites de couches chez nos patientes.

Figure XIII: Modalités de la contraception de nos patientes.

Figure XIV: Erythème en vespertilio.

Figure XV : Lupus discoïde.

Figure XVI: lupus érythémateux systémique : érosions buccales.

Figure XVII: Eruption cutanée du lupus néonatal chez un nouveau-né avec anticorps anti-SSA/Ro.

Figure XVIII: Eruption cutanée du lupus néonatal chez un nouveau-né d'une mère lupique.

INTRODUCTION

Le lupus érythémateux systémique est une maladie auto-immune multifactorielle caractérisée par son polymorphisme clinique et son évolution par poussées.

L'influence du statut hormonal au cours du lupus est clairement établie, elle est attestée par la prédominance féminine de la maladie: 85 à 90% des cas, avec une prévalence maximale pendant la période d'activité génitale. Il n'est donc pas étonnant que la grossesse soit un facteur de risque chez la femme lupique.

Autrefois, la grossesse était déconseillée chez les femmes lupiques en raison du haut risque de morbidité et mortalité maternelle et fœtale. Actuellement, grâce aux progrès réalisés dans la prise en charge de cette maladie et à une meilleure connaissance des risques fœto-maternels encourus, elle est largement autorisée, (1) mais ; à condition de considérer cette grossesse comme une "grossesse à risque" qui nécessite une collaboration étroite entre la patiente et ses praticiens afin de programmer cet événement et le mener à terme dans les meilleures conditions.

Pour cela, il faut éliminer les contre-indications absolues à la grossesse, planifier la grossesse au cours d'une période de quiescence de la maladie d'au moins 6 mois, optimiser le traitement avant et au cours de la grossesse (1), et instaurer un suivi multidisciplinaire permettant de définir le risque individuel qui dépend de plusieurs éléments: les antécédents obstétricaux, l'activité de la maladie, la présence d'un syndrome des anticorps antiphospholipides , la présence et la gravité d'une atteinte rénale.

A travers une étude rétrospective de dossiers de 15 parturientes suivies au service de gynécologie-obstétrique à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, pour lupus associé à une grossesse sur une période de 3 ans de 2009 à 2011 nous allons essayer de mettre en relief:

- Les effets de la grossesse sur le lupus et les effets de celui-ci sur la grossesse.
- Les éléments et le rythme de surveillance de ces patientes.
- Les modalités de la prise en charge thérapeutique.

En fin nous essayerons d'établir une stratégie pratique de prise en charge à adopter ultérieurement.

CHAPITRE I :

➤ PATIENTES

ET MÉTHODES

➤ RÉSULTATS

PATIENTES
ET
MÉTHODES

I. Patientes :

1. Critères d'inclusion:

Ont été incluses dans l'étude toutes les parturientes présentant un lupus érythémateux disséminé connu ou découvert au cours de leurs grossesses actuelles. Le diagnostic de lupus a été posé sur la présence d'au moins quatre critères de L'American College of Rheumatology (ACR).

2. Critères d'exclusion:

Ont été exclus de l'étude les cas de parturientes connues non lupiques avant ou au cours de leurs grossesses actuelles.

3. Recueil des données:

Une autorisation préalable du chef de service d'obstétrique à l'hôpital militaire Moulay Ismail a été obtenue pour permettre de mener notre étude au sein de son service.

Nous avons recensé 15 parturientes répondant aux critères d'inclusion. La collecte des paramètres cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs a été réalisée pour chaque patiente en se basant sur le dossier médical, les informations recueillies ont été transcrites sur la fiche d'exploitation préétablie ci-dessous.

II. Type, lieu et durée de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur une série de 15 cas de lupus associé à une grossesse colligés au service de gynécologie-obstétrique à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, sur une période de 3 ans de 2009 à 2011.

FICHE D'EXPLOITATION**Identité:**

Nom et Prénom:

Age:

Etat civil: mariée ☐ Divorcée ☐ Célibataire ☐Profession: Avec ☐ Sans ☐**Antécédents:**• **Personnels:**Médicaux :Hypertension artérielle: oui ☐ non ☐Diabète: type I ☐ type II ☐ non ☐Tuberculose: oui ☐ non ☐

Lupus : ancienneté :

Critères du diagnostic :

Autre maladie de système :.....

Chirurgicaux :.....Toxiques : Alcool ☐ Tabac ☐Gynéco-obstétricaux :Ménarche: <8 ans ☐ 8 à 13 ans ☐ >13 ans ☐Cycles : Réguliers ☐ Irréguliers ☐

Gestité et Parité :

Nombre d'enfants vivants :

• **Familiaux :****GROSSESSE ACTUELLE :**Consultation préconceptionnelle : oui ☐ non ☐

Insuffisance rénale : oui ☐ non☒

Cytolyse : oui ☒ non ☐

Anticorps : AAN ☐ DNA natif ☐ aPL ☐

anti SSA ☐ anti SSB☐

Sérologie syphilitique : TPHA ☐ VDRL ☐

CH50 : normal ☐ bas ☐

Haptoglobine : normale ☒ augmentée ☐

Echographie :

– Activité cardiaque : oui ☐ non ☐

- Diamètre bipariétal:

- Longueur du fémur :

- Placenta :

- Liquide amniotique :

– Malformations morphologiques : oui ☐ non ☐

TRAITEMENT :

Corticothérapie : oui ☐ non ☐

Antiagrégant plaquettaire oui ☐ non ☐

Héparine : oui ☐ non☐

Antihypertenseurs : oui ☐ non ☐

Antipaludéen de synthèse : oui ☐ non ☐

Immunosuppresseurs : oui ☐ non ☐

Evolution du lupus rémission ☐ Poussée ☐

Issu de la grossesse: ITG ☐ FCS ☐ RCIU ☐ MFIU ☐

accouchement prématuré☐

Accouchement : voie basse ☐ césarienne ☐

Complications maternelles :

HELLP syndrome ☐

Prééclampsie ☐

Eclampsie ☐

Décès ☐

Suites de couches et contraception du postpartum :

Nouveau né :

Apgar :

Sexe :

Taille et poids :

Lupus néonatal : oui ☐

non ☐

Malformations : oui ☐

non ☐

Décès : oui ☐

non ☐

RÉSULTATS

I. Profil épidémiologique :

1. Fréquence de l'association:

Durant la période étalée entre 2009 et 2011, 15 femmes enceintes ont répondu aux critères d'inclusion du lupus sur un total de 8000 femmes enceintes suivies, soit une fréquence de 0,19%.

2. Age des patientes:

L'âge moyen de nos parturientes est de 34 ans avec des extrêmes allant de 24 à 46 ans.

Tableau I : Répartition de lupus associé à une grossesse en fonction des tranches d'âge.

	Nombre de cas	Pourcentage(%)
24-29	5	33,33
30-39	6	40
40-46	4	26,66

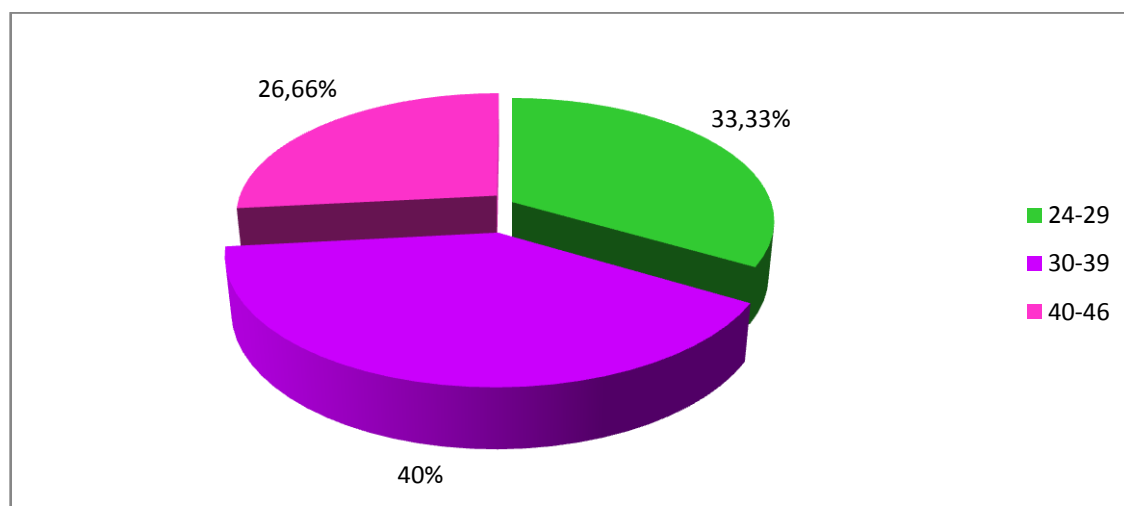


Figure I : Répartition du lupus associé à une grossesse en fonction des tranches d'âge.

3. Antécédents:

a. Personnels:

❖ Médicaux:

➤ Toutes les patientes sont connues lupiques avant leurs grossesses actuelles, sauf une dont le lupus a été découvert à l'occasion de cette grossesse.

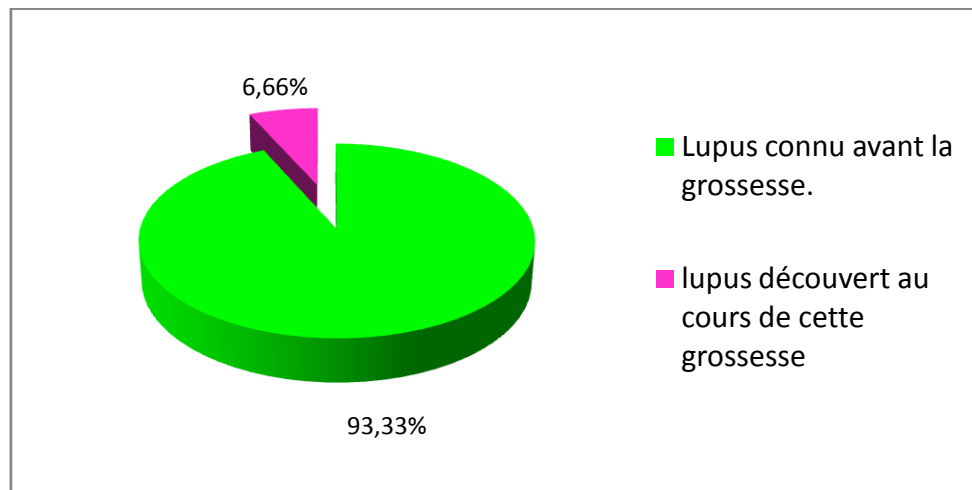


Figure II: Répartition des patientes en fonction du moment de diagnostic du lupus

- La grossesse actuelle est survenue chez deux patientes avec insuffisance rénale (soit 13,33%), une minime et l'autre est terminale sous hémodialyse.
- Le syndrome des anticorps antiphospholipides n'a pas été associé au lupus chez nos patientes.
- Trois patientes sont diabétiques, deux DID et un DNID compliqué d'atteinte rénale et de rétinopathie.
- Deux patientes sont suivies pour HTA sous traitement.
- Une patiente a un antécédent de phlébite du membre inférieur droit en post- abortum immédiat avec bonne évolution sous traitement.
- Une patiente est suivie pour dépression mise sous antidépresseur
- Une patiente est suivie pour épilepsie sous Gardéнал pendant 10 ans puis mise sous Dépakine.

- Une patiente a un antécédent de tuberculose pulmonaire traitée et déclarée guérie.

❖ Chirurgicaux:

- Il y a un seul cas d'utérus doublement cicatriciel.
- Une patiente avait un kyste ovarien traité chirurgicalement.
- Trois patientes sont appendicectomisées.
- Deux patientes sont cholécystectomisées.

❖ Obstétricaux:

➤ Gestité:

Le taux des gestes moyen est de 1,86 geste avec un maximum de 4 gestes et un minimum de 1 seul geste.

Tableau II : Pourcentage des gestations en fonction de leurs nombre

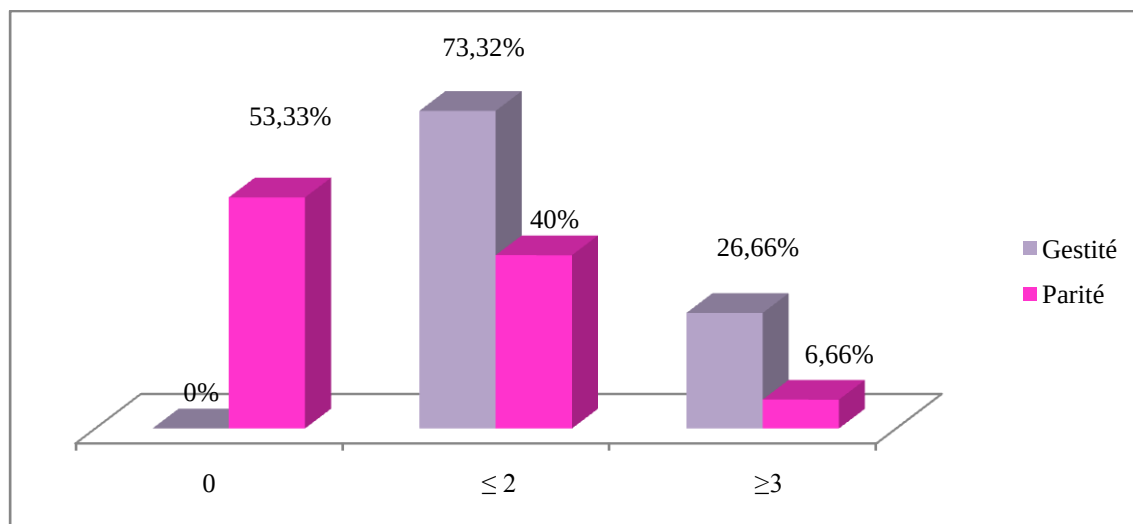
Gestité	Nombre	Pourcentage(%)
1	7	46 ,66
2	4	26 ,66
3	3	20
4	1	6,66

➤ Parité:

La parité moyenne de nos patientes est de 0,8 parité avec un nombre de nullipares significativement supérieur aux multipares.

Tableau III : Pourcentage des parités en fonction de leurs nombre

Parité	Nombre	Pourcentage(%)
0	8	53,33
1	3	20
2	3	20
3	1	6,66

**Figure III : Comparaison gestité-parité**

On remarque que plus de la moitié de nos patientes sont nullipares, et que la majorité de nos patientes a une gestité ≤ 2 .

- Une seule patiente a un antécédent d'un avortement précoce.
- Aucun antécédent de mort fœtale in utero n'a été noté chez nos patientes.

b. Familiaux :

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

II. Profil clinique :

1. Durée d'évolution de la maladie :

- Quatorze patientes étaient connues lupiques avant la grossesse actuelle, la durée de la maladie lupique de ces patientes variait entre 2 et 18 ans.
- Une seule patiente avait un lupus découvert lors de cette grossesse.

2. Examen général :

- On a noté une HTA chez trois patientes, deux entre elles avaient aussi des œdèmes des membres inférieurs.
- Labstix : La protéinurie était positive chez deux patientes.

3. Examen obstétrical :

a. Age gestationnel:

L'âge gestationnel moyen à l'admission est de 34 SA avec des extrêmes de 12SA et 40 SA.

Aucune de nos patientes n'a bénéficié de consultation préconceptionnelle, elles ne se sont présentées qu'à un âge gestationnel avancé ou au stade de complications obstétricales.

b. Métrorragies :

Les métrorragies étaient le motif de consultation dans 2 cas (soit 13,33%). Elles sont liées à :

- Un avortement en cours à 12SA dans un cas (col ouvert à 2cm, produit trophoblastique en intra- cervical).
- Placenta prævia + hématome retroplacentaire dans le deuxième cas (HTA à 240/120mmHg+ OMI+ contracture utérine).

c. Bruits cardiaques fœtaux :

Ils étaient absents dans 2 cas de mort fœtale in utero, une à 30 SA, l'autre à 31SA+4 jours.

d. Menace d'accouchement prématuré :

Deux patientes ont été admises pour menace d'accouchement prématuré :

- Une avait une poche des eaux rompue à 35SA + des contractions utérines + Col ouvert à 3cm.
- l'autre patiente était à 32 SA, elle avait des contractions utérines + poche des eaux bombante+col ouvert à 3cm.

4. Examen neurologique :

Trois patientes ont été admises dans un tableau de crise convulsive généralisée :

- Une de ces patientes était connue épileptique, elle avait une tension artérielle à 120/100mmHg, pas d'OMI, pas de contracture utérine, et admise dans un tableau de menace d'accouchement prématuré à 32SA.
- La deuxième patiente avait une HTA à 240/120 mmHg , œdèmes des membres inférieurs et 3 croix de protéinurie au labstix avec un tableau d'hématome retroplacentaire à 36SA+2jours.
- La troisième patiente, admise à 40SA était suivie pour prééclampsie sous Aldomet depuis 28SA.

5. Manifestation cliniques liées au lupus:

- Six patientes avaient un syndrome de Raynaud.
- Le rush malaire était présent chez six patientes.
- Quatre patientes avaient une photosensibilité, deux avaient une alopécie.
- Huit patientes avaient des arthralgies, une patiente avait une arthrite.
- La pleurésie a été retrouvée chez deux patientes, la péricardite chez une patiente.

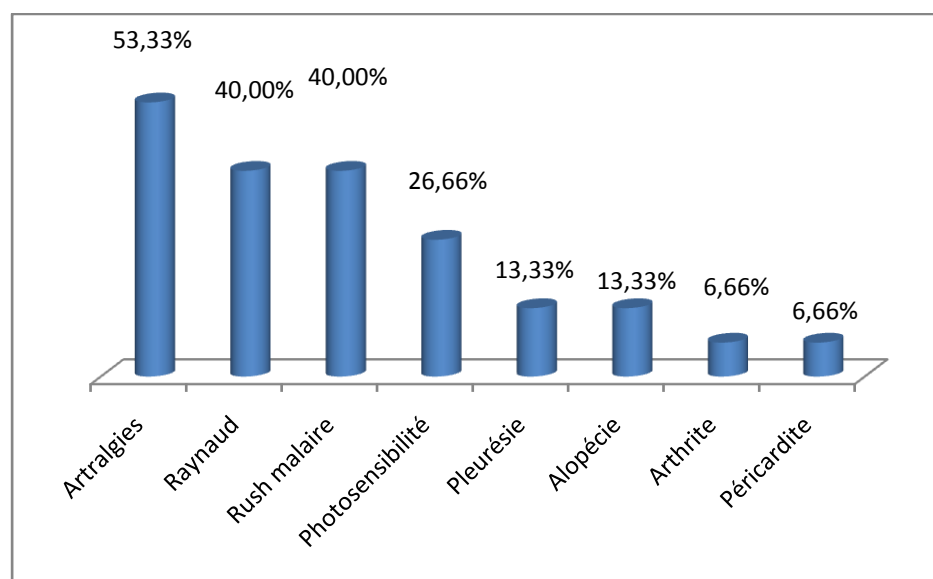


Figure IV: Manifestations cliniques liées au lupus chez nos patientes.

III. Profil paraclinique:

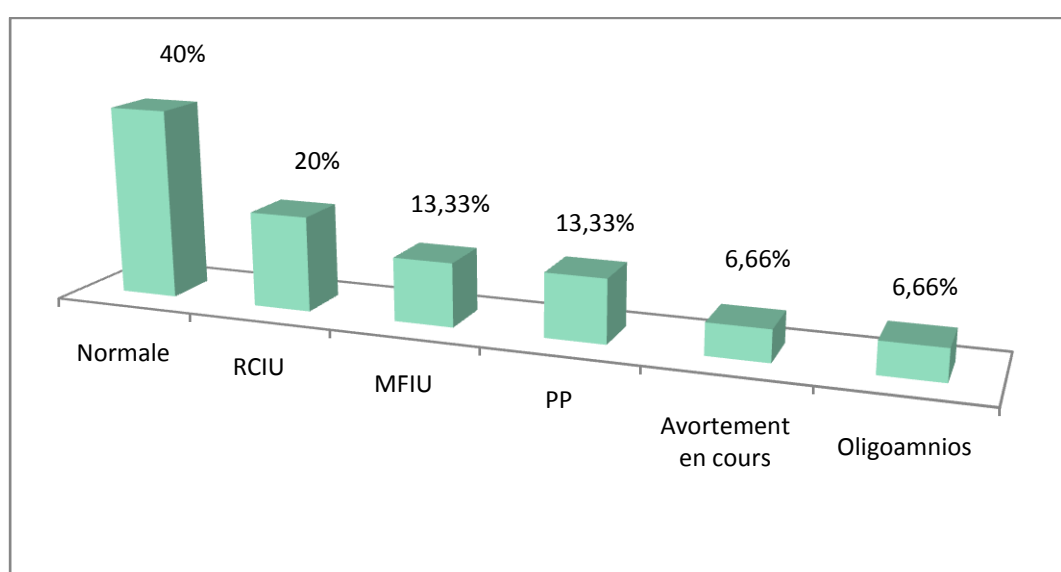
1. Données échographiques :

a. L'échographie obstétricale :

- Six patientes avaient une échographie normale à l'admission.
- L'échographie a objectivé chez le reste des patientes :
 - Trois cas de retard de croissance intra-utérin.
 - Un cas de macrosomie.
 - Deux cas de placenta prævia, une est associée à un hématome retroplacentaire.
 - Deux cas de mort fœtale in utero.
 - Un cas d'avortement en cours.
 - Un cas d'oligoamnios.

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

Résultats de l'échographie	Nombra de cas	Pourcentage(%)
Normale	6	40
RCIU	3	20
MFIU	2	13,33
PP	2	13,33
Avortement en cours	1	6,66
Oligoamnios	1	6,66

**Figure V : Résultats de l'échographie obstétricale à l'admission****b. chodoppler :**

N'a pas été réalisé chez toutes les patientes.

Le doppler ombilical était pathologique dans les trois cas de retard de croissance intra-utérin.

2. Données biologiques:

- Les anomalies de l'hémogramme étaient présentes chez neuf patientes ce qui représente une fréquence de 60%. (l'anémie chez 7 de ces patientes, la leucopénie chez 3 et la thrombopénie chez 3 patientes).
- Deux patientes avaient une insuffisance rénale, une était minime, l'autre

- était terminale sous dialyse, ce qui représente une fréquence de 13,3%.
- La protéinurie de 24h était positive chez deux patientes avec une fréquence de 13,3%.
- Le HELLP syndrome était présent chez une seule patiente (soit 6,6%)
- Le CH50 était diminué chez six patientes, (soit 40%) quatre entre elles avaient aussi une haptoglobine élevée (soit 26,6%).

Tableau V: Les données biologiques de nos patientes

Anomalies biologiques	Nombre de cas	Pourcentage(%)
Anomalies de l'hémogramme	9	60
Insuffisance rénale	2	13,33
Protéinurie de 24h	2	13,33
HELLP syndrome	1	6,66
Hypocomplémentémie	6	40

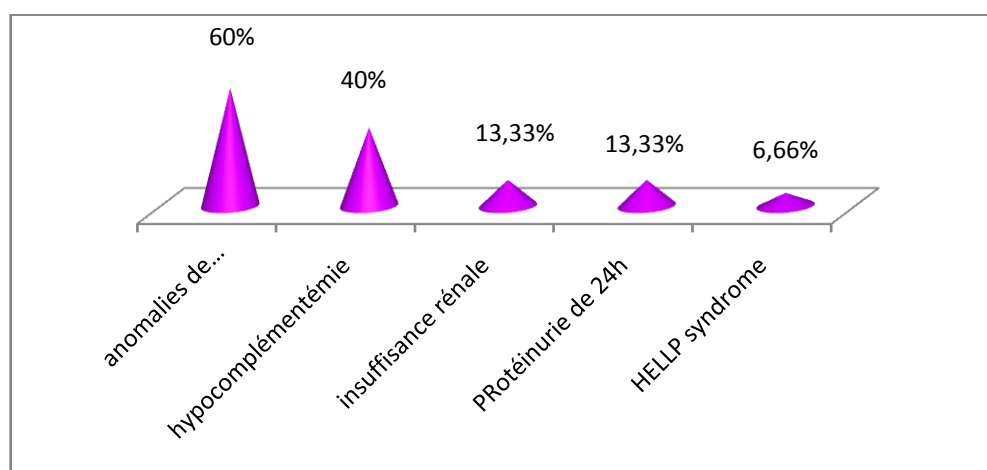


Figure VI : Les données biologiques de nos patientes

- ✓ Données immunologiques :
- Les anticorps antinucléaires et les anticorps anti DNA natifs étaient positifs chez toutes les patientes.
 - Les anticorps antiphospholipides étaient réalisés chez deux patientes, revenus négatifs.
 - La sérologie syphilitique n'était pas réalisée chez nos patientes.

3. 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 qui est survenue dans ce cas sur une souffrance fœtale chronique.

IV. Profil thérapeutique:

- L'association corticothérapie – aspirine reste le schéma le plus fréquemment utilisé chez nos patientes, elle est retrouvée dans 7 cas (soit 46,6%).
- Deux patientes étaient sous triple association (corticothérapie, aspirine, antihypertenseurs), (soit 13,3%).
- Trois patientes étaient sous corticothérapie + insulinothérapie (soit 20%)
- La corticothérapie seule était pratiquée chez deux patientes (soit 13,3%).
- Une patiente ne recevait aucun traitement pour le lupus, elle était sous dépakine pour son épilepsie.
- Aucune patiente n'a reçue des antimalariques de synthèse.

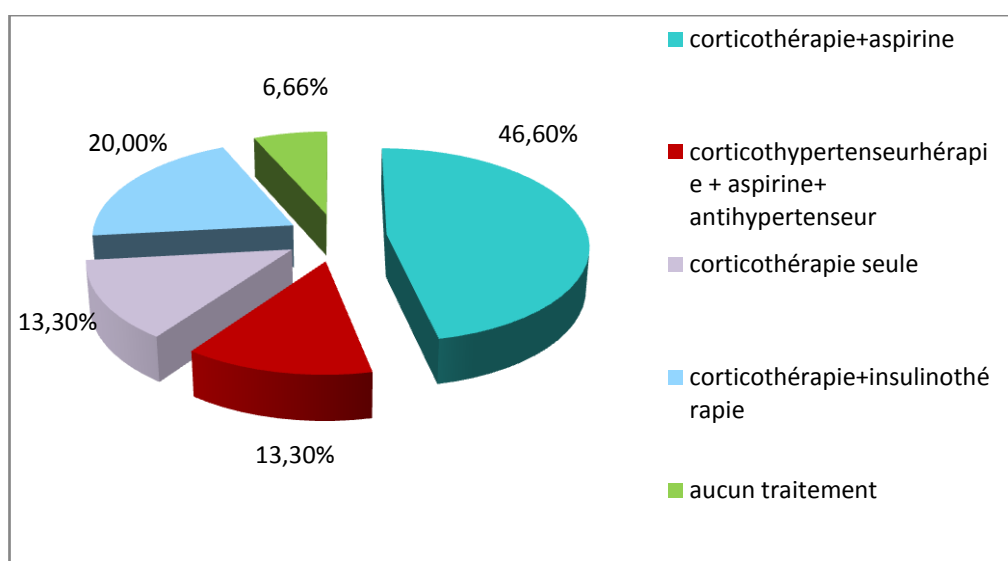


Figure VII : Modalités thérapeutiques chez nos patientes

V. Profil évolutif:

1. Evolution de la maladie lupique au cours de la grossesse:

Parmi nos quinze patientes,

- neuf avaient un lupus stable lors de la conception dont une seule patiente a présenté une poussée lupique au cours de la grossesse, la maladie lupique est resté stable chez huit patientes.
- Cinq patientes avaient un lupus actif lors de la conception et au cours de la grossesse.
- Dans un seul cas, le lupus a été découvert au cours de la grossesse actuelle.

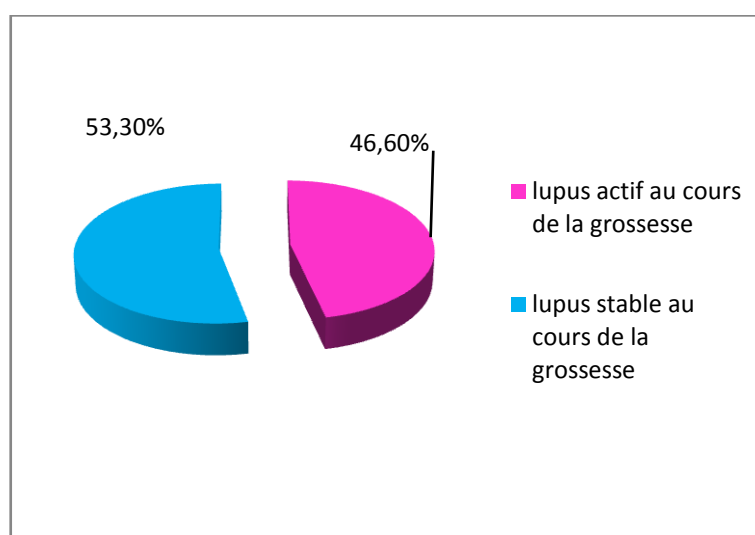


Figure VIII: Répartition de nos patientes en fonction de l'activité du lupus au cours de la grossesse.

2. Evolution de la grossesse:

a. Evolution maternelle :

Deux patientes ont présenté une prééclampsie sévère compliquée d'éclampsie, l'une d'elles est aussi compliquée de HELLP syndrome.

b. Evolution fœtale :

Chez nos quinze parturientes nous avons noté :

- Un cas d'avortement à 12SA (6,66%).
- Deux cas de mort fœtale in utero survenues à 30SA et à 31SA + 4jours ce qui représente une fréquence de 13,33%.
- Trois cas de retards de croissance intra-utérins (soit 20%).
- Un cas de souffrance fœtale aigue (soit 6,66%).
- Cinq cas d'accouchements prématurés étaient survenus avec une fréquence de l'ordre de 33,33%.
- Sept cas de grossesse menée à terme ce qui représente une fréquence de 46,66%.

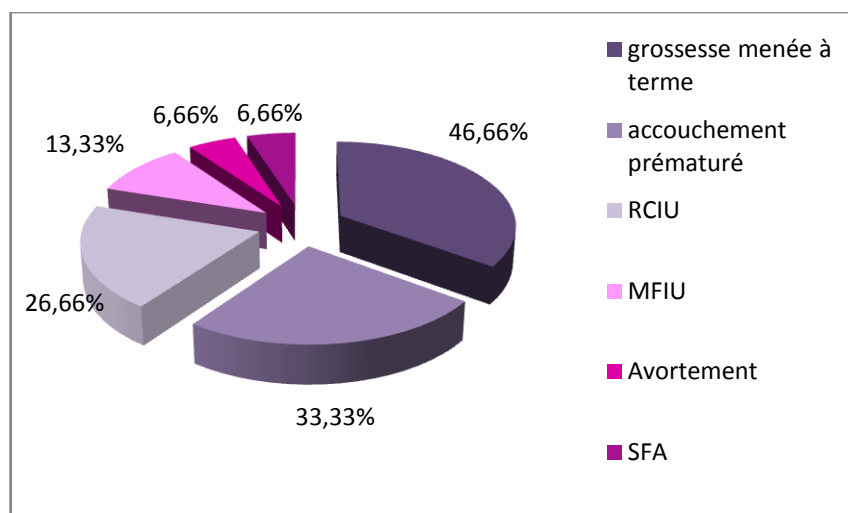


Figure IX : Devenir fœtal chez nos parturientes

VI. Modalités de la prise en charge obstétricale :

1. Curetage évacuateur :

Une seule patiente a bénéficié d'un curetage évacuateur pour avortement en cours.

2. Accouchement par voie basse :

Neuf patientes (soit 60%) ont accouché par voie basse donnant naissance à sept nouveau-nés vivants et deux mort-nés.

3. Accouchement par voie haute :

Cinq patientes (soit 33,3%) ont été césariées, les indications de la césarienne étaient :

- Placenta prævia recouvrant
- Macrosomie
- Utérus doublement cicatriciel
- Prééclampsie sévère
- Souffrance fœtale aigue

Tableau VI : Répartition du mode d'accouchement chez nos parturientes.

Mode d'accouchement	Nombre de cas	Pourcentage %
Voie basse	9	60
Spontané	7	46,66
déclenché	2	13,33
Césarienne	5	33,33
Programmée	3	20
En urgence	2	13,33

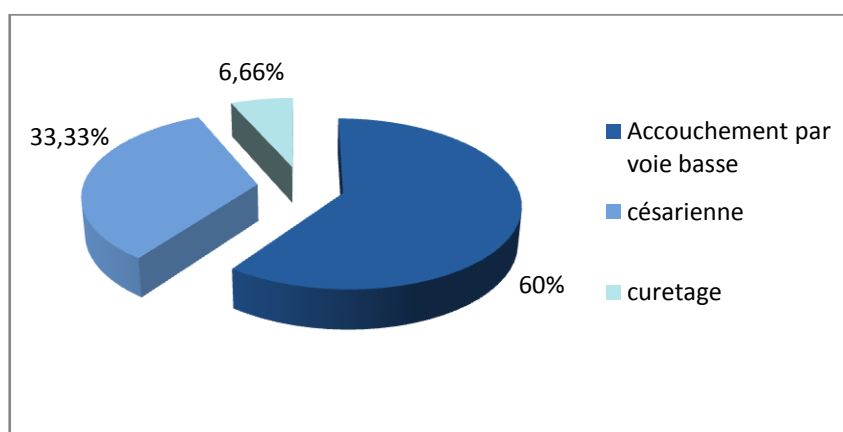


Figure X : Modalités de la prise en charge obstétricale chez nos parturientes

VII. Données du nouveau-né :

Nos 15 patientes ont donné naissance à 12 Nouveau-nés vivants.

➤ L'hypotrophie :

Trois nouveau-nés étaient hypotrophes (soit 20%).

➤ La prématurité :

Cinq nouveau-nés sont prématurés (soit 33,33%).

➤ La morbidité :

Il n'y a pas eu de cas de lupus néonatal dans notre série.

➤ La mortalité péri-natale :

Il y a eu deux morts fœtales in utero dans notre série.

Un nouveau-né prématuré est décédé 3 jours après la naissance suite à une détresse respiratoire sévère.

Tableau VII : Données des nouveau-nés

Etat du nouveau-né	Nombre de cas	Pourcentage %
Normal	6	40
Prématurité	5	33,33
Hypotrophie	3	20
Mortalité périnatale	3	20

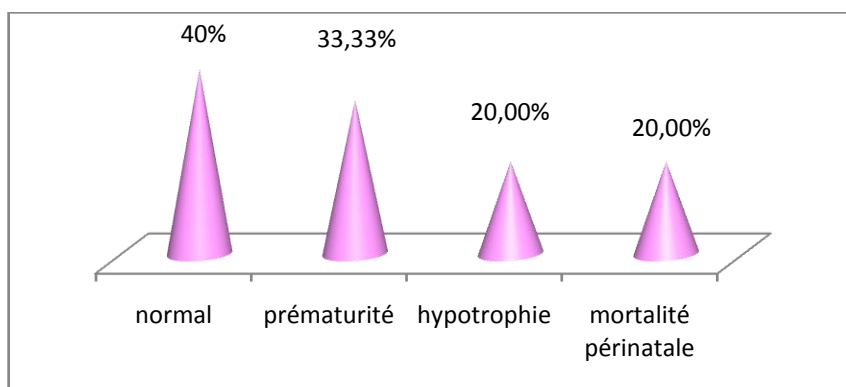


Figure XI : Données des nouveau-nés

VIII. Postpartum :

1. Suites de couches :

- 13 patientes avaient des suites de couches normales ce qui représente une fréquence de 86,66%.
- Une patiente a présenté une hémorragie de délivrance suite à une inertie utérine, elle a été jugulée par massage utérin, syntocinon et cytotec en intra- cervical avec bonne évolution après une hospitalisation de 48h en réanimation.
- Une patiente est décédée à j4 du post-partum dans un tableau de prééclampsie sévère avec HELLP syndrome et éclampsie après 4jours d'hospitalisation en réanimation.

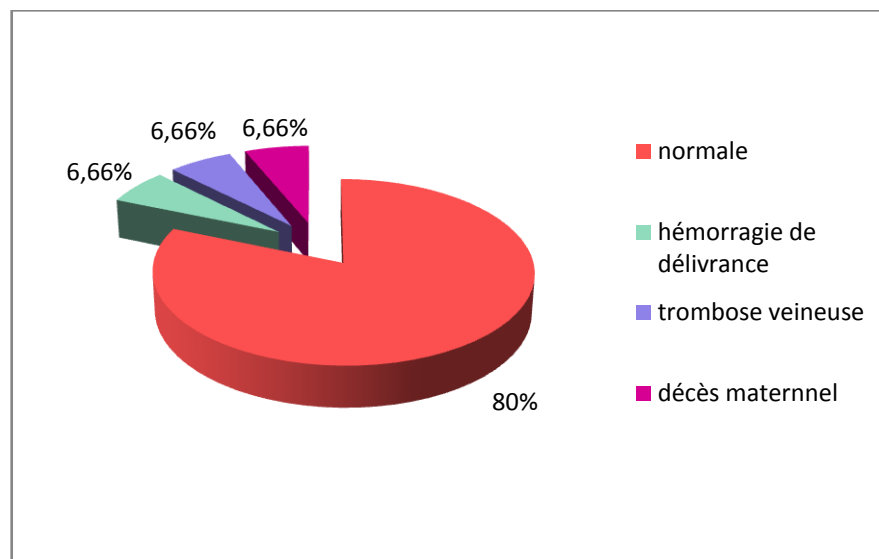


Figure XII : Evolution des suites de couches chez nos patientes

2. contraception :

- Sur quinze cas; une patiente ayant deux enfants vivants, a bénéficié d'une ligature section des trompes (vu l'insuffisance rénale terminale sous dialyse en plus du lupus), ce qui représente une fréquence de 6,66%.
- Sept patientes étaient mises sous micro progestatifs ce qui représente une

fréquence de 46,66%.

- Quatre patientes ont bénéficié de dispositif intra-utérin hormonal (soit 26,6%).
- Deux patientes ont refusé tout moyen de contraception vu leur désir de grossesse.

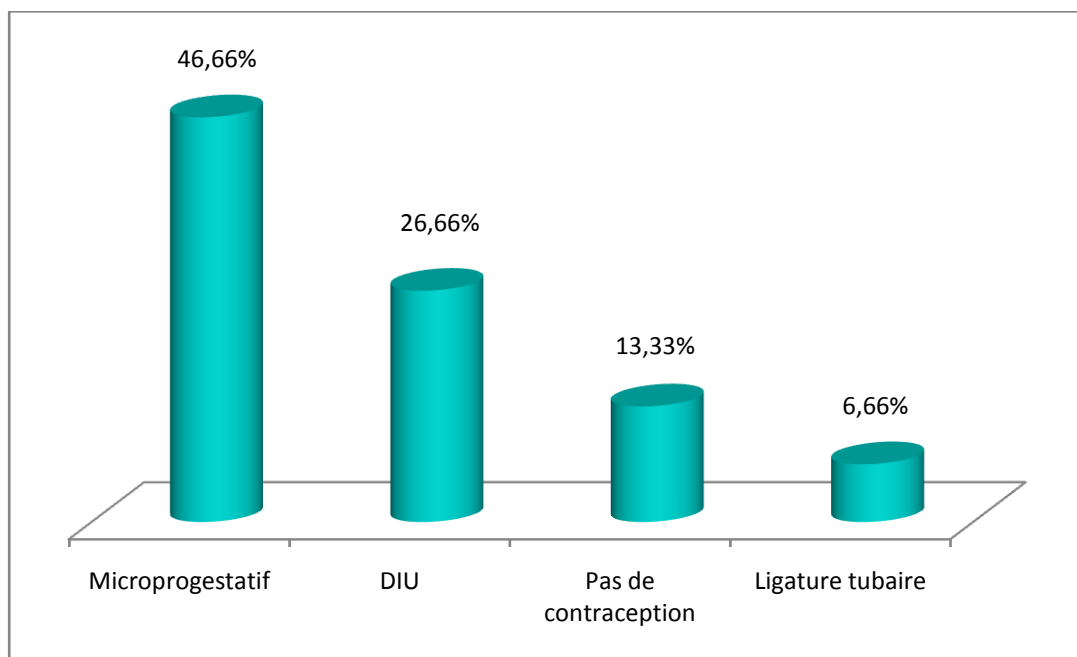


Figure XIII : Modalités de contraception de nos patientes

Tableau VIII : Tableau récapitulatif des observations

Cas n°	Age (ans)	ATCD	Moment du diagnostic	Données cliniques	Echographie	Biologie	Traitement et suivi	Evolution	Accouchement / Etat du nouveau né/ Suites de couches
1	32	DID G1P0	Avant la grossesse actuelle	Age gestationnel : 12SA Métrorragies Tension artérielle normale Col ouvert à 2cm Produit de conception en intra- cervical Rush malaire alopécie Arthralgies Raynaud	sac gestationnel dans le canal cervical avec image hyper-échogène intra-utérine	Insuffisance rénale minime NFS : anémie, leucopénie AAN+ DNA+ CH50 bas CRP élevée	Corticothérapie Insulinothérapie	poussée avant la grossesse	Curetage aspiratif Refus de contraception
2	28	Appendic-ectomie G2P1 (G1:AVB)	Avant la grossesse actuelle	Age gestationnel : 35SA Tension artérielle normale Pas d'œdème des membres inférieurs CU ++ Poche des eaux rompue Col ouvert à 3cm Rush malaire Photosensibilité Arthrite Raynaud Paresthésies cutanées	Grossesse mono-fœtale évolutive RCIU, placenta fundique, liquide amniotique en quantité normale, pas de malformations morphologiques	Fonction rénale normale NFS :anémie CH50 bas CRP élevée Haptoglobine élevée ANN+ DNA+	Corticothérapie aspirine	poussée avant la grossesse	Accouchement par voie basse prématuré à 35SA Nouveau-né normal Suites de couches sans particularité Contraception: microprogestatif

3	30	HTA sous traitement Dépression sous traitement myomectomie G3P2(G1:AVB, G2 :AVH)	Avant la grossesse actuelle	Age gestationnel : 38SA Tension artérielle normale Pas d'œdème des membres inférieurs Pas de Contractions utérines Col fermé BCF+ et réguliers	Grossesse mono-fœtale évolutive, Pas de RCIU, placenta fundique, liquide amniotique en quantité normale, pas de malformations morphologiques	Fonction rénale normale NFS : leucopénie CH50 et CRP normaux AAN+ DNA+	Corticothérapie Aspirine Antihypertenseur antidépresseur	rémission	Césarienne programmée pour utérus doublement cicatriciel Suites de couches sans particularité Nouveau né normal Contraception : DIU hormonal
4	44	DNID compliqué de néphropathie et de rétinopathie G4P3 (AVB)	Avant la grossesse actuelle	Age gestationnel : 36SA+2j Tension artérielle : 24/12 OMI+ labstix : +++ Métrorragies minimes Hypertonie utérine BCF+ réguliers Rush malaire Alopécie Raynaud Arthralgies Pleurésie	Placenta prævia hémato- me retroplacentaire Activité cardiaque + RCIU Pas de malformations fœtales	HELLP syndrome Protéinurie+ Fonction rénale normale CH50 bas CRP élevée Haptoglobine élevée AAN+ DNA+	Corticothérapie insulinothérapie Traitement arrêté Par la patiente Suivi irrégulier de la grossesse	poussée avant la grossesse	Césarienne pour sauvetage maternel et fœtal Nouveau-né prématuré normal Crise d'éclampsie puis décès de la mère en réanimation à j4 du postpartum

5	42	HTA stable sous régime Epilepsie sous traitement Cholécystectomie G1P0	Avant la grossesse actuelle	Age gestationnel : 32SA Tension artérielle normale Pas d'œdème des membres inférieurs Col effacé à 80% ouvert à 3cm Poche des eaux intacte Crise convulsive tonico-clonique traitée par valium	Grossesse mono-fœtale évolutive, RCIU, placenta fundique, liquide amniotique en quantité normale, pas de malformations morphologiques	Fonction rénale normale NFS normale CH50, CRP et haptoglobine sont normaux AAN+ DNA+	Dépakine	rémission	Accouchement par voie basse prématuré à 32SA. Nouveau-né prématuré de 1 Kg 500, décès à j3 de vie suite à une détresse respiratoire sévère. Suites de couches sans particularité. Contraception : micro-progestatif Adressée au neurologue pour le suivi de l'épilepsie
6	24	Appendicectomie Kystectomie ovarienne G1P0	Au cours de la grossesse actuelle (2 ^{ème} trimestre)	Age gestationnel : 30SA Arrêt des mouvements actifs fœtaux. Tension artérielle normale. Pas d'œdème des membres inférieurs. Pas de contractions utérines. BCF – Rush malaire. Photosensibilité Arthralgies. Raynaud. Pleurésie ; Péricardite.	MFIU RCIU	Fonction rénale normale NFS : anémie CH50 bas CRP élevée AAN+ DNA+	Corticothérapie Aspirine Traitement non suivi régulièrement par la patiente	poussée avant la grossesse	Déclenchement au syntocinon Accouchement par voie basse. Refus de contraception

7	32	Tuberculose pulmonaire traitée et guérie. G2P0 G1 : fausse couche spontanée. Phlébite du membre inférieur droit en post-abortum avec bonne évolution sous traitement.	Avant la grossesse actuelle	Age gestationnel : 36SA+3j Diminution des mouvements actifs fœtaux. Tension artérielle normale Pas d'œdème des membres inférieurs Pas de contractions utérines Hauteur utérine ↓ BCF + irréguliers Rush malaire arthralgies ; photosensibilité Raynaud RCF : souffrance fœtale aigue	Grossesse mono-fœtale évolutive RCIU Oligoamnios pas de malformations morphologiques	Fonction rénale normale NFS : anémie thrombopénie CH50 bas CRP élevée AAN+ DNA+ aPL -	Corticothérapie Aspirine traitement et suivi régulier (patiente disciplinée)	poussée avant la grossesse	Césarienne en urgence pour souffrance fœtale aigue Nouveau-né prématuré de 2Kg400 Patiente mise sous HBPM pendant 20j Contraception: DIU hormonal
8	29	G1P0	Avant la grossesse actuelle	Age gestationnel : 28SA Tension artérielle : 16/10 OMI+ Labstix: ++ BCF+ réguliers Rush malaire photosensibilité arthralgies Raynaud	Grossesse mono-fœtale évolutive, Pas de RCIU, placenta fundique, liquide amniotique en quantité normale, pas de malformations morphologiques	Fonction rénale normale NFS : normale CH50 bas CRP élevée AAN+ DNA+	Corticothérapie Aspirine Aldomet Crise d'éclampsie à 40SA	Poussée avant la grossesse	AVB à 40SA+1j Nouveau né normal Hémorragie de délivrance jugulée après révision utérine, massage utérin+ syntocinon en IV+ cytotec en intracervical Patiente hospitalisée en réanimation pendant 48h avec bonne évolution Contraception : microprogestatif

9	46	Appendicectomie cholecystectomie G3P2	Avant la grossesse actuelle	Tension artérielle normale Pas d'œdème des membres inférieurs BCF+ réguliers	Grossesse mono- fœtale évolutive, Pas de RCIU, placenta fundique, liquide amniotique en quantité normale, pas de malformations morphologiques	Fonction rénale normale NFS : anémie CH50, CRP sont normaux AAN+ DNA+	Corticothérapie	rémission	Accouchement par voie basse normal à 39SA+2j Nouveau-né de 3kg400 normal Suites de couches sans particularité Contraception : microprogestatif
10	27	G1P0	Avant la grossesse actuelle	Tension artérielle normale Pas d'œdème des membres inférieurs BCF+ réguliers Arthralgies	Grossesse mono- fœtale évolutive, Pas de RCIU, placenta fundique, liquide amniotique en quantité normale, pas de malformations morphologiques	Fonction rénale normale NFS : normale CH50 et CRP sont normaux AAN+ DNA+	Corticothérapie Aspirine	rémission	Accouchement par voie basse à 37SA Nouveau-né de 2kg500 normal Suites de couches sans particularité Contraception : microprogestatif
11	42	DNID G2P1	Avant la grossesse actuelle	Age gestationnel: 38SA+2j Tension artérielle normale Pas d'œdème des membres inférieurs BCF+ réguliers Arthralgies	Grossesse mono- fœtale évolutive, macrosomie, placenta fundique, liquide amniotique en quantité normale, pas de malformations morphologiques	Fonction rénale normale NFS : normale CH50, CRP sont normaux AAN+ DNA+	Corticothérapie Insulinothérapie	rémission	Césarienne programmée à 38SA+2j pour macrosomie Suites de couches sans particularité Contraception: DIU hormonal Nouveau-né normal

12	38	G1P0	Avant la grossesse actuelle	Tension artérielle normale Pas d'œdème des membres inférieurs Labstix: – BCF+ réguliers	Grossesse mono-fœtale évolutive, Pas de RCIU, placenta prævia recouvrant, liquide amniotique en quantité normale, pas de malformations morphologiques	Fonction rénale normale NFS : normale CH50, CRP sont normaux AAN+ DNA+	Corticothérapie Aspirine	rémission	Césarienne programmée à 38SA Suites de couches sans particularité Contraception : microprogestatif Nouveau-né normal
13	39	Insuffisance rénale terminale sous dialyse depuis 2 ans G3P2 (G1 et G2 :AVB)	Avant la grossesse actuelle	Age gestationnel : 31SA+4j Arrêt des mouvements actifs fœtaux Tension artérielle normale Labstix : – BCF–	MFIU placenta fundique	Insuffisance rénale NFS : thrombopénie Protéinurie+ CH50, CRP sont normaux AAN+ DNA+ aPL–	Corticothérapie aspirine	Poussée au cours de la grossesse	Accouchement par voie basse après déclenchement. Suites de couches sans particularité. Contraception : ligature tubaire.
14	29	G2P1(G1 : AVB)	Avant la grossesse actuelle	Tension artérielle normale labstix: – BCF+ réguliers Arthralgies	Grossesse mono-fœtale évolutive, Pas de RCIU, placenta fundique, liquide amniotique en quantité normale, pas de malformations morphologiques	Fonction rénale normale NFS : normale CH50, CRP sont normaux AAN+ DNA+	Corticothérapie aspirine	Rémission	Accouchement par voie basse normal à 39SA+6j Suites de couches sans particularité Contraception : microprogestatif Nouveau-né normal

15	30	G1P0	Avant la grossesse actuelle	Tension artérielle normale Pas d'œdème des membres inférieurs Labstix: – BCF+	Grossesse mono-fœtale évolutive, Pas de RCIU, placenta fundique, liquide amniotique en quantité normale, pas de malformations morphologiques	Fonction rénale normale NFS : anémie CH50, CRP sont normaux AAN+ DNA+	corticothérapie	Rémission	Accouchement par voie basse à 35SA+3j. Suites de couches sans particularité Contraception : microprogestatif Nouveau-né normal
----	----	------	-----------------------------	--	---	--	-----------------	-----------	---

AVB : accouchement par voie basse

AVH : accouchement par voie haute

BCF : bruits cardiaques fœtaux

CU : contractions utérines

G : gestité

OMI : œdème des membres inférieurs

P : parité

SA : semaines d'aménorrhée.

CHAPITRE II : DISCUSSION

I. Généralités :

1. Histoire du lupus :

Le terme de lupus signifie « loup » en latin, employé pour décrire des lésions cutanées de la face dont les marques font penser à des morsures de loup. Ce terme est apparu pour la première fois dans la littérature médicale en 916 après J.C. (2).

En 1828, Laurent Bielt d'origine suisse a décrit le premier une dermatose localisée à la face comme un érythème centrifuge mais il ne l'a pas publiée. En 1851, son élève Cazenave a proposé d'appeler cette variété « lupus érythémateux ».(2)

En 1872, Kaposi, à Vienne remarque que certains lupus cutanés peuvent se compliquer de manifestations viscérales diffuses, parfois mortelles. (3)

La description des formes systémiques sans atteinte cutanée revient à William Osler en Angleterre à la fin du XIXe siècle.

Les manifestations histologiques caractéristiques telles que les corps hématocytaires ont été reconnues par Gross en 1932.

C'est à Hargraves, en 1948, que revient le mérite de décrire le premier autoanticorps antinucléaire responsable de la formation in vitro des cellules LE. (3)

En 1950, l'importance des facteurs hormonaux est soulignée par Haserick.

En 1957, Seligmann et Cepellini découvrent indépendamment l'existence d'anticorps anti-ADN natif, signature biologique caractéristique de l'affection. (3)

Durant les années 1960–1970, des impressions pessimistes prévalaient quant aux grossesses chez les femmes lupiques. La prévalence féminine de la maladie et son maximum en période d'activité génitale constituaient autant d'arguments pour invoquer le rôle néfaste des œstrogènes dans le déclenchement ou l'exacerbation

de la maladie. L'étude de Garseinstein en 1962, est la première à conclure que la grossesse est un risque chez la femme lupique.

2. Définition :

Le lupus érythémateux systémique est une maladie auto-immune caractérisée par une atteinte cutané-articulaire, viscérale (rein, système nerveux, séreuses) et hématologique. Le caractère extrêmement polymorphe des modes de présentation de la maladie lupique rend impossible une définition purement clinique de l'affection. D'un autre côté, une définition purement immunologique, telle que l'existence d'anticorps anti-ADN natif, en l'absence de manifestations cliniques, serait absurde et ce, d'autant que leur spécificité est de 95 à 98 % et que leur sensibilité ne dépasse pas 70%. (3)

Donc, le Collège Américain de Rhumatologie (ACR) a proposé dès 1971 des critères de classification de la maladie lupique. (3)

3. Critères de classification :

Ces critères ont été mis à jour en 1982 avec d'une part l'adjonction d'anticorps anti-Sm et d'autre part l'exclusion du phénomène de Raynaud et de l'alopécie et la précision du caractère non destructeur de la polyarthrite.

Une dernière modification a été apportée en 1997 pour mettre à jour certains paramètres immunologiques et éliminer la recherche des cellules LE devenue obsolète et de plus peu spécifique. (4)

On a alors dénombré 11 critères rassemblés dans le Tableau IX. Quatre critères simultanés ou successifs sans limitation de temps sont nécessaires et suffisants pour classer un patient.

Tableau IX: Critères de classification du lupus érythémateux systémique proposés par l'American College of Rheumatology 1982, modifiés en 1997(5)

1. Eruption malaire en aile de papillon.
2. lupus discoïde.
3. Photosensibilité.
4. Ulcérations buccales ou naso-pharyngées.
5. Arthrites non érosives de deux articulations périphériques au moins.
6. Pleurésie ou péricardite.
7. Atteinte rénale : protéinurie $> 0,5$ g/24 heures (ou +++) ou cylindres urinaires.
8. Atteinte neurologique : convulsions ou psychose.
9. Atteinte hématologique :
 - a. anémie hémolytique avec hyper-réticulocytose ou
 - b. leucopénie $< 4\,000 / \text{mm}^3$ au moins à 2 reprises ou
 - c. lymphopénie $< 1\,500 / \text{mm}^3$ au moins à 2 reprises ou
 - d. thrombopénie $< 100\,000 / \text{mm}^3$ en l'absence de cause médicamenteuse.
10. Anomalie immunologique : présence
 - a. D'anticorps anti-ADN natif ou
 - b. D'anti-Sm ou
 - c. D'anticorps antiphospholipides par l'un des tests suivants :
 - Taux sérique anormal d'IgG ou d'IgM anticardiolipine
 - Présence d'un anticoagulant circulant de type lupique avec une méthode standard
 - Fausse sérologie syphilitique depuis plus de 6 mois.
11. Présence d'un titre anormal d'anticorps antinucléaires.

4. Épidémiologie :

a. Incidence et prévalence :

L'incidence de la maladie (nombre de nouveaux cas par an pour 100000 habitants) varie selon les pays de 0,2 à 10. Les études épidémiologiques les plus récentes font état d'une augmentation de l'incidence de près de quatre fois entre 1950 et 1992. Aux Etats-Unis, elle est passée de 1,51 à 5,56 pour 100000 habitants durant cette période. (6)

La prévalence (nombre total de cas pour 100000 habitants) varie de 15 à 60. La maladie est deux à cinq fois plus fréquente chez les sujets noirs vivants aux Etats-Unis ou dans les Caraïbes que chez les sujets blancs. Elle est également trois fois plus fréquente chez les sujets originaires d'Extrême-Orient que chez les européens. (6)

La fréquence de la maladie lupique est de 1/10.000 femmes de la population générale. (7)

b. Age de début :

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

c. Incidence familiale :

La fréquence des lupus familiaux varie de 4 à 12% selon les séries(3). Elle est plus élevée (jusqu'à 30%) dans les familles où le propositus atteint de lupus érythémateux disséminé est de sexe masculin.

Chez les jumeaux monozygotes, le taux de concordance varie de 30 à 80%, mais le phénotype du lupus est discordant dans 30 à 50% des cas. (7)

Ces études soulignent donc le rôle de l'inné (facteur génétique) sur l'acquis (facteur d'environnement).

Plusieurs gènes de prédisposition ont été associés à la maladie lupique : certains gènes sont situés dans le complexe HLA d'histocompatibilité, mais d'autres sont situés en dehors de la région HLA.

5. Physiopathologie:

a. Pathogénie de la maladie lupique :

L'étude des mécanismes immunologiques a montré qu'il existe deux éléments majeurs dans la physiopathologie de la maladie lupique, celui de l'induction des auto-anticorps et celui des mécanismes pathogènes mis en jeu par ces auto-anticorps. (9)

❖ Mécanismes lésionnels :

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

La phase initiale serait médiée par le matériel antigénique des cellules en apoptose capté par un type particulier de cellules dendritiques fournissant des antigènes et stimulant la production d'interféron (IFN). Une fois le processus initié, la production d'IFN provoque l'activation des cellules autoréactives (Lymphocytes B et T), la maturation et la survie des B autoréactifs.

Les autoanticorps produits forment des complexes immuns constitués de molécules dérivées des cellules apoptotiques. Ces effets combinés aboutissent au « cercle vicieux » du processus auto-immun.

❖ Développement des lésions :

Le développement des lésions cellulaires ou tissulaires peut faire appel à plusieurs mécanismes. Il est admis que les auto-anticorps jouent un rôle pathogène au cours des maladies lupiques soit directement soit par l'intermédiaire de la formation de complexes immuns. (9,10, 11)

Les auto-anticorps peuvent être responsables de la lyse de cellules cibles ; c'est le cas des anticorps anti-globules rouges ou anti-plaquettes responsables d'anémies hémolytiques ou de thrombopénies, la lyse fait intervenir l'activation du système du complément. D'autre part les anticorps antiphospholipides pourraient jouer un rôle pathogène dans le développement des lésions vasculaires et des autres manifestations pathologiques associées au syndrome des anticorps antiphospholipides. (10, 11)

Le rôle du dépôt de complexes immuns est clairement démontré dans la genèse des lésions tissulaires. (9)

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

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

Un défaut d'élimination par les macrophages de complexes immuns formés entre les auto-antigènes et des auto-anticorps aurait également un rôle délétère. (10, 11)

❖ Les facteurs étiologiques :

- Facteurs génétiques :

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

Le déficit génétique en composés précoces de la voie classique du complément (C1q, C2, C3, ou C4) augmente le risque de développer une maladie lupique (le déficit en complément pourrait être responsable d'un défaut d'élimination des complexes immuns).

- Facteurs environnementaux :

Les facteurs d'environnement les plus influents dans cette maladie sont certainement les rayonnements ultraviolets, capables d'induire des lésions cutanées mais également des poussées évolutives de la maladie.

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

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

- Facteurs hormonaux :

Le rôle des œstrogènes est indiscutable dans le lupus, maladie auto-immune au sexe ratio le plus féminin. (12)

Chez la femme, le lupus apparaît souvent après la puberté et la maladie évolue avec le cycle menstruel. la grossesse peut induire de véritables poussées lupiques car les taux d'œstrogènes y sont 100 fois plus importants qu'au cours du cycle menstruel. Inversement, la ménopause se traduit le plus souvent par une diminution des poussées contemporaines de la cessation de l'activité ovarienne. Outre toute augmentation de l'imprégnation ostrogénique : pilule **oestro-progestative** ou traitement hormonal substitutif, est susceptible d'aggraver la maladie, ou de favoriser l'apparition d'un lupus (13, 14, 15), l'effet délétère des œstrogènes apparaît aussi lors de l'induction d'ovulation par les gonadotrophines en cas de stérilité. (16)

Ces facteurs hormonaux expliquent aussi la gravité des lupus masculins survenant chez les patients atteints de syndrome de Klinefelter et le rôle bénéfique, au moins expérimental, de l'hormono-modulation anti-ostrogénique.

b. Pathogénie de l'association lupus et grossesse :

L'immunologie du lupus, où les connaissances sont encore incertaines, va interférer avec un domaine encore moins exploré, celui de l'immunologie de la grossesse.

La grossesse est une situation physiologique d'immunodépression car elle doit autoriser au système immunitaire une tolérance vis-à-vis de la greffe semi-allogénique que constitue le fœtus. (2)

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

Ainsi, on observe au cours d'une grossesse normale une polarisation cytokinique de type TH2 par les lymphocytes T sous l'action des œstrogènes. Dans les modèles murins de lupus érythémateux systémique, des doses croissantes d'œstrogènes; comme celles observées au cours de la grossesse, sont à l'origine de modifications physiologiques et immunologiques associées à une augmentation de l'activité du lupus. (1)

Ces modifications conduisent à l'inhibition des cytokines de type TH1 alors que l'immunité humorale, la production d'anticorps et des cytokines de type TH2 sont augmentées.

Par ailleurs, Le lupus est médié par des cytokines de type TH2. Parmi ces cytokines, l'IL10 a un rôle central. En effet, l'IL10 inhibe les fonctions lymphocytaires T. Il s'agit parallèlement d'un puissant stimulateur des lymphocytes B et de la production d'anticorps anti-ADN au cours du lupus. Le taux d'IL10 circulant est ainsi corrélé à l'activité de la maladie lupique ainsi qu'au titre d'anticorps anti-ADN.

6. Clinique et biologie :

a. Clinique :

❖ Signes généraux :

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

- La fièvre est le signe le plus fréquent, elle invite à rechercher une complication infectieuse locale ou générale. (3)
- L'asthénie, symptôme difficile à apprécier, est extrêmement fréquente au cours des poussées.

- L'anorexie, responsable d'un amaigrissement complète le tableau général.

❖ Manifestations dermatologiques :

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

✓ Manifestations cutanées :

On distingue les lésions dermatologiques spécifiquement lupiques et les lésions liées à une vascularite (3).

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

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

✓ Manifestations muqueuses et phanériennes :

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



Figure XIV : Erythème en vespertilio (103)



Figure XV: lupus discoïde (104)



Figure XVI: lupus érythémateux systémique: érosions buccales (103)

❖ Manifestation rhumatologiques :

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

Les arthralgies résument les manifestations articulaires une fois sur quatre.

Les arthrites sont présentes chez 80% des malades au moment du diagnostic et réalisent habituellement une polyarthrite bilatérale et symétrique et ont un profil aigu, subaigu ou parfois chronique. (3)

Les manifestations musculaires se résument à des myalgies.

❖ Manifestations rénales :

Elles ont une importance pronostique majeure. La fréquence exacte de l'atteinte rénale varie entre 40 et 60 % dans les différentes séries. La généralisation des biopsies rénales montre que la fréquence anatomique était plus élevée, 70 à 80 % des cas. (3)

Les atteintes glomérulaires surviennent habituellement au cours des premières années d'évolution, mais dans un tiers des cas, elles sont plus tardives. Parfois, l'atteinte rénale est inaugurale (il faut rechercher systématiquement une maladie lupique lorsqu'un syndrome glomérulaire est découvert chez une femme en période d'activité ovarienne +++).

Les lésions sont principalement glomérulaires, mais aussi tubulo-interstitielles et parfois vasculaires ; elles coexistent fréquemment sur une même biopsie.

La biopsie rénale doit être pratiquée précocement devant :

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

Elle permet de définir un index d'activité et un index de chronicité, guidant la thérapeutique et améliorant la définition d'un pronostic (3). L'étude immunohistologique permet d'identifier différentes classes de gravité variable définis par une classification de l'OMS (tableau X).

Tableau X : classification de la néphropathie lupique selon l'OMS (3)

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

❖ Manifestations neuropsychiatriques

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

❖ Manifestations cardiovasculaires :

- Péricardite: est la cardiopathie la plus fréquente (20-40 %), très corticosensible.
- Myocardite: Le plus souvent sans traduction clinique, elle est dépistée par l'échographie. (3)

- Endocardite: Très souvent associée à la présence d'anticorps anti-phospholipides, elle peut se traduire par un souffle vasculaire et peut se compliquer d'une greffe oslérienne ou d'une insuffisance cardiaque.
- HTA, surtout en cas d'atteinte rénale ou de syndrome des anticorps antiphospholipides, favorisée par la corticothérapie.
- Syndrome de Raynaud (20–30 % des cas).
- Phlébo-thromboses : sont notées dans 8 à 20 %, Leur caractère récidivant est très évocateur de la présence d'anticoagulant circulant ou plus généralement d'anticorps anti phospholipides. (3)
- L'atteinte coronaire se traduit par un angor ou un infarctus du myocarde responsable d'un pic de mortalité tardive. (3)

❖ Manifestations digestives :

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

Les douleurs abdominales relèvent de différentes causes: (3)

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

❖ Manifestations ganglionnaires et spléniques :

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

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

❖ Manifestations ophtalmologiques :

Rétinite dysorique

Névrite optique

Syndrome de Gougerot–Sjogren

b. Biologie :

❖ Syndrome inflammatoire :

Le syndrome inflammatoire est net au cours des poussées avec une corrélation habituelle entre la vitesse de sédimentation et l'activité de la maladie ; la CRP reste peu élevée sauf en cas d'infection concomitante.

Une hyper-gammaglobulinémie, une anémie de type inflammatoire, normochrome, normocytaire, en général modérée, est fréquente.

❖ Anomalies de l'hémogramme :

- L'anémie: notée chez 25 à 50% des patients
 - Inflammatoire le plus souvent ;
 - Hémolytique avec Coombs positif (rare) ;
 - Secondaire à une microangiopathie thrombotique (très rare).
- Leucopénie (20–80 %) :

Le plus souvent il s'agit d'une lymphopénie (secondaire à la présence d'anticorps lympho-cytotoxiques).

- Thrombopénie, peut être :
 - Aiguë, périphérique :
 - Auto-immune,
 - Microangiopathie thrombotique (très rare) ;
 - Chronique au cours du syndrome des anticorps antiphospholipides.

❖ Troubles de l'hémostase :

Ils sont dominés par la présence d'un anticoagulant circulant de type antiprothrombinase, appelé anticoagulant lupique et se traduit par un allongement du temps de céphaline kaolin (TCK).

L'antiprothrombinase est associée de manière hautement significative à diverses manifestations regroupées sous le nom de syndrome des anticorps antiphospholipides, et en particulier les thromboses veineuses. (3)

❖ Anomalies immunologiques :

Les anticorps antinucléaires (AAN) : constituent un marqueur biologique quasi constant (98 %) du lupus érythémateux systémique. Cette anomalie constitue à elle seule le onzième critère de classification de l'ACR. Seuls les titres supérieurs ou égaux à 160 sont considérés positifs. (3)

Les anticorps anti-ADN natif : sont présents chez 70 % des lupus à un moment quelconque de l'évolution (66 % des lupus actifs, mais 86 % des lupus rénaux actifs).(3)

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

Les anticorps antinucléosomes : sont présents chez 60 à 80 % des malades, voire plus, d'où leur intérêt diagnostique supérieur à celui des anti-ADN natif. Leur spécificité est voisine de 95 %. Ils sont parfois présents dans le lupus spontané en l'absence d'anti-ADN natif, notamment en dehors d'une poussée évolutive.

Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles : (3)

- Les anti-U1-RNP : également présents au cours des connectivites mixtes, ils sont observés chez 40 % des lupus. Ils s'associent volontiers à un phénomène de Raynaud.
- Les anti-Sm sont extrêmement spécifiques du lupus, au point de faire partie des critères de classification.
- Les anticorps anti-SS-A (Ro) sont présents au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif et du lupus érythémateux systémique, du lupus subaigu et du lupus néonatal, Ils sont associés à deux types de complications : des troubles du rythme cardiaque (bloc auriculo-ventriculaire congénital et bloc de branche) et une éruption lupique transitoire qui caractérisent le lupus néonatal.
- Les anticorps anti-SS-B (La) sont rares dans le lupus (10 %), et sont habituellement un marqueur d'un syndrome de Gougerot- Sjögren associé.

Les anticorps antiribosomes : Ils s'observent chez 10 à 20 % des lupus et, pour certains auteurs, ils s'associent souvent aux manifestations neuropsychiatriques. (3)

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

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

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

Les poussées lupiques sont très souvent associées à une activation de la voie classique du complément : la chute du CH50, et des fractions C3 et C4 est signalée chez 40 à 60% des maladies lupiques.

Une diminution isolée en C4 est le témoin d'un déficit constitutionnel en C4.

7– FORMES CLINIQUES :

a. Lupus érythémateux et syndrome des anticorps antiphospholipides :

Le terme de « syndrome des anticorps antiphospholipides » désigne l'ensemble des manifestations cliniques et biologiques secondaires ou associées à la présence d'anticorps antiphospholipides (aPL) et/ou de leurs cofacteurs.

Les études se contredisent sur la fréquence du syndrome des anticorps antiphospholipides dans le lupus, quelques études ont suggéré qu'à peu près 33% des patientes lupiques vont développer un syndrome des anticorps antiphospholipides.

Ce syndrome peut être inaugural, en l'absence d'autres critères cliniques ou immunologiques de lupus. On parle, à ce stade, de syndrome primaire des anticorps antiphospholipides. Le suivi longitudinal à long terme de ces malades a montré que moins de 3 % d'entre eux évoluaient vers un lupus érythémateux disséminé classique après plusieurs années. (3)

Dans nos observations, aucun cas de syndrome des anticorps antiphospholipides n'a été noté.

En l'absence de traitement, le taux de grossesses menées à terme se situe aux environs de 10%. Traitée, la grossesse aboutit dans 63 à 100% des cas à la naissance d'un enfant vivant. (17)

Enfin, la période du post-partum immédiat doit être considérée comme critique pour la mère, particulièrement sujette à des accidents thrombotiques veineux et artériels en tout genre. (18)

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

Tableau XI : Critères révisés (2006) de classification du SAPL. (19)

Critères cliniques :

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

Maladie obstétricale :

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

Ou une ou plusieurs naissances prématurées d'un nouveau-né morphologiquement normal avant la 37ème semaine de grossesse suite à:

- (a) à une éclampsie ou à une prééclampsie sévère ;
- (b) à une insuffisance placentaire documentée,

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

Critères biologiques :

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

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

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

Le SAPL est « défini » s'il existe au moins un critère clinique et un critère biologique.

b. Lupus induit : (3)

Il s'agit habituellement de lupus iatrogène, lié à une prise médicamenteuse prolongée (isoniazide, minocycline, phénothiazines, quinine, b-bloquant, phénytoïne, propylthiouracile, anti-TNF, interféron...).

Dans les grandes séries, il représente environ 10 % des malades lupiques.

Pour admettre le diagnostic de lupus induit, deux critères sont nécessaires : les signes cliniques et biologiques doivent être absents avant l'administration du produit et les signes doivent être réversibles à l'arrêt du traitement.

II. Influence du lupus sur la grossesse:

1. Fertilité de la femme lupique:

La fertilité des femmes lupiques est identique à celle de la population générale en dehors des poussées de la maladie, qui peuvent être responsables de périodes d'aménorrhée.(27)

La prévalence de la stérilité au cours du lupus érythémateux systémique est estimée aux environs de 10 à 13 %, ce qui est proche des 8 à 15 % observés dans la population générale.

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

Après traitement par le cyclophosphamide intraveineux, le risque d'aménorrhée est essentiellement fonction de l'âge de la patiente et de la dose cumulée du cyclophosphamide : il varie de 12 %, avant 25 ans, à 62 %, après 30 ans, Le risque est nul avant 25 ans quand la dose cumulée est inférieure à 8 grammes, et il est de 90 % si elle dépasse 12 g/m². (27)

Ces données ont amené à limiter l'utilisation du cyclophosphamide au cours du lupus afin de ne pas dépasser 6 grammes (dose totale) ; et d'utiliser préférentiellement le mycophénolate mofétil. Une protection ovarienne est nécessaire en cas d'utilisation du cyclophosphamide soit par macro-progestatifs soit par agonistes de la LH-RH (27).Mais cet effet protecteur des progestatifs et des analogues de la LHRH (acétate de leuprolide, par exemple) est en cours d'évaluation. Dans un essai mené par Somers et al. chez des patientes lupiques traitées par cyclophosphamide, seule une femme sur 20 sous acétate de leuprolide a développé une ménopause précoce contre six sur 20 dans le groupe placebo ($p < 0,04$).

Les récentes publications montrant l'efficacité du mycophénolate mofétil, en première intention, dans la néphropathie lupique proliférative va sans doute tendre à réduire le nombre de cures de cyclophosphamide et/ou à réserver le cyclophosphamide aux échecs ou aux formes résistantes, limitant ainsi le risque d'infertilité. (28)

- La stérilité résulte aussi de l'insuffisance rénale séquellaire d'une glomérulonéphrite proliférative. Les femmes dont la créatininémie se situe au-delà de 300 $\mu\text{mol/l}$ sont généralement stériles. Après transplantation rénale, la fertilité peut se normaliser. (29)
- Elle est rarement liée à une ovarite auto-immune, même si Pasoto et al. ont trouvé des anticorps dirigés contre le corps jaune chez 22 % de 87 femmes lupiques de moins de 40 ans. Ces anticorps étaient associés à une augmentation de la FSH, marqueur de dysfonction ovarienne. (28)
- Finalement, les anticorps antiphospholipides (aPL), outre leur rôle dans l'ischémie placentaire responsable de retard de croissance intra-utérin et de fausse couche, ont aussi été incriminés dans des troubles de l'implantation embryonnaire (28).

L'effet des anticorps antiphospholipides sur la nidation est moins clair. Expérimentalement, les anticorps antiphospholipides se fixent sur la B2-GPI adhérent aux phospholipides anioniques de la surface des trophoblastes, inhibant l'invasion et leur extension dans la muqueuse utérine. Ils diminuent également la sécrétion de l'hormone chorionique gonadotrope (hCG). Ces mécanismes seraient responsables d'une implantation embryonnaire défectueuse, pouvant conduire à des situations de stérilité, par ailleurs, inexpliquées. (28)

On note que chez des femmes traitées pour stérilité, des poussées ont été signalées après une induction d'ovulation alors que le lupus était stabilisé ou

méconnu. Toutefois, le risque de poussée paraît moindre avec le clomiphène qu'avec les gonadotrophines et des grossesses, après fécondation in vitro planifiée, ont pu être menées avec succès. (28)

Aucune de nos patientes n'a eu de problèmes de stérilité.

2. Complication maternelles :

a. Prééclampsie et HELLP syndrome :

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

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

Les femmes lupiques enceintes ont un risque majoré de présenter une prééclampsie. Les études épidémiologiques sont peu nombreuses mais on retient un chiffre de 0,5 à 7 % de prééclampsie compliquant les grossesses dans la population générale. (30)

En revanche, les taux de prééclampsie compliquant les grossesses lupiques sont nettement plus élevés avec des chiffres allant de 13 à 35 % selon les séries(1). Ce risque augmente lorsqu'il existe une néphropathie préexistante: La prééclampsie peut se développer chez plus de 30 % des patientes ayant une néphropathie préexistante.

A part les facteurs de risque suivant: La primiparité, une HTA systolique préexistante, le tabac, l'obésité et les antécédents de prééclampsie, de fausses

couches ou d'avortements ; la présence d'anticorps antiphospholipides constitue un facteur de prééclampsie précoce.

Au total, les facteurs de bon pronostic pour la mère et pour l'enfant sont la présence d'une maladie rénale quiescente depuis au moins trois mois avant la conception, une créatininémie inférieure à 140 $\mu\text{mol/l}$ (avec une clairance de la créatinine supérieure à 60 ml par minute), une protéinurie inférieure à 0,3 g par jour et une pression artérielle parfaitement contrôlée. (31)

Dans notre série le taux de prééclampsie était de 13,3%.

Il est important de différencier une prééclampsie d'une poussée lupique car les traitements sont radicalement différents. La distinction peut être délicate. Toutes les deux peuvent être responsables d'hypertension, de protéinurie, d'œdèmes et d'aggravation de la fonction rénale. (31) Elles peuvent également coexister chez la même patiente.

Une hypocomplémentémie (C3, C4) et l'élévation des anticorps anti-DNA sont utiles pour faire le diagnostic de poussée lupique mais il faut savoir que prééclampsie et poussée lupique peuvent coexister. L'élévation de l'uricémie est un argument en faveur d'une prééclampsie. Le tableau XII résume les éléments cliniques et biologiques qui permettent de faire la part des choses.

Tableau XII : Diagnostic différentiel entre prééclampsie et poussée lupique chez les femmes lupiques enceintes (32).

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

b. Complications thromboemboliques :

Les femmes non enceintes atteintes du lupus érythémateux systémique sont à risque accru pour la thrombose veineuse et artérielle avec un taux estimé à 2% d'avoir un événement thrombotique au cours de chaque année de la maladie. La

grossesse augmente également le risque de thrombose d'environ 3 fois, même chez les femmes en bonne santé. L'étude de Megan E. B. Clowse (33) 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. (33)

Aucune complication thromboembolique n'a été notée dans notre série.

c. Complications infectieuses :

Les femmes souffrant de lupus ont un risque accru d'infection provoquée par l'immunodépression liée à la fois à la maladie et aux immunosuppresseurs. Ceci est reflété par le risque accru de pneumonie et de sepsis trouvé dans l'étude (33). Dans une étude cohorte chez des patientes lupiques, le sepsis est survenu chez 0,24 par 100 patients-années et l'infection pulmonaire chez 1.4/100 patientes-années (17). La fréquence de la septicémie et de la pneumonie trouvée dans cette étude est similaire à celle attendue chez les patientes lupiques non enceintes. (33)

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

d. Anomalies hématologiques :

Elles portent sur les trois lignées :

- Une anémie : le plus souvent inflammatoire, lors des poussées. Elle est

- hémolytique auto-immune dans 5 à 10 % des cas, et elle est rarement due à d'autres causes (insuffisance rénale, érythro-blastopénie, micro-angiopathie thrombotique...).
- La leucopénie modérée, habituelle lors des poussées, résulte d'une lymphopénie et parfois d'une neutropénie. (34)
- La survenue d'une thrombopénie inférieure à 150 000 plaquettes/mm³ est fréquente chez les femmes lupiques pendant la grossesse, notamment en cas de présence d'anticorps antiphospholipides. (35)

Les troubles de l'hémostase sont dominés par la présence d'un anticorps antiprothrombinase (15 à 35% des cas), aussi appelé anticoagulant circulant de type lupique. Il est dépisté in vitro par un allongement du temps de céphaline activée non corrigé par l'adjonction de plasma témoin. In vivo, l'antiprothrombinase n'est pas responsable d'hémorragies, mais au contraire s'associe à une incidence accrue de thromboses artérielles et/ou veineuses dans le cadre du syndrome des anticorps antiphospholipides. (34)

e. Mortalité maternelle :

Les principales causes de mortalité chez la femme enceinte lupique sont les infections (secondaire au déficit immunitaire lié aux thérapeutiques), les complications thromboemboliques, l'insuffisance rénale, l'insuffisance cardiaque et surtout coronaire et l'atteinte du système nerveux (accidents vasculaires cérébraux, crises comitiales, méningites, myélites aiguës transverses...).

Dans les NEI, on a constaté que le taux de mortalité maternelle est de 325 pour 100.000 naissances vivantes (0,325%) pour les femmes avec lupus érythémateux disséminé est plus de 20 fois plus élevé que le taux de mortalité pour la population non lupique. Cette statistique est alarmante et devrait accroître le

niveau de vigilance que nous utilisons pour les grossesses lupiques. Cependant, ce taux n'est pas surprenant étant donné le taux annuel de mortalité pour les femmes lupiques. Parmi les études publiées depuis 1995, le taux de mortalité annuel pour les Patientes lupiques non enceintes varie entre 790 et 3208 décès pour 100.000 patientes par an (0,79 à 3,2%). (12–16)

Dans une étude portant sur 32 grossesses consécutives survenues chez 22 lupiques ayant une néphropathie présente ou passée, histologiquement prouvée (29), nous avons observé un décès maternel lié à une infection opportuniste. Un décès survenu dans des circonstances similaires figurait dans l'étude menée sous l'égide de la SNFMI (36). Dans la série d'Imbasciati (37), deux femmes sont décédées d'infection parmi les 4 qui ont développé une anurie en post-partum ou post-abortum. La mise en jeu du pronostic vital peut conduire à discuter dans quelques situations de néphropathie lupique active une interruption thérapeutique de grossesse. (29)

Dans notre étude, une seule patiente est décédée (soit 6,66%) à j4 du postpartum dans un tableau de prééclampsie sévère compliquée d'éclampsie et de HELLP syndrome.

3. Complications fœtales et néonatales :

a. Arrêt de la grossesse: (1)

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

Le devenir des grossesses lupiques est moins bon que celui de la population générale (38). Leur fréquence était évaluée dans les séries rétrospectives entre 8 et 39%, les études prospectives font état d'une fréquence moindre quand la grossesse survient en cas de maladie lupique connue. (39)

Globalement, environ 20 % des grossesses chez les patientes lupiques se terminent par une fausse couche précoce ou tardive. Ainsi, dans une étude cas-contrôle menée aux États-Unis, le taux d'arrêt de grossesse dans une population de patientes lupiques est presque 5 fois plus élevé que chez des femmes non lupiques.(1)

Dans notre série, le taux d'arrêt de grossesse est de 20%.(une fausse couche spontanée et deux morts fœtales in utero).

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

❖ une forte activité de la maladie lupique :

L'impact de l'activité du lupus érythémateux systémique sur le devenir d'une grossesse est un sujet de débat dans la littérature. Plusieurs travaux ont montré que l'activité de la maladie augmente le risque de complications obstétricales. (21- 22) D'autres travaux, au contraire, ne retrouvent aucune différence statistiquement significative entre les grossesses menées chez des femmes ayant un lupus actif ou un lupus inactif. (23-24-25)

La série prospective de 267 grossesses menées chez 203 patientes entre 1987 et 2002 rapportée par Clowse et al. (26) permet de confirmer les données de travaux antérieurs. Dans cette série, 85,8 % des grossesses ont aboutit à une naissance vivante. Les patientes ont été différenciées en fonction du niveau

d'activité de leur maladie à la conception. Cinquante sept grossesses (soit 21 %) survenaient dans un contexte de haute activité de la maladie. Parmi ces 57 grossesses, seules 15 d'entre elles (26 %) étaient menées à terme contre 127 (61 %) dans le groupe de faible activité de la maladie. Par ailleurs, une haute activité du lupus érythémateux systémique augmentait drastiquement le taux d'arrêt de grossesse, multiplié par 3 dans ce groupe par rapport aux patientes avec une faible activité de la maladie. (1)

Dans la série de Georgiou et al. (21) 6 sur 8 (75 %) grossesses chez des patientes très actives se sont compliquées d'un arrêt de grossesse, contre seulement 14 % chez des patientes avec un lupus quiescent, et 5% chez des patientes non lupiques. (1)

Dans notre série, tous les arrêts de grossesse étaient associés à un lupus actif.

❖ La présence d'un syndrome des anticorps antiphospholipides :

L'implication des anticorps antiphospholipides dans les fausses couches précoces à répétition est incontestable. La présence d'un taux modéré d'aCL entraînerait un risque d'arrêt de grossesse de 30 % lors d'une première grossesse. Ce risque augmente à 70, voire 90 %, s'il y a déjà eu deux avortements, en l'absence de traitement. (15)

En l'absence de traitement, le taux de grossesses menées à terme se situe aux environs de 10 %. Traitée, la grossesse aboutit dans 63 à 100% des cas à la naissance d'un enfant vivant. (28)

❖ La présence d'une néphropathie lupique :

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

Dans l'expérience de Steven J et al (43), en 2008, le taux d'arrêt de grossesse chez les patientes ayant une néphropathie lupique évolutive est de 35% alors que chez les patientes sans atteinte rénale le taux ne dépasse pas 9%.

D'après Véronique Le Guern et al (1), chez les patientes ayant un antécédent de néphrite lupique avant la grossesse, les taux d'arrêt de grossesse sont plus importants allant de 8 à 36 %. Chez les patientes ayant un 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 d'arrêt de grossesse se situe plutôt entre 11 et 13 %.

L'insuffisance rénale s'accompagne d'un pronostic particulièrement défavorable pour l'enfant. Une créatininémie supérieure à 140 $\mu\text{mol/l}$ et/ou une hypertension artérielle s'accompagnent d'une mortalité fœtale d'au moins 50%. Si la créatininémie est proche de 400 $\mu\text{mol/l}$, moins de 20 % des grossesses aboutiront. (44 ; 45)

Dans notre étude, 66% des arrêts de grossesse sont associées à une insuffisance rénale.

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

En analyse multivariée, la présence d'un *notch* sur un ou deux artères utérines sur l'échodoppler du deuxième trimestre était le seul facteur prédictif d'issue pathologique de la grossesse ($p = 0,001$). Une équipe italienne (41) a confirmé l'intérêt de l'échographie-doppler obstétricale dans l'identification des grossesses à haut risque dans une série de 40 grossesses chez des femmes atteintes de diverses maladies systémiques. (28)

b. Prématurité :

Depuis quelques années, on observe que le nombre d'enfants vivants en fin de la grossesse est en augmentation constante, grâce à la réduction du nombre d'avortements spontanés et des interruptions thérapeutiques de grossesse. Cependant, ces progrès ont eu pour corollaire une augmentation de la prématurité. (31)

Définie par un accouchement avant 37 semaines, c'est une complication estimée à environ 33 % de toutes les grossesses lupiques (22). 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 (46). Lorsque l'on s'adresse aux centres spécialisés, il semblerait cependant que ces taux de prématurité soient plus élevés, estimés entre 20 et 54%. (23,26, 22,24)

Tableau XIII : Devenir fœtal des enfants, d'après une analyse de la littérature pour les 40 dernières années. (31)

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

On observe que le nombre d'enfants vivants en fin de la grossesse est en augmentation constante, grâce à la réduction du nombre d'avortements spontanés et des interruptions de grossesse thérapeutiques. Cependant, ces progrès ont eu pour corollaire une augmentation de la prématurité.

Les causes de la prématurité, sont multiples incluant une rupture prématurée des membranes, une prééclampsie, un HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets), 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.

De nombreux facteurs contribuent à expliquer la fréquence des prématurités au cours des grossesses lupiques et 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 antiphospholipides.

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. (1)

Dans notre série, le taux de prématurité était de 33,3%, le lupus y était actif dans 60% des cas.

Le Tableau XIV résume les facteurs de risque de prématurité dans les grossesses lupiques et non lupiques. (31)

Tableau XIV : Facteurs de risque de prématurité. (31)

Principaux facteurs de risque de prématurité chez une femme non lupique : • Rupture prématurée des membranes • HELLP syndrome • Oligo-hydramnios • Infections • Travail prématuré • Éclampsie
Principaux facteurs de risque de prématurité propres à la femme lupique : • Activité de la maladie • Atteinte rénale • Hypertension artérielle • Corticothérapie • Syndrome des antiphospholipides • Autres facteurs : niveau socioéconomique défavorisé, origine africaine, syndrome de Raynaud

c. Retard de croissance intra-utérin :

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

Les études sont cependant divergentes avec des taux de « petits poids » variant entre 10% et 35 % des grossesses lupiques. Le facteur de risque le plus régulièrement évoqué pour expliquer ces données est une insuffisance placentaire, expliqué par un taux majoré de thrombose placentaire, avec un rôle certain joué par la coexistence d'anticorps antiphospholipides. (1)

Dans notre expérience, le taux de retard de croissance intra-utérin était de 20%.

d. Effets secondaires de la thérapie maternelle :

- Les AINS :

Ils peuvent entraîner une fermeture prématurée du canal artériel in utero et une hypertension artérielle pulmonaire à la naissance s'ils sont pris dans les 3 jours avant l'accouchement. Ils peuvent aussi induire une insuffisance rénale fœtale, un oligoamnios et une entérocolite nécrosante lors du 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de grossesse. (47)

- Les corticoïdes :

La prednisone ne traversant pas la barrière placentaire, le risque d'insuffisance surrénalienne néonatale est théorique. En revanche, ce risque est attendu en cas de prescription de bêtaméthasone et/ou de dexaméthasone dont le passage transplacentaire est utilisé pour traiter les fœtus in utero dans le cadre du bloc auriculoventriculaire congénital (BAVc). L'utilisation de corticoïdes s'accompagne d'un risque infectieux. (28)

L'enquête de la SNFMI a noté cinq cas d'infections néonatales sévères : quatre septicémies et un cas de toxoplasmose congénitale. Le risque de réactivation d'une toxoplasmose maternelle sous l'effet de la corticothérapie justifie de surveiller les taux sériques et, s'ils sont ascendants ou même stables mais élevés, de proposer un traitement prophylactique et de rechercher une infection par l'analyse du

placenta et du sang du cordon, voire de discuter un diagnostic anténatal. Lorsque la grossesse est planifiée, le taux d'infection néonatale de 4 % est similaire à celui de la population générale. (28)

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

- Les antipaludéens de synthèse:

Des cas de toxicité rétinienne et auditive chez l'animal et chez l'homme lors de l'exposition in utero à la chloroquine ont été décrits, pour cela, on recommandait d'interrompre l'hydroxychloroquine chez les femmes enceintes. En outre, la grossesse constituant en elle-même un facteur de risque de poussée lupique, il est vite apparu que l'arrêt de l'hydroxychloroquine pouvait être délétère tant pour la mère que pour l'enfant. (48)

Actuellement, même si le nombre rapporté de grossesses sous hydroxychloroquine est encore insuffisant pour éliminer formellement une discrète augmentation du risque fœtal, le caractère très rassurant des données publiées (49, 50) et le risque démontré de poussée à l'arrêt de ce traitement conduisent à recommander de maintenir l'hydroxychloroquine chez les femmes enceintes lupiques. (51)

- Les immunosuppresseurs :

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

Si l'utilisation d'immunosuppresseurs ne paraît pas modifier la morbidité ni la mortalité fœtales, l'innocuité de ces produits n'est pas certaine. (52)

e. Lupus néonatal : (53)

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

❖ Pathogénie :

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

Dans les tissus cardiaques fœtaux les anticorps peuvent avoir au moins 3 effets : ils peuvent induire une myocardite, ils peuvent être arythmogènes, et interférer avec l'apoptose. Tous ces éléments sont susceptibles d'induire une inflammation auto-immune qui aboutit à une lésion du système de conduction cardiaque et sa substitution par du tissu fibreux. L'incapacité à restaurer le tissu lésé explique la persistance des lésions.

❖ Les signes cardiaques :

Le bloc atrioventriculaire (BAV) complet est la manifestation la plus sévère du lupus néonatal, dans la mesure où il est irréversible et comporte un taux élevé de morbidité et de mortalité.

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

Le risque de BAVc chez un enfant né de mère porteuse d'un anti-SSA est de 1 à 2%, le risque de récurrence étant évalué à 10-17%. (54, 55)

Les discordances de survenue de BAVc au sein de paires de jumeaux monozygotes indiquent que d'autres facteurs encore inconnus entrent en jeu. (28)

Contrairement aux autres manifestations du lupus néonatal qui disparaissent spontanément au bout de six mois, le BAVc est définitif et est associé à une mortalité de 16 à 19% et à une morbidité significative, nécessitant l'implantation d'un pacemaker dans 63% des cas. (54)

D'autres manifestations cardiaques ont été rapportées, telles que des blocs incomplets et plus récemment des bradycardies sinusales. Cela suggère que le nœud atrio-ventriculaire n'est pas le seul concerné mais que le nœud sinusal peut l'être également.

Il est intéressant de noter que ces anomalies électro-cardiographiques disparaissent en même temps que les anticorps maternels du sang de l'enfant. (53)

❖ L'éruption cutanée :

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

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

D'autres lésions sont rapportées, en particuliers:

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

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



Figure XVII : éruption cutanée du lupus néonatal chez un nouveau-né avec anticorps anti-SSA/Ro. (53)



Figure XVIII : éruption cutanée du lupus néonatal chez un nouveau-né d'une mère lupique (56)

❖ Anomalies biologiques :

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

f. Mortalité périnatale: (20)

Les grossesses chez les femmes souffrant de lupus érythémateux systémique sont connues par leur morbidité et mortalité périnatale excessive (57). Il y avait cinq mortalités périnatales (4,9%) dans la série de R. Cerveraa, Trois cas en raison de l'extrême prématurité, une en raison de bloc congénital et une mort intra-utérine. Ce chiffre est similaire à ceux rapportés dans d'autres études prospectives récentes (58, 24) et inférieur à ceux observés dans des études rétrospectives anciennes sur le lupus et grossesse. (59)

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

✓ Avant le début clinique de la maladie :

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

La fréquence inhabituelle de mortalité fœtale avant même le début de la symptomatologie clinique, admise et soulignée par la plupart des auteurs, doit inciter à rechercher systématiquement des signes biologiques et immunologiques du lupus chez les patientes aux antécédents obstétricaux chargés (avortements

spontanés à répétition, mort fœtale in utero) dont la révélation de la maladie peut être retardée.

Tableau XV : Maturité fœtale en l'absence d'activité de la maladie.

Séries	Grossesses	Naissances à terme %	Naissances prématurées %	Mort fœtale %	Enfants mort-nés %
Estes (42)	26	73	0	26	0
Hayslett (92)	24	83	4	12	0
Jungers (93)	11	90	10	0	0
Mintz (94)	92	35	46	17	0
SNFMI (95)	75	35	43	16	0
Notre série	8	75	25	0	0

✓ Les grossesses contemporaines au début clinique du lupus:

Le pronostic fœtal, en cas de lupus diagnostiqué à l'occasion d'une grossesse, paraît bien sombre. Le taux d'arrêt de grossesse est en effet particulièrement élevé chez les patientes chez qui le début clinique du lupus survient au cours de la gestation ou à son décours immédiat.

Tableau XVI : Maturité fœtale en cas d'activité de la maladie.

Série	Grossesses	Naissance à terme %	Naissance prématurées %	Mort fœtale %	Enfants morts-nés %
Estes (42)	39	56	12	30	0
Hayslett (92)	22	63	4	13	18
Jungers (93)	12	58	16	25	0
Mintz (94)	10	20	70	10	0
SNFMI (95)	28	7	57	11	11
Notre série	7	14,28	42,8	42,8	0

Dans notre série, 80 % des grossesses ont abouti à une naissance vivante. Si on différencie les patientes en fonction du niveau d'activité de leur maladie au cours de la grossesse. Sept grossesses (soit 46,6 %) survenaient dans un contexte de haute activité de la maladie. Parmi ces 7 grossesses, seule une d'entre elles (14,28%) était menée à terme contre six (75 %) dans le groupe de lupus stable. Par ailleurs, une haute activité du lupus érythémateux systémique augmentait drastiquement le taux d'arrêt de grossesse : 42% dans le groupe ayant une maladie active contre 0% dans le groupe ayant un lupus stable.

h. Evolution fœtale selon la néphrite lupique :

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

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

La prématurité est également plus fréquente régulièrement rapportée entre 35 et 40 %. (1)

Par conséquent, même si un antécédent de néphrite lupique n'est pas incompatible avec une grossesse, il majore nettement le risque d'arrêt de grossesse.(1)

L'insuffisance rénale s'accompagne d'un pronostic particulièrement défavorable pour l'enfant. Une créatininémie supérieure à 140 mmol/l et/ ou une hypertension artérielle s'accompagnent d'une mortalité fœtale d'au moins 50%. Si la créatininémie avoisine 400 mmol/l, moins de 20 % des grossesses aboutiront à un enfant vivant. Au contraire, des grossesses menées chez des femmes transplantées rénales ou sous dialyse se soldent souvent par un succès. (31)

Dans notre étude, deux patientes avaient une insuffisance rénale, la première a eu une fausse couche spontanée, la deuxième une mort fœtale in utero.

III. Influence de la grossesse sur le lupus:

1. Poussée lupique au cours de la grossesse

a. Définition d'une poussée lupique :

Il faut réaliser qu'il n'y a pas de définition uniforme de la poussée lupique bien que de nombreuses échelles d'activité de la maladie soient disponibles. (31)

Certains auteurs ont tendance à assimiler les thrombopénies et les protéinuries avec hypertension artérielle à des poussées lupiques, ce que d'autres auteurs rattachent à une prééclampsie. (60)

Différentes échelles de mesure, dérivées des échelles de mesure d'activité de la maladie, sont spécifiquement adaptées à la grossesse. Ces échelles sont :

Le SLEPDAI : Systemic Lupus Erythematosus Pregnancy Disease Activity Index ;

Le LAI-P : LAI Pregnancy scale ;

Le m-SLAM : modified-SLAM.

b. Fréquence des poussées lupiques lors de la grossesse :

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

Dans les années 1990, quelques études comportant un faible nombre de patientes et comparant des patientes lupiques enceintes et non enceintes n'ont pas montré d'augmentation significative de l'activité de la maladie au cours de la grossesse. (1)

Cependant, des études un peu plus récentes objectivent une augmentation de l'activité du lupus, multipliée par 2 à 3 au cours de la grossesse. (1)

En reprenant l'ensemble de ces études, nous retenons qu'une activité de la maladie est objectivable au cours de 35 % à 70 % des grossesses chez des patientes lupiques, rapportée plus régulièrement au cours de 40 à 50 % d'entre elles.

Une donnée supplémentaire est à considérer : il semble que les femmes qui n'ont pas de poussées de la maladie durant la grossesse aient un risque plus important de poussées néonatales (RR 2,4). (31)

Le tableau XVII regroupe les résultats des sept études prospectives publiées jusqu'à présent. (61)

Tableau XVII : Fréquence des poussées lupiques au cours de la grossesse selon les études prospectives. (D'après Doria et al 82)

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

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

Le débat concernant la période de survenue d'une poussée de la maladie au cours de la grossesse a fait couler beaucoup d'encre. Il semble aujourd'hui raisonnable de retenir qu'une poussée de lupus peut être observée à n'importe quel terme de la grossesse, mais aussi au cours des semaines et des mois qui suivent l'accouchement. (1)

Certains travaux (62) identifient des poussées plus fréquentes au cours du 2ème trimestre et en post-partum. (1)

Le fait que les poussées soient possiblement un peu moins fréquentes au cours du 3ème trimestre serait expliqué par, sur le plan physiopathologique, l'augmentation moins importante qu'attendue de la synthèse d'Interleukine 6 (IL6). (1)

Tableau XVIII: Fréquence des poussées lupiques selon le terme. Revue de la littérature des 30 dernières années. D'après M Petri (31)

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

d. Type et sévérité des poussées lupiques :

La nature des poussées selon le système/organe touché durant la grossesse diffère de celle survenant hors grossesse. (31)

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

V. Le Guern et al (1), notent que la sévérité des poussées est modérée dans 30% des cas, moyenne dans 59% des cas et sévère dans 11% des cas. Lorsque la poussée est modérée et traitée, elle ne semble pas avoir une influence défavorable sur l'issue de la grossesse. Une poussée sévère négligée peut en revanche être responsable d'une fréquente morbidité.

Tableau XIX: Manifestations principales des poussées du lupus au cours de la grossesse (d'après M. Petri) (31)

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

e. Facteurs prédictifs de poussée lupique :

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

Ainsi, l'étude de la John Hopkins Lupus Clinic (26), qui s'est intéressée à 267 grossesses lupiques, objective une forte activité de la maladie chez 58% des patientes dont le lupus était actif avant la grossesse contre seulement 8% des patientes dont le lupus était quiescent avant la grossesse. D'autres études concluent à un risque multiplié par 2 de faire une poussée de la maladie si la maladie était active avant la grossesse. (1)

Dans une enquête menée sous l'égide de la Société nationale française de médecine interne (SNFMI), des poussées étaient présentes dans 27% des cas dès le début de la grossesse. Parmi les 73% de lupus stables initialement, 26% sont devenus évolutifs pendant la grossesse et 7% en postpartum. Lorsque la grossesse est planifiée, le taux de poussée reste de 27 %, mais les poussées sont généralement

modestes. Lorsqu'elles sont traitées, elles ne semblent pas avoir d'influence défavorable sur l'issue de la grossesse. Notons qu'il a été suggéré qu'une partie de ces poussées étaient liées à l'arrêt de l'hydroxychloroquine, ce traitement étant antérieurement considéré comme contre-indiqué au cours de la grossesse. (28)

Les autres facteurs de risque impliqués dans la majoration de l'activité du lupus au cours de la grossesse sont, d'une part l'arrêt des antimalariques de synthèse (hydroxychloroquine), un lupus de forte activité dans les années précédant la grossesse et l'élévation du titre des anticorps anti ADN natifs. (1)

2. Influence de la grossesse sur la néphropathie lupique :

L'atteinte rénale est une des complications les plus graves du lupus systémique. Elle représentait antérieurement un facteur de mauvais pronostic et une cause directe ou indirecte de décès. La néphropathie lupique est passée en l'espace d'une trentaine d'années d'un processus généralement fatal à une atteinte qui autorise généralement une qualité de vie satisfaisante. (29)

L'atteinte rénale au cours du lupus est présente dans 60 à 80 % des cas. (38) Elle est généralement présente dès la première poussée. Dans 3 à 6 % des cas, elle précède les autres manifestations de plusieurs années. Dans plus d'un tiers des cas, l'atteinte rénale apparaît après le diagnostic, d'où la nécessité d'une surveillance régulière du sédiment urinaire. La biopsie rénale est indispensable pour adapter le traitement et prédire l'évolution. (29)

La fréquence des poussées lupiques rénales au cours de la grossesse est variable selon les séries (tableau XX). Elle varie de 7 à 33 % chez des patientes lupiques en rémission pendant au moins six mois avant la conception versus 61 à 67 % lorsque la grossesse est menée en pleine activité lupique. Dans l'étude de A. Radoui, (38) 50 % des patientes ont présenté une exacerbation de la néphropathie

lupique pendant la grossesse et 25 % après l'accouchement et les principaux facteurs prédictifs de cette poussée lupique rénale sont une conception après une courte durée de rémission et la présence d'une néphropathie lupique classe IV. (38)

Tableau XX: Evolution de la néphropathie lupique au cours de la grossesse. (38)

Auteurs/date/ références	Nombre de grossesses/ nombre de femmes avec néphropathie lupique	Nombre de poussée lupique rénale (%)
Ovasiu et al., 1991 (96)	53/25	6 (11)
Packham et al., 1992 (97)	64/41	31 (48)
Julkunen et al., 1993 (98)	26/16	7 (38)
Le Thi Huong et al., 2002 (29)	32/22	4 (13)
A. Radoui, 2006 (38)	20/12	10 (50)

Carmona et al (63) , comparant l'issue des grossesses en fonction du type de néphropathie, n'ont pas trouvé de différence significative en ce qui concerne l'issue de la grossesse et l'âge gestationnel entre les femmes porteuses d'une néphropathie de classe III ou IV (groupe 1 : 42 grossesses chez 35 femmes), II ou V (groupe 2 : 12 grossesses chez dix femmes) ou exemptes de néphropathie (groupe 3: 54 femmes). Cependant, l'hypertension et la prééclampsie étaient plus fréquentes (37 %) dans le groupe 1 que dans les groupes 2 et 3 (11 %) et le poids à la naissance était plus bas.

Comparant 78 grossesses chez 53 femmes ayant une néphropathie lupique à 78 patientes lupiques non enceintes avec atteinte rénale, Tandon et al (64), ont constaté l'absence de différence en termes de survenue d'une détérioration de la fonction rénale et une incidence de poussée rénale similaire entre les deux groupes (45 % versus 42 %).

Les femmes avec un lupus bien contrôlé et dont la grossesse a débuté après une période de rémission d'au moins trois mois, ont un faible risque d'exacerbation de l'atteinte rénale durant la grossesse et le post-partum. À l'opposé, si la néphropathie reste active, le risque d'exacerbation peut être supérieur à 50 %.

Chez les femmes porteuses d'une insuffisance rénale chronique, la grossesse peut aggraver la fonction rénale et majorer le risque de prééclampsie avec ses risques fœto-maternels (retard de croissance). Une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml / min expose ainsi la femme à une décompensation rénale pendant la grossesse. Le taux de naissance vivante dans ce contexte varie de 20 à 95% et dépend de la créatininémie de base.

Tableau XXI : Retentissement de la grossesse sur la fonction rénale (65).

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

Certains éléments cliniques et biologiques ont une valeur prédictive d'une poussée rénale au cours de la grossesse : le sédiment urinaire, l'hypertension artérielle et la valeur de la créatininémie. Une créatinine $> 140 \mu\text{mol/l}$ est associée avec une augmentation du risque d'hypertension artérielle et d'insuffisance rénale progressive. En cas de dégradation de la fonction rénale ou d'anomalies massives du sédiment urinaire, une ponction-biopsie rénale peut être réalisée pendant la gestation. (31)

Au total, les facteurs de bon pronostic pour la mère et pour l'enfant sont la présence d'une maladie rénale quiescente depuis au moins trois mois avant la conception, une créatininémie inférieure à $140 \mu\text{mol/l}$ (avec une clairance de la créatinine supérieure à 60 ml par minute), une protéinurie inférieure à 3 g par jour et une pression artérielle parfaitement contrôlée. (31)

Les contre-indications de la grossesse en cas d'atteinte rénale sont la persistance d'une glomérulonéphrite proliférative diffuse, d'un syndrome néphrotique sévère, ainsi que d'une hypertension artérielle modérée ou sévère. Ces contre-indications sont relatives car elles peuvent être modulées en cas de traitement efficace. Une contre-indication absolument définitive est l'insuffisance rénale, en effet, sauf cas particulier, au delà d'une valeur de 140 à $180 \mu\text{mol/l}$, le risque maternel ainsi que le risque fœtal de complications sont tellement élevés que ces grossesses ne doivent pas être autorisées. (31)

Il faut cependant garder à l'esprit que les poussées rénales durant la grossesse peuvent évoluer de façon dramatique avec installation d'une insuffisance rénale et même aboutir à la mort maternelle. La mise en jeu du pronostic vital peut conduire à discuter dans quelques situations de néphropathie lupique active une interruption thérapeutique de grossesse. (29)

IV. Prise en charge des grossesses lupiques:

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

1. Avant la conception :

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

➤ Reconnaître une contre indication à la grossesse.

- Une clairance de la créatinine $<40\text{ml/min}$ (60) ;
- Une hypertension artérielle sévère ;
- Une hypertension artérielle pulmonaire;
- Une valvuloplastie mal tolérée ;
- Des antécédents thrombotiques majeurs ;
- Une corticodépendance $>0,5\text{ mg/kg/j}$.

➤ S'assurer de la rémission de la maladie.

La rémission se définit par l'absence de tout symptôme clinique en rapport avec la maladie lupique et la normalité du bilan biologique, limité au dosage du complément (complément total, fractions C3 et C4), et aux marqueurs inflammatoires (vitesse de sédimentation, fibrinogène). Cette rémission peut être spontanée ou nécessiter un traitement de fond (corticothérapie égale ou inférieure à 10mg/j d'équivalent prednisone). La prise d'antipaludéens de synthèse n'est pas un obstacle à la grossesse. (66)

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

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

➤ Rechercher un syndrome des anticorps antiphospholipides :

La recherche d'anticorps antiphospholipides est systématique. Leur découverte de façon isolée, en l'absence d'antécédents de phlébite ou de fausses couches n'est pas suffisante pour introduire un quelconque traitement spécifique en début de grossesse. (67)

➤ Ajuster le traitement de la patiente :

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

La corticothérapie, idéalement ramenée à sa dose minimale efficace, l'hydroxychloroquine (Plaquenil), l'azathioprine peuvent et doivent être maintenus lorsque cela est nécessaire. En revanche, le cyclophosphamide, le méthotrexate et le mycophénolate mofétil (Cellcept) doivent impérativement être interrompus au moins 3 mois avant la conception, si ce n'est davantage. (1)

En cas d'antécédent de néphrite lupique ou d'une hypertension artérielle d'une autre cause, il est indispensable d'interrompre les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II au profit d'antihypertenseurs que l'on peut maintenir au cours de la grossesse tels que la

methyldopa (Aldomet), le labétalol (Trandate) ou les inhibiteurs calciques. Il convient également avant la grossesse d'interrompre les bisphosphonates donnés en prévention d'une ostéoporose cortico-induite. (1)

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

2. Traitement du lupus au cours de la grossesse :

a- Moyens thérapeutiques :

❖ Mesures générales :

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

- Correction des facteurs de risque cardiovasculaires : lutter contre le surpoids, contrôler la glycémie, le bilan lipidique, la pression artérielle.
- Photoprotection : l'exposition aux rayons du soleil peut favoriser les poussées cutanées, voire viscérales. Il faut donc encourager en période estivale l'application de crème solaire écran extrême. Pour être bien efficace, ces crèmes doivent être appliquées toutes les 2 heures, voire toutes les 3 à 4 heures pour les formes les plus récentes de longue durée.
- Eviter l'utilisation de médicaments photosensibilisants comme les AINS en topique. (67)
- Arrêt total du tabac avant la grossesse.

❖ Les règles imposées au maniement des traitements médicamenteux :

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

Tableau XXII : Quelques médicaments autorisés ou interdits au cours d'une grossesse lupique (31)

Autorisés :

- ✓ Glucocorticoïdes
- ✓ Aspirine,
- ✓ Méthyldopa,
- ✓ Hydralazine,
- ✓ Imurel
- ✓ Héparines (toutes formes),
- ✓ Antimalarique (préférer l'hydroxychloroquine)

Autorisés uniquement après avis spécialisé :

- ✓ Bêta-bloquants,
- ✓ Nifédipine
- ✓ Antidépresseurs,
- ✓ Anti-convulsivants,
- ✓ Ciclosporine,
- ✓ Anti-vitamine K (second trimestre)

Interdis :

- ✓ Cyclophosphamide,
- ✓ Méthotrexate,
- ✓ AINS,
- ✓ Thiazidiques,
- ✓ IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion),
- ✓ Inhibiteurs calciques.

❖ La corticothérapie :

Les glucocorticoïdes, tels que la prednisone et la prednisolone ne traversent pas la barrière placentaire. Il n'y a donc pas à craindre d'insuffisance surrénalienne du nouveau-né. En revanche, Ils sont source de morbidité maternelle élevée si leur posologie dépasse 30 mg par jour : hyperglycémie, diabète sucré, hypertension

artérielle, problèmes infectieux : urinaires, réactivation d'une toxoplasmose maternelle, infection à cytomégalo virus, voire septicémie maternelle. (60)

Les corticoïdes fluorés tels que la dexaméthasone ou la bêtaméthasone, parfois indiqués en traitement d'un bloc auriculoventriculaire congénital, pourraient avoir cependant des effets secondaires sur le fœtus, avec en particulier des risques neurologiques centraux, avec des troubles cognitifs. (1)

La bêtaméthasone ou la dexaméthasone sont les seuls corticoïdes non dégradés par le placenta, la dexaméthasone n'est pas dénuée de risque pour le fœtus avec en particulier des hypotrophies sévères, l'atrophie cérébrale fœtale. (31)

❖ Les antipaludéens de synthèse:

Il a longtemps été recommandé d'interrompre l'hydroxychloroquine chez les femmes enceintes. Cela découlait de l'observation de cas de toxicité rétinienne et auditive chez l'animal et chez l'homme lors de l'exposition in utero à la chloroquine. Néanmoins, compte tenu de la longue demi-vie de l'hydroxychloroquine et de son passage transplacentaire (68), cette attitude n'assurait pas une protection totale vis-à-vis d'éventuels effets secondaires. En outre, la grossesse constituant en elle-même un facteur de risque de poussée lupique, il est vite apparu que l'arrêt de l'hydroxychloroquine pouvait être délétère tant pour la mère que pour l'enfant. (51)

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

C'est un traitement, en règle générale, parfaitement bien toléré, offrant le meilleur rapport bénéfice/risque parmi les différents traitements disponibles. Il est aujourd'hui fortement recommandé de le poursuivre pendant la grossesse, puisque

au cours de 300 grossesses menées sous hydroxychloroquine, aucune anomalie 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. (69)

L'arrêt de l'hydroxychloroquine expose à une rechute de la maladie avec un risque multiplié par 2,5 (70). Il en est de même chez les femmes enceintes atteintes de lupus. Ainsi, l'étude récente de la cohorte américaine de la John Hopkins Lupus Clinic a comparé l'évolution de la maladie chez 56 patientes qui ont poursuivi l'hydroxychloroquine pendant la grossesse et chez 38 patientes qui l'ont arrêtée en début de grossesse. Globalement, l'activité de la maladie 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 et les poussées plus fréquentes. (26)

L'hydroxychloroquine (Plaquenil) a été utilisée durant la grossesse sans aucun effet toxique sur l'enfant dans au moins deux séries, l'une américaine (71) et l'autre anglaise (72) à condition de ne pas dépasser la dose de 6,5 mg/kg par jour. Bien que le produit soit classiquement contre-indiqué durant la grossesse dans le « Vidal » et qu'un passage transplacentaire ait été récemment démontré (73), il est donc possible de prescrire l'hydroxychloroquine durant toute la grossesse si le contrôle du lupus maternel exige la poursuite de ce traitement. (60)

❖ Autres :

L'azathioprine est probablement l'immunosuppresseur le moins toxique à proposer au cours de la grossesse. Ceci est lié au fait que le foie fœtal ne possède pas l'enzyme permettant de métaboliser l'azathioprine dans sa forme active. Plusieurs séries publiées de grossesses menées sous l'azathioprine au cours de maladies inflammatoires intestinales ou de transplantations rénales n'ont pas

montré d'augmentation d'anomalies fœtales. 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. (1)

Des données récentes confirment la tératogénécité du mycophénolate mofétil (MMF), ce qui justifie largement de modifier le traitement immunosuppresseur des patientes lupiques qui désirent une grossesse, en interrompant le MMF au moins 3 mois avant la conception et en le remplaçant éventuellement par de l'azathioprine.(1)

Le cyclophosphamide est contre indiqué et doit être arrêté trois à six mois avant la conception (31). Une exposition du fœtus à cet immunosuppresseur au cours du premier trimestre expose à des anomalies fœtales alors que son utilisation au cours des deuxième et troisième trimestres ne semble pas augmenter ce risque chez les femmes enceintes traitées par cette molécule pour un cancer du sein. Seules 3 grossesse lupiques ont été menées sous cyclophosphamide avec une seule naissance vivante. (74)

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

Les immunoglobulines intraveineuses peuvent être utilisées au cours de la grossesse, particulièrement au cours de problèmes hématologiques (thrombopénie auto-immune peu corticosensible ou s'aggravant en cours de grossesse). Elles ont parfois été utilisées en traitement d'une atteinte rénale. Il n'y a cependant aucune donnée précise de la littérature sur ce point. Certaines préparations d'immunoglobulines intraveineuses riches en sucrose exposent cependant à une insuffisance rénale. (1)

Les héparines de bas poids moléculaire n'ont pas d'AMM (autorisation de mise au marché) durant la grossesse, mais ont été utilisées sans inconvénient avec des résultats équivalents. Elles offrent l'avantage, par rapport à l'héparine non fractionnée, d'une meilleure biodisponibilité, d'une demi-vie plus longue avec un risque moins élevé de thrombopénie et peut-être d'ostéoporose. (28)

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

b- Indications:

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

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

b. Traitement d'une poussée lupique au cours de la grossesse : (1)

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

Il n'y a pas d'indication à la mise en place d'un traitement spécifique. Il n'y a en particulier pas de raison de proposer une corticothérapie prophylactique car le risque de voir apparaître une hypertension artérielle, un diabète gestationnel avec des conséquences pour le fœtus (prématurité, retard de croissance intra-utérin) n'est pas nul. (75)

➤ Une activité modérée de la maladie, s'exprimant par exemple par des manifestations articulaires spécifiques peut cependant justifier des doses de prednisone qui doivent rester inférieures à 20 mg/jour. Ces faibles doses de corticoïdes pourraient être responsable d'une augmentation du risque de fente palatine, même si ce risque demeure faible (20 naissances/ 10 000 grossesses exposées à des corticoïdes). (76)

➤ En cas de poussées sévères : De plus fortes doses de corticoïdes peuvent se justifier, éventuellement sous forme de bolus intraveineux, mais seulement lorsque la situation maternelle l'exige. (77)

c. Prise en charge en cas de syndrome des anticorps antiphospholipides :

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

Deux études contrôlées ont montré que la corticothérapie, en association à l'aspirine, bien qu'ayant une efficacité similaire à l'héparine ou l'aspirine seule, exposait à un risque plus élevé de rupture prématurée des membranes et de prééclampsie (78,79). Elle n'a donc pas d'indication en première intention dans le SAPL primaire.

Des phlébites étant survenues au cours de grossesses traitées par aspirine, voire sous héparine à doses prophylactiques, l'héparine doit donc être prescrite sans discussion, en première intention et à doses efficaces en cas d'antécédents thrombotiques qu'ils soient veineux ou artériels, associée à l'aspirine à dose antiagrégant plaquettaire. Deux essais (80,81) ont montré la supériorité de l'association héparine plus aspirine sur l'aspirine seule. (28)

En pratique,

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

- L'héparine à dose anticoagulante est associée à l'aspirine en première intention en cas d'antécédents thrombotiques.
- L'héparine à dose isocoagulante est associée à l'aspirine en cas d'antécédents obstétricaux survenus malgré l'aspirine. Un échec amène à discuter l'adjonction d'immunoglobulines intraveineuses dont l'indication est affaire de services spécialisés. (28)

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

Tableau XXIII: Propositions de prise en charge thérapeutique dans les trois situations différentes du SAPL. (4)

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

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

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

Si la positivité est incertaine ou le titre bas, le dosage doit être répété et confirmé par un laboratoire de référence et par des techniques standardisées. Des échocardiographies et des enregistrements sonographiques obstétricaux itératifs réalisés au moins tous les 15 jours à partir de la 16ème semaine de gestation sont recommandés. Le but est de détecter des anomalies fœtales précoces qui pourraient précéder la survenue d'un BAV complet et être le signal d'un traitement préventif.

Un traitement prophylactique par dexaméthasone ou bêtaméthasone n'est pas recommandé, au regard du risque faible et des effets secondaires potentiels. Les autres stéroïdes ne sont pas efficaces dans la mesure où ils ne traversent pas la barrière placentaire sous forme active.

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

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

Shinohara et al. (82) ont suggéré qu'un traitement par prednisolone ou bêtaméthasone commencé avant 16 semaines d'aménorrhées pourrait réduire le risque de récurrence de BAVc. Le caractère rétrospectif de cette étude rend cependant l'interprétation des résultats difficile. De plus, les auteurs ne différenciaient pas la prednisolone de la bêtaméthasone. Si ces deux traitements sont équivalents, la prednisolone devrait être préférée puisqu'elle passe peu la barrière placentaire et ne peut être activée par le système enzymatique hépatique fœtal. (82)

➤ Traitement intra-utérin du BAV :

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

Les corticoïdes ont été utilisés, notamment la dexaméthasone qui n'est pas métabolisée par le placenta et passe chez le fœtus sous forme active. Ces traitements corticoïdes ont fait la preuve de leur efficacité sur les signes inflammatoires (épanchements pleuraux, ascite et anasarque fœtal) chez quelques enfants. Cependant, on ne sait toujours pas si le traitement est capable de corriger un bloc de 3ème degré une fois établi (c'est-à-dire lorsque la fibrose du système de conduction est présente). En raison de possibles effets secondaires maternels propres à tous les glucocorticoïdes, et des risques fœtaux spécifiques (oligoamnios et insuffisance surrénale) la dexaméthasone (4 mg/j) doit être réservée aux blocs incomplets de survenue récente, ou aux blocs complets s'accompagnant de signes de défaillance fœtale tels qu'une anasarque, des épanchements, une ascite ou une insuffisance cardiaque. Elle doit être prescrite précocement. Elle doit dans tous les cas être interrompue après quelques semaines si aucun bénéfice n'est obtenu. Il faut savoir que la dexaméthasone (et non la bêtaméthasone), a récemment été associée à un risque accru de leucomalacie chez des nouveau-nés traités pour prévenir les complications de la prématurité. Ainsi, les effets bénéfiques escomptés doivent être mis en balance avec les effets secondaires potentiels. (53)

Sur la base de ces considérations, la conduite thérapeutique à tenir dans le cas d'un BAV in utero est la suivante : (D'après R. Cimaz et al. (53)

- Si le bloc est incomplet (c'est-à-dire du second degré) la dexaméthasone est recommandée à la dose de 4 mg/j chez la mère.

- Si le bloc est complet et récent la dexaméthasone est recommandée également, et interrompue si aucun changement ne survient après quelques semaines.
- Si le bloc est associé à des signes de myocardite ou de défaillance cardiaque, la dexaméthasone est recommandée.
- Si le bloc est complet et présent depuis plus de 2 à 4 semaines, sans épanchement ni signes d'anasarque, on fera une surveillance échographique régulière sans traitement.

Le salbutamol, un agoniste sélectif bêta-adrénergique, peut être utile pour augmenter le rythme cardiaque fœtal, pour améliorer la fonction ventriculaire et l'anasarque fœtal. Cela peut être particulièrement utile pour atteindre un âge gestationnel plus avancé. Il peut être donné à la maman par voie orale, à la dose de 2 mg, 6 à 10 fois par jour, selon la compliance maternelle (53).

➤ Traitement postnatal :

Le traitement postnatal du BAV complet est l'implantation d'un pacemaker. En présence d'une extrême bradycardie ou d'arythmies cardiaques, des médicaments tels que l'isoprotérénol (0,1 à 0,3 µg/kg par minute) peuvent être également utilisés.

Les manifestations autres que cardiaques telles que le rash cutané ou les anomalies hématologiques ne requièrent aucun traitement, dans la mesure où elles sont réversibles et disparaissent spontanément, habituellement dans le 2ème trimestre de la vie. (53)

3. Surveillance maternelle et fœtale :

La surveillance multidisciplinaire sera clinique, biologique et échographique, adaptée à l'état clinique de la patiente ; surveillance mensuelle, jusqu'à la 20ème semaine d'aménorrhée puis toutes les 2 semaines jusqu'à la 30ème semaine. Une visite hebdomadaire permettra ensuite d'apprécier la date de déclenchement de l'accouchement. (15)

a- La surveillance clinique se base essentiellement sur :

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

b- La surveillance biologique sera basée principalement sur :

- L'hémogramme avec numération des plaquettes,
- Les paramètres de la fonction rénale, la créatinine plasmatique, la protéinurie des 24 heures, l'examen du sédiment urinaire.
- L'haptoglobine qui est pratiquement la seule protéine de l'inflammation interprétable pendant la grossesse (les autres sont physiologiquement élevées).
- Dosage du complément et ses fractions : le taux du complément est habituellement augmenté au cours de la grossesse, sa normalité ou sa chute doit faire craindre une poussée.
- L'augmentation des transaminases doit faire craindre un HELLP syndrome, ou une complication possible du lupus érythémateux systémique et du SAPL.

- La recherche des anticorps antinucléaires, Anti ADN natif et les anticorps antiphospholipides.
- La présence et le taux de l'anticorps anti-SSA ou anti-SSB.
- Le titrage de l'anticoagulant lupique et de l'anticorps anticardiolipidique, est le meilleur prédictateur du risque fœtal.

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

- | |
|--|
| 1. NFS – plaquettes |
| 2. Créatinine, glycémie |
| 3. Uricémie, SGOT, SGPT, phosphatases alcalines |
| 4. Protéinurie – Sédiment urinaire |
| 5. CH50, C3, C4 |
| 6. Anticorps antinucléaires, anti-ADN natif |
| 7. Anti-SSA (Ro) et SSB (La) * |
| 8. Antiphospholipides :
anticoagulant circulant, anticardiolipine * |
| 9. Toxoplasmose , Rubéole ** |

* Examens initiaux ** Examens dont la répétition est facultative

c– L'étude du rythme cardiaque fœtal

d– L'échographie obstétricale :

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

Des échographies itératives spécialisées du cœur fœtal sont pratiquées au second trimestre en présence d'anticorps anti-SSA/B1. (29)

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

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

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

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

5. L'accouchement des parturientes lupiques :

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

Dans les différentes études, le taux de césarienne se situe aux alentours de 35–40%. (35)

Les indications de césarienne les plus fréquentes sont l'hypotrophie fœtale et la souffrance fœtale aiguë en dehors de toute évolutivité lupique. (36)

Cependant, une poussée lupique peut, bien sûr, amener à une décision de césarienne si elle menace le pronostic fœtal ou maternel.

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

Dans notre série, le taux de césarienne est de 33,3%, ses indications sont toutes d'ordre obstétrical.

6. Le post-partum :

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

Pour De Bandt (31), il semble que les femmes qui n'ont pas de poussées de la maladie durant la grossesse aient un risque plus important de poussée post-natale (RR 2,4). La survenue d'une poussée de lupus dans le post-partum tardif peut être méconnue de l'obstétricien. Les données concernant les trois mois post-partum sont peu fréquentes dans la littérature.

a. l'allaitement :

L'allaitement est autorisé chez les femmes traitées par corticoïdes ou antimalariques de synthèse. A l'inverse, le traitement par immunosuppresseurs ou anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à cycle entéro-hépatique contre-indique l'allaitement. (84)

Le pic d'aspirine dans le lait survenant deux heures après le pic sérique, ce traitement à dose antiagrégante ne contre-indique pas l'allaitement s'il est fait à distance de la prise. (85)

b. Prophylaxie thromboembolique :

Selon les recommandations pour la pratique clinique de la Société Française d'Anesthésie Réanimation (86), la présence d'un syndrome des anticorps antiphospholipides avec antécédent de thrombose veineuse constitue un risque élevé de thrombose veineuse dans le postpartum. Le risque devient modéré en l'absence d'antécédent de thrombose veineuse. Dans ces situations, l'instauration d'un traitement préventif par HBPM à forte dose est recommandée pendant six à huit semaines (par exemple: énoxaparine 4000 UI/j).

c. Contraception :

La mise en place d'une politique de contraception efficace et bien tolérée revêt une grande importance compte tenu du jeune âge des patientes lupiques et de la nécessité d'éviter une grossesse en période défavorable. (87)

Les contraceptifs oraux contenant des œstrogènes de synthèse même faiblement dosés (30–50ug d'ethinyls estradiol) (52) sont contre-indiqués non seulement du fait des risques thromboemboliques mais aussi et surtout du fait de l'influence néfaste des œstrogènes sur le système immunitaire et entraînent ainsi une exacerbation de la maladie dans environ 44% des cas dans un délai moyen de 3 mois suivant le début de la contraception. (88)

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

risque de mener une grossesse lors d'une maladie non équilibrée ou trop rapprochée, nous la proposons en contraception courante et dans les suites de couche.

Une étude prospective SELENA (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment) (89) ; a porté sur un collectif de 183 femmes lupiques dont avaient été exclues les patientes avec un syndrome d'anticorps antiphospholipides ou porteuses d'anticorps antiphospholipides. Les auteurs n'ont pas observé de différences dans le nombre de poussées chez les patientes sous contraception orale (pilule triphasique 35 mg éthinylestradiol/0,5–1 mg noréthindrone) pendant un an par rapport aux femmes sous placebo. Une deuxième étude mexicaine (90) a randomisé 162 femmes entre une pilule oestroprogestative de deuxième génération, un stérilet et un microprogestatif. Là encore, aucune différence entre les trois groupes sur les critères cliniques ou le SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index). Cinq grossesses ont été observées, deux sous contraception orale, deux avec un microprogestatif et une avec un dispositif intra-utérin.

En pratique ; Chez les patientes lupiques qui ont une maladie stable ou inactive et qui ne sont pas porteuses d'anticorps antiphospholipides, la contraception orale avec des œstrogènes minidosés, ou des progestatifs seuls ne semble donc pas être associée à une augmentation des poussées. Par contre, le risque d'événement thromboembolique associé à la contraception orale est significativement augmenté en présence d'anticorps antiphospholipides. Cette dernière situation représente donc une contre-indication absolue à la contraception orale. (89)

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

CHAPITRE III :

GROSSESSE LUPIQUE:

EN PRATIQUE, QUELLE PRISE EN CHARGE?

La grossesse chez la femme lupique = *Planifier*

Surveiller

Anticiper

I. La grossesse chez la femme lupique se programme !!!

La consultation préconceptionnelle est fondamentale pour :

- ✓ Chercher les conditions nécessaires pour autoriser la grossesse :

Lupus inactif depuis au moins 6 mois.

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

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

- ✓ Identifier les contre-indications devenues rares : (105)

Poussée récente ou en cours.

Insuffisance rénale (créatininémie > 150 µmol/l).

HTA sévère (2 hypotenseurs ou plus).

Hypertension artérielle pulmonaire

Valvulopathie mal tolérée.

Antécédents thrombotiques graves.

Corticodépendance > 0,5 mg/Kg /j.

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

Les facteurs de mauvais pronostic des grossesses lupiques: (91)

- Age > 40 ans ;
- Grossesse multiple ;
- Maladie lupique active ;
- Néphropathie lupique ;

- Insuffisance rénale ;
 - Présence d'anticorps antiphospholipides ;
 - Hypertension artérielle pulmonaire ;
 - Atteinte pulmonaire interstitielle ;
 - Insuffisance cardiaque ;
 - Présence d'anticorps anti-SSA/SSB.
- ✓ Informer sur les risques maternels et fœtaux, sur les éléments d'alarme, le déroulement de la grossesse, et l'importance de la surveillance et du traitement.
- ✓ Instaurer d'éventuels traitements, interrompre les éventuels médicaments tératogènes.
- ✓ Mettre en route une surveillance multidisciplinaire.

II. Instaurer une surveillance régulière: (105)

1. Clinique : poids, tension artérielle, bandelette urinaire, signes cutanés, articulaires....

2. Echographique :

- Biométrie mensuelle.
- Echocardiographie fœtale mensuelle dès 18 SA si présence d'a-SSA ou d'a-SSB.
- Doppler des artères utérines, doppler ombilical.

3. Biologiques :

a- Biologie standard :

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

- 1 /mois avant 20 SA.
- 1 / 2 semaines de 20 à 30 SA.
- 1 / semaine après 30 SA.

b– Activité du lupus :

CH50, C3, C4, haptoglobine : 1/ mois.

c– Autoanticorps :

AAN, DNA natif, ACC : 1/ 2 mois.

III. Ajuster le traitement :**❖ Maintien du traitement antérieur :**

- Les antimalariques de synthèse : la posologie est adaptée à la fonction rénale, elle ne doit pas dépasser 6,5mg/kg/j.
- La corticothérapie : Il est particulièrement recommandé de ne pas diminuer la corticothérapie au cours de la grossesse (83), l'instauration ou la majoration des doses est à discuter avec le médecin interniste référent.

❖ Si la patiente n'est sous aucun traitement :

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

❖ L'existence d'un anticoagulant circulant de type lupique (antiprothrombinase) ou d'anti-cardiolipines à un titre significatif impose la prescription d'un traitement anticoagulant au cours de la grossesse, de plus en plus fréquemment par héparine de bas poids moléculaire. Le tableau XXIII montre les modalités de prise en charge thérapeutique dans les trois situations différentes du syndrome des anticorps antiphospholipides.

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

L'adaptation thérapeutique portera essentiellement sur l'augmentation des doses de corticoïdes, (35) la nouvelle posologie sera maintenue à ce niveau pour le reste de la gestation.

Lorsqu'il paraît impossible de différencier une poussée lupique d'une prééclampsie, le traitement doit être mené sur plusieurs fronts : augmentation de la corticothérapie, repos, mise en route ou adaptation du traitement antihypertenseur, voire discussion d'une extraction en fonction du terme. (28)

Donc dès le diagnostic de grossesse : (105)

- Bilan biologique : Biologie standard + sérologies + bilan d'activité du lupus+ les anticorps
- Revoir le traitement du lupus (antipaludéen de synthèse, corticothérapie, hypotenseurs, ...)
- Débuter le traitement préventif des complications de la grossesse

a) Lupus :

- Prednisone 10 mg/j(ou dose antérieure)
- Aspirine 100 mg/j
- Antipaludéen de synthèse +/-
- Immunoglobulines intraveineuses ou échange plasmatique exceptionnellement.

b) Syndrome des anticorps antiphospholipides :

- Antécédents de fausses couches spontanées précoces (>3) ou d'une mort fœtale in utéro:
Aspirine + HBPM (0,4/j)
- Antécédent de thrombose veineuse ou artérielle :

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

- Si aucun antécédent et anticorps antiphospholipides positifs: Aspirine seule

➤ Surveillance planifiée :

- 10 SA : échographie de datation
- 16 SA : Biologie standard + bilan d'activité + anticorps
- 18 SA : échocardiographie fœtale si a-SSA ou a-SSB (à refaire tous les mois)
- 20 SA : Biologie standard + bilan d'activité
- 22 SA : Biologie standard + échodoppler des artères utérines
- 24 SA : Biologie standard + bilan d'activité + anticorps
- 26 SA : Biologie standard + biométrie + doppler ombilical
- 28 SA : Biologie standard + bilan d'activité
- 30 SA : Biologie standard + biométrie + doppler ombilical
- 31 SA : Biologie standard
- 32 SA : Biologie standard + bilan d'activité + anticorps + consultation anesthésie
- 33 SA : Biologie standard
- 34 SA : Biologie standard + biométrie + doppler ombilical + relais de l'aspirine par de l'héparine (calciparine ou enoxaparine)
- Puis Biologie standard + ex clinique/ semaine + plaquettes 2/semaine

➤ Si poussée lupique : hospitalisation, augmenter la dose de corticothérapie

➤ Si complication vasculaire gravidique (retard de croissance intra-utérin, prééclampsie...) : protocole habituel des grossesses pathologiques.

➤ A 34 SA, arrêt de l'aspirine et relais par l'héparine.

IV. Accouchement et post-partum :

1. L'accouchement :

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

Pour certains, les patientes traitées par corticoïdes doivent, au moment de l'accouchement, recevoir une corticothérapie à forte dose (dose de « stress » : par exemple hydrocortisone 300 mg/j) jusqu'à 24 heures après l'accouchement.

2. Traitement au post-partum :

Poursuivre l'héparine pendant 1 semaine si pas de SAPL, pendant 6 semaines si le SAPL est présent. (l'antivitamine K est une alternative).

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

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

3. L'allaitement :

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

4. La contraception:

Une contraception par microprogestatifs est proposée à la sortie.

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

CONCLUSION

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

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

La grossesse et le post-partum immédiat peuvent révéler un lupus jusque là méconnu.

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

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. Ceci, associé au perfectionnement des techniques de surveillance du fœtus, d'évaluation de son bien-être et de réanimation du nouveau-né prématuré et/ou hypotrophe, permet actuellement d'espérer raisonnablement une issue favorable pour la mère et pour l'enfant dans la majorité des cas.

La possibilité de complications maternelles et/ou fœtales gravissimes ne doit cependant pas être occultée et la programmation d'une surveillance multidisciplinaire coordonnée est indispensable au bon déroulement de la grossesse. Cela permet de dépister précocement les poussées de la maladie et d'adapter le traitement au plus vite.

RÉSUMÉS

Résumé

Introduction : Le lupus érythémateux systémique est une maladie auto-immune multifactorielle caractérisée par son polymorphisme clinique et son évolution par poussées. Une grossesse associée au lupus est une "grossesse à risque" qui nécessite une collaboration étroite entre la patiente et ses praticiens afin de programmer cet événement et le mener à terme dans les meilleures conditions.

Objectifs : Analyser les effets de la grossesse sur le lupus et les effets de celui-ci sur la grossesse et mettre en relief les modalités de la prise en charge de ces patientes.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective de 15 cas de lupus érythémateux systémique et grossesse colligés au service de gynécologie-obstétrique à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, sur une période de 3 ans de 2009 à 2012. Cette étude s'est basée sur la consultation des archives du service ainsi qu'une revue de la littérature.

Résultats : L'âge moyen de nos parturientes est de 34 ans. Toutes les patientes sont connues lupiques avant leurs grossesses actuelles sauf une dont le lupus a été découvert à l'occasion de cette grossesse. Le taux moyen de la gestité est de 1,86 geste. La parité moyenne de nos patientes est de 0,8 parité.

La fréquence de cette association dans notre série est de 0,19%, Le taux d'arrêt de grossesse est de 20%. Le taux de retard de croissance intra-utérin est de 20%. Celui de la prématurité est de 33,3%. Le taux de poussées lupiques au cours de la grossesse est de 46,6 %.

Deux patientes ont présenté une prééclampsie sévère compliquée d'éclampsie, l'une d'elles s'est aussi compliquée d'un HELLP syndrome et elle est décédée à j4 du postpartum. Un nouveau-né prématuré est décédé à J3 de vie suite à une détresse respiratoire sévère.

Discussion : selon les auteurs, la fertilité des femmes lupiques n'est pas affectée, donc la fréquence de l'association lupus et grossesse est non négligeable.

La grossesse chez les patientes lupiques est à haut risque aussi bien pour la mère que pour l'enfant, les femmes les plus exposées sont celles qui ont une atteinte rénale préexistante et un lupus actif avant de la conception.

Le risque fœtal est représenté surtout par les avortements spontanés à répétition, la mort fœtale, le retard de croissance in utero et la prématurité.

Les chiffres d'arrêt de grossesse sont plus élevés si la maladie est active lors de la conception, s'il existe un syndrome des anticorps antiphospholipides associé ou une néphropathie lupique. Le taux de prématurité reste encore élevé.

Une poussée de lupus peut survenir à n'importe quel moment de la grossesse, mais aussi au cours des semaines et des mois qui suivent l'accouchement. La nature des poussées selon le système/organe touché durant la grossesse diffère de celle survenant hors grossesse. Le principal facteur prédictif de poussées est un lupus actif cliniquement et biologiquement dans les 6 mois qui précèdent la grossesse.

Le risque du lupus néonatal est essentiellement lié à l'existence d'anticorps anti- Ro (SSA) et anti-La(SSB). Sa prévention doit être de première intention.

Conclusion : Le respect d'une période d'accalmie du lupus (au moins 6 mois) et l'optimisation de la prise en charge thérapeutique avant la conception est essentielle afin d'éviter les poussées. Il est bien entendu nécessaire de proposer une approche multidisciplinaire en centres spécialisés de ces grossesses qui restent à risque, avec une surveillance clinique, biologique et échographique régulière, permettant une adaptation des traitements, un contrôle optimal de la maladie et une grossesse réussie.

SUMMARY

Introduction: Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease characterized by clinical polymorphism and changing in spurts . Pregnancy associated with lupus is a "high risk pregnancy " which requires a close collaboration between the patient and practitioners to schedule this event and bring it to fruition in the best conditions.

Objectives: To analyze the effects of pregnancy on lupus and the effects of lupus on pregnancy and identify principal axis of management of these patients.

Materials and Methods: It's a retrospective study of 15 cases of lupus and pregnancy in gynecology and obstetrics service at the military hospital Moulay Ismail in Meknes over a period of 3 years from 2009 to 2012. This study is based on the consultation of service archives and an electronic literature search.

Results:

The mean age of our patients is 34 years. Their lupus was known before their current pregnancies except one woman whose lupus was discovered during this pregnancy. The gesture mean rate is 1.86 gesture, the parity mean rate of our patients is 0.8 parity.

The frequency of the association is 0.19 %. Pregnancy loss rate is 20 %, the rate of intrauterine growth retardation is 20%, prematurity rate is 33.3 % and lupus flare rate during pregnancy is 46.6 %.

Two patients had a preeclampsia complicated by eclampsia, one of them is complicated by HELLP syndrome too, she died on day 4 of postpartum. A premature newborn died three days after birth because of a severe respiratory distress.

Discussion:

According to the authors, the fertility of women with lupus is not affected, so the frequency of the association "lupus and pregnancy" is not negligible. Pregnancy in patients with lupus is at high risk for both the mother and the child, women at higher risk are those who have.

pre-existing renal disease and active lupus at the conception.

Fetal risk is represented mainly by recurrent spontaneous abortions, fetal death, intrauterine growth retardation and prematurity.

Fetal loss is more frequent if the patient has an antiphospholipid syndrome or lupus nephropathy or if the disease is active at the conception. The preterm birth rate remains high.

A lupus flare can occur at any time during pregnancy, but also in the weeks and months after birth, the nature of flares according to the system / organ affected during pregnancy is different from that occurring outside pregnancy the principal predictor of lupus flare is an active lupus clinically and biologically in the 6 months before pregnancy.

The risk of neonatal lupus is mainly due to the passive transfer of anti-Ro-SSA or anti-La-SSB antibodies from the mother. Its prevention should be at the first line.

Conclusion: the respect of lupus stability (at least for 6 months) and the optimization of the treatment before conception are essential to avoid lupus flares. it's of course necessary to propose an approach of these pregnancies in specialized multidisciplinary centers, with clinical, biological and ultrasound regular monitoring, allowing a therapeutic adjustment, an optimal control of the disease and a successful pregnancy.

ملخص

مقدمة : داء الذئبة الحُمَامِيَّة المنتشرة هو مرض مناعي ذاتي يتميز بتعدد أشكاله السريرية وتطوره على شكل نوبات. الحمل المصحوب بداء الذئبة هو حمل عالي المخاطر، الشيء الذي يستلزم تعاوناً وثيقاً بين المريضة والأطباء لجدولة هذا الحدث وتتبعه حتى نهايته في ظل أفضل الظروف .

أهداف الدراسة : تحليل آثار الحمل على مرض الذئبة وآثار هذا الأخير على الحمل وتحديد المحاور الرئيسية للعلاج.

المواد و الطرق : تعتبر هذه الدراسة دراسة ارتجاعية لخمس عشرة حالة حمل مصحوب بداء الذئبة الحُمَامِيَّة المنتشرة بمصلحة أمراض النساء والتوليد بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس على مدى 3 سنوات من 2009 إلى 2012. اعتمدت هذه الدراسة على مراجعة أرشيف المصلحة و مراجعة الأدبيات.

النتائج :

بلغ متوسط عمر مريضاتنا أربع وثلاثين عاماً. جميع مريضاتنا كن يعانين من داء الذئبة قبل حملهن الحالي باستثناء واحدة تم اكتشاف المرض لديها خلال هذا الحمل. معدل الحمل المتوسط هو 1.86 فيما بلغ معدل التكافؤ المتوسط 0.8.

تردد هذا الارتباط في سلسلتنا هو 0.19%. معدل توقف الحمل هو 20%. معدل تأخر النمو داخل الرحم

هو 20% فيما بلغ معدل الولدان الخدج 33.3%. معدل نوبات المرض خلال الحمل هو 46.6%.

مريضتان أصيبتا بمرحلة ما قبل الارتجاج، هذه الأخيرة تضاعفت بلوتجاجة في كلتا الحالتين ، واحدة منهما

تضاعفت أيضاً بمتلازمة "هيلب" و قد توفيت هذه السيدة بعد الولادة بأربعة أيام. و توفي طفل خديج بعد الولادة

بثلاثة أيام بسبب ضائقة تنفسية وخيمة.

المناقشة :

جل الدراسات تشير إلى أن هذا الداء لا يؤثر على خصوبة النساء المصابات به، و بالتالي فإن احتمال وقوع

الحمل لديهن لا يستهان به. يشكل الحمل لدى مريضات الذئبة الحُمَامِيَّة المنتشرة خطراً كبيراً على كل من الأم

والطفل، والنساء الأكثر عرضة هن اللاتي لهن إصابة كلوية موجودة أو كن في حالة نشاط الداء قبل الحمل.

وتتمثل الأخطار على الجنين أساسا في الإجهاض المتكرر، وفاة الجنين، تأخر النمو داخل الرحم و حالة الابتسار.

يكون معدل توقف الحمل أعلى إذا كان المرض نشيطا عند الحمل، إذا ما اقترن داء الذئبة بوجود مضادات الفوسفوديهنيات وفي حالة وجود إصابة في الكلي. لا يزال معدل المواليد الخدج عاليا. من الممكن حصول نوبة في أي وقت خلال فترة الحمل ولكن أيضا في الأسابيع و الأشهر الموالية للولادة ، طبيعة هذ النوبات خلال فترة الحمل مختلفة عن النوبات التي تحدث خارج الحمل . العامل الأساسي المؤدي إلى نوبات هو النشاط السريري والبيولوجي لهذا الداء خلال الأشهر الست السابقة للحمل.

احتمال داء الذئبة عند المولود مرتبط أساسا بوجود مضادات أجسام من نوع (anti-ASS) و (anti-BSS) والوقاية منه أمر ضروري.

خاتمة : الالتزام بهدوء داء الذئبة لمدة 6 أشهر على الأقل والاستفادة المثلى من الرعاية العلاجية قبل الحمل أمر ضروري لتجنب النوبات .ومن الضروري أيضا اقتراح مقارنة متعددة التخصصات في مراكز متخصصة لهذا الحمل، مع مراقبة منتظمة سريرية و بيولوجية وبواسطة الفحص بالصدى ، مما يمكن من السيطرة المثلى على هذا المرض ونجاح الحمل.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Véronique Le Guern, Emmanuelle Pannier, François Goffinet** Lupus érythémateux systémique et grossesse
Presse Med. 2008; 37: 1627-1635
2. **Grosshans E. , Sibilia J.**
Le lupus érythémateux : son histoire et son polymorphisme
Revue du Rhumatisme 72 (2005) 114-116.
3. **Meyer O.**
Lupus érythémateux systémique
EMC-Rhumatologie Orthopédie 2 (2005) 1-32
4. **Meyer O.**
Lupus et syndrome des anticorps antiphospholipides. Critères de diagnostic et de suivi
Revue du rhumatisme monographies (2010),
doi:10.1016/j.monrhu.2010.02.006
5. **Hochberg MC.**
Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of Systemic Lupus Erythematosus.
Arthritis Rheum 1997; 40: 172
6. **A. Saraux et al.**
Epidémiologie du lupus érythémateux systémique.
Revue du Rhumatisme 72 (2005) 117-119.
7. **Meyer O, Khan Mf., Peltier AP., Piette JC.**
Lupus érythémateux systémique. Maladies et syndromes systémiques,
Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 2000 :131-368.

8. Meyer O.

Lupus érythémateux systémique.

In: Elsevier, editor. Encyclopédie Médico-Chirurgicale; 2004. p.14-244-A-1

9. C. Contin Bordes et al

Lupus érythémateux systémique: de la physiopathologie au traitement.

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

10. Subra SF, Druet P, Fournie GJ.

Physiopathologie des maladies lupiques.

Revue : Lupus 2000;7:529-36.

11. Robson MG, Walpost MJ.

Pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE).

Clin Exp Allergy 2001 ;31:678-85

12. F. Feng et al

The induction of the lupus phenotype by oestrogen is via an oestrogen
receptor- α -dependant pathway

Clinical immunology (2010) 134 ; 226-236

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

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

Environ Health Perspect. 2008 June; 116(6): 695-70

14. G. André

Traitement hormonaux et protection ovarienne au cours du lupus systémique

Revue du Rhumatisme 72 (2005) 546-553.

15.O.Meyer

Lupus et autres connectivites et vie hormonale

Gynécologie, obstétrique et fertilité 31 (2003) 746–756

16.S.Ketari et al

Rôle de l'oestrogène dans le lupus érythémateux systémique

Gynécologie Obstétrique & Fertilité 33 (2005) 783–790

17. Huong D., Wechsler B., Vauthier–Brouzes D., Lefebvre G., Piette JC.

A study of 75 pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome.

J Rheumatol 2001; 28:2025–30

18. Shehata HA, Nelson–Piercy C, Khamashta MA.

Management of pregnancy in antiphospholipid syndrome.

Rheumatic Dis Clin 2001; 27: 643–59.

19.Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al.

International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome.

J Thromb Haemost 2006;4:295–306.

20. R. Cerveraa, J. Fonta, F. Carmonab, J. Balaschb.

Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus: good news for the new millennium

Autoimmunity Reviews 1 (2002) 354–359

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

Outcome of lupus pregnancy: a controlled study.

Rheumatology (Oxford) 2000; 39(9):1014–9

22. Clark CA, Spitzer KA, Nadler JN, Laskin CA.

Preterm deliveries in women with systemic lupus erythematosus.

J Rheumatol 2003; 30(10):2127–32

23. 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.

24. Lima F, Buchanan NM, Khamashta MA, Kerslake S, Hughes GR.

Obstetric outcome in systemic lupus erythematosus. Semin

Arthritis Rheum 1995;25(3):184–92

25. Tandon A, Ibanez D, Gladman DD, Urowitz MB.

The effect of pregnancy on lupus nephritis.

Arthritis Rheum 2004;50(12): 3941–6.

26. Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M.

The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes.

Arthritis Rheum 2005; 52(2):514–21.

27. C. Poncelet, et al.,

Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain

© Springer–Verlag France, Paris 2011

28. D. Lê Thi Huong, B. Wechsler .B, J.–C. Piette

Grossesse et lupus systémique

La Revue de médecine interne 29 (2008) 725–730

29. Le Thi Huong D, Wechsler B, Piette JC.

Rein, lupus et grossesse.

Rev Med Int 2002;23:813-818

30. Winer N, Tsasaris V.

Latest developments: management and treatment of preeclampsia.

J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2008;37(1):5-15

31. Michel De Bandt

Lupus et grossesse

Revue du Rhumatisme 72 (2005) 554-562

32. 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.

33. 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.

34. Collège des Enseignants en Dermatologie de France

Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides

Ann Dermatol Vénéréol 2008, 135(115) :F103-F112

35. Carbone B., Cudeville C., Lejeune V.

Pathologies dysimmunitaires et grossesse : enjeux maternels, fœtaux et néonataux. 2005

www.lesjta.com/html2fpdf/article_pdf.php?ar_id=989

36. Le Thi Huong D., Wechsler B.

Pregnancy and its outcome in systemic lupus erythematosus.

QJMed 1994; 87:721–9.

37. Imbasciati E, Surian M, Bottino S, Cosci P, Colussi G, Ambrososo GC, et al.

Lupus nephropathy and pregnancy.

Nephron 1984;36:46–51.

38. A. Radoui, Z. Al Hamany, Z. Skalli, I. Haddiya, H. Hamzaoui

Néphropathie lupique et grossesse : à propos de 20 cas

Néphrologie & Thérapeutique 6 (2010) 559–563

39. MEYER O., KAHN M.

Lupus érythémateux disséminé.

J Rheumatol 1991; 9: 239–424.

40. 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

Rheumatology (Oxford) 2006;45:332–8.

41. Castellino G, Capucci R, Govoni M, Mollica G, Trotta F.

Uterine artery Doppler in predicting pregnancy outcome in women with connective tissue disorders.

Rheumatology (Oxford) 2006; 45:1174–5.

42. Estes B., Larson DL.

Systemic lupus erythematosus and pregnancy.

Clin Obstet Gynecol. 1965; 8: 307–12

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

Maternal and Fetal Outcomes in Pregnant Patients with Active Lupus Nephritis Lupus. 2009 April; 18(4): 342–347.

44. Kiss E., Bhattoa H., Bettembuk P., Balog A., Zsegedi G.

Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002;10:129–34.

45. Rivas–Lopez R., Buitron G., Figueroa R., Romero., Cabello R.

Systemic lupus erythematosus and pregnancy.
Gynecol Obstet Mex 2003;71: 400–8

46. 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.

47. Dulth, Wexler B., Piette J.C et al.

Programme de planification de la grossesse au cours du LED.
Presse Med, 1996, 25 , 711–717

48. LEVY R., VILELA V., CATALDO M., RAMOS R., DUARTE J., TURA B., et al.

Hydroxychloroquine in lupus pregnancy: double-blind and placebocontrolled study.
J Rheumatol 2001; 10: 401–4.

49. COSTEDOAT–CHALUMEAU N., AMOURA Z., HUONG T., SEBBOUGH D., WECHSLER B., et al.

Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of 133 cases compared with a control group.
Arthritis Rheumatol 2008; 48: 3207–11.

50. CLOWSE ME., MAGDER L., WITTER F., PETRI M.

Hydroxychloroquine in lupus pregnancy.

Arthritis Rheum 2006; 54: 3640–7.

51. COSTEDOAT-CHALUMEAU N., AMOURA Z., DUHAUT P., LECHAT P., PIETTE J.

Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases.

Rev literature Autoim Rev 2005; 4: 111–5.

52. OSTENSEN M.

Treatment with immunosuppressive and disease modifying drugs during pregnancy and lactation.

Curr opin Rheumatol 2001; 9: 442–9. 53.U

53. R. Cimaz *, A. Duquesne

Le lupus néonatal

Archives de pédiatrie 13 (2006) 473–478

54. 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.

55. 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.

56. Friedman DM., Duncanson LJ., Glickstein J., Buyon JP.

A review of congenital heart block.

Images Paediatr Cardiol 2003;16:36–48

57. Khamashta MA, Hughes GRV.

Pregnancy in systemic lupus erythematosus.

Curr Opin Rheumatol 1996;8:424 –9

58. Mintz G, Niz J, Gutierrez G, Garcia-Alonso A, KarchmerS

Prospective study of pregnancy in systemic lupus erythematosus: results of a multidisciplinary approach.

J Rheumatol 1986;13:732 –9.

59. Hayslett JP.

Effect of pregnancy in patients with SLE.

Am J Kidney Dis 1982;2(S1): 223 –8

60. Olivier Meyer

Quand et comment autoriser une grossesse chez une patiente lupique ?

Revue du Rhumatisme 71 (2004) 337–342

61. A.Doria et al,

Challenge of lupus pregnancies

Rheumatology 2008;47:iii9–iii12

62. 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.

63. Carmona F, Font J, Moga I et al.

Class III–IV proliferative lupus nephritis and pregnancy: a study of 42 cases.

Am J Reprod Immunol 2005;53:182–8.

64. Tandon A, Ibanez D, Gladman DD, Urowitz MB.

The effect of pregnancy on lupus nephritis.

Arthritis Rheum 2004;50:394–6

65. WECHLER B., LE THI HUONG D., VAUTHIER–BROUZES D., LEFEBVRE G., GOMPEL A., PIETTE J.

Hormone stimulation and replacement therapy in women with rheumatic disease.

Scan J Rheumatol 1988; 27: 53–9.

66. MUNTHER A., et al.

Systemic lupus erythematosus flares during pregnancy.

Scand. J. Rheumatol 2000; 27: 334–6.

67. E. HACHULLA

Traitement du lupus érythémateux systémique en 2012 en-dehors du syndrome des antiphospholipides

68. CostedoatChalumeau N, Amoura Z, Aymard G al.

Evidence of transplacental passage of hydroxychloroquine in humans.

Arthritis Rheum 2002;46:1123–4.

69. 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.

70. 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.

71. Parke A, West B.

Hydroxychloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus.

J Rheumatol 1996;23:1715–8.

72. Buchanan NM, Toubi E, Khamashta MA, Lima F, Kerslake S, Hughes GRV.

Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: review of a series of 36 cases.

Ann Rheum Dis 1996;55:486–8.

73. Costedoat Chalumeau N, Amoura Z, Aymard G, Le Thi Hong D, Wechsler B, Vauthier D, et al.

Evidence of transplacental passage of hydroxychloroquine in humans.

Arthritis Rheum 2002;46:1123–4.

74. ME, Magder L, Petri M.

Cyclophosphamide for lupus during pregnancy.

Lupus 2005;14(8):593–7.

75. Khamashta MA, Ruiz-Irastorza G, Hughes GR.

Systemic lupus erythematosus flares during pregnancy.

Rheum Dis Clin North Am 1997;23(1):15–30

76. 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.

77. Lockshin MD, Sammaritano LR.

Corticosteroids during pregnancy.

Scand J Rheumatol Suppl 1998;107:136–8

78. Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, Branch DW, Plouffe L.

Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment.

Am J Obstet Gynecol 1992;166:1318–23.

79. Silver RK, MacGregor SN, Sholl JS, Hobart JM, Neerhof MG, Ragin A.

Comparative trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibody-positive obstetric patients.

Am J Obstet Gynecol 1993;169:1411–7.

80. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L.

Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies).

BMJ 1997;314:253–7.

81. Kutteh WH.

Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone.

Am J Obstet Gynecol 1996;174: 1584–9.

82. N. Costedoat-Chalumeau et al.

« Lupus néonatal » : Revue de la littérature.

La revue de médecine interne 24 (2003) 659–67

- 83. Ramsey–Goldman R, Mientus JM, Kutzer JE, Mulvihill J**
Pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus treated with immunosuppressive drugs.
J Rheumatol 1993;20:1152–7.
- 84. Packham DK, Lam SS, Nicholls K, Fairley KF, Kincaid–Smith PS.**
Lupus nephritis and pregnancy.
QJ Med 1992;300:315–24.
- 85. 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
- 86. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation.**
Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale.
Recommandations pour la pratique clinique 2005.
- 87. SCHIFF MASHCIACH S.**
The use of low dose aspirin in pregnancy.
Am J Reprod Immunol. ; 1992; 28: 153–6.
- 88. BOUFETTAL H., NOUN M., HERMAS S., SAMOUH N.**
Contraception des terrains à risque.
Cahier du Médecin 2008; 38: 16–19.
- 89. Editorial/ contraception des femmes à risqué et en particulier des lupiques: doit-on reviser nos certitudes?**
Revue du Rhumatisme 73 (2006); 869–871

90. Sanchez–Guerrero J, Uribe AG, Jimenez–Santana L et al.

A trial of Contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus.

N Engl J Med 2005;353:2539–49.

91. Guillermo Ruiz–Irastorza, A. Khamashta et al

Managing lupus patients during pregnancy

Best Practice & Research Clinical Rheumatology 23 (2009) 575–582

92. HAYSLETT J., LYNN R.

Effect of pregnancy in patients with lupus nephropathy.

Ann Intern Med 1981; 94: 667–77.

93. JUNGERS P., DOUGADOUS M., PELISSIER C., TRON F., LESAVRE P.

Lupus nephropathy and pregnancy.

Arch Intern Med 1982; 142: 771–6.

94. MINTZ G.,NIZ J., GUTTIEREZ G.,GARCIA–ALONSO A.,KARCHMER S.

Prospective study of pregnancy in systemic lupus erythematosus : Results of a multidisciplinary approach.

J Rheumatol 1986; 13: 732–9.

95. WECHLER B., LE THI HUONG D., VAUTHIER–BROUZES D., LEFEBVRE G., GOMPEL A., PIETTE J.

Hormone stimulation and replacement therapy in women with rheumatic disease.

Scan J Rheumatol 1988; 27: 53–9.

96. Ovasiu E, Hicks J, Cameron JS.

The outcome of pregnancy in women with lupus nephritis.

Lupus 1991;1:19–25.

97. Packham DK, Lam SS, Nicholls K, Fairley KF, Kincaid-Smith PS.

Lupus nephritis and pregnancy.

QJ Med 1992;300:315-24.

98. Julkunen H, Kaaja R, Palosuo T, Grbnhagen-Riska C, Teramo K.

Pregnancy in lupus nephropathy.

Acta Obstet Gynecol Scand 1993;72:258-63.

99. BOUMPAS D., AUSTIN H., VAUGHAN E., YARBORO C., KLIPPEL J., BALOW J.

Risk of sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy.

Ann Med 1993 ; 119: 366 – 9.

100. FINE L., BARNETT V., DANOVITCH G., NISSENSON A.

Systemic lupus erythematosus in pregnancy.

Ann Intern Med 1981; 94: 667-77

101. JHONS K., MERAND E., LITTELEJHON G.

Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus ; a review of 54 cases.

Aust Rev Nephrol 1998 ; 28:487-507.

102. PASOTO S., VIANA V., MENDONCA B., YOSHINARI N., BONFA E.

Anti-corpus luteum antibody: a novel serological marker for ovarian dysfunction in systemic lupus erythematosus ?

J Rheumatol 1999 ; 26: 1087-93.

103. C Francès, PA Bécherel, JC Piette

Manifestations dermatologiques du lupus

Encyclopédie médico-chirurgicale 98-495-A-10

104. C Fancès

Manifestations cutanées des lupus érythémateux

Encyclopédie médico-chirurgicale 98-495-A-10

105. Pr. Olivier Pourrat

Protocol pratique de surveillance et de traitement chez une lupique enceinte

Service de Réanimation Médicale et Médecine Interne.86021 CHU Poitiers