



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

2006

N° 33

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Gaëlle GUY-POULIZAC

le 14 avril 2006



LUPUS ET GROSSESSE

Influence réciproque et recommandations pour le suivi obstétrical

Examineurs de la thèse :

Mme MONNIER-BARBARINO Patricia

Professeur

Président

M. JUDLIN Philippe

Professeur

M. WAHL Denis

Professeur

M. THIEBAUGEORGES Olivier

Docteur en Médecine

Juges

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PRÉVOT – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT

Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Jean-Pierre NICOLAS –

Francis PENIN – Michel STRICKER – Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIEWSKI

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS – Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUUEL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Anne KENNEL

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET
RÉÉDUCATION**

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Docteur Jean PAYSANT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

05^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE - Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF Professeur Daniel ANTHOINE -
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT
Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT - Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU
Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Daniel SCHMITT – Mme le Professeur Colette VIDAILHET –
Professeur Jean FLOQUET – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain BERTRAND –
Professeur Daniel BURNEL – Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHELSSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

A notre Maître et Président du jury

Madame le Professeur Patricia Monnier-Barbarino

Professeur de Gynécologie et Obstétrique

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Nous vous remercions pour votre disponibilité et votre lecture attentive.

Au cours de ces cinq années, nous avons pu apprécier votre rigueur, votre savoir et votre expérience.

Nous essaierons, dans notre pratique quotidienne, de toujours être à la hauteur de la confiance que vous nous avez accordée.

Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude et notre profond respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Philippe Judlin
Professeur de Gynécologie-Obstétrique

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de juger ce travail.

Nous vous remercions pour la disponibilité et la bienveillance dont vous avez toujours fait preuve au cours de notre internat.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre considération et notre gratitude.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Denis WAHL

Professeur de Médecine Interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Pour la compétence que nous vous connaissons et pour votre accueil, nous vous exprimons notre reconnaissance et notre respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Docteur Olivier Thiébauges

Docteur en médecine

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail.

Nous vous remercions vivement de l'avoir dirigé avec rigueur et sollicitude.

Nous vous remercions pour les connaissances que vous nous avez fait partager et pour la confiance que vous nous avez accordée tout au long de ces années.

A nos Maîtres d'Internat

Monsieur le Professeur JL. BOUTROY

Monsieur le Professeur B. DEVAL

Monsieur le Docteur P. DROULLE

Monsieur le Professeur F. GUILLEMIN

Monsieur le Professeur E. JANKY

Monsieur le Docteur P. MANINI

Monsieur le Docteur JP. PELLERIN

Monsieur le Professeur M. SCHWEITZER

A NOS AINES

Leur enseignement et leur expérience ont largement contribué à notre formation.

Madame le Docteur F. ABEL-DECOLLOGNE

Madame le Docteur P. BACH

Monsieur le Docteur A. BARBARINO

Monsieur le Docteur G. BURLET

Madame le Docteur N. DANDACHI

Monsieur le Docteur T. DARNAUD

Madame le Docteur MO. DELAPORTE

Madame le Docteur K. DELEPLANQUE

Monsieur le Docteur G. DOLIVET

Monsieur le Docteur T. EL-BEKRI

Madame le Docteur ML. ESZTO

Madame le Docteur B. FONTAINE

Monsieur le Docteur T. FORGES

Monsieur le Docteur F. GALLON

Madame le Docteur F. GUILLET-MAY

Madame le Docteur M. HELLERINGER

Monsieur le Docteur A. KOEBELE

Monsieur le Docteur P. LEMARIE

Monsieur le Docteur T. LIN

Madame le Docteur S. LUREL

Monsieur le Docteur F. MARCHAL

Monsieur le Docteur H. M'HAMDI

Monsieur le Docteur A. MITON

Monsieur le Docteur O. MOREL

Madame le Docteur K. POLET

Monsieur le Docteur P. RAUCH

Monsieur le Docteur A. SIX

Monsieur le Docteur JM. SUTY

Monsieur le Docteur M. RETTEL

Madame le Docteur AM. RIBON

Monsieur le Docteur T. ROUTIOT

Monsieur le Docteur JL. VERHAEGUE

Madame le Docteur A. ZACCABRI

A tout le personnel soignant des différents hôpitaux fréquentés, dont la compétence nous a été d'un grand secours et dont la gentillesse nous a été d'un grand soutien au quotidien.

A toutes les secrétaires, en particulier mesdames Magi et Pirson. Leur disponibilité et leur compétence n'ont d'égal que leur sympathie.

A Nadia, co-interne puis chef, pour son oreille attentive et ses bons conseils.

A tous mes collègues internes de gynécologie-obstétrique, d'anesthésie, de pédiatrie et de chirurgie côtoyés durant ces cinq années d'internat.

A Yann et Faustine, que j'aime plus que tout.

A mon père. Je te remercie pour ta confiance, ton soutien et ta grande patience qui a parfois été mise à rude épreuve. Avec tout mon amour.

A ma mère qui nous a quittés trop tôt.

A Benoît, Marie-Hélène et Laurence mes frère et sœurs.

A Bénédicte, Emmanuel et Bertrand, leurs conjoints.

A Juliette, Pierre, Valentin, Clémance, Oscar, Madeline et Félix, leurs enfants.

A Marie-Odile. Je vous dois mon inscription en médecine.

A Sylvie, Patrick, Morgan et Damien. Merci de votre accueil au sein de votre famille.

A Frédérique et Amandine, mes co-internes, amies et témoins. Votre présence à mes cotés a été d'un grand soutien. A toutes nos parties de « râlerie ». Nous ne sommes plus que deux, mais nous maintenons le cap. Merci pour votre patience, votre soutien et vos encouragements dans les périodes de doute.

A Olivier et Benoit leurs conjoints, Paul, Justine et Blanche leurs enfants.

A Olivier, co-interne, chef, ami et témoin. Merci de nous avoir écouté raler sans broncher. Ton calme et tes connaissances, tant obstétricales qu'en matière de mode, me sont d'une grande aide. J'espère en profiter encore un bon moment.

A Pierre, Amélie et Arsène.

A Vincent.

A tous mes amis, je vous remercie de votre soutien.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	18
LISTE DES ABREVIATIONS	22
LISTE DES TABLEAUX	23
LISTE DES FIGURES	24
INTRODUCTION	26
1 LE LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE	30
1.1 EPIDEMIOLOGIE.....	30
1.1.1 INCIDENCE ET PREVALENCE	30
1.1.2 AGE DE DEBUT	30
1.1.3 INFLUENCE DU SEXE.....	31
1.1.4 INCIDENCE FAMILIALE	31
1.2 PATHOGENIE ET ROLE DES HORMONES SEXUELLES FEMININES....	31
1.3 CLINIQUE.....	32
1.3.1 SIGNES GENERAUX.....	33
1.3.2 MANIFESTATIONS CUTANEEES	33
1.3.3 MANIFESTATIONS OSTEO-ARTICULAIRES	38
1.3.4 MANIFESTATIONS RENALES	40
1.3.5 MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES ET PSYCHIATRIQUES	42
1.3.6 MANIFESTATIONS CARDIAQUES	44
1.3.7 MANIFESTATIONS VASCULAIRES	46
1.3.8 MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES	47
1.3.9 MANIFESTATIONS HEMATOLOGIQUES.....	48
1.3.10 MANIFESTATIONS DIGESTIVES ET HEPATIQUES	48
1.4 FORMES CLINIQUES.....	49
1.4.1 LUPUS ET SYNDROME DES ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES	49
1.4.2 LUPUS A DEBUT PEDIATRIQUE	51
1.4.3 LUPUS INDUIT	51

1.5	BIOLOGIE DU LUPUS	52
1.5.1	MODIFICATIONS DE L'HEMOGRAMME	52
1.5.2	TROUBLES DE L'HEMOSTASE.....	53
1.5.3	SYNDROME INFLAMMATOIRE.....	53
1.5.4	ANTICORPS ANTI-NOYAUX	54
1.5.5	AUTRES ANTICORPS DE VALEUR DIAGNOSTIQUE OU PRONOSTIQUE.....	58
1.5.6	CYTOKINES ET RECEPTEURS DES CYTOKINES CIRCULANTES	61
1.6	MESURE DE L'ACTIVITE DE LA MALADIE LUPIQUE.....	62
1.7	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU LUPUS	62
1.7.1	MESURES GENERALES.....	62
1.7.2	TRAITEMENTS LOCAUX	63
1.7.3	TRAITEMENTS GENERAUX.....	63
2	LUPUS ET GROSSESSE	67
2.1	CONTRACEPTION HORMONALE	67
2.2	FERTILITE.....	67
2.3	INFLUENCE DE LA GROSSESSE SUR LE LUPUS	68
2.3.1	MESURE DE L'ACTIVITE DU LUPUS AU COURS DE LA GROSSESSE	68
2.3.2	POUSSEES LUPIQUES AU COURS DE LA GROSSESSE.....	68
2.4	CAS PARTICULIER DE L'ATTEINTE RENALE	72
2.5	INFLUENCE DU LUPUS SUR LA GROSSESSE.....	73
2.5.1	MORBIDITE MATERNELLE.....	73
2.5.2	LES RISQUES POUR LE FŒTUS	76
2.6	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	82
2.6.1	PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE LUPIQUE.....	82
2.6.2	PRISE EN CHARGE DU SAPL	82
2.6.3	PRISE EN CHARGE EN CAS D'ANTICORPS ANTI-SSA	82
2.6.4	LE POST-PARTUM.....	84
3	ETUDE PERSONNELLE	86
3.1	PRESENTATION DE L'ETUDE	86
3.2	OBJECTIFS DE L'ETUDE	86

3.3	PATIENTES, MATERIEL ET METHODE.....	86
3.3.1	POPULATION ETUDIEE.....	86
3.3.2	PARAMETRES ETUDIES	87
3.4	METHODE STATISTIQUE	89
3.5	RESULTATS.....	90
3.5.1	ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION.....	90
3.5.2	CARACTERISTIQUE DU LUPUS	92
3.5.3	CARACTERISTIQUES DE LA GROSSESSE SUIVIE	94
3.5.4	SURVEILLANCE DE LA GROSSESSE	96
3.5.5	TRAITEMENT	99
3.5.6	EVOLUTION DE LA GROSSESSE.....	101
3.5.7	L'ACCOUCHEMENT	101
3.5.8	L'ENFANT	103
3.5.9	SUITES DE COUCHES.....	104
4	DISCUSSION	106
4.1	LIMITES DE L'ETUDE.....	106
4.2	FERTILITE.....	106
4.3	INFLUENCE DE LA GROSSESSE SUR LE LUPUS	107
4.3.1	ACTIVITE DE LA MALADIE LUPIQUE.....	107
4.3.2	POUSSEES LUPIQUES.....	107
4.3.3	ATTEINTE RENALE	108
4.4	INFLUENCE DU LUPUS SUR LA GROSSESSE.....	109
4.4.1	PRE-ECLAMPSIE.....	109
4.4.2	COMPLICATIONS LIEES AUX TRAITEMENTS.....	110
4.4.3	FACTEURS PREDICTIFS DE COMPLICATIONS MATERNELLES.....	111
4.5	DEVENIR DES GROSSESSES.....	112
4.5.1	PERTES FOETALES	112
4.5.2	PREMATURITE.....	114
4.5.3	HYPOTROPHIE.....	115
4.6	EFFETS DE LA CORTICOTHERAPIE MATERNELLE	116
4.7	SURVEILLANCE DE LA GROSSESSE	116
4.7.1	SURVEILLANCE CLINIQUE	117
4.7.2	SURVEILLANCE BIOLOGIQUE.....	118
4.7.3	SURVEILLANCE ECHOGRAPHIQUE	119

4.8	L'ACCOUCHEMENT	121
4.9	LE POST-PARTUM	121
4.9.1	ALLAITEMENT	121
4.9.2	ACTIVITE DE LA MALADIE LUPIQUE	123
4.9.3	PROHYLAXIE THROMBOEMBOLIQUE	123
4.9.4	CONTRACEPTION	123
4.10	RECOMMANDATIONS POUR LA SURVEILLANCE DE LA GROSSESSE...	124
4.10.1	CONSULTATION PRE-CONCEPTIONNELLE	124
4.10.2	SURVEILLANCE CLINIQUE	125
4.10.3	SURVEILLANCE BIOLOGIQUE.....	126
4.10.4	SURVEILLANCE ECHOGRAPHIQUE	127
4.10.5	ACCOUCHEMENT	127
4.10.6	SUITES DE COUCHES	128
5	CONCLUSION	131
	BIBLIOGRAPHIE	133
	ANNEXES	141

LISTE DES ABREVIATIONS

AAN : anticorps antinucléaires
ACL : anticoagulant circulant de type lupique
ACR ; American College of Rheumatology
AMP : assistance médicale à la procréation
APS : antipaludéens de synthèse
AVK : antivitamine K
BAVc : bloc auriculoventriculaire congénital
FCS : fausse couche spontanée
FIV : fécondation in vitro
HBPM : héparine de bas poids moléculaire
Ig : immunoglobuline
IL : interleukine
LES : lupus érythémateux systémique
LN : lupus néonatal
MAP :menace d'accouchement prématuré
RCIU : retard de croissance intra-utérin
RPM : rupture prématurée des membranes
SAPL : syndrome des antiphospholipides
SA : semaine d'aménorrhée

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : critères de classification de l'ACR 1997	27
Tableau II : classification des néphropathies lupiques d'après l'OMS.....	41
Tableau III: manifestations neuropsychiatriques du LES, classification de l'ACR.....	43
Tableau IV : critères de Sapporo pour le SAPL	50
Tableau V : incidence des principaux AAN et anticorps anti-cytoplasme au cours du LES	56
Tableau VI : fréquence des poussées gravidiques selon l'activité du lupus à la conception.	69
Tableau VII : caractères distinctifs entre poussée lupique et pré-éclampsie.	70
Tableau VIII : principales manifestations de la maladie lupique d'après Le Thi Huong	71
Tableau IX : antécédents obstétricaux à la grossesse étudiée (gestité).....	92
Tableau X : antécédents obstétricaux à la grossesse étudiée (parité).....	92
Tableau XI : traitements reçus avant la grossesse.....	94
Tableau XII : évolution des grossesses après une consultation pré-conceptionnelle.	95
Tableau XIII : délai entre grossesse et dernière poussée de lupus.	96
Tableau XIV : nombre d'échographies par trimestre.....	97
Tableau XV : traitements reçus en cours de grossesse.	99
Tableau XVI : modes d'accouchement.	102
Tableau XVII : indications de césarienne.....	103
Tableau XVIII : complications maternelles.....	111
Tableau XIX : devenir fœtal ; analyse de la littérature des quarante dernières années d'après De Bandt.....	112
Tableau XX : RCIU et grossesses lupiques : poids de naissance en grammes.....	115
Tableau XXI : contre-indications à la grossesse au cours du LES.	117
Tableau XXII : protocole de surveillance biologique mensuel (ou bimestriel) de la femme lupique enceinte proposé par Meyer.	119
Tableau XXIII : surveillance de la grossesse chez la patiente lupique.	129

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : anticorps permettant le diagnostic de LES et de SAPL dans un contexte clinico-biologique évocateur, d'après Blétry et .al.....	61
Figure 2 : répartition géographique de la population.....	90
Figure 3 : nombre de critères ACR dans la population étudiée.....	93
Figure 4 : complication des traitements en cours de grossesse.	100

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le lupus érythémateux systémique est une maladie qui affecte de façon prépondérante la femme jeune et au cours de laquelle le statut hormonal joue un rôle important : ainsi le lupus peut se révéler à l'occasion d'un épisode de prise d'oestrogènes dans un but contraceptif (ou hormonal substitutif), d'une stimulation hormonale par hormone chorionique gonadotrophique (β HCG) dans le cadre de l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) ou même à l'occasion d'une grossesse normale [1]. L'influence des hormones sexuelles dans le lupus est donc reconnue. Les femmes lupiques étaient encouragées à ne pas être enceintes, au point que l'interruption thérapeutique de grossesse était parfois conseillée [2]. Ces données ont été remises en cause du fait de l'amélioration du pronostic global de la maladie (90-95 % de survie à dix ans), d'une meilleure connaissance des facteurs aggravants et d'un maniement plus adapté des thérapeutiques [2]. Cependant, toute allusion à la grossesse est responsable d'une crainte de la patiente de se voir signifier un refus et d'une certaine anxiété pour le médecin qui n'est pas toujours familier avec une telle situation [1].

Le mode de présentation extrêmement polymorphe de la maladie lupique et le groupement très varié des différents organes intéressés rendent très difficiles une définition exclusivement clinique de la maladie. Les anticorps anti-ADN natif, s'ils restent le meilleur critère biologique de la maladie lupique, ne suffisent pas à eux seuls pour porter le diagnostic de lupus érythémateux systémique (LES), leur présence n'étant pas constante.

La maladie lupique peut être définie comme un syndrome clinique de cause inconnue caractérisée par une atteinte systémique et une évolution par poussées, atteignant un ou plusieurs appareils, entrecoupées de rémissions multiples. Le diagnostic pourra être confirmé chez la majorité des malades par la découverte d'auto-anticorps dirigés contre les constituants du noyau des cellules (acides nucléiques et protéines). L'American College of Rheumatology (ACR) a défini en 1982 des critères de classification de la maladie lupique (tableau I), à partir de trente manifestations cliniques ou biologiques les plus fréquemment rencontrées. Ces critères ont été actualisés en 1997 pour tenir compte des progrès survenus dans la

pratique des tests biologiques. La présence cumulative de quatre critères, sans limitation de temps, a une sensibilité et une spécificité de 96% pour le diagnostic de LES [3].

1. Eruption malaire en aile de papillon
2. Eruption de lupus discoïde
3. Photosensibilité
4. Ulcérations buccales ou naso-pharyngées
5. Polyarthrite non érosive touchant au moins deux articulations périphériques
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 : • Anémie hémolytique avec hyperréticulocytose ou • Leucopénie < 4 000 / mm³ ou • Lymphopénie < 1 500 / mm³ ou • Thrombopénie < 100 000 / mm³ ou
10. Anomalies immunologiques : • Anticorps anti-ADN natif ou • Anticorps anti-Sm ou • Taux sérique élevé d'IgG ou IgM anticardiolipines ou test standardisé positif pour un anticoagulant circulant ou fausse sérologie syphilitique (depuis au moins 6 mois)
11. Présence d'un titre anormal d'anticorps antinucléaires par immunofluorescence (en l'absence de médicament inducteur)

Tableau I : critères de classification de l'ACR 1997

La grossesse et le post-partum sont une période à haut risque tant pour la mère que pour l'enfant. Une étroite collaboration entre la patiente et ses praticiens est nécessaire afin de programmer cet événement et le mener à terme dans les meilleures conditions. Il faut pour cela reconnaître les contre-indications définitives à la grossesse, évaluer les paramètres cliniques et paracliniques d'évolutivité qui devront être stables depuis au moins six mois pour autoriser la grossesse. Une surveillance multidisciplinaire clinique, biologique et échographique sera instaurée, ces grossesses étant des grossesses à haut risque [1].

Notre travail se propose de faire un rappel sur la maladie lupique, d'étudier son influence sur la grossesse, ainsi que l'influence de la grossesse sur le lupus. Nous avons repris les dossiers de patientes lupiques ayant accouché à la Maternité Régionale et Universitaire de Nancy, en essayant de déterminer dans quelles circonstances les grossesses avaient été conduites, le suivi clinique réalisé et quelles avaient été les complications maternelles et fœtales. Nous proposerons un protocole de prise en charge afin de faciliter le suivi des grossesses de patientes lupiques.

LE LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE

1 LE LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE

1.1 EPIDEMIOLOGIE

1.1.1 INCIDENCE ET PREVALENCE

L'incidence de la maladie (nombre de nouveaux cas par an pour 100 000 habitants) varie selon les pays de 0,2 à 10. Les études épidémiologiques les plus récentes font état d'une augmentation de l'incidence de près de quatre fois entre 1950 et 1992. Aux Etats-Unis, elle est passée de 1,51 à 5,56 pour 100 000 habitants durant cette période [4]. L'augmentation de l'incidence serait en relation avec une modification des facteurs environnementaux susceptibles de déclencher la maladie lupique. Parmi ces facteurs on trouve le tabagisme, l'exposition aux rayons ultraviolets et les hormones (contraception oestroprogestative et traitement hormonal substitutif) [5].

La prévalence (nombre total de cas pour 100 000 habitants) varie de 15 à 60. La maladie est deux à cinq fois plus fréquente chez les sujets noirs vivants aux Etats-Unis ou dans les Caraïbes que chez les sujets blancs. Elle est également trois fois plus fréquente chez les sujets originaires d'Extrême-Orient que chez les Européens. La prévalence du lupus ne cesse de croître avec les années. Cette augmentation peut être expliquée par le dépistage précoce des formes frustres grâce à la sérologie et par l'amélioration des conditions du traitement de la maladie lupique et de ses complications (infectieuses notamment) ce qui permet une survie prolongée [3].

1.1.2 AGE DE DEBUT

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 [3].

1.1.3 INFLUENCE DU SEXE

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

1.1.4 INCIDENCE FAMILIALE

La fréquence des lupus familiaux varie de 4 à 12% [6]. 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 [5].

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.

1.2 PATHOGENIE ET ROLE DES HORMONES SEXUELLES FEMININES

Les hormones expliquent en partie le sexe ratio de la maladie. Une recrudescence essentiellement cutanée et articulaire est notée dans la seconde partie du cycle menstruel, après la phase oestrogénique [7, 8]. Des données expérimentales étayent ces constatations cliniques [5]. Chez des souris hybrides de première génération (NZB x NZW F1) qui développent spontanément une maladie proche du LES, les femelles présentent une glomérulonéphrite plus rapidement et meurent plus précocement que les mâles. L'évolution de la maladie chez les mâles castrés est superposable à celle des femelles. Les femelles traitées par androgènes

ont une survie plus longue que les femelles non traitées [9]. Les hormones qui ont un rôle démontré dans la physiopathologie de la maladie sont les oestrogènes (17 β oestradiol en particulier) et la prolactine.

La pathogénie repose essentiellement sur le développement d'une réponse auto-immune déclenchée par des anomalies de l'apoptose. Celles-ci sont en partie dues à des facteurs environnementaux, dont les hormones. Les hormones sexuelles influencent la réponse immunitaire au niveau :

- De l'épithélium thymique où l'on trouve des récepteurs cytosoliques aux oestrogènes ;
- Des lymphocytes T : les androgènes stimulent la production d'interleukine 2 (IL2) par les lymphocytes et accélèrent l'élimination des complexes immuns, les œstrogènes ralentissent l'épuration de ces complexes immuns [5].

Les autres facteurs environnementaux sont les rayons ultraviolets (photosensibilité de l'éruption lupique), les médicaments et autres produits chimiques (lupus induits).

L'interaction importante entre les hormones sexuelles et le système immunitaire permet de donner une explication aux maladies lupiques survenant lors de la prise d'hormones oestroprogestatives (contraception ou traitement hormonal substitutif), d'une stimulation ovarienne dans le cadre de l'AMP et à l'occasion d'une grossesse [1].

1.3 CLINIQUE

La clinique est marquée par le polymorphisme des différentes manifestations : il n'y a donc pas de forme clinique typique du lupus.

Deux grandes formes peuvent se démarquer :

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

1.3.1 SIGNES GENERAUX

Ils témoignent de l'évolutivité de la maladie et constituent un signe d'alarme dans la surveillance de la maladie, incitant à rechercher une poussée viscérale. Ils se caractérisent par leur grande sensibilité à la corticothérapie [5].

La fièvre, rarement isolée, est un symptôme très fréquent et est présente dans environ 80% des cas. Les variations thermiques présentent des courbes de tous types, avec ou sans frissons [3]:

- Pics fébriles journaliers accompagnant une poussée viscérale ;
- Train fébrile isolé persistant malgré une corticothérapie incitant à rechercher systématiquement un foyer infectieux local ou général.

Cette fièvre est fréquemment accompagnée d'anorexie, d'amaigrissement (47 à 71% des cas selon les séries).

L'asthénie est corrélée à l'index d'activité et à une atteinte du système nerveux central. Elle est considérée par certains comme le signe fonctionnel le plus fréquent. S'y associent des troubles du sommeil, un état dépressif [3].

1.3.2 MANIFESTATIONS CUTANEEES

Elles inaugurent l'affection une fois sur quatre et peuvent manquer tout au long de son évolution une fois sur quatre. On distingue les lésions dermatologiques spécifiquement lupiques et les lésions liées à une vascularite.

Les nombreuses manifestations cutanéomuqueuses observées ont une grande valeur diagnostique et parfois pronostique. Elles sont fréquentes (80%) et révélatrices dans 25% des cas. Elles peuvent précéder les autres manifestations de plusieurs années. Ces manifestations peuvent être classées en trois groupes : les lésions lupiques caractérisées par une atteinte de l'interface dermo-épidermique, les lésions vasculaires et les lésions non lupiques non vasculaires. Les différents types de lupus cutanés peuvent être associés chez un même malade et tous les types de

lupus cutanés peuvent être présents dans le lupus érythémateux aigu disséminé, avec une fréquence d'association très variable selon les cas [3].

1.3.2.1 Lésions cutanées lupiques

Les lésions lupiques sont caractérisées par une atteinte de l'interface de la jonction dermo-épidermique (atteinte non spécifique puisque observée dans d'autres maladies telles que la dermatomyosite). Le diagnostic de lésion lupique repose sur un faisceau d'arguments prenant en compte l'aspect clinique des lésions dermatologiques, leur topographie, leur évolution, une histologie compatible, les résultats de l'immunofluorescence cutanée directe, le contexte clinique et immunologique [10].

Trois types de lésions cutanées sont observés [5, 11, 12]. L'examen anatomopathologique d'une lésion cutanée lupique révèle dans les trois formes de lupus cutané des lésions épidermiques et dermiques avec une hyperkératose, une atrophie du corps muqueux, des lésions de dégénérescence des kératinocytes basaux, un épaississement de la membrane basale et un infiltrat lymphocytaire dermique composé essentiellement de lymphocytes CD4. Des variations importantes existent suivant chaque forme de lupus. L'étude en immunofluorescence directe d'une lésion lupique met en évidence des dépôts granulaires d'immunoglobulines (IgG, A ou M) et/ou de complément (C1q, C3) à la jonction dermo-épidermique. Ces dépôts ne sont pas spécifiques de la maladie lupique et peuvent être observés dans certaines acnés rosacées, les dermatomyosites et chez 20% des sujets normaux en peau saine exposée.

1.3.2.1.1 *Lupus cutané aigu avec érythème malaire*

Le lupus érythémateux aigu est observé essentiellement chez la femme avec un sex-ratio femmes/hommes de 9/1. Il serait plus souvent observé en cas de début précoce du lupus. Mieux visible chez les sujets à carnation claire, il est probablement sous-évalué chez les malades à carnation très foncée, mais aussi peut-être moins

fréquent en raison de leur protection naturelle aux ultraviolets. Il est caractérisé cliniquement par son aspect érythémateux, plus ou moins œdémateux ou squameux, voire papuleux.

Dans la forme localisée les lésions sont situées principalement sur les joues et le nez, en vespertilio ou en loup, respectant relativement les sillons nasogéniens, s'étendant souvent sur le front, les orbites, le cou, dans la zone du décolleté. L'œdème parfois important peut gêner l'ouverture des yeux.

Dans la forme diffuse, les lésions prédominent sur les zones photoexposées, réalisant une éruption morbilliforme, papuleuse, eczématiforme ou bulleuse.

1.3.2.1.2 Le lupus chronique

Classiquement il se présente sous la forme de plaques bien limitées associant trois lésions élémentaires :

- Un érythème de type congestif surtout net en bordure, parcouru de fines télangiectasies ;
- Des squames plus ou moins épaisses s'enfonçant en « clou » dans les orifices folliculaires pouvant donner un aspect de piqueté blanc, râpeux au toucher ;
- Une atrophie cicatricielle prédominant au centre des lésions, souvent dépigmentée, parfois tatouée de télangiectasies et de taches pigmentées.

Le lupus chronique est dominé par des lésions de lupus discoïde, plaques érythématosquameuses circonscrites, uniques ou multiples, progressant vers la périphérie. Leur aspect est maculo-papuleux, plus rarement hypertrophique.

Ces lésions siègent :

- Au visage ;
- Sur le cuir chevelu, laissant souvent une alopécie définitive ;
- Aux membres.

Sont rattachées au lupus chronique les lésions de lupus *profundus*. Elles sont caractérisées par une dermohypodermite nodulaire ou panniculite, siégeant aux points de pression, pouvant s'ulcérer, surtout après une biopsie.

1.3.2.1.3 Le lupus cutané subaigu

Il regroupe le lupus discoïde, le lupus *tumidus*, le lupus à type d'engelures ou lupus *pernio*, le lupus profond ou panniculite lupique.

- Lupus discoïde : les lésions, souvent multiples et symétriques, sont surtout localisées sur les zones photoexposées, notamment au visage sur l'arête du nez, les pommettes, avec parfois une disposition en « aile de papillon », les régions temporales et l'ourlet des oreilles. Les zones non exposées sont en fait souvent atteintes, en particulier les sourcils, les paupières ou le cuir chevelu. Les plaques du cuir chevelu laissent après guérison une alopécie cicatricielle définitive avec un aspect de pseudopelade. Lorsque les lésions sont plus diffuses, atteignant le tronc et les membres, on parle de lupus discoïde disséminé. Sur les membres, les lésions prédominent sur les zones traumatisées comme les coudes ou les extrémités. L'atteinte palmo-plantaire est souvent érosive, très douloureuse, particulièrement résistante aux traitements, invalidante sur le plan fonctionnel, gênant la marche en cas de lésions plantaires et empêchant toute activité manuelle en cas de lésions palmaires. L'atteinte unguéale est rare, à l'origine de dystrophies pseudolichéniennes. Les lésions muqueuses, essentiellement buccales sont retrouvées dans 25% des cas. Il s'agit de lésions initialement érythémateuses évoluant vers un aspect lichénien avec des zones blanches isolées ou entourant des zones érythémateuses ou érosives en rayon de miel. Les demi-muqueuses des lèvres, la face interne des joues et le palais sont le plus souvent atteints, alors que l'atteinte linguale est plus rare. L'évolution vers un carcinome spinocellulaire est possible. L'atteinte des autres muqueuses (conjonctivales, nasales ou génitales) est rare.
- Lupus *tumidus* : il réalise un ou plusieurs placards saillants, arrondis ou ovalaires, de teinte rouge violacé, à bords nets comme tracé au compas, de consistance œdémateuse, sans hyperkératose folliculaire visible à l'œil nu. Les lésions sont principalement localisées au visage, parfois sur le tronc. Elles disparaissent sans cicatrice.

- Lupus à type d'engelures : il est caractérisé par sa localisation (extrémité des doigts et des orteils, oreilles, nez, mollets, talons, coudes, genoux), son évolution souvent saisonnière aggravée par le froid, son aspect clinique avec des lésions violacées souvent ulcérées, prurigineuses ou douloureuses.
- Panniculite lupique (ou lupus érythémateux profond ou maladie de Kaposi-Irgang) : elle se manifeste par des nodules ou des plaques infiltrées de taille variable, parfois douloureuses. La peau en regard est normale ou érythémateuse, parfois siège de lésions de lupus discoïde. Les lésions s'ulcèrent dans 30% des cas. Les dépôts calciques sont inconstants. L'évolution se fait vers une lipoatrophie cicatricielle permettant un diagnostic rétrospectif. Les lésions siègent préférentiellement sur le tiers supérieur des bras, les joues ou les cuisses. Plus rarement les seins sont atteints, avec un aspect pouvant simuler à la mammographie un carcinome inflammatoire. Les lésions peuvent siéger également en région abdominale, périocculaire ou parotidienne.

1.3.2.2 Lésions de vascularite

Elles sont un indice d'évolutivité et d'activité de la maladie. Les plus fréquentes sont :

- Un érythème et un œdème péri-unguéal, à la sertissure des ongles, à la pulpe des doigts, aux éminences thénar et hypothénar ;
- Un purpura, des pétéchies, des télangiectasies, un livedo réticulaire ;
- Une urticaire ;
- Des nodules sous-cutanés d'allure rhumatoïde ;
- Des ulcérations de jambe, une gangrène distale.

1.3.2.3 Lésions des muqueuses et des phanères

Les lésions muqueuses sont le fait de lupus actif, en particulier les lésions du palais osseux, voire des muqueuses vaginales ou anales.

Une alopécie peut être soit diffuse en rapport avec l'évolutivité de la maladie, soit circonscrite en plaques, parfois cicatricielle de lésions de lupus discoïde guéri.

Les ongles sont parfois le siège d'une dépression en cupule ou d'une striation, voire d'une onycholyse, témoin d'un lupus actif. Des hémorragies sous-unguéales en flammèche doivent faire rechercher un syndrome des antiphospholipides associé [3].

1.3.3 MANIFESTATIONS OSTEO-ARTICULAIRES

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

1.3.3.1 Arthralgies

Elles résument les manifestations articulaires une fois sur quatre. Elles sont vives et souvent résistantes aux anti-inflammatoires non stéroïdiens [3]. La douleur contraste souvent avec les constatations de l'examen [13].

1.3.3.2 Arthrites

Elles réalisent habituellement une polyarthrite bilatérale et symétrique et sont présentes chez 80% des malades au moment du diagnostic [3].

Leur évolution est :

- Aiguë volontiers fluxionnaire ;
- Subaiguë avec raideur matinale et parfois nodules sous-cutanés transitoires rappelant des nodules rhumatoïdes ;
- Chronique réalisant trois aspects principaux :
 - Une synovite non destructrice et non déformante ;
 - Une atteinte déformante type main ou pied de Jaccoud, sans destruction radiologique ;
 - Une atteinte déformante et destructrice dans les formes frontières associées à une polyarthrite rhumatoïde.

1.3.3.3 Ténosynovites et ruptures tendineuses

On observe des ténosynovites des fléchisseurs pouvant être responsables de syndrome du canal carpien. Les ruptures tendineuses intéressent principalement le tendon rotulien, parfois le tendon quadricipital ou le tendon d'Achille [3].

Plusieurs facteurs de risque sont incriminés : corticothérapie prolongée, prise de quinolones, hyperparathyroïdie secondaire à une insuffisance rénale.

1.3.3.4 Ostéonécroses aseptiques

Leur fréquence moyenne est de 10% mais beaucoup de localisations restent asymptomatiques [3]. Elles peuvent être bilatérales et multiples. Tous les auteurs s'accordent sur le rôle favorisant des fortes doses de glucocorticoïdes.

Les os les plus touchés sont par ordre décroissant, l'extrémité supérieure du fémur, les condyles fémoraux, les plateaux tibiaux, la tête humérale, le condyle huméral, l'astragale mais aussi les épiphyses distales ou les os du carpe.

1.3.3.5 Arthrites septiques

Une infection doit toujours être recherchée devant une mono-arthrite. Elle survient volontiers sur une articulation fragilisée par une synovite ou une nécrose, chez un patient sous corticoïdes.

1.3.3.6 Manifestations musculaires

Les myalgies sont présentes une fois sur deux, accompagnant les signes généraux et les manifestations articulaires [3].

1.3.4 MANIFESTATIONS RENALES

La néphropathie lupique survient dans 50 à 80% des cas [14]. La généralisation de la biopsie rénale a confirmé la grande fréquence de l'atteinte rénale parfois histologique sans expression clinique.

L'atteinte rénale survient dans la majorité des cas au cours des premières années d'évolution. Dans 3 à 6% des cas, elle précède les autres manifestations de plusieurs années. Dans plus d'un tiers des cas, elle 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 [15]. La relation entre la gravité de l'atteinte lupique et la gravité de l'atteinte rénale est très variable : une atteinte rénale minime ou absente peut coexister avec une maladie générale grave. A une atteinte glomérulaire grave correspondra le plus souvent une maladie lupique multisystémique [5].

La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) distingue six catégories (tableau II).

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

Tableau II : classification des néphropathies lupiques d'après l'OMS [3]

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

Le pronostic dépend grossièrement de la classe histologique rénale avec des taux de survie à 10 ans de [15] :

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

D'autres paramètres que l'histologie aggravent le pronostic : l'existence d'une hypertension artérielle, d'une insuffisance rénale, d'une anémie, d'un syndrome néphrotique.

L'évolution vers l'insuffisance rénale terminale s'observe encore dans 5 à 26% des cas. Le recours à la transplantation rénale est possible. Le risque de récurrence lupique sur le greffon est estimé entre 2,7 et 6% [15].

1.3.5 MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES ET PSYCHIATRIQUES

1.3.5.1 Atteintes neurologiques

Elles constituent la troisième cause de mortalité du lupus après les complications infectieuses et l'atteinte rénale. Leur fréquence globale est de 30 à 40 % (tableau III).
Peuvent être observés [3] :

- Des crises comitiales ;
- Des déficits moteurs centraux, dominés par les atteintes hémisphériques avec une hémiplégie, plus rarement une atteinte du tronc cérébral ou de la moelle épinière réalisant un tableau de myélite transverse isolée ou associée à une névrite optique. Les autres manifestations centrales à type de chorée ou les atteintes des noyaux des nerfs crâniens sont plus rares ;
- Des céphalées et des migraines accompagnant souvent une poussée lupique mais devant faire rechercher une thrombose d'un sinus longitudinal ou transverse ;
- Un syndrome méningé devant faire évoquer une méningite à liquide aseptique ;
- Une atteinte des nerfs crâniens ;
- Une neuropathie périphérique ;
- Une atteinte du système nerveux autonome avec neuropathie vésicale.

Système nerveux central

Méningite aseptique

Affection cérébro-vasculaire

Affection démyélinisante

Céphalées (incluant les migraines et les hypertensions intra-crâniennes bénignes)

Mouvements anormaux (chorée)

Myélopathie

Convulsions

Syndrome confusionnel aigu

Dysfonction cognitive

Troubles de l'humeur

Psychoses

Système nerveux périphérique

Syndrome de Guillain-Barré (polyradiculonévrite aiguë)

Syndrome dysautonomique

Mononeuropathie, unique et/ou multiple

Myasthénie

Neuropathie des nerfs crâniens

Atteinte plexique

Polyneuropathie

Tableau III: manifestations neuropsychiatriques du LES, classification de l'ACR [16].

1.3.5.2 Atteintes psychiatriques

Leur fréquence varie entre 40 et 50% [3].

Elles peuvent être classées en trois catégories :

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

Les modes de présentation principaux sont, par ordre de fréquence décroissante : les états dépressifs, l'insomnie, la labilité émotionnelle, les états d'excitation ou d'anxiété, les troubles cognitifs, les hallucinations, la confusion mentale et la désorientation [16].

Les examens complémentaires (fond d'œil, analyse du liquide céphalo-rachidien, électroencéphalogramme, imagerie par résonance magnétique, marqueurs immunologiques) sont d'une aide inconstante pour rattacher ces manifestations à la maladie lupique elle-même mais ils doivent permettre de dépister précocement les complications infectieuses à expression neurologique qui sont de mauvais pronostic.

1.3.6 MANIFESTATIONS CARDIAQUES

Les manifestations cardiaques intéressent les trois tuniques du cœur, ainsi que les coronaires.

1.3.6.1 Péricardite

La péricardite est d'expression clinique dans 20 à 30% des cas et échographique dans 40%. Elle est retrouvée dans 60 à 70% des autopsies de patients lupiques. Elle peut se révéler exceptionnellement par une tamponnade qui est alors de mauvais pronostic. L'évolution vers la constriction est rare [3].

1.3.6.2 Myocardite

La myocardite, dont la fréquence ne dépasse pas 5%, est habituellement sans traduction clinique [3]. Elle est dépistée par échographie. Elle peut se compliquer de troubles du rythme à type de bloc de conduction rarement complet. Le diagnostic différentiel est une myocardite toxique induite par les antimalariques.

1.3.6.3 Endocardite

L'endocardite, dans sa forme anatomique majeure, prend l'aspect de l'endocardite verruqueuse décrite par Libman et Sacks dès 1924 [3].

Cliniquement elle se traduit par un souffle (vulvaire, mitral ou aortique) dont la fréquence varie de 1 à 5%, et peut se compliquer d'une insuffisance cardiaque congestive.

L'atteinte anatomique est plus fréquente, entre 35 et 64% (séries autopsiques).

L'exploration échodoppler par voie transthoracique et transoesophagienne explique l'augmentation de fréquence actuelle des valvulopathies dépistées chez les lupiques, ce chiffre atteignant celui des données autopsiques. On retrouve une association statistiquement significative entre valvulopathie et présence d'anticorps antiphospholipides.

1.3.6.4 Atteinte coronaire

L'atteinte coronaire se traduit par un angor ou un infarctus du myocarde. Anatomiquement, on retrouve une athéromatose accélérée qui est favorisée par une prise de corticoïdes, mais aussi probablement par une artérite fibreuse propre au lupus, expliquant les formes ultraprécoces parfois observées dans les séries pédiatriques [3].

Le dépistage d'un athérome précoce doit être préconisé par un échodoppler carotidien, une échocardiographie et la recherche de facteurs de risque d'athérome.

1.3.7 MANIFESTATIONS VASCULAIRES

1.3.7.1 Hypertension artérielle

Elle est rapportée chez 15 à 70% des malades. Elle est en rapport avec une insuffisance rénale ou une corticothérapie [3].

1.3.7.2 Syndrome de Raynaud

Il est présent dans 20 à 30% des cas et se complique rarement d'une ulcération digitale [3].

1.3.7.3 Atteinte artérielle

L'atteinte artérielle des gros troncs et des artères nommées peut être responsable d'ischémie distale ou de nécrose viscérale de pronostic très défavorable. Anatomiquement il s'agit d'une artérite inflammatoire avec prolifération intimale et médiale, sans infiltrat cellulaire. Plus rarement les gangrènes sont liées à

des embolies crurales à point de départ cardiaque ou à des thromboses *in situ* dans le cadre du syndrome des antiphospholipides (SAPL).

1.3.7.4 Thromboses veineuses

Elles sont notées dans 8 à 20% des cas [3]. Elles peuvent intéresser les territoires des membres, mais aussi les veines viscérales ou les veines caves. Elles sont volontiers emboligènes. Leur caractère récidivant est très évocateur de la présence d'anticoagulant circulant ou plus généralement d'anticorps antiphospholipides (on retrouve 40% de thromboses veineuses en cas de présence d'anticorps anticardiolipides contre 10% en leur absence).

1.3.8 MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES

Une atteinte pleurale uni- ou bilatérale survient à un moment quelconque de l'évolution chez 25 à 50% des lupiques. Elle est récidivante dans 10% des cas et révélatrice dans 2 à 3% [3]. Il s'agit principalement d'une pleurésie sérofibrineuse contenant une majorité d'éléments mononucléés et un taux de complément effondré. Les localisations parenchymateuses se présentent sous différents tableaux :

- La pneumonie lupique, non infectieuse, est la forme la plus bruyante mais la plus rare (2 à 10% des cas) ;
- L'hémorragie intra-alvéolaire avec insuffisance respiratoire aiguë, une image radiographique de poumon blanc et une chute de l'hémoglobine est la forme la plus grave ;
- Les anomalies des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) sont plus fréquentes ;
- La fibrose interstitielle diffuse clinique et radiologique est rare (3 à 10%) ;
- Un syndrome restrictif lié à des poumons rétractés et des paralysies diaphragmatiques ;
- L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est également rare (4 à 11%). Elle est primitive ou liée à des thromboses ou des embolies itératives dans le cadre d'un syndrome des antiphospholipides.

Toutes ces manifestations parenchymateuses ou pariétales doivent être différenciées des pneumopathies infectieuses, virales, bactériennes, voire mycosiques ou parasitaires (pneumocystose) qui surviennent dans 10 à 30% des cas.

1.3.9 MANIFESTATIONS HEMATOLOGIQUES

Des modifications des organes lymphoïdes peuvent être observées [3] :

- Des adénopathies (40 à 60% des patients), témoignant de l'évolutivité de la maladie. Il s'agit de ganglions inflammatoires bénins, superficiels, parfois profonds ;
- Une splénomégalie modérée (10 à 20%), en dehors de toute hémolyse.

1.3.10 MANIFESTATIONS DIGESTIVES ET HEPATIQUES

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

Les douleurs abdominales relèvent de différents mécanismes :

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

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

L'atteinte hépatique est rare. Peuvent être observés :

- Une hépatomégalie (10 à 30%) ;
- Un ictère (3%) souvent lié à une hémolyse.

Des études autopsiques ont révélé la fréquence de la congestion hépatique (75%), de la stéatose (70%), dans laquelle les corticoïdes sont incriminés, et parfois des lésions d'artérite des artères intrahépatiques de moyen calibre (20%).

1.4 FORMES CLINIQUES

1.4.1 LUPUS ET SYNDROME DES ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) correspond à l'ensemble des manifestations cliniques et biologiques secondaires à la présence d'anticorps dirigés contre les phospholipides et leurs cofacteurs. La définition historique proposée par Harris et al. [17] a été réactualisée en 1998 lors de l'International Symposium on Antiphospholipid Antibodies à Sapporo au Japon (tableau IV). Les critères cliniques sont définis par la présence d'au moins un antécédent de thrombose (artérielle, veineuse ou microvasculaire) et d'une morbidité gravidique (fausse-couche, mort fœtale in utero, pré-éclampsie, éclampsie). Sur le plan biologique on retrouve un ou plusieurs des anticorps antiphospholipides par une des techniques suivantes : fausse sérologie syphilitique, anticoagulant circulant de type lupique, anticorps anticardiolipides de type IgG ou IgM à titre élevé persistant après plusieurs dosages.

On distingue deux entités :

- Le SAPL primaire isolé ;
- Le SAPL associée au lupus, qui peut précéder le lupus. Moins de 3% des SAPL isolés évolueraient vers un LES classique après plusieurs années. Après un traitement immunosuppresseurs puissant, il est possible de voir le lupus s'éteindre alors que le risque thrombotique persiste.

Critères cliniques

1. Thrombose(s) (artérielle, veineuse ou microvasculaire)

Au moins un épisode clinique dans tout tissu ou organe, confirmé (sauf pour thrombose veineuse superficielle) par l'imagerie, le Doppler ou l'histologie (sans inflammation pariétale significative)

2. Morbidité gravidique

Au moins une mort fœtale (à partir de 10 SA) inexpliquée par ailleurs, sans anomalies morphologiques fœtales décelables par échographie ou examen direct

Ou

Au moins une naissance prématurée (≤ 34 SA) d'un nouveau-né normal morphologiquement, liée à une (pré)-éclampsie ou insuffisance placentaire sévère(s)

Ou

Au moins 3 avortements (< 10 SA) spontanés consécutifs inexpliqués non liés à une anomalie maternelle anatomique ou hormonale ou chromosomique parentale

Critères biologiques

1. Anticorps anticardiolipides IgG et/ou M, à titre moyen ou élevé, par un test Elisa standardisé pour la recherche d'anticorps anticardiolipides dépendant de la $\beta 2$ -GP1

2. Lupus anticoagulant dépisté dans le plasma selon les recommandations de l'International Society on Thrombosis and Hemostasis :

- Allongement d'un temps de coagulation dépendant des phospholipides par un test de dépistage : TCA, TCK, dRVVT, TTD, temps de textarine ;
- Absence de correction du test de dépistage par mélange avec un plasma normal déplété en plaquettes ;
- Correction totale ou partielle du temps de dépistage par adjonction d'un excès de phospholipides ;

Exclusion d'autres coagulopathies, telles que héparinothérapie ou inhibiteur du facteur VIII.

Tableau IV : critères de Sapporo pour le SAPL

Une modification des critères de Sapporo a été apportée en 2005 à Sydney (annexe I) qui introduit, dans les critères biologiques, la présence d'anticorps anti- β_2 -glycoprotein-I de type IgG et/ou IgM dans le sérum ou le plasma [18].

1.4.2 LUPUS A DEBUT PEDIATRIQUE

Environ 10% des malades ont un début clinique de la maladie remontant à la première décennie. Le diagnostic est souvent retardé devant un début en général viscéral, rénal, neurologique ou hématologique. Ces formes sont volontiers plus graves que les formes de l'adulte au moment du diagnostic avec plus d'atteinte rénale (85 à 90%) et plus d'atteintes neurologiques. Les taux de survie sont voisins de ceux décrits chez l'adulte dont l'état de gravité est égal. Un début dans le jeune âge doit faire rechercher un déficit en C2 ou en C4, plus rarement en C1q [3].

1.4.3 LUPUS INDUIT

Il s'agit habituellement de lupus iatrogène, lié à une prise médicamenteuse prolongée. Dans les grandes séries de la littérature, il représente environ 10% des malades lupiques [3]. Pour admettre le diagnostic de lupus induit, deux critères sont nécessaires :

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

Les produits les plus fréquemment responsables de lupus induit en France sont : la minocycline, l'acébutolol, les dérivés quinidiques, la D- pénicillamine, la sulfasalazine et moins fréquemment l'isoniazide.

Les lupus induits médicamenteux sont caractérisés par un début souvent tardif dans la sixième décennie, sauf dans les formes induites par les anticonvulsivants, et par un sex-ratio de 1. D'autres produits peuvent également induire une symptomatologie clinique de lupus : les injections de silicone ou l'exposition à la silice, les injections de collagène bovin dans un but esthétique et les produits

aromatiques à base d'hydrazine, les graines de luzerne ou alpha-alpha contenant de la L-carnavanine.

1.5 BIOLOGIE DU LUPUS

Les examens biologiques ont un double intérêt :

- Diagnostique ;
- Pronostique car certaines modifications suivent l'évolutivité de la maladie et constituent un paramètre objectif utile pour le clinicien.

1.5.1 MODIFICATIONS DE L'HEMOGRAMME

1.5.1.1 Anémie

Une anémie est notée chez 25 à 50% des patients. Il s'agit surtout d'une anémie de type inflammatoire. L'anémie hémolytique avec un test de Coombs positif de type IgG et complément est rare (5%) et s'associe volontiers à une thrombopénie auto-immune, aux thromboses et aux anticorps antiphospholipides. Exceptionnellement le mécanisme de l'anémie est une microangiopathie thrombotique, une anémie réfractaire, une érythroblastopénie auto-immune, une anémie mégaloblastique. Une anémie est habituelle en cas d'insuffisance rénale chronique [3].

1.5.1.2 Leucopénie

Une leucopénie survient dans l'évolution dans 20 à 80% des cas et intéresse essentiellement les lymphocytes.

1.5.1.3 Thrombopénie

On distingue :

- La thrombopénie périphérique avec anticorps anti-plaquettes, modérée (> 50 G/l) ;
- Le purpura thrombopénique idiopathique avec un taux de plaquettes inférieur à 20 G/l, au cours duquel le risque hémorragique est majeur ;
- La thrombopénie de consommation.

1.5.2 TROUBLES DE L'HEMOSTASE

Ils sont dominés par la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique. Sa fréquence de dépistage est d'environ 20% et se traduit par un allongement du temps de céphaline plus activateur (TC+A) ou de tests analogues utilisant des réactifs phospholipidiques (temps de thromboplastine dilué, temps de venin de vipère Russel dilué (dRVVT)) non corrigés par l'addition volume à volume d'un plasma témoin. L'anticoagulant circulant de type lupique est associé aux thromboses veineuses et aux manifestations obstétricales du SAPL.

1.5.3 SYNDROME INFLAMMATOIRE

1.5.3.1 Vitesse de sédimentation

La vitesse de sédimentation est élevée au cours des poussées dans 80 à 100% des cas [3]. Elle revient à la normale en période de rémission, mais peut rester augmentée du fait d'une hypergammaglobulinémie persistante ou d'une insuffisance rénale chronique.

1.5.3.2 Protéine C réactive (CRP)

La CRP s'élève peu au cours des poussées évolutives du lupus, sauf en cas de sérite. Les taux très élevés doivent faire rechercher une complication infectieuse [3].

1.5.3.3 Les modifications du protidogramme

Elles peuvent traduire l'existence [3] :

- Soit d'un syndrome inflammatoire avec une hyper- α -2-globulinémie (30% des cas) et parfois une hypoalbuminémie en l'absence de syndrome néphrotique ;
- Soit d'une dysgammaglobulinémie polyclonale liée à l'activation de l'immunité humorale avec production de multiples anticorps.

1.5.4 ANTICORPS ANTI-NOYAUX

Il est actuellement conseillé d'effectuer le dépistage par l'association d'au moins deux types de méthodes dont l'immunofluorescence et un test pour les anti-SSA. Dépistées par immunofluorescence indirecte sur frottis cellulaires (souche humaine Hep-2), les anticorps antinoyaux (AAN) constituent un marqueur biologique quasi constant (98%) du lupus. Cette anomalie constitue à elle seule le onzième critère de classification de l'ACR (tableau I).

Sont considérés comme positifs les titres supérieurs ou égaux à 160. Le titre est habituellement élevé ($1\,000^{\text{ème}}$ ou plus). La fluorescence au cours du lupus est le plus souvent de type homogène ou de type moucheté. Les autres aspects sont exceptionnellement trouvés isolés au cours du lupus. L'aspect homogène correspond habituellement à des anticorps antinucléoprotéines, anti-ADN natif ou dénaturé, antihistones. L'aspect moucheté doit faire rechercher des anticorps spécifiques d'antigènes solubles, telles que les spécificités U1RNP, Sm, plus rarement SSB et pour certains substrats anti-SSA (Ro).

Les cellules LE présentes chez 70 à 90% des malades lupiques ne sont pas spécifiques du lupus spontané et leur recherche est aujourd'hui abandonnée. Elles sont dues à l'action d'anticorps antihistones H1.

On peut admettre actuellement qu'il n'y a pas de lupus sans AAN [19].

1.5.4.1 Anticorps anti-ADN natif

Les anticorps anti-ADN natif sont présents chez 70% des lupus à un moment quelconque de l'évolution (66% des lupus actifs, 86% des lupus rénaux actifs). Ils sont recherchés soit par immunofluorescence indirecte sur kinétoplasme de *Crithidia luciliae*, soit par la méthode radio-immunologique de Farr, soit plus récemment par des méthodes immunoenzymatiques (Enzymes linked immunosorbent assay ou Elisa) permettant de caractériser les anticorps d'isotypes IgG, IgM voire IgA. La spécificité du test de Farr est supérieure à celle de l'Elisa. Pour l'Elisa, seuls les titres élevés d'IgG seront retenus [3].

Les anticorps antinucléaires, quels qu'ils soient, sont souvent présents plusieurs années avant le début clinique du lupus (78% pour les AAN, 55% pour les anti-ADN, 55% pour les anti-SSA, 34% pour les anti-Sm, 26% pour les anti-U1RNP avec les tests Elisa). Il existe une assez bonne corrélation entre l'élévation des anticorps anti-ADN natif et l'activité de la maladie mesurée par les scores d'évolutivité de la maladie SLEDAI ou SLAM [19]. Le tableau V résume les principaux AAN et leur incidence.

Type d'anticorps	Fréquence (%)	Spécificité (0 à +++)
Antinoyaux (dépistage)	98	0
ADN :	70	+++
• natif	70-100	0
Histones (H2A-H2B)	50-80	+/- (médicaments)
Nucléosomes (chromatine)	60-80	++
Sm	5-30	+++
U1RNP	30-40	+/-
Ro (SSA)	30	0
La (SSB)	10	0
Ribosomes	10-20	+
Protéine P ribosomale	5-20	++
Cardiolipides/ phospholipides	40	0

Tableau V : incidence des principaux AAN et anticorps anti-cytoplasme au cours du LES [3]

1.5.4.2 Anticorps anti-histones

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

1.5.4.3 Anticorps anti-nucléosomes

Les antinucléosomes sont détectables par Elisa. Ils sont présents chez 60 à 80% des malades, voire plus, d'où leur intérêt diagnostique supérieur à celui des anti-ADN natifs. Leur spécificité est voisine de 95% mais ils s'observent aussi bien dans le lupus spontané que médicamenteux. Ils sont parfois présents dans le lupus spontané en l'absence d'anti-ADN natifs, notamment en dehors d'une poussée évolutive. Leur

taux serait plus élevé en cas d'atteinte glomérulaire ou de poussée évolutive appréciée par l'index SLEDAI [3].

1.5.4.4 Anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles

Les anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles reconnaissent des motifs antigéniques peptidiques présents sur des complexes formés de protéines antigéniques et de petits acides ribonucléiques (ARN). Les principaux anticorps observés au cours du lupus sont [3] :

- Les anti-U1-RNP, également présents au cours des connectivites mixtes. Ils sont observés dans 40% des lupus. Ils s'associent volontiers à un phénomène de Raynaud et à une composante myositique. En l'absence d'anti-ADN natif, ils constituent un marqueur de lupus bénin, sans atteinte rénale grave ;
- Les anti-Sm. Très spécifiques du lupus, ils font partie des critères de classification, mais également très inconstants en immunodiffusion (10% des lupus des sujets caucasiens, 30% des lupus des sujets noirs) ;
- Les anti-SSA (Ro) reconnaissent des protéines de poids moléculaire de 60 kD, plus rarement 52 kD. Ils sont présents en immunodiffusion chez 30% des lupus spontanés, mais leur fréquence est plus élevée dans certains sous-types cliniques ou clinico-biologiques : le très rare lupus « séronégatif », sans anticorps antinucléaires et sans anticorps anti-ADN natif, le lupus cutané sub-aigu, les lupus et syndromes lupiques avec déficit congénital en complément (C2 et C4 surtout), le lupus cutané néonatal et le bloc auriculoventriculaire congénital puisque la quasi totalité des enfants et des mères sont porteurs de tels anticorps ;
- Les anti-SSB (La) sont rares dans le lupus (10%) et sont habituellement un marqueur d'un syndrome de Sjögren associé. Ils seraient associés à la neutropénie et à la perturbation des activités fonctionnelles des polynucléaires neutrophiles. Ils s'observent également aux âges extrêmes de la vie, soit chez les lupus débutants après 55 ans, soit dans le lupus cutané néonatal et le bloc auriculoventriculaire congénital.

1.5.5 AUTRES ANTICORPS DE VALEUR DIAGNOSTIQUE OU PRONOSTIQUE

1.5.5.1 Anticorps anti-ribosomes

Ils s'observent chez 10 à 20% des lupus et pour certains auteurs s'associent aux manifestations neuropsychiatriques, plus particulièrement aux états dépressifs par atteinte cérébrale lupique [3].

1.5.5.2 Anticorps antiphospholipides

Trois méthodes principales permettent leur dépistage :

- Les tests d'hémostase mettant en évidence la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique (on préconise l'utilisation de plusieurs réactifs phospholipidiques tels que le temps de céphaline activée (TCA), le temps de thromboplastine diluée et le test de venin dilué de vipère Russell dRVVT) ;
- Les méthodes Elisa permettant un dosage direct des anticorps anticardiolipines ou éventuellement des anticofacteurs protéiques telle la β 2-glycoprotéine I ou la prothrombine ;
- Les méthodes de recherche de l'anti- β 2-GPI.

Pour mémoire, on citera les tests syphilitiques utilisant un antigène cardiolipidique tel que le venereal disease research laboratory (VDRL).

Les trois méthodes sont rarement positives simultanément sur un même sérum. La fausse sérologie syphilitique est présente chez 10% des lupiques, l'anticoagulant circulant chez 20% et les anticorps anticardiolipides chez 30 à 40%. Les anticorps antiphospholipides, lorsqu'ils persistent à un titre significatif, sont fréquemment associés aux manifestations cliniques du syndrome des antiphospholipides : thrombopénie, thrombose veineuse ou artérielle, accident vasculaire cérébral, avortements répétés, *livedo* réticulaire. Ces anticorps peuvent disparaître au moment des accidents thrombotiques. Des fluctuations sont possibles au cours de l'évolution

du lupus, notamment à l'occasion d'une poussée quelle qu'en soit la manifestation [3].

1.5.5.3 Facteurs rhumatoïdes

Le test au latex est positif chez environ 20% des lupus, plus fréquemment quand le début survient après 50 ans. Les lupus avec facteurs rhumatoïdes ont moins souvent d'atteinte rénale que les lupus sans facteurs rhumatoïdes [3].

1.5.5.4 Anticorps anti-C1q

Ils reconnaissent la partie « collagène-like » de la molécule C1q. Retrouvés chez 50% des lupus, ils entraînent une hypocomplémentémie profonde (baisse du C3 et du CH50). Leur présence est plus fréquente en cas d'atteinte rénale, mais leur absence est beaucoup plus utile au pronostic puisqu'elle garantit une absence d'atteinte glomérulaire sévère [3].

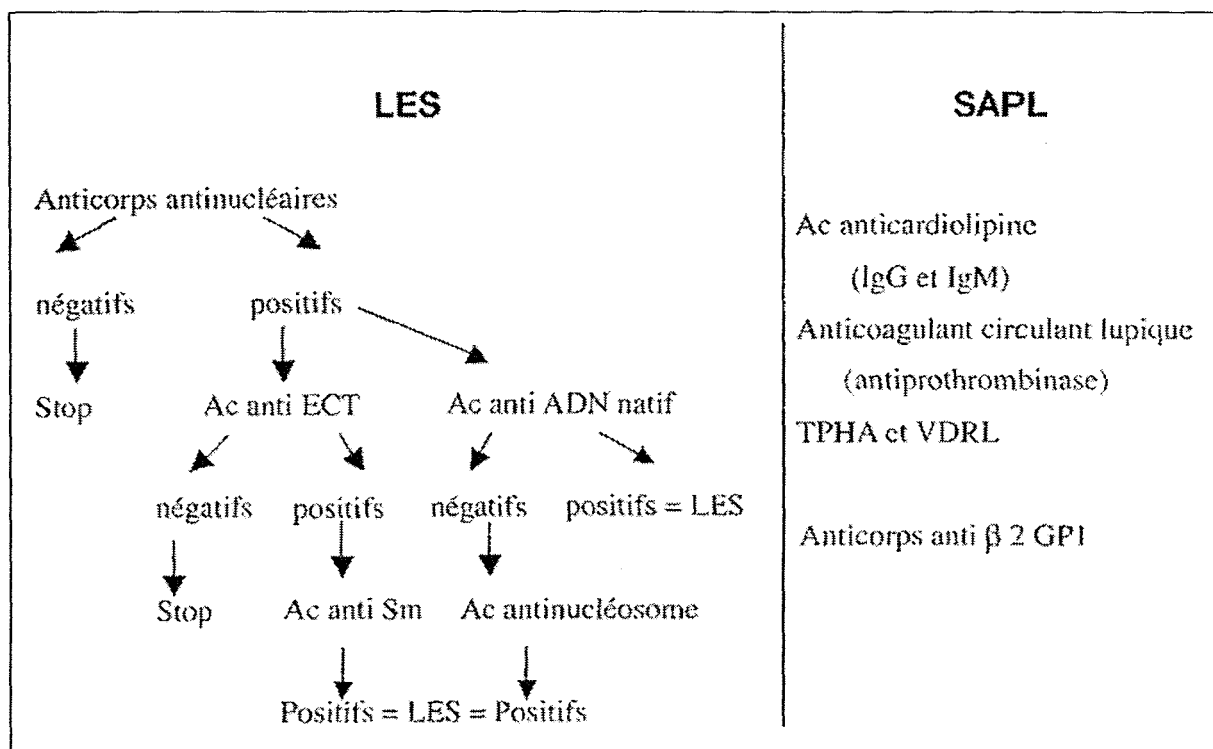
1.5.5.5 Complément sérique, cryoglobulines et complexes immuns circulants

Une hypocomplémentémie est signalée chez 40 à 60% des maladies lupiques. Elle peut résulter soit d'un déficit congénital partiel ou complet en un facteur du complément, soit d'une consommation par des complexes immuns ou une cryoglobuline. Quatre-vingt pour cent des malades lupiques ont un allèle nul pour le C4, qu'il s'agisse du gène C4A ou plus rarement C4B. Le déficit homozygote est exceptionnel. Le déficit complet en C2 est plus fréquent. On y pense devant un CH50 à unités, alors que les taux de C3 et C4 sont normaux [3].

La consommation du complément par la voie classique est le fait de complexes immuns ou de cryoglobulines et se traduit par une chute du CH50, du C3 et du C4. Elle est très fréquente au cours des lupus avec atteinte rénale et s'observe également chez la moitié des lupus sans atteinte rénale. Le dosage du complément total et des fractions C3 et C4 fait classiquement partie des examens de surveillance immunologique du lupus. Il s'agit au mieux d'un marqueur devant faire redouter une atteinte rénale lorsqu'il s'abaisse. Les dosages des fragments C4A et C5A de la convertase alterne C3 (Bb) P et du complexe terminal SC5b-9 ont été proposés pour confirmer la consommation, mais ne sont pas de pratique courante. Les taux sont surtout élevés en cas d'atteinte rénale. Les taux sériques sont souvent corrélés à l'activité générale du lupus. La présence d'une cryoglobuline mixte de type III dans le sérum est rapportée chez 25% des lupus rhumatologiques et chez 20 à 60% des lupus vus en médecine interne et en néphrologie. Il s'agit d'un bon critère d'évolutivité de la maladie, associé à la vascularite cutanée. Elle incite cependant à rechercher une infection par le virus de l'hépatite C (HCV) [3].

La détection des complexes immuns circulants, présents dans 60 à 90% des cas, est tombée en désuétude car bien que jouant un rôle important dans la genèse des lésions glomérulaires, ils ne sont pas utiles au clinicien pour suivre un patient donné.

La figure 1 résume les différents anticorps permettant le diagnostic de LES et de SAPL dans un contexte clinico-biologique évocateur.



Ac anti-ECT= Ac anti-ENA= Ac anti-antigènes nucléaires solubles.

Figure 1 : anticorps permettant le diagnostic de LES et de SAPL dans un contexte clinico-biologique évocateur, d'après Blétry et .al. [19].

1.5.6 CYTOKINES ET RECEPTEURS DES CYTOKINES CIRCULANTES

L'IL6 circulante est élevée au cours des poussées de la maladie, ainsi que le récepteur soluble de l'IL2. BLys, cytokine stimulant la production d'anticorps, est élevée. Le CD40 ligand pourrait avoir le même rôle, ainsi que l'IL10 et de l'IL4 (cytokines TH2) et l'IL15, IL16, et de cytokines pro-inflammatoires IL18, IL17, IL12, TNF α et IFN α . L'intérêt de ces dosages est en cours d'évaluation et ces examens n'ont pas leur place actuellement dans le suivi clinique d'un patient [3].

1.6 MESURE DE L'ACTIVITE DE LA MALADIE LUPIQUE

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

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

1.7 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU LUPUS

La prise en charge thérapeutique repose sur deux types de traitements :

- Le traitement ponctuel d'une ou plusieurs manifestations de la maladie nécessitant des mesures thérapeutiques d'urgence ;
- Le traitement à long terme qui vise à prolonger la durée et la qualité de vie des patients.

1.7.1 MESURES GENERALES

Les mesures générales reposent sur des règles hygiéno-diététiques [3] :

- Le repos en cas de poussées avec signes généraux marqués ;
- Un régime adapté au traitement (surtout lors de la prise de corticoïdes au long cours) et aux facteurs de risques telle une hypertension artérielle ;
- Une prévention du risque d'ostéoporose secondaire aux corticoïdes ;
- Une prise en charge des facteurs de risque d'athérosclérose.

1.7.2 TRAITEMENTS LOCAUX

1.7.2.1 Thérapeutiques dermatologiques

La photoprotection concerne les patients présentant une photosensibilité ou des lésions de lupus chronique. Elle repose sur l'éviction solaire et sur l'application d'écran solaire sur les zones exposées [3].

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

1.7.2.2 Traitements locaux rhumatologiques

Les infiltrations articulaires lors d'une monoarthrite chronique non infectieuse peuvent être utilisées en cas d'échec du traitement par les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les corticoïdes [3] .

La chirurgie prothétique trouve une indication essentiellement dans les ostéonécroses aseptiques.

1.7.3 TRAITEMENTS GENERAUX

1.7.3.1 Salicylés et anti-inflammatoires non stéroïdiens

L'acide acétylsalicylique est utilisé dans les formes mineures pour ses actions anti-inflammatoire, antipyrétique et analgésique. Les propriétés antiagrégantes trouvent un intérêt en traitement préventif des accidents thrombotiques et obstétricaux du SAPL [3].

1.7.3.2 Antimalariques de synthèse

Ils s'adressent aux manifestations cutanées de lupus discoïde chronique, de lupus profonds, aux signes généraux (fièvre, amaigrissement, asthénie) et aux manifestations articulaires [3]. Les antimalariques ont des propriétés antithrombotiques et sont un appoint intéressant en cas de SAPL ou d'athérome accéléré. Deux spécialités sont disponibles en France :

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

Le maintien de l'hydroxychloroquine au cours de la grossesse est sujet à controverse. Les données disponibles suggèrent que l'hydroxychloroquine peut être maintenue au cours de la grossesse, le bénéfice lié à sa poursuite semble nettement supérieur à un hypothétique risque fœtal [20]. Selon une étude randomisée menée par le Groupe Canadien d'Etude de l'Hydroxychloroquine [21], le risque relatif de poussée dans les six mois était de 2,5 chez les patients qui arrêtaient ce traitement.

La surveillance ophtalmologique comporte un bilan initial complet avec électrorétinogramme, une vision des couleurs et un test d'Amsler (exploration du champ visuel) tous les ans ou tous les deux ans.

1.7.3.3 Glucocorticoïdes

La corticothérapie est utilisée dans les formes articulaires ou cutanées en cas d'échec des AINS et des antimalariques de synthèse, en évitant de dépasser 15 à 20 mg/jour de prednisone jusqu'au contrôle de la poussée, avec un sevrage progressif. Les formes graves relèveront d'une posologie plus élevée, 1 à 2 mg/kg/24 h de prednisone [3].

1.7.3.4 Immunosuppresseurs

Le recours aux immunosuppresseurs répond à un double objectif :

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

L'Imurel est utilisé en cas de corticodépendance, l'Endoxan en cas d'atteintes viscérales graves.

En raison des risques infectieux à court terme et oncogènes à long terme, ainsi que du risque de stérilité, leur utilisation est limitée aux atteintes viscérales graves, en particuliers rénales et neurologiques centrales.

LUPUS ET GROSSESSE

2 LUPUS ET GROSSESSE

2.1 CONTRACEPTION HORMONALE

La contraception oestroprogestative est contre-indiquée de principe, en raison du risque de poussée lupique et du risque thrombotique. Certains utilisent des progestatifs purs à visée anticonceptionnelle (microdosés ou non), mais leur innocuité vis-à-vis des thromboses veineuses ne paraît pas certaine [22]. Le dispositif intra-utérin (stérilet) est souvent utilisé bien que parfois à l'origine d'infections sur ce terrain immunodéprimé [1].

2.2 FERTILITE

La fertilité des femmes lupiques est normale (2 à 2,4 grossesses par patiente) en dehors de l'aménorrhée et des périodes d'infertilité accompagnant les poussées sévères de la maladie. La prévalence de stérilité primaire est similaire à celle observée dans la population générale (10 à 15%) [23].

L'infertilité, rarement liée à une ovarite auto-immune, résulte surtout d'une glomérulonéphrite proliférative ou des conséquences ovariennes du cyclophosphamide. Les femmes dont la créatininémie se situe au-delà de 300 $\mu\text{mol/l}$ sont généralement stériles. Après transplantation rénale, la fertilité peut se normaliser [15].

2.3 INFLUENCE DE LA GROSSESSE SUR LE LUPUS

2.3.1 MESURE DE L'ACTIVITE DU LUPUS AU COURS DE LA GROSSESSE

L'activité de la maladie est difficile à évaluer au cours de la grossesse. La principale raison est que la définition de la poussée de lupus n'est pas interprétée de la même façon selon les auteurs, ce qui complique la comparaison des différentes études publiées [1]. Différentes échelles de mesure, dérivées des échelles de mesure d'activité de la maladie, sont spécifiquement adaptées à la grossesse [24, 25]. Ces échelles sont :

- Le SLEPDAI : SLE-Pregnancy Disease Activity Index (annexe II) ;
- Le LAI-P : LAI Pregnancy scale (annexe III) ;
- Le m-SLAM : modified-SLAM (annexe IV).

2.3.2 POUSSEES LUPIQUES AU COURS DE LA GROSSESSE

2.3.2.1 Nature des poussées

La nature des poussées durant la grossesse diffère de celle survenant hors grossesse : il s'agit plus d'atteintes rénales (43 vs 22%) et hématologiques (38 vs 17%) et moins de poussées musculo-articulaires (35 vs 58%) et neurologiques (4 vs 21%). Les poussées viscérales graves les plus fréquentes sont les néphropathies, surtout en cas d'atteinte rénale préexistante à la grossesse [23]. Les atteintes cutanées, les arthrites et arthralgies sont les complications les plus fréquentes mais également les plus facilement contrôlables durant la grossesse [1]. Les atteintes

neurologiques et psychiatriques sont moins fréquentes mais très polymorphes [5, 26].

2.3.2.2 Fréquence des poussées

La fréquence des poussées est reliée à l'état d'évolutivité du lupus maternel au début de la grossesse. Toutes les études confirment que cette fréquence est plus élevée au cours des grossesses survenant sur un lupus non stabilisé (tableau VI), *a fortiori* s'il existe une atteinte rénale glomérulaire avec syndrome néphrotique, ou une insuffisance rénale, ou une hypertension artérielle modérée ou sévère [1]. La variabilité du taux de survenue de poussée de lupus pendant la grossesse est due à la variabilité de la définition d'une poussée entre les équipes. De plus, les séries étudiées comportent des effectifs peu importants qui ne permettent pas de conclure définitivement.

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

Tableau VI : fréquence des poussées gravidiques selon l'activité du lupus à la conception [2].

2.3.2.3 Sévérité des poussées

La sévérité des poussées est modérée dans 30% des cas, moyenne dans 59% des cas et sévère dans 11% des cas, nécessitant hospitalisation et augmentation des corticoïdes [27]. Lorsque la poussée est modérée et traitée, elle ne semble pas avoir d'influence défavorable sur l'issue de la grossesse. Une poussée sévère et

négligée peut en revanche être responsable d'une fréquente morbidité et peut favoriser la survenue d'une pré-éclampsie et d'un HELLP syndrome [2]. Un lupus évolutif révélé par la grossesse et non contrôlé au début de celle-ci constitue la situation la plus préoccupante avec une mortalité maternelle de 2 à 3% par détérioration irréversible de la fonction rénale [1].

La diversité d'appréciation du risque de poussée lupique peut venir notamment de cette difficulté de différenciation entre pré-éclampsie et poussée lupique, qui peut également coexister. En pratique la surveillance du complément total et de sa fraction C4 semble le meilleur marqueur distinctif (tableau VII), le complément augmentant physiologiquement au cours de la grossesse. Le taux des anticorps anti-ADN natif serait également un marqueur d'activité [2]. Il est à noter que ces examens ne sont pas réalisés dans l'urgence.

	Pré-éclampsie	Poussée lupique
C3, C4, CH50	Peut être bas	Abaissé
Culot urinaire	Hématies rares	Hématies fréquentes
Protéinurie		
Début	Brutal	Progressif ou brutal
Importance	Non distinctif	Non distinctif
Transaminases	Peuvent être élevées	Rarement anormales
Thrombopénie	Non distinctif	Non distinctif
Uricémie	Non distinctif	Non distinctif
Hypertension artérielle	Non distinctif	Non distinctif

Tableau VII : caractères distinctifs entre poussée lupique et pré-éclampsie [2].

Comme le montre Le Thi Huong et al. [28] en 1994 (tableau VIII), tous les types d'atteintes viscérales peuvent se rencontrer durant la grossesse [1, 5, 29]. La difficulté réside dans l'impossibilité de prédire le devenir de la maladie. Une forme jugée bénigne peut brusquement évoluer vers une forme grave et à l'inverse une forme initialement grave peut évoluer favorablement. Il n'est actuellement pas possible de prédire sous quelle forme clinique la poussée va s'exprimer et.

	Grossesses		Patientes	
	Nombre n=103	(%)	Nombre n=84	(%)
Rash malaire	57	(55)	45	(53)
Lupus discoïde	15	(15)	11	(13)
Photosensibilité	31	(30)	27	(32)
Ulcérations orales ou nasopharyngées	22	(21)	18	(21)
Arthrite	75	(73)	62	(73)
Pleurésie ou péricardite	14	(14)	10	(12)
Protéinurie > 0,5 g/jour ou sédiment urinaire	28	(27)	21	(25)
Manifestations neuropsychiatriques *	9	(9)	4	(5)
Anomalies hématologiques **	57	(55)	48	(57)
Anomalies immunologiques ***	86	(83)	72	(85)
Présence d'anticorps antinucléaires	103	(100)	84	(100)
Présence d'anticorps anti-SSA/Ro	23/96	(23)	19/79	(24)
Présence d'anticoagulant circulant	15/101	(14)	14/82	(17)

* psychoses ou convulsions.

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

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

Tableau VIII : principales manifestations de la maladie lupique d'après Le Thi Huong [28].

2.3.2.4 Poussées en fonction de l'origine ethnique

Une étude de Petri et Repka au John Hopkins Hospital (centre de référence des grossesses chez les patientes lupiques) publiée en 1991 retrouve une incidence des poussées différente en fonction de l'origine ethnique. Trente-sept grossesses ont été étudiées, dans une population comportant 50% de femmes noires. Le taux de

poussées est de 1,85/personne/année de grossesse chez les noires et 1,54/personne/année de grossesse chez les caucasiennes [30].

2.3.2.5 Période de survenue des poussées

Les poussées surviennent classiquement au cours des deuxième et troisième trimestres, mais une fois sur cinq la poussée survient dans les trois mois du post-partum [1].

2.4 CAS PARTICULIER DE L'ATTEINTE RENALE

L'atteinte rénale est une des complications les plus grave du LES. Elle représentait antérieurement un facteur de mauvais pronostic et une cause directe ou indirecte de décès. L'amélioration du pronostic global a amené à autoriser la grossesse aux femmes ayant eu une néphropathie lupique [15].

Dans le cas des lupus diagnostiqués avant la grossesse, le risque de détérioration permanente de la fonction rénale semble peu important [31]. La grossesse ne doit pas être contre-indiquée chez les patientes présentant une néphropathie lupique avec une fonction rénale normale ou modérément altérée [31]. Il est actuellement admis que la grossesse n'a pas d'effets rénaux notables lorsque la créatininémie au début de la grossesse est inférieure à 110 $\mu\text{mol/l}$. De même, lorsque la patiente est en rémission et sous couvert de l'adaptation du traitement corticoïdes et éventuellement immunosuppresseur, la grossesse n'altère pas la fonction rénale. Le pronostic est beaucoup plus réservé s'il existe une insuffisance rénale significative. Une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min expose la femme à un risque de décompensation rénale pendant la grossesse [2].

Lorsqu'une atteinte rénale apparaît au cours de la grossesse, le problème du diagnostic différentiel avec une pré-éclampsie se pose.

La grossesse est possible après transplantation rénale, même sous ciclosporine [1]. Une série américaine de trente-cinq grossesses chez vingt-quatre femmes lupiques transplantées en moyenne 3,2 ans avant la grossesse retrouve les résultats suivants : 77% des enfants sont nés vivants au prix d'une morbidité assez lourde, soit 53% d'HTA, 34% de pré-éclampsie, 8,7% de rejet, 5,7% d'infections et 5,7% de dysfonction du greffon. Quatre patientes ont perdu leur greffon après la grossesse, mais en moyenne la créatininémie n'a pas augmenté.

2.5 INFLUENCE DU LUPUS SUR LA GROSSESSE

2.5.1 MORBIDITE MATERNELLE

2.5.1.1 Pré-éclampsie

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

La pré-éclampsie doit être différenciée d'une poussée de néphrite lupique (tableau VII). La fréquence de la pré-éclampsie au cours des grossesses lupiques varie de 3 à 30 % ; elle augmente s'il existe une néphropathie sous-jacente.

Il est important de différencier les deux situations car les traitements sont radicalement différents. La distinction peut être délicate car protéinurie, œdèmes, thrombocytopénie et hypertension artérielle se rencontrent dans les deux situations. Lorsqu'il paraît impossible de différencier une poussée lupique d'une pré-éclampsie, le traitement doit comporter une augmentation de la corticothérapie, une mise au repos, l'instauration ou l'adaptation d'un traitement antihypertenseur et une indication d'extraction fœtale doit être discutée en fonction du terme [32].

2.5.1.2 Complications liées au traitement

Elles sont liées aux effets secondaires des différents traitements utilisés

2.5.1.2.1 L'aspirine

Les principaux effets indésirables sont :

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

2.5.1.2.2 Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

Les risques délétères sont [33] :

- Les saignements :
 - La prévalence en population générale des hémorragies liées à l'héparine non fractionnée (HNF) est évaluée à 2%. Un allongement de la durée d'action de l'HNF (> 24 heures) est évoqué pendant la grossesse : il est donc recommandé d'interrompre l'HNF 24 heures avant un accouchement programmé ;
 - Il n'a pas été décrit d'hémorragie majeure sous HBPM au cours de la grossesse.
- La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) :
 - La TIH est fréquemment compliquée d'une aggravation de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) préexistante ou par de nouvelles thromboses veineuses ou artérielles. La TIH doit être suspectée quand le nombre de plaquettes diminue d'au moins 50 % par rapport au taux initial avant traitement ;

- Il est recommandé de faire une numération plaquettaire deux fois par semaine pendant les vingt et un premiers jours de traitement puis une fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement, ainsi que d'interrompre le traitement 24 heures avant un accouchement programmé [34].
- L'ostéoporose : la survenue d'ostéoporose pouvant induire des fractures, vertébrales en particulier, a été rapportée lors d'utilisation prolongée d'HNF pendant la grossesse, avec un effet persistant au-delà de l'arrêt de l'administration.

2.5.1.2.3 Les antimalariques de synthèse

Les principaux effets sont oculaires et nécessitent une surveillance ophtalmologique :

- Modifications de la cornée à type d'œdème, de dépôts, réversibles à l'arrêt du traitement ;
- Vision floue liée à des troubles de l'accommodation ;
- Rarement une rétinopathie avec des anomalies de la pigmentation rétinienne et une amputation du champ visuel.

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

2.5.1.2.4 Les corticoïdes

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

2.5.1.2.5 Les immunosuppresseurs

Leur utilisation raisonnée ne semble pas majorer la morbidité et la mortalité fœtale et infantile. Le méthotrexate et le cyclophosphamide sont tératogènes. En revanche la tératogénicité de l'azathioprine peut être considérée comme minime, cependant son innocuité à long terme n'est pas certaine. En cas d'absolue nécessité (néphropathie grave, atteinte neurologique centrale), le recours à l'azathioprine est donc possible. Le cyclophosphamide peut être discuté mais seulement en fin de grossesse si la survie maternelle est compromise. La cyclosporine qui ne passe pas la barrière placentaire chez l'animal et dont les données sont nombreuses dans le cadre de la transplantation peut également être employée. Il en est de même de l'utilisation des immunoglobulines à fortes doses et des échanges plasmatiques qui posent cependant des problèmes particuliers d'hémodynamique pendant la grossesse [2].

2.5.2 LES RISQUES POUR LE FŒTUS

Quel que soit l'état d'évolutivité de lupus au cours de la grossesse, on observe une augmentation du taux de rupture prématurée des membranes de 18 à 36% et de césariennes de 21 à 48% [30].

2.5.2.1 Pertes fœtales

Le taux de pertes fœtales au cours du lupus est supérieur à celui des populations non lupiques. Il est estimé entre 10 et 35% selon que le lupus est actif ou inactif durant la grossesse [1]. Elles peuvent correspondre à des avortements spontanés avant la vingtième semaine, ou à des morts fœtales *in utero* au-delà.

Plusieurs mécanismes sont évoqués : ischémie placentaire liée au SAPL, cardiomyopathie fœtale associée à la présence d'un anticorps anti-SSA chez la mère, ainsi que d'autres mécanismes immunologiques non totalement élucidés.

L'existence d'une atteinte rénale lupique, la présence d'un anticoagulant circulant et la présence d'un anticorps anti-SSA (Ro) constituent des facteurs de mauvais pronostic [1].

2.5.2.2 Prématurité

Alors que le taux de survie fœtale dépasse maintenant 80% (après exclusion des interruptions volontaires de grossesse et des avortements précoces), la prématurité atteint 50% des enfants de mères lupiques [1].

2.5.2.3 Hypotrophie fœtale

L'hypotrophie fœtale est liée à la prématurité : 10 à 66% des prématurés sont hypotrophes. Dans l'étude française du groupe d'étude sur la grossesse lupique, le chiffre des hypotrophiques atteint 30% des enfants nés vivants [28].

2.5.2.4 Lupus néonatal et bloc auriculoventriculaire congénital

2.5.2.4.1 Définition

La première description de BAVc a été faite en 1901, son association avec le lupus systémique reconnue en 1957 et l'association avec les anticorps anti-SSA/Ro notée pour la première fois en 1981.

Le lupus néonatal (LN) est un syndrome pouvant se manifester par une atteinte cutanée, hématologique, hépatique et / ou un bloc auriculo-ventriculaire congénital (BAVc) survenant sur un cœur indemne de cardiopathie malformative. Ce tableau clinique est lié à la présence chez les mères de ces enfants (ou de ces fœtus) d'anticorps anti-SSA/Ro ou moins fréquemment d'anticorps anti-SSB/La. Il s'agit d'un

modèle d'affection auto-immune acquise « passive » secondaire au passage transplacentaire d'anticorps maternels vers le fœtus [35]. Les atteintes cutanées et systémiques sont transitoires, contrairement au BAVc qui est définitif et associé à une morbidité et une mortalité qui font toute la gravité du lupus néonatal [36].

Le terme de LN a été initialement retenu compte tenu de la similitude des lésions cutanées avec celles qui peuvent être observées dans le lupus érythémateux systémique. Cependant les disparités entre les atteintes du LN et celles du lupus érythémateux systémique, en particulier pour l'atteinte cardiaque, soulignent le caractère inapproprié de ce terme d'autant qu'une minorité de mères ont un lupus défini, les autres présentant un syndrome de Gougerot-Sjögren, une connectivite mal classée ou étant totalement asymptomatiques [35].

2.5.2.5 Manifestations cliniques

2.5.2.5.1 *Lupus néonatal cardiaque*

1. Bloc auriculo-ventriculaire congénital

Le BAVc survient électivement chez les fœtus de femmes (lupiques ou non) porteuses d'anticorps antinucléaires de anti-SSA (Ro) et/ou anti-SSB (La). Environ 30% des lupiques ont des anticorps anti-SSA, mais seulement 1% environ vont développer une telle complication [1].

Une surveillance fœtale permet actuellement de dépister les rares cas de BAVc. Elle est rarement utile en prévention primaire compte tenu de la rareté de cette complication (1/20 000 naissances), mais elle sera nécessaire en cas d'antécédent de lupus néonatal, à fortiori s'il s'agit d'un BAV car le risque de récurrence a été évalué entre 5 et 12% [1].

Le BAVc est caractérisé par une dissociation auriculo-ventriculaire complète : les oreillettes battent à leur rythme propre normal (120-160/min) et les ventricules totalement dissociés se contractent à une fréquence plus basse (50 à 80 / min). A l'échographie, la dissociation est mise en évidence en mode TM qui permet

d'enregistrer simultanément les parois auriculaires et ventriculaires [37]. L'apparition du BAVc se situe généralement entre 20 et 24 SA [38].

L'incidence en présence d'anticorps anti-SSA ou anti-SSB est estimée à 1%. Le taux de récurrence chez une femme ayant déjà eu un enfant atteint est estimé à 15% [35]. Le dépistage est réalisé entre 16 et 24 SA :

- l'auscultation des bruits du cœur fœtaux peut permettre d'évoquer un trouble du rythme cardiaque
- une échocardiographie fœtale confirme une bradycardie fœtale

Les BAVc sont généralement considérés comme définitifs. Il s'agit le plus souvent de BAVc complets. Les BAVc du premier ou deuxième degré peuvent progresser en post-natal, ce qui justifie la réalisation systématique d'un électrocardiogramme chez tous les enfants nés de mères porteuses d'un anticorps anti-SSA (Ro). Le BAVc peut être associé à une myocardite fœtale qui peut, elle-même, entraîner une anasarque fœto-placentaire. La mortalité est estimée à 30%.

Les fœtus les plus à risque sont ceux dont la mère est porteuse de taux élevés d'anticorps anti-SSA de type 52 kD associés ou non à des anti-SSA 60 kD ainsi que les mères porteuses d'anti-SSB [1].

La prise en charge post-natale repose sur la mise en place d'un pacemaker. Les indications sont principalement une fréquence cardiaque diurne inférieure à 50/min, des épisodes de bloc jonctionnel, un allongement du QT et un élargissement du QRS [38]. Le traitement *in utero* repose sur un traitement symptomatique visant à accélérer le rythme cardiaque fœtal dont l'efficacité est au mieux très transitoire et un traitement par corticoïdes fluorés (dexaméthasone ou bétaméthasone), qui ont un passage placentaire, à visée curative [39].

2. Autre atteintes cardiaques

- Fibroélastose endomyocardique : elle correspond à des dépôts de collagène et d'élastine, une hypertrophie ventriculaire et une « diffuse endocardial thickening » [40].

- Allongement du QT corrigé : ces anomalies se corrigent au cours de la première année
- Bloc de branche du premier degré
- Cardiomyopathie
- Malformations cardiaques : il existe chez 11 à 42% des enfants avec BAVc une anomalie structurelle, la plus fréquente étant une communication inter-auriculaire [38, 41] ;
- Bradycardie sinusale

2.5.2.5.2 *Lupus néonatal cutané*

Les manifestations cutanées surviennent chez 37% des enfants environ [38], en moyenne à six semaines de vie, mais l'éruption peut être présente dès la naissance. Une photosensibilité des lésions est retrouvée dans 94% des cas [42].

Les lésions sont des macules ou des papules érythémateuses arrondies, parfois recouvertes par de fines squames, similaires aux lésions de lupus érythémateux cutané subaigu (pathologie au cours de laquelle la présence d'anticorps anti-SSA (Ro) est particulièrement fréquente). Le visage est très fréquemment touché mais l'éruption peut être située sur tout le corps ainsi que le cuir chevelu. Il n'y a pas d'atteinte muqueuse. Elles disparaissent en moyenne en dix-sept semaines, parallèlement à la disparition des anticorps maternels. Des télangiectasies et une hyper- ou hypopigmentation peuvent persister transitoirement [35], [42].

La prise en charge repose sur l'éviction solaire et sur les dermocorticoïdes.

2.5.2.5.3 *Lupus néonatal hépatique*

L'atteinte hépatique est spécifique ou secondaire à une insuffisance cardiaque dans le contexte de BAVc. La prévalence est estimée à 9% [38].

Trois types d'atteintes spécifiques sont décrits [43] : les deux premiers, de régression spontanée et de pronostic excellent, sont :

- Une élévation de la bilirubine conjuguée, éventuellement associée à une cytolyse hépatique, apparaissant dans les premières semaines de vie
- Une cytolyse hépatique modérée et isolée survenant aux environs de deux à trois mois.

La biopsie hépatique révèle une fibrose modérée, une cholestase hépatique et canaliculaire, une prolifération ductulaire et un infiltrat inflammatoire des espaces portes.

- Le troisième type d'atteinte est une insuffisance hépatique sévère apparaissant *in utero* ou dès la période néonatale, rapidement fatale.

2.5.2.5.4 *Lupus néonatal hématologique*

Les anomalies hématologiques peuvent toucher les trois lignées :

- Anémie hémolytique à Coombs positif
- Neutropénie
- Thrombopénie

Leur prévalence n'est pas connue, les numérations n'étant pas réalisées systématiquement chez les enfants nés de mères avec anticorps anti-SSA/Ro [35].

2.6 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

L'attitude thérapeutique au cours de la grossesse chez une patiente lupique est partiellement empirique. Nous pouvons retenir les propositions de l'équipe de médecine interne de la Pitié-Salpêtrière, retenues depuis plusieurs années [15].

2.6.1 PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE LUPIQUE

Maintien du traitement antérieur :

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

2.6.2 PRISE EN CHARGE DU SAPL

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

- SAPL asymptomatique (pas d'antécédent d'accident obstétrical ni de thrombose) : aspirine systématique (un traitement par HBPM peut être instauré au cas par cas) ;
- SAPL obstétrical : aspirine et héparinothérapie en injection unique ;
- SAPL avec thromboses artérielles et/ou veineuses : aspirine et HBPM à dose à forte dose en deux injections quotidiennes.

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

2.6.3 PRISE EN CHARGE EN CAS D'ANTICORPS ANTI-SSA

L'absence de données précise implique la nécessité d'harmoniser la prise en charge des grossesses de femmes porteuses d'anticorps anti-SSA. Nous exposons ici les propositions établies par l'équipe du service de Médecine Interne de la Pitié-Salpêtrière (Pr Piette).

TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE

- 1) Mère ayant eu antérieurement un enfant avec BAV ou une autre manifestation de lupus néonatal :
 - Prednisone (Cortancyl®) : 10 mg/j à instaurer dès le diagnostic de grossesse (effet protecteur éventuel non démontré mais très faible toxicité) ;
 - Aspirine 100 mg/j en systématique ;
 - Echocardiographie fœtale hebdomadaire de 16 à 26 SA ;
 - Si apparition d'un BAV, traitement curatif (cf infra) ;
 - ECG du nouveau-né avec mesure du PR et du QT (à partir de J3), bilan hépatique (transaminases, γ -GT, phosphatases alcalines) et NFS-plaquettes.

- 2) Mère porteuse d'anticorps anti-SSA sans antécédents obstétricaux particuliers
 - Pas d'indication particulière à la prise de corticoïdes (ils sont donc à prescrire uniquement en fonction de l'éventuelle pathologie maternelle sous-jacente) ;
 - Echocardiographie fœtale tous les quinze jours de 16 à 28 SA ;
 - Si apparition d'un BAV, traitement curatif (cf infra) ;
 - ECG du nouveau-né avec mesure du PR et du QT (à partir de J3), bilan hépatique (transaminases, γ -GT, phosphatases alcalines) et NFS-plaquettes.

TRAITEMENT CURATIF

SITUATION	TRAITEMENT
BAV 2 ^{ème} degré ou alternance BAV 2 ^{ème} et 3 ^{ème} degré	Bétaméthasone 4 mg/j Si progression en BAV 3 :diminution après 6 semaines
BAV 3 ^{ème} degré depuis moins de 2 semaines	Bétaméthasone 4 mg/j à arrêter après 6 semaines en l'absence d'amélioration
BAV 3 ^{ème} degré connu depuis plus de 2 semaines	Pas de traitement (aucun cas connu de régression) Surveillance spécialisée
BAV et signes de myocardite	Bétaméthasone 4 mg/j jusqu'à l'amélioration puis diminution
BAV et anasarque fœtale	Bétaméthasone 4 mg/j, Discuter les plasmaphérèses Extraction fœtale si réalisable

2.6.4 LE POST-PARTUM

Le traitement par HBPM instauré pendant la grossesse doit être maintenu au moins 6 semaines après l'accouchement

L'allaitement maternel est autorisé chez les femmes traitées par corticoïdes et/ou antimalariques de synthèse. Il en est de même chez les femmes sous aspirine, le pic dans le lait apparaissant deux heures après le pic sérique.

L'allaitement est contre-indiqué lorsqu'il existe un traitement par immunosuppresseurs et anti-inflammatoires non stéroïdiens à cycle entéro-hépatique [2].

ETUDE PERSONNELLE

3 ETUDE PERSONNELLE

3.1 PRESENTATION DE L'ETUDE

Nous avons réalisé une étude rétrospective des dossiers de patientes présentant un lupus ayant accouché à la Maternité Régionale A. Pinard de Nancy entre février 1995 et juillet 2005.

3.2 OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif principal était d'étudier la série de patientes lupique ayant eu une grossesse suivie et accouché à la Maternité Régionale de Nancy pour déterminer si les caractéristiques de suivi correspondaient au référentiel retrouvé dans la littérature.

L'objectif secondaire était d'établir un référentiel de suivi des grossesses survenant chez des patientes lupiques.

3.3 PATIENTES, MATERIEL ET METHODE

3.3.1 POPULATION ETUDIEE

3.3.1.1 Critères d'inclusion

Les patientes incluses étaient les patientes dont la grossesse a été suivie à la Maternité Régionale de Nancy et qui présentaient un lupus érythémateux systémique, diagnostiqué avant ou pendant la grossesse étudiée. Les dossiers ont été sélectionnés grâce aux codages AUDIPOG.

Les informations concernant la patiente, ses antécédents, l'évolution de la grossesse et le devenir de l'enfant ont été collectées à l'aide d'une fiche de recueil des données.

3.3.1.2 Critères d'exclusion

Nous avons exclu de l'étude les patientes qui avaient réalisé une interruption volontaire de grossesse, ainsi que les patientes qui n'avaient été confiées au service qu'à la fin de la grossesse pour la prise en charge de l'accouchement et celles dont le diagnostic a été posé en cours de grossesse.

3.3.2 PARAMETRES ETUDIES

3.3.2.1 Les patientes

Pour chaque patiente nous avons collecté les éléments suivants :

- L'âge et l'origine ethnique ;
- Les antécédents médicaux, chirurgicaux et gynéco-obstétricaux ;

3.3.2.2 Le lupus

Pour chaque patiente nous avons déterminé :

- La durée d'évolution du lupus
- Le nombre de critères de la classification de l'ACR présents
- Les autres manifestations cliniques liées au lupus
- Le profil immunologique
- La présence de critères de Sapporo à la recherche d'un syndrome des antiphospholipides
- Les traitements reçus antérieurement

- La date de la dernière poussée de la maladie, la date de sa rémission et son délai avec le début de la grossesse.

Nous avons distingué :

- Les formes cliniques « mineures » avec manifestations rhumatologiques, cutanées ;
- Les formes systémiques avec atteinte multiviscérale ;
- Les lupus avec SAPL secondaire.

Nous avons également étudié :

- Le délai entre la dernière poussée et la grossesse ;
- Le nombre de consultations de médecine interne en cours de grossesse ;
- Le traitement instauré en début de grossesse, les posologies appliquées et leurs éventuelles modifications au cours de la grossesse ;
- L'existence de poussées lupiques, leur nombre et leurs caractéristiques (les manifestations cliniques et biologiques, leurs conséquences sur la grossesse).

3.3.2.3 La grossesse et son évolution

Pour chaque grossesse nous avons recherché :

- Les caractéristiques cliniques : présence d'une consultation pré-conceptionnelle, grossesse programmée ou « accidentelle », mode de conception, date de début de la grossesse, existence de complications en cours de grossesse, devenir de la grossesse, ainsi que terme et mode d'accouchement.
- Les éléments paracliniques :
 - Biologiques : résultats des marqueurs sériques de la trisomie 21 et de l'amniocentèse si elle était réalisée, des perturbations du bilan biologique en cours de grossesse, résultat de la recherche d'anticorps anti-SSA et SSB ;

- Echographiques : leur nombre et leur rythme, avec les données des doppler utérins et ombilicaux, de la biométrie fœtale, de l'échocardiographie maternelle et fœtale, l'évaluation de la quantité de liquide amniotique.
- Le nombre de consultations obstétricales réalisées, leur rythme ;
- Les hospitalisations, leur nombre et leur motif ;
- L'existence de complications liées au traitement du lupus.

3.3.2.4 Les suites de couches maternelles

Nous avons recherché si une poussée de la maladie lupique était survenue dans le post-partum précoce.

3.3.2.5 Le devenir de l'enfant

Ont été recueillis :

- Le poids de naissance ;
- L'adaptation initiale de l'enfant, donnée par le score d'Apgar à une et cinq minutes ;
- Le pH au cordon ;
- L'existence de complications néonatales.

3.4 METHODE STATISTIQUE

Les données recueillies ont été saisies à l'aide du logiciel Epi Info.

Les données quantitatives ont été décrites à l'aide de moyennes et d'écarts types.

Les données qualitatives ont été décrites à l'aide d'effectifs et de pourcentages.

3.5 RESULTATS

Cette étude rétrospective a permis d'inclure quatorze patientes soit dix-neuf grossesses suivies à la Maternité Régionale de Nancy entre février 1995 et juillet 2005. En annexe nous avons placé une vignette clinique pour les dix-neuf grossesses recensées (annexe V).

3.5.1 ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION

3.5.1.1 Age

L'âge moyen des patientes au début de la grossesse était de 28 ans +/- 7,5 ans. L'âge minimal était de 18 ans et l'âge maximal de 37 ans.

3.5.1.2 Origine géographique

Sur les quatorze patientes incluses, onze étaient d'origine française, deux autres étaient originaires d'Europe du Sud (Espagne et Portugal) et une d'Afrique du Nord (figure 2).

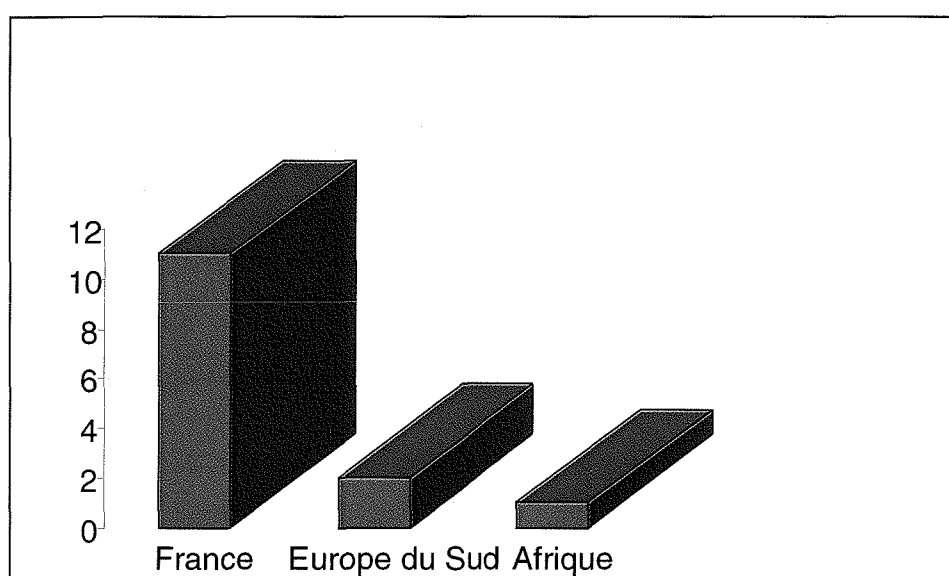


Figure 2 : répartition géographique de la population.

3.5.1.3 Antécédents

3.5.1.3.1 Antécédents médicaux

Onze patientes présentaient des antécédents médicaux n'étant pas en relation avec la maladie lupique (cf vignettes cliniques). Les antécédents médicaux n'étant pas en relation avec le lupus et/ou un SAPL ont peu d'implication dans notre étude.

Sur le plan gynécologique, l'âge moyen aux premières règles était de douze ans (+/- 1,4), avec un âge minimum de onze ans et un âge maximum de dix-sept ans. Une patiente présentait un antécédent d'herpès génital. Une patiente avait bénéficié à deux reprises d'une Assistance Médicale à la Procréation dans le cadre d'une infertilité secondaire d'origine masculine (la première grossesse avait été spontanée et avait évolué vers une FCS).

3.5.1.3.2 Antécédents chirurgicaux

Huit patientes présentaient des antécédents chirurgicaux. Aucune intervention à visée gynécologique n'a été relevée.

A noter qu'une patiente avait bénéficié d'une splénectomie dans le cadre d'un purpura thrombopénique idiopathique.

3.5.1.3.3 Antécédents obstétricaux

La gestité et la parité à la grossesse étudiée sont résumées dans les tableaux IX et X.

Une patiente avait réalisé une IVG en raison du lupus.

Cinq patientes avaient un antécédent de FCS < 10 SA. Un SAPL était associé dans un cas.

Trois patientes avaient un antécédent de MFIU (18, 19 et 31 SA).

Deux patientes avaient eu plus de deux fausses couches et un SAPL était associé dans ces deux cas.

GESTITE	N	%
0	4	21
1	6	31,6
2	5	26,3
3	2	10,5
5	1	5,3
9	1	5,3

Tableau IX : antécédents obstétricaux à la grossesse étudiée (gestité).

PARITE	N	%
0	9	47,4
1	7	36,8
2	3	15,8

Tableau X : antécédents obstétricaux à la grossesse étudiée (parité).

3.5.2 CARACTERISTIQUE DU LUPUS

3.5.2.1 Durée d'évolution du lupus à la grossesse

L'âge moyen lors du diagnostic de lupus était de 18 ans +/- 7,4.

Le diagnostic de lupus avait été posé pendant une grossesse dans un cas et après une première grossesse dans un autre cas.

3.5.2.2 Critères ACR

La figure 3 décrit la répartition des critères ACR dans la population étudiée. Sept patientes présentaient quatre critères ou plus.

Une patiente présentait une néphropathie lupique non évolutive en début de grossesse.

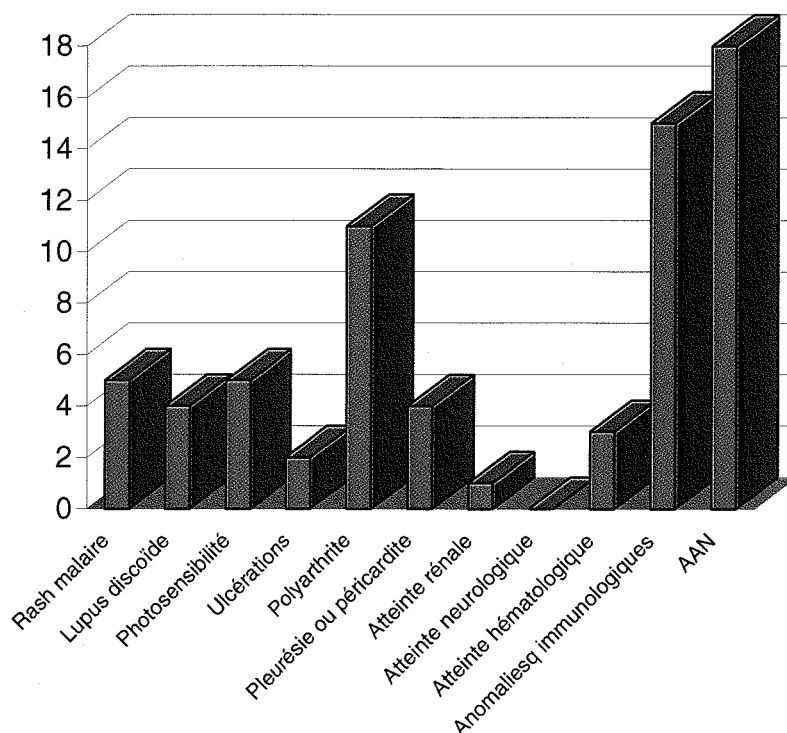


Figure 3 : nombre de critères ACR dans la population étudiée.

3.5.2.3 Autres manifestations cliniques liées au lupus

Quatre patientes présentaient d'autres manifestations cliniques associées. Ces autres manifestations étaient :

- Un accident vasculaire cérébral avec hémiplégie séquellaire une fois ;
- Une chorée lupique une fois ;
- Un syndrome de Raynaud deux fois ;
- Une urticaire une fois ;
- Un syndrome sec une fois ;
- Une alopécie et une adénopathie une fois.

Trois patientes présentaient un SAPL obstétrical secondaire.

3.5.2.4 Caractéristiques biologiques

Trois patientes avaient des anticorps anti-SSA positifs.

Les dosages biologiques, leur répétition et leur cinétique n'ont pas été étudiées dans notre travail.

3.5.2.5 Traitements reçus

Plusieurs thérapeutiques peuvent avoir été utilisées avant la grossesse étudiée (tableau XI).

Traitements antérieurs	N	%
Aucun	2	10,5
Antipaludéens de synthèse	11	57,9
HBPM	4	21
AVK	5	26,3
Aspirine	2	10,5
AINS	4	21

Tableau XI : traitements reçus avant la grossesse.

3.5.3 CARACTERISTIQUES DE LA GROSSESSE SUIVIE

3.5.3.1 Consultation pré-conceptionnelle

Une consultation pré-conceptionnelle avait été réalisée dans onze cas (57,9%). Huit de ces patientes (42,1%) avaient présenté une complication obstétricale, contre deux (10,5%) parmi les huit patientes qui n'avaient pas bénéficié de cette consultation ($p=0,07$).

Deux des onze patientes (10,5%) ont présenté une poussée en cours de grossesse, contre une n'ayant pas réalisé la consultation. Il n'y a pas de différence statistique significative (tableau XII).

	N	%	p
Consultation pré-conceptionnelle	11	57,9	
Poussée en début de grossesse	1	5,6	NS
Poussée de lupus en cours de grossesse	2	10,5	NS
Incident obstétrical	8	42,1	0,07

Tableau XII : évolution des grossesses après une consultation pré-conceptionnelle.

3.5.3.2 Conception

Sur dix-neuf grossesses étudiées, deux sont survenues après une AMP, chez une même patiente. L'origine de l'infertilité était masculine et le couple avait bénéficié d'un don de sperme. La première grossesse était une grossesse simple, la seconde une grossesse triple après remplacement de trois embryons à la demande du couple.

3.5.3.3 Délai entre dernière poussée et grossesse

La date de survenue de la dernière poussée de lupus était disponible pour onze grossesses. Le délai moyen entre la dernière poussée de lupus et la grossesse était de 4,7 ans +/- 3,9. Une patiente présentait une poussée modérée sous forme d'arthralgies au début de la grossesse (tableau XIII).

DELAI (années)	N	%
< 1	3	27,2
1	1	9,1
3	1	9,1
5	2	18,2
7	2	18,2
8	1	9,1
12	1	9,1

Tableau XIII : délai entre grossesse et dernière poussée de lupus.

3.5.3.4 Diagnostic anténatal

Les marqueurs sériques de la trisomie 21 (HT21) ont été réalisés lors de huit grossesses.

Une amniocentèse a été effectuée lors de cinq grossesses. Les indications étaient un signe d'appel biologique une fois, un signe d'appel échographique (fémur court) une autre fois et un autre motif les trois autres fois (amnioinfusion après RPM, réalisation d'un diagnostic anténatal avant prélèvement de cellules souches, MFIU à 18 SA).

3.5.4 SURVEILLANCE DE LA GROSSESSE

3.5.4.1 Surveillance obstétricale

La surveillance obstétricale avait lieu à la Maternité Régionale de Nancy. Elle avait eu lieu soit en consultation, soit en hospitalisation de jour ou encore en hospitalisation complète. Les différentes options ont parfois été adoptées pour une même grossesse. Toutes les patientes ont bénéficié d'un suivi obstétrical. Pour dix-sept grossesses une hospitalisation de jour a été indiquée.

Le nombre moyen de consultations obstétricales était de six, avec un maximum à dix. Le rythme était au moins mensuel. Le nombre moyen d'hospitalisation de jour était de deux avec un maximum à neuf. Le nombre moyen d'hospitalisation complète était de deux avec un maximum à huit. La durée d'hospitalisation n'a pas été étudiée.

3.5.4.2 Surveillance par l'interniste

Quatorze patientes avaient bénéficié au cours des dix-neuf grossesses étudiées d'au moins une consultation auprès d'un médecin interniste. Le nombre moyen de consultations de médecine interne était de deux, avec un maximum à six. Le rythme était mensuel dans trois cas, trimestriel dans un cas et sans rythme particulier dans les autres cas.

3.5.4.3 Surveillance échographique fœtale

3.5.4.3.1 Nombre d'échographies réalisées

Les données échographiques (compte-rendu d'examen) étaient disponibles dans quatorze grossesses. Toutes ces patientes ont bénéficié d'au moins trois échographies (tableau XIV).

	Effectif	Moyenne	Maximum
Premier trimestre	14	2	3
Deuxième trimestre	14	3	5
Troisième trimestre	13	4	9

Tableau XIV : nombre d'échographies par trimestre.

3.5.4.3.2 *Le fœtus*

La surveillance fœtale était normale dans onze grossesses. Ont été mis en évidence une altération de la croissance, deux accélérations de la croissance, un fémur court et une MFIU à 18 SA.

3.5.4.3.3 *Placenta*

La surveillance placentaire a été marquée par :

- Un placenta bas inséré mis en évidence à 29 SA ;
- La mise en évidence de plages d'infarctissement à 37 SA, sans conséquence sur le devenir du fœtus.

3.5.4.3.4 *Liquide amniotique*

Deux oligoamnios ont été mis en évidence à 22 et 25 SA. L'évolution a été favorable dans les deux cas avec reconstitution d'une quantité satisfaisante de LA après repos maternel.

3.5.4.3.5 *Doppler ombilical*

La surveillance du doppler ombilical avait permis d'objectiver une augmentation des résistances dans trois cas, à 27, 31 et 32 SA. L'évolution a été une stabilité dans un cas (cas diagnostiqué à 32 SA) et une amélioration dans les deux autres. Il n'y a pas eu d'évolution vers une redistribution, une diastole nulle ou un reverse flow.

3.5.4.3.6 *Doppler des artères utérines*

Trois grossesses ont été marquées par la présence d'un Notch bilatéral des artères utérines. Deux ont été diagnostiqués à 14 SA et un à 23 SA. Un contrôle aux alentours de 28 SA notait une disparition de ce phénomène.

3.5.4.3.7 Echocardiographie fœtale

Deux échocardiographies fœtales ont été réalisées, à 31 et 32 SA, dont le résultat était normal. Une de ces échographies a été réalisée en raison de la présence d'un anticorps anti-SSA.

3.5.4.4 Echocardiographie maternelle

Neuf échocardiographies maternelles ont été réalisées entre 16 et 29 SA. Une seule retrouvait une anomalie sans retentissement à type d'épanchement péricardique minime et de nodule valvulaire.

3.5.5 TRAITEMENT

Quatorze patientes ont bénéficiés d'un traitement par aspirine, instauré dès le début de la grossesse. Dix ont reçu de l'Aspégic 100 mg/j, deux de l'Aspégic 250 mg/j et une du Kardégic 160 mg/j.

Onze patientes avaient une héparinothérapie instaurée dès le premier trimestre.

Quatre patientes ont poursuivi un traitement par Plaquénil.

Quatorze patientes avaient reçu une corticothérapie. La posologie moyenne était de 20 mg/j, avec un minimum de 5 mg/j et un maximum de 40 mg/j.

Le tableau XV résume les différents traitements reçus pendant la grossesse.

TRAITEMENT	N	%
ASPIRINE	14	73,7
HBPM	11	57,9
PLAQUENIL	4	21
CORTICOÏDES	14	73,7

Tableau XV : traitements reçus en cours de grossesse.

3.5.5.1 Complications du traitement

Douze complications pouvant être en rapport avec le traitement instauré en raison du lupus ont été rapportées. Les complications étaient une hypokaliémie onze fois, un diabète gestationnel sous régime quatre fois et traité par insuline une fois, des gastralgies six fois, une infection urinaire trois fois et une infection vaginale cinq fois (figure 4).

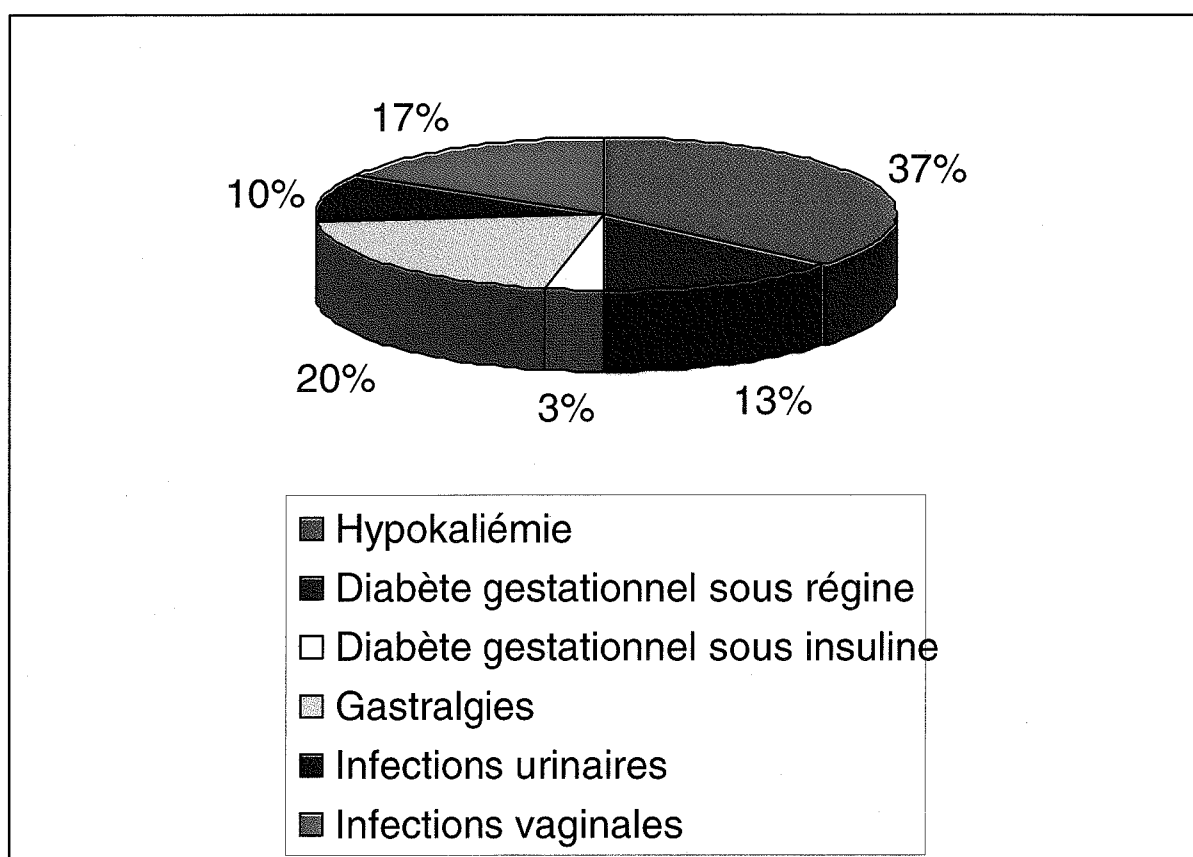


Figure 4 : complication des traitements en cours de grossesse.

3.5.6 EVOLUTION DE LA GROSSESSE

3.5.6.1 Poussées lupiques

Sur les dix-neuf grossesses étudiées, nous avons relevé la survenue de poussées lupiques dans trois cas. Ces poussées sont survenues respectivement à cinq, neuf et dix semaines d'aménorrhée. Elles se sont présentées par des manifestations cutanées dans un cas et par des arthralgies dans deux cas, ainsi que par une poussée d'engelures.

Nous n'avons pas observé d'hypertension artérielle, de protéinurie ou de tout autre symptôme pouvant évoquer une poussée de lupus. Nous n'avons également pas observé de pré-éclampsie.

3.5.6.2 Incidents obstétricaux

Une menace d'accouchement prématuré est survenue dans cinq grossesses. Dans trois cas, la menace survenait dans un contexte de RPM chez des patientes sous corticoïdes.

Une MFIU dans un contexte de SAPL à 18 SA est à déplorer (cas clinique n°13).

3.5.7 L'ACCOUCHEMENT

3.5.7.1 Terme

Le terme moyen à l'accouchement était de 34 SA +/- 5. Six enfants sont nés après 36 SA révolues. Le taux de prématurité était de 63,1 %.

3.5.7.2 Déclenchement

L'entrée en travail a été spontanée dans six cas et déclenchée dans neuf cas. Les indications de déclenchement étaient la maladie lupique dans trois cas, la nécessité d'une fenêtre thérapeutique (suspension d'un traitement par HBPM) dans quatre cas, une rupture prématurée des membranes dans un cas et une autre indication dans quatre cas. Les autres indications étaient la nécessité de programmer l'accouchement en vue d'un prélèvement de cellules souches fœtales (premier enfant porteur d'une granulomatose septique chronique) une fois, une MFIU à 18 SA une autre fois et une thrombopénie de fin de grossesse deux fois.

3.5.7.3 Voie d'accouchement

L'issue de la grossesse a été un accouchement par voie basse douze fois et une césarienne sept fois. Nous avons distingué les césariennes programmées et les césariennes en urgence avant ou pendant le travail (tableau XVI).

MODE ACCOUCHEMENT	N	(%)
VOIE BASSE	12	(63,2)
SPONTANEE	11	(57,9)
INSTRUMENTALE	1	(5,3)
CESARIENNE	7	(36,8)
PROGRAMMEE	3	(15,8)
EN URGENCE AVANT TRAVAIL	1	(5,3)
EN URGENCE PENDANT TRAVAIL	3	(15,8)

Tableau XVI : modes d'accouchement.

Les indications des césariennes sont résumées dans le tableau XVII.

Indications de césarienne	N
RPM et présentation du siège	1
Conditions obstétricales défavorables	2
Siège et conditions obstétricales défavorables	1
Utérus cicatriciel	2
Métrorragies sur PBI	1

Tableau XVII : indications de césarienne.

3.5.8 L'ENFANT

Sur les dix-neuf grossesses étudiées, deux étaient des grossesses multiples (une gémellaire et une triple).

Vingt et un enfants sont nés vivants, quinze de sexe féminin et six de sexe masculin.

Les enfants issus de la grossesse gémellaire étaient deux garçons. Les enfants issus de la grossesse triple étaient deux filles et un garçon.

3.5.8.1 Poids

Le poids moyen des singletons était de 2792 g (+/- 654 g), avec un poids minimal de 1430 g et un poids maximal de 3920 g.

Il n'y avait pas d'hypotrophie si l'on se rapporte aux courbes de poids pour l'âge de Yudkin (courbe de référence utilisée à la Maternité Régionale).

3.5.8.2 Apgar et pH

L'Apgar moyen était à 7 +/- 2 à une minute, et 9 +/- 1 à cinq minutes.

Le pH moyen des singletons était de 7,33.

Neuf enfants étaient pris en charge immédiatement par les pédiatres.

3.5.9 SUITES DE COUCHES

Les suites de couches ont été simples dans treize cas.

Dans cinq cas une complication est survenue :

- Une infection materno-fœtale dans trois cas ;
- Une hyperthermie isolée une fois ;
- Un hématome de paroi une fois.

Six patientes ont allaité exclusivement (33,3%). L'allaitement était mixte dans un cas et artificiel dans onze cas (61,1%).

Une contraception par microprogestatifs était prescrite à la sortie dans dix cas (55,6%). Sept patientes n'avaient pas souhaité de contraception et une avait bénéficié d'une ligature tubaire en cours de césarienne.

DISCUSSION

4 DISCUSSION

4.1 LIMITES DE L'ETUDE

Notre étude présente des limites. En effet, c'est une étude rétrospective qui est également descriptive en raison du faible effectif de notre population. Ce faible effectif peut s'expliquer du fait de la faible incidence de la maladie lupique, ainsi que du recrutement des patientes. En effet nous n'avons pu étudier que les grossesses pour lesquelles un dossier obstétrical avait été réalisé et qui avaient accouché à la maternité. Le dossier obstétrical est parfois établi tardivement dans le premier trimestre, une fois que l'évolutivité de la grossesse semble acquise.

4.2 FERTILITE

Les femmes dont la maladie est en rémission et qui sont confrontées à une infertilité persistante sont parfois en demande d'assistance médicale à la procréation. Les résultats des traitements par citrate de clomifène (Clomid®) sont décevants et les protocoles complexes de stimulation en vue d'une fécondation *in vitro* (FIV) sont souvent le seul recours. Plusieurs équipes ont publié des résultats encourageants tout en soulignant la nécessité d'une thérapeutique associée corticoïde ou héparinique tant sont fréquentes les complications à type de poussée évolutive du lupus ou d'accidents thrombo-emboliques, en particulier lorsqu'il existe des anticorps antiphospholipides [1]. Chez des femmes traitées par FIV pour stérilité, l'aggravation d'un lupus connu, des poussées lupiques *de novo* et un décès ont été signalés [44-46]. L'hyperœstrogénie induite est probablement en cause [47]. Seules les équipes hautement spécialisées sont à même d'éviter une trop forte morbidité maternelle [48, 49].

Dans notre étude, une patiente avait bénéficié pour ses deux dernières grossesses d'une stimulation de l'ovulation dans le cadre d'une FIV. La première grossesse était une grossesse simple, la seconde une grossesse triple. L'induction de l'ovulation, ainsi que les deux grossesses, n'ont pas été marquées par une poussée lupique.

4.3 INFLUENCE DE LA GROSSESSE SUR LE LUPUS

4.3.1 ACTIVITE DE LA MALADIE LUPIQUE

Les auteurs s'accordent sur l'intérêt de débiter une grossesse à distance d'une poussée. En effet, les grossesses sont peu compliquées si la maladie est quiescente depuis au moins six mois.

L'utilisation de scores d'évolutivité permet de standardiser la définition d'une poussée. Selon Petri et al., une poussée est définie par une augmentation de trois points de l'indice d'évolutivité SLEDAI (SLE Disease Activity Index).

Les échelles de mesure de l'activité lupique n'étaient pas utilisées pour la surveillance des patientes incluses dans notre étude. Nous avons distingué les poussées modérées et les poussées sévères. Les poussées modérées étaient définies par la présence de manifestations cutanées et/ou articulaires sans autre symptomatologie clinique et biologique en faveur d'une atteinte viscérale. Les poussées sévères étaient définies par la présence d'une hypertension artérielle, d'une néphropathie ou de tout autre événement en rapport avec le lupus pouvant mettre en jeu le pronostic vital de la mère.

4.3.2 POUSSEES LUPIQUES

De nombreuses équipes confirment la survenue de poussées durant la grossesse et le post-partum [27, 50, 51], avec une fréquence variant de 38 à 75% selon les séries dans les études rétrospectives, et de 57 à 60% dans les études prospectives [2]. D'autres études ne retrouvent pas de différences dans le type de poussée ou leur fréquence entre les patientes lupiques enceintes ou non [52, 53].

Les poussées peuvent survenir à n'importe quel terme mais elles semblent survenir préférentiellement au cours du troisième trimestre et dans le post-partum, ce qui justifie pour certains une augmentation systématique de la corticothérapie dans les 4 semaines précédant l'accouchement et prolongée 4 à 6 semaines après l'accouchement.

Le risque de poussée de lupus au cours de la grossesse est d'autant plus important que la maladie est cliniquement et/ou biologiquement mal contrôlée au début de la grossesse, et que le traitement est interrompu brutalement.

L'origine ethnique pourrait avoir une influence sur le risque de survenue d'une poussée. L'homogénéité ethnique de notre population ne nous permet pas de conclure.

L'effectif de notre population est trop faible pour pouvoir conclure sur le risque de poussée lupique pendant la grossesse. Nous avons observé la survenue d'une poussée dans trois grossesses (15,8%), à cinq, neuf et dix semaines d'aménorrhée. Ces trois poussées étaient modérées et avaient nécessité une majoration temporaire de la corticothérapie. Les manifestations cliniques étaient des manifestations cutanées dans un cas, des arthralgies isolées dans un autre cas et des arthralgies associées à des engelures dans un troisième cas. Nous n'avons pas relevé la survenue de poussées sévères.

4.3.3 ATTEINTE RENALE

Dans le cas des lupus diagnostiqués avant la grossesse, le risque de détérioration permanente de la fonction rénale semble peu important [31]. La grossesse ne doit pas être contre-indiquée chez les patientes présentant une néphropathie lupique avec une fonction rénale normale ou modérément altérée [31]. Il est actuellement admis que la grossesse n'a pas d'effets rénaux notables lorsque la créatininémie au début de la grossesse est inférieure à 110 $\mu\text{mol/l}$. De même lorsque la patiente est en rémission et sous couvert de l'adaptation du traitement corticoïdes et éventuellement immunosuppresseur, la grossesse n'altère pas la

fonction rénale. Le pronostic est beaucoup plus réservé s'il existe une insuffisance rénale significative. Une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min expose la femme à un risque de décompensation rénale pendant la grossesse [2].

Une patiente avait présenté une néphropathie lupique, quiescente à la conception. Il n'y avait pas eu de protéinurie pendant toute la grossesse. Nous avons l'expérience d'une patiente transférée pour prise en charge à 25 SA d'une deuxième grossesse compliquée d'une néphropathie lupique apparue en cours de grossesse, qui avait fait évoquer le diagnostic de lupus. L'issue de cette grossesse était une césarienne en urgence à 26 SA. L'enfant est décédé à deux jours de vie. La patiente était ensuite prise en charge par les néphrologues pour syndrome néphrotique sévère (annexe VI).

4.4 INFLUENCE DU LUPUS SUR LA GROSSESSE

4.4.1 PRE-ECLAMPSIE

Dans l'étude de Le Thi Huong et al. qui analysait le devenir de la grossesse chez trente-deux patientes ayant présenté ou présentant une néphropathie lupique [31], une pré-éclampsie est survenue dans 16% des grossesses, le plus souvent lorsque la grossesse n'était pas programmée, et avait nécessité une extraction rapide, généralement par césarienne.

En 2005, Chakravarty et al. [54] ont étudié soixante-six grossesses chez quarante-huit patientes. Douze grossesses (22%) ont été compliquées d'une pré-éclampsie, dont sept étaient sévères. Dans les sept cas sévères, cinq (71%) sont survenus chez des patientes présentant une néphropathie avant la grossesse. Les auteurs retrouvaient comme seul facteur associé à la pré-éclampsie une thrombocythémie en début de grossesse (RR 3,2). Il n'y avait pas de facteur prédictif de sévérité de la pré-éclampsie mis en évidence, bien que cinq des sept grossesses compliquées de pré-éclampsie sévère sont survenues chez des patientes avec une maladie rénale active. Nous n'avons pas observé de pré-éclampsie dans notre série.

4.4.2 COMPLICATIONS LIEES AUX TRAITEMENTS

Les antimalariques de synthèse ont la réputation d'être abortifs. Cependant, l'absence d'anomalies fœtales dans les séries récentes autorise la poursuite de l'hydroxychloroquine à des doses ne dépassant pas 6,5 mg/kg/j. L'hydroxychloroquine (Plaquénil®) semble préférable à la chloroquine (Nivaquine®) dont la concentration tissulaire est supérieure chez l'animal. Les antimalariques ont également une action antiagrégante plaquettaire propre qui pourrait avoir un effet positif additionnel à celui de l'aspirine en cas de SAPL associé [2]. Quatre grossesses sous APS ont été rapportées. Nous n'avons pas relevé de complications en rapport avec leur utilisation.

Les corticoïdes peuvent entraîner une hyperglycémie, une hypertension, des infections. Pour Petri, l'hyperglycémie justiciable de mesures diététiques s'observe dans 21% des cas et un diabète dans 6% des cas [27]. Nos résultats sont concordants avec ces données. En effet, nous avons un taux de diabète gestationnel traité par régime de 21% et un taux de diabète gestationnel traité par insuline de 5,2%.

La présence d'une hypertension uniquement liée à la corticothérapie est estimée à 13% [55]. Nous n'avons pas observé cette complication dans notre étude.

Les infections touchent la mère et l'enfant. La survenue d'une fièvre doit être abordée comme une fièvre survenant chez un immunodéprimé. Le risque de réactivation d'une toxoplasmose maternelle justifie de surveiller les taux d'anticorps sériques chez les femmes traitées par corticothérapie. S'ils sont ascendants ou même stables mais élevés, un traitement prophylactique est proposé et la recherche d'une infection fœtale évolutive doit être réalisée. Le risque d'infection à CMV a également été signalé [2]. Dans notre étude, trois grossesses (16,8%) ont été compliquées d'infections urinaires et cinq (26,3%) d'infections vaginales, en rapport avec une corticothérapie.

4.4.3 FACTEURS PREDICTIFS DE COMPLICATIONS MATERNELLES

Une maladie active, l'utilisation de corticoïdes et un index d'activité SLEDAI élevé à la conception (tableau XVIII) sont associés à un risque élevé de poussée de lupus pendant la grossesse (OR 1,6 en cas de corticoïdes, OR 2,1 en cas de SLEDAI élevé) [54]. La thrombocytopénie est un facteur associé au risque de pré-éclampsie (RR 3,2) [54], mais il n'existe pas de marqueur permettant de prédire la sévérité d'une pré-éclampsie [54]. L'hypertension artérielle est également un facteur pronostique. Elle semble associée au risque de poussée. La pression artérielle peut rester stable mais aussi s'élever de façon significative, soit *de novo* soit du fait de l'exacerbation d'une HTA préexistante [2].

Tableau clinique	Toutes grossesses	Nouveaux cas de LES
Poussée pendant la grossesse	42 (68%)	4 (100%)
Poussée modérée à sévère	30 (71%)	0
Poussée sévère	12 (29%)	4 (100%)
Pré-éclampsie	12 (22%)	2 (50%)
HELLP syndrome	2 (4%)	0
Diabète gestationnel	3 (5%)	0

Tableau XVIII : complications maternelles [54].

Dans notre population, nous n'avons pas observé de poussées sévères, de pré-éclampsie, d'éclampsie ou de HELLP syndrome.

4.5 DEVENIR DES GROSSESSES

Même si l'on ne tient pas compte du SAPL et du lupus néonatal, le devenir des grossesses lupiques est moins bon que celui d'une population générale (tableau XIX). On constate une fréquence importante des MFIU et des prématurités dont les fréquences dans la population générale sont respectivement inférieures à 5 et 8% [23].

Période	N grossesses	Avortement ; MFIU (%)	Prématurité (%)	ITG (%)
1960-1970 (2 séries)	120	28 ; 43	6	4
1970-1980 (4 séries)	174	27 ; 41	36	7
1980-1990 (13 séries)	400	8 ; 34	9-57	11-29
1990-1993 (4 séries)	140	11 ; 22	20-47	0
1993-2000 (5 séries)	578	11 ; 17	39-54	0-1

Tableau XIX : devenir fœtal ; analyse de la littérature des quarante dernières années d'après De Bandt [56].

4.5.1 PERTES FOETALES

Le taux de pertes fœtales est estimé entre 10 et 35% selon que le lupus est actif ou inactif durant la grossesse [1]. Nous déplorons une MFIU à 18 SA (5,3%) survenue chez une patiente qui présentait un SAPL.

Notre chiffre de FCS précoce est probablement sous estimé. En effet, une fausse couche peut ne pas être médicalisée. De plus, une FCS survenant sur une grossesse biologique n'est pas toujours documentée car la grossesse n'est pas constatée et le dossier obstétrical n'est pas établi.

La présence d'un anticoagulant circulant, ainsi que la présence d'une thrombopénie et d'un syndrome obstétrical des anticorps antiphospholipides sont des facteurs prédictifs de mort fœtale [57]. L'existence d'une atteinte rénale lupique évolutive est également un facteur de mauvais pronostic. Mais lorsque la grossesse et son suivi sont planifiés, le taux de survie fœtale est de 96%, ce qui est proche de la population générale [15]. Le taux de survie de notre étude est de 94,7%.

A partir d'une série de 220 grossesses lupiques suivies au John Hopkins Hospital de Baltimore ayant abouti à 193 naissances d'enfants vivants, Petri et al. ont montré en 1999 [58] que les meilleurs signes cliniques et biologiques prédictifs d'une perte fœtale, dès la première visite, sont un taux de C3 abaissé et un taux élevé d'anticorps anti-ADN natif. Parmi les signes urinaires, les auteurs retiennent une créatininémie élevée, une hématurie, la protéinurie n'étant prédictive que de l'éclampsie. Un SAPL est fortement prédictif d'une perte fœtale [1].

L'étude histologique du placenta permet de déterminer le mécanisme en cause [59]. Trois types d'anomalies histologiques sont observés :

- Des thromboses utéro-placentaires (ou chorioniques) avec dépôts de fibrine
- Des proliférations cytotrophoblastiques
- Des lésions de vasculite des vaisseaux chorioniques avec parfois une nécrose fibrinoïde.

Le SAPL se caractérise par une vasculopathie non inflammatoire avec lésions thrombotiques récurrentes alors que le lupus provoque une vasculite inflammatoire avec dépôts de complément et de complexes immuns.

La corticothérapie ne réduit pas le nombre de pertes fœtales, en revanche elle augmente la prématurité [23]. La corticothérapie est déconseillée dans le traitement préventif des avortements à répétition du SAPL mais elle peut être utile à petite dose (prednisone ≤ 10 mg/j) pour contrôler le lupus. L'association aspirine et héparine est le traitement de choix des avortements itératifs liés au SAPL [23]. Une hyperhomocystéinémie doit être recherchée et traitée (apport de folates) car son association à un SAPL majore le risque d'échec du traitement préventif héparine/aspirine [60].

4.5.2 PREMATURE

La diminution du taux de pertes fœtales grâce à une surveillance étroite de la grossesse, l'utilisation large de la césarienne en cas de problème fœto-maternel, l'adaptation des doses de corticoïdes au cours de la grossesse, ont contribué à l'augmentation du taux de prématurité [2]. Un lupus très actif pendant la grossesse augmente le risque de prématurité [61]. Les autres facteurs de risque sont nombreux et d'inégale importance. Les principaux sont l'hypertension artérielle diastolique, l'insuffisance rénale, le syndrome néphrotique et la corticothérapie à la dose de 20 mg/j de prednisone [27], ainsi que l'évolutivité lupique, une hypocomplémentémie portant sur le C3 [2], la présence d'antécédents de pertes fœtale [28].

Ce taux élevé de prématurité est retrouvé par Chakravarty et al. en 2005 [54]. Les auteurs retrouvaient un taux de prématurité de 53,7%, comparable aux résultats observés dans d'autres études [51, 62, 63]. La plupart des enfants prématurés étaient nés entre 32 et 37 SA et ne présentaient pas de complications. Les auteurs retrouvaient une poussée sévère pendant la grossesse comme facteur associé à la prématurité.

Cortés-Hernández et al., dans une étude prospective [64], ont analysé cent trois grossesses chez soixante huit patientes. Le taux de prématurité était de 24% des naissances vivantes. Les auteurs retrouvaient comme facteurs associés à la prématurité une hypertension pendant la grossesse et un anticorps anti-cardiolipides. Ils n'objectaient pas d'association entre la prématurité, l'activité de la maladie lupique et l'atteinte rénale. Cela est lié au fait que les poussées observées étaient généralement modérées et que la plupart des patientes présentait une maladie inactive lors de la conception.

Le taux de prématurité observé dans notre étude est de 63,1%. Douze enfants sont nés entre 31 et 36 SA et un à 28 SA. L'évolution des enfants prématurés était initialement satisfaisante.

4.5.3 HYPOTROPHIE

L'hypotrophie foetale est liée à la prématurité : 10 à 66% des prématurés sont hypotrophiques [1]. Le chiffre des hypotrophiques atteint 30% des enfants nés vivants dans l'étude française de Le Thi Huong et al. [28]. Les facteurs associés à l'hypotrophie étaient la présence d'une évolutivité du lupus en début de grossesse, une baisse du C3 ou du C4, une hypertension artérielle et l'absence d'anticorps anti-SSA (marqueur vraisemblable de moindre gravité du LES) [2, 28].

Selon Petri et al. dans une étude randomisée américaine [27], le poids de naissance était moindre chez les enfants blancs et Afro-américains par rapport à une population contrôle, ceci étant plus net chez les enfants blancs (tableau XX). Plus la période de gestation est longue, plus ce phénomène est marqué.

	LES	POPULATION CONTROLE	<i>p</i>
Total	2557 +/- 805	2832 +/- 832	0,005
Afro-américains	2408 +/- 755	2630 +/- 786	0,09
Caucasiens	2703 +/- 834	3016 +/- 831	0,03
< 33 SA	1068 +/- 442	1315 +/- 555	0,196
≥ 33SA	2737 +/- 609	3014 +/- 655	0,001

Tableau XX : RCIU et grossesses lupiques : poids de naissance en grammes [58].

Dans notre série, nous n'avons pas observé d'hypotrophie ni inférieure au 10^{ème} ni inférieure au 3^{ème} percentile.

4.6 EFFETS DE LA CORTICOTHERAPIE MATERNELLE

La prednisone ne traverse pas la barrière placentaire. Il n'est pas décrit d'insuffisance surrénalienne néonatale [28]. Par contre ce risque est attendu en cas de prescription de β -méthasone et/ou de dexaméthasone dont le passage transplacentaire est mis à profit dans des situations particulières pour traiter le fœtus *in utero*. Pour certains auteurs, la prednisone à forte dose (40 mg/j) semble favoriser le risque de pré-éclampsie et de rupture prématurée des membranes (ainsi qu'un diabète) [2]. Ceci est confirmé par Cowchock et al. [65] et Laskin et al. [55] qui ont mené des études sur la corticothérapie dans le cadre du SAPL. En comparant deux groupes de patientes, la prednisone à forte dose (40 mg/j et 0,8 mg/kg/j respectivement) semble favoriser la prématurité, le risque de pré-éclampsie et de rupture prématurée des membranes. Un diabète était également observé dans 15 à 37% des cas. Nos résultats concernant les RPM sont en accord avec les données de la littérature, car toutes les RPM de notre étude sont survenues chez des patientes sous corticothérapie. De même, sur cinq diabètes gestationnels, quatre sont survenus lors d'une grossesse sous corticoïdes. Trois de ces diabètes étaient traités par régime et un par insuline.

4.7 SURVEILLANCE DE LA GROSSESSE

La surveillance peut être réalisée en consultation « classique » ou en hospitalisation de jour, qui permet de coupler sur la même journée la surveillance obstétricale, la surveillance échographique et la surveillance par le médecin interniste.

4.7.1 SURVEILLANCE CLINIQUE

La réalisation d'une consultation pré-conceptionnelle permet de faire le point sur la maladie lupique et de rechercher une contre-indication à la grossesse (tableau XXI). Dans notre série, une telle consultation avait été réalisée avant onze grossesses, soit dans 58% des grossesses étudiées. Les patientes ayant bénéficié de cette consultation ne présentaient pas de contre-indication à une grossesse.

Le taux d'incident obstétrical dans le groupe des patientes qui avaient bénéficié d'une consultation pré-conceptionnelle était de 42,1%, alors que dans le groupe des patientes qui n'en n'avaient pas bénéficié ce taux était de 10,5%, ce qui est statistiquement presque significatif ($p=0,07$). Il n'y avait pas de différence statistique en ce qui concerne la survenue d'une poussée de lupus au début ou en cours de grossesse. Certaines patientes qui avaient bénéficié d'une consultation pré-conceptionnelle avaient eu une complication obstétricale au cours d'une grossesse précédente (cas clinique n°1, 13) et/ou présentaient une maladie lupique complexe (cas clinique n°1, 2, 8).

Poussée récente ou actuelle

Clairance de la créatinine < 40 ml/min

HTA sévère

Hypertension artérielle pulmonaire

Valvulopathie mal tolérée

Antécédents thrombotiques majeurs

Corticodépendance > 0,5 mg/kg/j

Tableau XXI : contre-indications à la grossesse au cours du LES [2].

La surveillance est coordonnée entre l'obstétricien et le médecin interniste. Elle doit être au moins mensuelle, adaptée à la situation clinique, jusqu'à la vingtième semaine d'aménorrhée puis toutes les deux semaines jusqu'à la trente-deuxième semaine. Une visite hebdomadaire ensuite appréciera la date de déclenchement de l'accouchement [1]. On insistera sur la surveillance de la tension artérielle avec la recherche de signes fonctionnels, la prise de poids, la présence d'œdème pouvant

orienter vers une pré-éclampsie. La hauteur utérine permet de dépister un retard de croissance intra-utérin.

Dans notre étude, 42,1% des patientes avaient bénéficié d'un suivi de médecine interne. Alors que 15,8% de ces patientes avaient présenté une poussée de lupus en cours de grossesse, aucune patiente non suivies en médecine interne n'avaient présenté de poussée de lupus, ce qui est statistiquement presque significatif ($p=0,06$). Le suivi par un interniste semble motivé par une maladie lupique plus complexe, par une poussée récente lors du début de la grossesse et par des antécédents obstétricaux parfois lourds (cas cliniques 1, 3, 11).

4.7.2 SURVEILLANCE BIOLOGIQUE

La surveillance biologique sera réalisée toutes les six à huit semaines [19]. Les différents dosages proposés par Meyer sont résumés dans le tableau XXII.

En cas de SAPL associé au lupus, un suivi mensuel des anticorps anticardiolipides peut être réalisé de manière à observer l'amplitude des variations des taux de ces anticorps dans le but d'attirer le clinicien vers les grossesses les plus à risque de complication. En effet, ML Cambon-Eszto a mis en évidence sur une série de cent quinze grossesses que des variations mensuelles des anticorps anticardiolipides de type IgG et IgM étaient observées dans le groupe de pathologies liées aux anticardiolipides [66].

-
1. NFS-plaquettes *
 2. créatininémie, glycémie
 3. uricémie, ASAT, ALAT, phosphatases alcalines
 4. protéinurie – hématurie
 5. CH50, C3, C4
 6. anticorps antinucléaires, anti-ADN natif
 7. anticorps anti-SSA(Ro) et SSB(La) **
 8. antiphospholipides : anticoagulant circulant, AC anti-anticardiolipides **
 9. toxoplasmose ***
-

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

** examens initiaux

*** répétition facultative.

Tableau XXII : protocole de surveillance biologique mensuel (ou bimestriel) de la femme lupique enceinte proposé par Meyer [1].

Notre étude n'a pas étudié le rythme de la surveillance biologique. En effet, les résultats n'étaient pas toujours disponibles car les prélèvements étaient réalisés dans un service de médecine interne. De plus, certains examens, tel que la recherche d'anticorps anti-SSA étaient répétés plusieurs fois durant la grossesse, et il n'y avait pas d'homogénéité dans les examens réalisés. Un suivi commun avec l'interniste permet d'homogénéiser les examens dans toutes les grossesses et d'éviter la répétition d'examens inutiles.

4.7.3 SURVEILLANCE ECHOGRAPHIQUE

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

Une échographie de datation permet de confirmer l'évolutivité de la grossesse, suivi de l'échographie du premier trimestre entre douze et quatorze semaines d'aménorrhées.

Une échocardiographie fœtale est réalisée systématiquement à la seizième ou dix-huitième semaine, répétée quinze jours après, chez toutes mères porteuses d'anticorps anti-SSA ou SSB. Dans notre population, un anticorps anti-SSA était présent dans quatre grossesses. Deux échocardiographies fœtales ont été réalisées, mais dans un des cas il n'y avait pas d'anticorps anti-SSA. De plus les termes de réalisation étaient de 31 et 32 SA, alors qu'il est préférable de mettre en place le dépistage dès la seizième ou dix-huitième semaine et répété quinze jours après.

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

Le retard de croissance retrouvé est d'origine utéro-placentaire. C'est un RCIU harmonieux avec l'ensemble de la biométrie inférieure au dixième percentile pour l'âge gestationnel. Néanmoins une cassure de la courbe de croissance du diamètre abdominal transverse doit constituer un signe d'alerte car elle peut précéder une altération de la croissance des autres données biométriques [66]. Les biométries sont réalisées à au moins quinze jours d'intervalle.

Toutes les patientes avaient bénéficié d'une surveillance échographique au moins mensuelle. Les données concernant quatorze grossesses étaient disponibles. Le nombre moyen d'échographies réalisées au premier trimestre était de deux, trois aux deuxième et troisième trimestres, soit un nombre total moyen de huit échographies. La surveillance échographique des grossesses étudiées peut être considérée comme satisfaisante.

4.8 L'ACCOUCHEMENT

Un 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 étude, neuf déclenchements ont été réalisés, six pour fenêtre thérapeutique d'un traitement par HBPM.

La fréquence des accouchements par césarienne est plus élevée que dans la population générale (de 33 à 44%), significativement accrue en cas de prématurité [2]. Dans l'étude du registre français des grossesses lupiques en 1994 [28], Le Thi Huong et al. observaient une fréquence des accouchements par césarienne de 37%, significativement plus élevée en cas de prématurité ainsi que dans la population française où le taux de césarienne en 1981 était de 10,8%. Les indications de césarienne étaient dans 29% la présence d'une hypotrophie ou d'une souffrance fœtale sans évolutivité lupique et dans 29% une évolutivité lupique (souvent accompagnée de souffrance fœtale). Le taux de césarienne observé dans notre étude est de 36,7% et est comparable à ceux observés dans la littérature. L'hypotrophie n'était pas retrouvée comme indication de césarienne. Les indications étaient la présence d'un utérus cicatriciel, une présentation du siège et conditions obstétricales défavorables, des altérations du rythme cardiaque fœtal en cours de travail et l'échec de déclenchement.

4.9 LE POST-PARTUM

4.9.1 ALLAITEMENT

L'allaitement maternel est généralement autorisé chez les femmes traitées par corticoïdes ou antipaludéens de synthèse [28]. Une dose de 80 mg/j de prednisone amènerait une sécrétion dans le lait qui serait inférieure à 10% de la production endogène infantile, dose qui en pratique n'aurait pas d'effet clinique significatif [28].

Moins de 2% de la dose maternelle d'antipaludéens de synthèses serait présente dans le lait, ce qui n'exclurait pas le risque d'anomalie rétinienne chez l'enfant, compte tenu des doses utilisées dans le LES.

L'aspirine à faible dose ne contre-indique pas l'allaitement, mais celui-ci doit avoir lieu à distance d'une prise. En effet, le pic dans le lait apparaît deux heures après le pic foetal [2]. A l'inverse, les immunosuppresseurs et les AINS à cycle entéro-hépatique contre-indiquent l'allaitement maternel, en raison de l'immaturité hépatique de l'enfant et du risque de fermeture prématurée du canal artériel.

Peu d'études portent sur l'effet de l'allaitement sur la maladie lupique. L'équipe japonaise de Mok [67] rapporte un cas d'exacerbation d'une maladie lupique en cours d'allaitement. La grossesse était survenue chez une patiente dont la maladie était quiescente. Aucune poussée n'était survenue en cours de grossesse et le bilan immunologique était stable. L'allaitement avait été autorisé en l'absence de traitement le contre-indiquant. Quatre semaine avant l'hospitalisation des arthralgies et une alopécie étaient apparues. Le bilan se perturbait avec l'apparition d'une thrombopénie, d'une protéinurie, d'une positivité des anticorps anti-ADN natifs et une hypocomplémentémie. Le taux de prolactine était à 2720 mUI/l (normale < 500) pendant la lactation et à 399 mUI/l après l'arrêt de l'allaitement et quatre semaines de traitement. Les auteurs relient la poussée de lupus à l'hyperprolactinémie en cas d'allaitement. En effet, chez des souris mutées, un pseudo-état de grossesse induit par une hyperprolactinémie est associé à une accélération des phénomènes auto-immuns. En raison de l'absence d'autre observation équivalente, l'allaitement ne peut être contre-indiqué. Dans notre étude, six patientes (33,3%) avaient allaité et une (5,6%) menait un allaitement mixte. Nous n'avons pas observé de poussées en suites de couches immédiates. La poursuite de l'allaitement n'étant pas une donnée bien renseignée dans les dossiers et les patientes pouvant réaliser la visite post-natale en dehors de la maternité, nous ne pouvons évaluer le taux de poussée de lupus chez les femmes allaitantes dans notre série.

4.9.2 ACTIVITE DE LA MALADIE LUPIQUE

Le risque de poussée lupique persiste dans le post-partum. Nous n'avons pas observé de poussée dans le post-partum immédiat. Nous n'avons pas de données concernant les trois mois suivant l'accouchement, les patientes n'ayant pas forcément réalisé leur visite post-natale à la Maternité.

Pour De Bandt [23], 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). Comme pour l'allaitement, 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.

4.9.3 PROHYLAXIE THROMBOEMBOLIQUE

Selon les recommandations pour la pratique clinique de la Société Française d'Anesthésie Réanimation [34], la présence d'un SAPL avec antécédent de thrombose veineuse constitue un risque élevé de thrombose veineuse dans le post-partum. Le risque devient modéré en l'absence d'antécédent de thrombose veineuse. Dans ces situations, l'instauration d'un traitement préventif par HBPM à forte dose est recommandée pendant six à huit semaines (par exemple :énoxaparine 4000 UI/j).

La prescription d'une thromboprophylaxie du post-partum n'a pas été systématique et dans le cas où elle aurait été instaurée la durée du traitement est variable.

4.9.4 CONTRACEPTION

Toute augmentation de l'imprégnation œstrogénique est susceptible d'aggraver la maladie ou de favoriser l'apparition d'un lupus [22]. La contraception œstroprogestative est donc contre-indiquée de principe, surtout s'il existe un SAPL et des antécédents de thrombose. Néanmoins, une telle contraception est parfois

instaurée, certains auteurs n'objectivent pas d'effets délétères de la contraception œstroprogestative par rapport à un groupe témoin mais ces études sont critiquables car les effectifs sont faibles et le suivi de courte durée [22].

Certains utilisent des progestatifs purs à visée anticonceptionnelle (microdosés ou non), 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.

4.10 RECOMMANDATIONS POUR LA SURVEILLANCE DE LA GROSSESSE

Les grossesses survenant chez des femmes lupiques sont des grossesses à risque qui nécessitent une prise en charge multidisciplinaire et une entente entre les différents médecins (obstétricien et interniste en particulier). De même, une étroite collaboration entre la patiente et ses praticiens est nécessaire (tableau XXIII).

4.10.1 CONSULTATION PRE-CONCEPTIONNELLE

La consultation pré-conceptionnelle permet de planifier une grossesse dans les meilleures conditions [2]. Elle est fondamentale pour :

- Reconnaître les contre-indications de principe à une grossesse (tableau XXI) ;
- Estimer au mieux le risque individuel : une hypertension artérielle, une insuffisance rénale, un antécédent obstétrical et la présence d'anticorps anticardiolipides étant des facteurs de mauvais pronostic ;
- Apprécier l'évolutivité de la maladie lupique ;

- Instaurer d'éventuels traitements ou modifier les traitements en cours pour les rendre compatibles avec le projet obstétrical (adaptation d'un traitement anti-hypertenseur par exemple) ;
- Informer la patiente de la grossesse, de son déroulement et des éléments d'alarme ;
- Mettre en route une surveillance multidisciplinaire.

Cette consultation permet également d'arrêter un traitement par AVK et de prendre le relais par une HBPM. Elle permet également, comme pour toutes les grossesses, de faire le point sur les sérologies (toxoplasmose, rubéole), d'instaurer un traitement par acide folique en prévention des anomalies de fermeture du tube neural, d'informer sur la grossesse et de répondre aux interrogations de la patiente. Après évaluation clinique et paraclinique des paramètres d'évolutivité du lupus, la grossesse pourra être autorisée si le lupus est stable depuis au moins six mois [1].

La littérature s'accorde sur l'intérêt d'une telle consultation mais il n'y a pas de données chiffrées sur le nombre de patientes en bénéficiant. L'information sur la nécessité d'une telle consultation devrait être délivrée aux patientes avant le projet de grossesse, c'est-à-dire au cours de la surveillance de la maladie lupique.

4.10.2 SURVEILLANCE CLINIQUE

Lorsque la grossesse débute, la planification de la surveillance doit être établie. Le médecin interniste de référence doit en être informé. Le rythme des consultations doit être précisé ainsi que celui de la surveillance biologique spécifique au lupus. La décision du lieu de réalisation de la surveillance biologique doit être prise. En effet, il faudra éviter la répétition d'examens coûteux mais il faudra également s'assurer que tous les médecins intervenant dans la surveillance de cette grossesse soient en possession des résultats. Une surveillance en hospitalisation de jour peut être instaurée, notamment en cas d'éloignement du domicile de la patiente, ce qui permet de coupler tous les examens et éventuellement la consultation de médecine interne.

De même, une correspondance est indispensable. En effet, l'obstétricien responsable peut ne pas connaître parfaitement les différents traitements et les examens indispensables. Il devra donc être guidé par l'interniste.

A partir de la 32^{ème} SA le rythme des consultations devient bi hebdomadaire voire hebdomadaire avec programmation d'un déclenchement.

Lorsqu'il paraît impossible de différencier une poussée lupique d'une pré-éclampsie, le traitement doit comporter une augmentation de la corticothérapie, une mise au repos, l'instauration ou l'adaptation d'un traitement antihypertenseur et une indication d'extraction fœtale doit être discutée en fonction du terme [32].

L'attitude thérapeutique au cours de la grossesse est partiellement empirique. Nous pouvons retenir les propositions de l'équipe de médecine interne de la Pitié-Salpêtrière [15] :

- Maintien du traitement antérieur :
 - antimalariques de synthèse : la posologie est adaptée à la fonction rénale ;
 - corticothérapie : l'instauration ou la majoration des doses est à discuter avec le médecin interniste référent ;
- En cas de SAPL, le traitement est fonction de l'expression du SAPL :
 - SAPL asymptomatique (pas d'antécédent d'accident obstétrical ni de thrombose) : aspirine systématique (un traitement par HBPM peut être instauré au cas par cas) ;
 - SAPL obstétrical : aspirine et héparinothérapie en injection unique ;
 - SAPL avec thromboses artérielles et/ou veineuses : aspirine et héparine à dose hypocoagulante en deux injections quotidiennes.
- L'aspirine est à arrêter vers 34-36 SA ;

4.10.3 SURVEILLANCE BIOLOGIQUE

La surveillance biologique est réalisée toutes les six à huit semaines [19]. Le tableau XXII résume les différents dosages à réaliser.

4.10.4 SURVEILLANCE ECHOGRAPHIQUE

4.10.4.1 Echographie obstétricale

L'intérêt de l'échographie repose sur la mise en évidence précoce d'une altération de la croissance fœtale, ainsi que sur l'appréciation de la maturité placentaire et l'évaluation de la quantité de liquide amniotique.

Le retard de croissance est un RCIU d'origine utéro-placentaire, harmonieux. L'ensemble de la biométrie est inférieur au dixième percentile pour l'âge gestationnel.

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

4.10.4.2 Echocardiographie fœtale

Les recommandations sont de réaliser une échocardiographie fœtale systématique chez les patientes porteuses d'un anticorps anti-SSA ou SSB, ainsi qu'en cas d'antécédent de BAVc. Le dépistage doit être réalisé dès la seizième ou dix-huitième semaine et répété quinze jours après.

4.10.5 ACCOUCHEMENT

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

4.10.6 SUITES DE COUCHES

Il est conseillée de poursuivre un traitement par HBPM pendant six à huit semaines.

L'allaitement est à discuter en fonction des traitements maternels.

Une contraception par microprogestatifs est proposée à la sortie.

Une visite obstétricale post-natale est à réaliser environ deux mois après l'accouchement auprès de l'obstétricien référent. De même, une consultation auprès du médecin interniste référent sera programmée avec un bilan de la maladie lupique.

<u>Consultation pré-conceptionnelle</u>	• Bilan : NFS-plaquettes, créatininémie, uricémie, transaminases, protéinurie, hématurie, C3, C4, CH50, AAN, Ac anti-ADN natif, Ac anti-SSA et SSB, ACL, Ac anti-cardiolipides, sérologies toxoplasmose et rubéole • Contact interniste pour adaptation traitement • Acide folique
<u>Surveillance obstétricale</u>	• Mensuelle jusqu'à 32 SA puis bimensuelle voire hebdomadaire. • HDJ possible (couplage des examens)
<u>Surveillance interniste</u>	• Rythme à définir avec le médecin référent
<u>Surveillance échographique</u>	• 12 SA, 20-22 SA (si Notch contrôle vers 25 SA) puis mensuelle
<u>Surveillance biologique</u>	• Idem bilan initial • Modalités à définir avec l'interniste
<u>Traitement</u>	• Maintien du Plaquénil • Corticoïdes selon avis interniste • Aspirine non systématique en l'absence de SAPL • Si SAPL : 1. Asymptomatique (pas d'ATCD obstétrical ni de thrombose) : aspirine 100 mg/j 2. SAPL obstétrical : aspirine 100 mg/j, HBPM dose unique 3. SAPL avec thromboses : aspirine 100 mg/j, HBPM forte dose en deux injections /j
<u>Accouchement</u>	• Arrêt aspirine vers 34-36 SA • Programmation pour fenêtre thérapeutique
<u>Suites de couche</u>	• Maintient des HBPM 6 à 8 semaines • Allaitement maternel possible • Contraception par microprogestatif

Tableau XXIII : surveillance de la grossesse chez la patiente lupique.

CONCLUSION

5 CONCLUSION

La grossesse est une période particulièrement importante pour une femme atteinte de lupus. Il existe un risque maternel et fœtal mais une prise en charge spécialisée et bien coordonnée permet de réduire ces risques. Cette période a également une dimension psychologique et affective majeure dont il faut tenir compte et s'astreindre à préparer médicalement et humainement.

Le pronostic maternel de la grossesse est actuellement bon sous réserve d'une surveillance programmée et rapprochée. Nos résultats sont en accord avec ceux de la littérature, bien que difficilement interprétables en raison du faible effectif de notre population.

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

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

Nos résultats montrent que la prise en charge clinique obstétricale de ces grossesses à risque est bien assurée. Par contre, les difficultés de coordination entre les différents intervenants sont aisément surmontables. La réalisation d'un protocole de surveillance commun permet de désigner des référents auxquels chaque médecin n'ayant pas l'habitude la maladie lupique pourrait s'adresser. Cela permet également aux différents spécialistes de réaliser les bons examens sans les répéter inutilement, et de prendre en charge rapidement une éventuelle complication obstétricale ou propre à la maladie lupique.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. Meyer O.
Quand et comment autoriser une grossesse chez une patiente lupique ?
Revue du Rhumatisme. 2004;(71):337-42.
2. Wechsler B, Le Thi Huong D, Piette JC.
Pregnancy and systemic lupus erythematosus.
Ann Med Interne (Paris). 1999;150(5):408-18.
3. Meyer O.
Lupus érythémateux systémique.
In: Elsevier, editor. Encyclopédie Médico-Chirurgicale; 2004. p. 14-244-A-10.
4. Uramoto KM, Michet CJ, Jr., Thumboo J, Sunku J, O'Fallon WM, Gabriel SE.
Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992.
Arthritis Rheum. 1999;42(1):46-50.
5. Meyer O, Kahn MF.
Lupus érythémateux systémique.
In: Médecine-Sciences F, editor. Maladies et syndromes systémiques. Paris; 2000. p. 131-368.
6. Michel M, Johanet C, Meyer O, Frances C, Wittke F, Michel C, et al.
Familial lupus erythematosus. Clinical and immunologic features of 125 multiplex families.
Medicine (Baltimore). 2001;80(3):153-8.
7. Le Thi Huong D, Wechsler B, Piette JC.
Effect of pregnancy, menopause and hormone substitution therapy on disseminated systemic lupus erythematosus.
Presse Med. 2000;29(1):55-60.
8. Yell JA, Burge SM.
The effect of hormonal changes on cutaneous disease in lupus erythematosus.
Br J Dermatol. 1993;129(1):18-22.
9. Roubinian J, Burge SM.
The effect of castration and sex hormone treatment on survival, antinuclear antibodies and glomerulonephritis in NZB/NZW F1 mice.
J Exp Med. 1978;(147):1568-83.
10. Francès C, Bécherel P, Piette JC.
Manifestations dermatologiques du lupus.
In: Elsevier, editor. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Dermatologie; 2000. p. 98-495-A-10.

11. Frances C, Barete S, Ayoub N, Piette JC.
Classification of dermatologic manifestations in lupus erythematosus.
Ann Med Interne (Paris). 2003;154(1):33-44.
12. Sontheimer RD.
The lexicon of cutaneous lupus erythematosus. A review and personal perspective on the nomenclature and classification of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus.
Lupus. 1997;(6):84-95.
13. Hahn B.
Lupus érythémateux disséminé.
In: MacGraw-Hill, editor. Harrison; Médecine Interne. New-York; 1995. p. 1643-8.
14. Cameron JS.
Lupus nephritis.
J Am Soc Nephrol. 1999;10:413-24.
15. Le Thi Hong D, Wechsler B, Piette JC.
Kidney, lupus and pregnancy.
La Revue de Médecine Interne. 2002;(23):813-8.
16. Hay EM, Black D, Huddy A.
Psychiatric disorder and cognitive impairment in systemic lupus erythematosus.
Arthritis Rheum. 1992;(35):411-16.
17. Harris EN, Baguley E, Asherson RA, Hugues GRV.
Clinical and serological features of the "antiphospholipid syndrome".
Br J Rheumatol. 1987;26 (suppl. 2)(19).
18. Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, Branch DW, Brey R, Cervera R, et al.
International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS).
Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2006;4:295-306.
19. Bletry O, Molina V, Somogyi A.
Biological monitoring of autoimmune diseases during pregnancy.
Gynecol Obstet Fertil. 2003;31(2):151-6.
20. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Le Thi Huong D, Wechsler B, Piette JC.
Pleading to maintain hydroxychloroquine throughout Lupus pregnancies.
Rev Med Interne. 2005;26(6):467-9.
21. Group TCHS.
A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus.
N Engl J Med. 1991;324:150-4.

22. Andre G.
Traitements hormonaux et protection ovarienne au cours du lupus systémique.
Revue du Rhumatisme. 2005;72(7):546-53.
23. de Bandt M.
Lupus et grossesse.
Revue du Rhumatisme. 2005;72:554-62.
24. Buyon JP, Kalunian KC, Ramsey-Goldman R, Petri MA, Lockshin MD, Ruiz-Irastorza G, et al.
Assessing disease activity in SLE patients during pregnancy.
Lupus. 1999;8(8):677-84.
25. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Gordon C, Lockshin MD, Johns KR, Sammaritano L, et al.
Measuring systemic lupus erythematosus activity during pregnancy: validation of the lupus activity index in pregnancy scale.
Arthritis Rheum. 2004;51(1):78-82.
26. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes.
Arthritis Rheum. 1999;42(4):599-608.
27. Petri M.
Hopkins Lupus Pregnancy Center: 1987 to 1996.
Rheum Dis Clin North Am. 1997;23(1):1-13.
28. Le Thi Huong D, Wechsler B, Piette JC, Bletry O, Godeau P.
French register of lupus in pregnancy: the evaluation. Groupe d'etude sur la grossesse lupique.
Rev Med Interne. 1994;15(5):305-17.
29. Petri M.
Pregnancy in SLE.
Baillieres Clin Rheumatol. 1998;12(3):449-76.
30. Petri M HD, Repke J.
Frequency of lupus flare in pregnancy. The Hopkins lupus pregnancy center experience.
Arthritis Rheum. 1991;34:1538-45.
31. Le Thi Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Beaufile H, Lefebvre G, Piette JC.
Pregnancy in past or present lupus nephritis: a study of 32 pregnancies from a single centre.
Ann Rheum Dis. 2001;60(6):599-604.

32. Le Thi Hong D, Wechsler B, Piette JC.
Grossesse et maladies systémiques.
Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Gynécologie/Obstétrique. 2001;5-048-C-20, 6 p.
33. Club de Périfoetopathologie .
Thrombophilie et grossesse: prévention des risques thrombotiques maternels et placentaires.
Conférence de consensus.; 2003.
34. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation.
Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale.
Recommandations pour la pratique clinique 2005.
35. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Le Thi Hong D, Georgin S, Vauthier D, Sebbouh D, et al.
Neonatal lupus syndrome: review of the literature.
Rev Med Interne. 2003;24(10):659-71.
36. Buyon JP.
Autoantibodies reactive with Ro(SSA) and La(SSB) and pregnancy.
J Rheumatol Suppl. 1997;50:12-6.
37. Vaillant C, Chantepie A.
Pathologie cardiaque foetale
In: Masson, editor. La pratique du diagnostic prénatal. Paris; 2001. p. 106-22.
38. Buyon JP, Hiebert R, Copel J, Craft J, Friedman D, Katholi M, et al.
Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rate obtained from a national neonatal lupus registry.
J Am Coll Cardiol. 1998;31:1658-66.
39. Saleeb S, Copel J, Friedman D, Buyon J.
Comparison of treatment with fluorinated glucocorticoids to the natural history of autoantibody-associated congenital heart block: retrospective review of the research registry for neonatal lupus.
Arthritis Rheum. 1999;42:2335-45.
40. Nield LE, Silverman ED, Smallhorn JF, Taylor GP, Mullen JB, Benson LN, et al.
Endocardial fibroelastosis associated with maternal anti-Ro and anti-La antibodies in the absence of atrioventricular block.
J Am Coll Cardiol. 2002;40(4):796-802.
41. Eronen M, Siren MK, Ekblad H, Tikanoja T, Julkunen H, Paavilainen T.
Short- and long-term outcome of children with congenital complete heart block diagnosed in utero or as a newborn.
Pediatrics. 2000;106:86-91.

42. Neiman AR, Lee LA, Weston WL, Buyon JP.
Cutaneous manifestations of neonatal lupus without heart block: characteristics of mothers and children enrolled in a national registry.
J Pediatr. 2000;137(5):674-80.
43. Lee LA, Sokol RJ, Buyon JP.
Hepatobiliary disease in neonatal lupus: prevalence and clinical characteristics in cases enrolled in a national registry.
Pediatrics. 2002;109(1):E11.
44. Huong DL, Wechsler B, Piette JC, Arfi S, Gallinari C, Darbois Y, et al.
Risks of ovulation-induction therapy in systemic lupus erythematosus.
Br J Rheumatol. 1996;35(11):1184-6.
45. Ben-Chetrit A, Ben-Chetrit E.
Systemic lupus erythematosus induced by ovulation induction treatment.
Arthritis Rheum. 1994;37(11):1614-7.
46. Casoli P, Tumiatì B, La Sala G.
Fatal exacerbation of systemic lupus erythematosus after induction of ovulation.
J Rheumatol. 1997;24(8):1639-40.
47. Wechsler B, Le Thi Huong D, Vauthier-Brouzes D, Lefebvre G, Gompel A, Piette JC.
Can we advise ovulation induction in patients with SLE?
Scand J Rheumatol Suppl. 1998;107:53-9.
48. Le Thi Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Duhaut P, Costedoat N, Lefebvre G, et al.
Importance of planning ovulation induction therapy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: a single center retrospective study of 21 cases and 114 cycles.
Semin Arthritis Rheum. 2002;32(3):174-88.
49. Guballa N, Sammaritano L, Schwartzman S, Buyon J, Lockshin MD.
Ovulation induction and in vitro fertilization in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome.
Arthritis Rheum. 2000;43(3):550-6.
50. Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alves J, Khamashta MA, Simpson J, Hughes GR, et al.
Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies.
Br J Rheumatol. 1996;35(2):133-8.
51. Lima F, Buchanan NM, Khamashta MA, Kerslake S, Hughes GR.
Obstetric outcome in systemic lupus erythematosus.
Semin Arthritis Rheum. 1995;25(3):184-92.

52. Lockshin M, Reinitz E, Druzin ML, Murrman M, Estess D.
Lupus pregnancy: case-control prospective study demonstrating absence of lupus exacerbation during or after pregnancy.
Am J Med. 1984;77:893-8.
53. Urowitz MB, Gladman DD, Farewell VT, Stewart J, McDonald J.
Lupus and pregnancy studies.
Arthritis Rheum. 1993;36(10):1392-7.
54. Chakravarty EF, Colon I, Langen ES, Nix DA, El-Sayed YY, Genovese MC, et al.
Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus.
Am J Obstet Gynecol. 2005;192(6):1897-904.
55. Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, Mandel FP, Ritchie JW, Farewell V, et al.
Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss.
N Engl J Med. 1997;337(3):148-53.
56. De Bandt M.
Lupus and pregnancy.
Revue du Rhumatisme. 2004;(72):554-62.
57. Geis W, Branch DW.
Obstetrics implications of antiphospholipid antibodies: pregnancy loss and other complications.
Clin Obstet Gynecol. 2001;44:2-10.
58. Petri M.
Hopkins Lupus Cohort. 1999 update.
Rheum Dis Clin North Am. 2000;26(2):199-213.
59. Parke AL.
Placental pathology in systemic lupus erythematosus and phospholipid antibody syndrome.
Scand J Rheumatol Suppl. 1998;107:37-8.
60. Gris JC, Perneger T, Quere I, Mercier F, Fabbro-Peray P, Lavigne-Lissalde G.
Antiphospholipid/antiprotein antibodies, hemostasis-related autoantibodies, and plasma homocystein as risk factors for a first early pregnancy loss: a matched case-control study.
Blood. 2003;102:3504-13.
61. Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M.
The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes.
Arthritis Rheum. 2005;52(2):514-21.

62. Georgiou PE, Politi EN, Katsimbri P, Sakka V, Drosos AA.
Outcome of lupus pregnancy: a controlled study.
Rheumatology (Oxford). 2000;39(9):1014-9.
63. Johnson MJ, Petri M, Witter FR, Repke JT.
Evaluation of preterm delivery in a systemic lupus erythematosus pregnancy clinic.
Obstet Gynecol. 1995;86(3):396-9.
64. 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.
65. Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, Branch DW, Plouffe L.
Repeated fetal losses associated with anti-phospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment.
Am J Obstet Gynecol. 1992;166:1318-23.
66. Cambon-Eszto M.
Etude de la cinétique des anticorps anticardiolipines dans les grossesses à risque.
Nancy: Université Henry Poincaré, Nancy I; 2004.
67. Mok CC, Wong RW, Lau CS.
Exacerbation of systemic lupus erythematosus by breast feeding.
Lupus. 1998;7(8):569-70.

ANNEXES

ANNEXE I: critères de Sydney de classification du SAPL

Table 2 Revised classification criteria for the antiphospholipid syndrome

Antiphospholipid antibody syndrome (APS) is present if at least one of the clinical criteria and one of the laboratory criteria that follow are met*

Clinical criteria

1. Vascular thrombosis[†]

One or more clinical episodes[‡] of arterial, venous, or small vessel thrombosis[§], in any tissue or organ. Thrombosis must be confirmed by objective validated criteria (i.e. unequivocal findings of appropriate imaging studies or histopathology). For histopathologic confirmation, thrombosis should be present without significant evidence of inflammation in the vessel wall.

2. Pregnancy morbidity

(a) One or more unexplained deaths of a morphologically normal fetus at or beyond the 10th week of gestation, with normal fetal morphology documented by ultrasound or by direct examination of the fetus, or

(b) One or more premature births of a morphologically normal neonate before the 34th week of gestation because of: (i) eclampsia or severe pre-eclampsia defined according to standard definitions [11], or (ii) recognized features of placental insufficiency[¶], or

(c) Three or more unexplained consecutive spontaneous abortions before the 10th week of gestation, with maternal anatomic or hormonal abnormalities and paternal and maternal chromosomal causes excluded.

In studies of populations of patients who have more than one type of pregnancy morbidity, investigators are strongly encouraged to stratify groups of subjects according to a, b, or c above.

Laboratory criteria**

1. Lupus anticoagulant (LA) present in plasma, on two or more occasions at least 12 weeks apart, detected according to the guidelines of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (Scientific Subcommittee on LAs phospholipid-dependent antibodies) [82,83].

2. Anticardiolipin (aCL) antibody of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma, present in medium or high titer (i.e. >40 GPL or MPL, or >the 99th percentile), on two or more occasions, at least 12 weeks apart, measured by a standardized ELISA [100,129,130].

3. Anti- β_2 glycoprotein-I antibody of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma (in titer > the 99th percentile), present on two or more occasions, at least 12 weeks apart, measured by a standardized ELISA, according to recommended procedures [112].

*Classification of APS should be avoided if less than 12 weeks or more than 5 years separate the positive aPL test and the clinical manifestation.

[†]Coexisting inherited or acquired factors for thrombosis are not reasons for excluding patients from APS trials. However, two subgroups of APS patients should be recognized, according to: (a) the presence, and (b) the absence of additional risk factors for thrombosis. Indicative (but not exhaustive) such cases include: age (>55 in men, and >65 in women), and the presence of any of the established risk factors for cardiovascular disease (hypertension, diabetes mellitus, elevated LDL or low HDL cholesterol, cigarette smoking, family history of premature cardiovascular disease, body mass index $\geq 30 \text{ kg m}^{-2}$, microalbuminuria, estimated GFR $< 60 \text{ mL min}^{-1}$), inherited thrombophilias, oral contraceptives, nephrotic syndrome, malignancy, immobilization, and surgery. Thus, patients who fulfil criteria should be stratified according to contributing causes of thrombosis. [‡]A thrombotic episode in the past could be considered as a clinical criterion, provided that thrombosis is proved by appropriate diagnostic means and that no alternative diagnosis or cause of thrombosis is found. [§]Superficial venous thrombosis is not included in the clinical criteria. [¶]Generally accepted features of placental insufficiency include: (i) abnormal or non-reassuring fetal surveillance test(s), e.g. a non-reactive non-stress test, suggestive of fetal hypoxemia, (ii) abnormal Doppler flow velocimetry waveform analysis suggestive of fetal hypoxemia, e.g. absent end-diastolic flow in the umbilical artery, (iii) oligohydramnios, e.g. an amniotic fluid index of 5 cm or less, or (iv) a postnatal birth weight less than the 10th percentile for the gestational age. **Investigators are strongly advised to classify APS patients in studies into one of the following categories: I, more than one laboratory criteria present (any combination); IIa, LA present alone; IIb, aCL antibody present alone; IIc, anti- β_2 glycoprotein-I antibody present alone.

ANNEXE II : SLEPDAI: SLE-Pregnancy Disease Activity [24]

SELENA-SLEDAI		SLEPDAI	
Items	Score	Modifications pour la grossesse	
Convulsions	8	Oui	Eclampsie
Psychose	8	Non	
Lésion cérébrale organique	8	Non	
Perturbations visuelles	8	Non	
Atteinte des nerfs crâniens	8	Oui	Paralysie faciale
Céphalées	8	Oui	Eclampsie
Accident vasculaire cérébral	8	Oui	Eclampsie
Vascularite	8	Oui	Erythème palmaire
Arthrite	4	Oui	Douleurs des genoux
Myosite	4	Non	
Cylindres urinaires	4	Non	
Hématurie	4	Oui	Infection urinaire
Protéinurie	4	Oui	Eclampsie
Pyurie	4	Oui	Infection urinaire
Rash malaire	2	Oui	Chloasma
Alopécie	2	Oui	Alopécie du post-partum
Ulcères muqueux	2	Non	
Pleurésie	2	Oui	Hyperventilation liée à la progestérone, dyspnée secondaire à l'augmentation de l'utérus
Péricardite	2	Non	
Hypocomplémentémie	2	Oui	Augmentation normale
Ac anti-ADN à titre élevé	2	Non	
Fièvre	1	Non	
Thrombocytopénie	1	Oui	HELLP syndrome
Leucopénie	1	Oui	Hyperleucocytose physiologique de la grossesse

ANNEXE III : LAI-P (Lupus Activity Index-Pregnancy) [24]

		Estimation de l'activité par le médecin			
Groupe 1 : symptômes	Fièvre	0	1		
	Eruption	0		2	
	Arthrite	0		2	3
	Sérite	0	1	2	3
(a) moyenne :					
Groupe 2 : système	Atteinte neurologique	0			3
	Atteinte rénale	0		2	3
	Atteinte pulmonaire	0			3
	Atteinte hématologique	0	1	2	3
	Vascularite	0			3
	Myosite	0		2	
	(b) maximum :				
Groupe 3 : traitement	Corticoïdes, AINS, HCQ	0	1	2	3
	Immunosuppresseurs	0			3
	(c) moyenne :				
Groupe 4 : biologie	Protéinurie	0	1	2	3
	Ac anti-ADN	0	1	2	
	C3, C4	0	1	2	
(d) moyenne :					

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

HCQ : hydroxychloroquine

Score LAI-P= (a+b+c+d)/4

ANNEXE IV : m-SLAM (modified SLAM-R) [24]

SLAM-R	Score	m-SLAM
Items	U : indéterminé	Modifié pour la grossesse
ETAT GENERAL		
1. Amaigrissement	0,1,3,U	Oui (non pris en compte)
2. Fatigue	0,1,3,U	Oui (fibromyalgies)
3. Fièvre	0,1,3,U	Non
MUQUEUSES		
4. Ulcérations, érythème péri-unguéal, rash malaire, photosensibilité, infarctus péri-unguéal	0,1,U	Oui (chloasma)
5. Alopecie	0,1,2,U	Oui (alopecie post-partum)
6. Rash maculo-papuleux, lupus discoïde, lupus profondus, lésions bulleuses	0,1,2,U	Oui (chloasma)
7. Vascularite (leucocytoclastique, urticaire, purpura, livedo, panniculite)	0,1,2,3,U	Oui (érythème palmaire)
SIGNES OCULAIRES		
8. Corps cytoïdes	0,1,3,U	Non
9. Hémorragies (rétine, choroïdes), épisclérite	0,1,3,U	Oui (pré-éclampsie, éclampsie : PE)
10. Papillite, pseudo-tumeur cérébral	0,1,3,U	Non
SYSTEME RETICULO-ENDOTHELIAL		
11. Adénopathies		Non
12. Hépatosplénomégalie		Non
SIGNES PULMONAIRES		
13. Pleurésie, épanchement pleural	0,1,2,3,U	Oui (hyperventilation physiologique)
SIGNES CARDIOVASCULAIRES		
14. Syndrome de Raynaud	0,1,U	Non
15. Hypertension artérielle (diastolique)	0,1,2,3,U	Oui (PE)
16. Péricardite, endocardite	0,2,3,U	Non
SIGNES DIGESTIFS		
17. Douleurs abdominales	0,1,2,3,U	Non
SIGNES NEUROMUSCULAIRES		
18. AVC	0,2,3,U	Oui (PE)
19. Convulsions	0,2,3,U	Oui (PE)
20. Dysfonction corticale	0,1,2,3,U	Non
21. Céphalées	0,1,2,U	Oui (PE)
22. Myalgies	0,1,2,3,U	Oui (fibromyalgies)
SIGNES ARTICULAIRES		
23. Arthralgies, arthrite	0,1,2,3,non renseigné (NR)	Oui (épanchement des genoux)
DIVERS		
24. A déterminer	0,1,2,3,U	Oui (non pris en compte)
SIGNES BIOLOGIQUES		
25. Hématocrite	0,1,2,3,NR	Oui (hémodilution)
26. NFS	0,1,2,3,NR	Oui (hyperleucytose physiologique)
27. Lymphocytes	0,1,2,3,NR	Non
28. Plaquettes	0,1,2,3,NR	Oui (HELLP syndrome)
29. VS	0,1,2,3,U	Oui (non pris en compte)
30. Créatininémie	0,1,2,3,U	Oui (diminution normale)
31. Sédiment urinaire	0,1,2,3,U	Oui (infection urinaire)

ANNEXE V : VIGNETTES CLINIQUES DES 14 PATIENTES INCLUSES DANS L'ETUDE

Patiente n°1

DDN : 13/10/1972

Origine géographique : Afrique du Nord

Antécédents médicaux : allergie à la pénicilline

Pas d'antécédents chirurgicaux

Premières règles à l'âge de 13 ans

Antécédents obstétricaux : G2 P2

- 1999 : RCIU, césarienne pour dyscinésie cervicale
- 2002 : diagnostic de lupus au septième mois de grossesse (bilan de RCIU), accouchement voie basse

Lupus : diagnostic en 2002.

Critères ACR = 5 : rash malaire, lupus discoïde, arthrite, perturbations immunologiques (Ac anti-ADN natif, Ac anti-Sm, Ac anticardiolipides), Ac anti-nucléaires.

Autres manifestations cliniques : alopécie, asthénie.

Pas de SAPL.

Ac anti-SSA ou SSB négatifs.

Grossesse étudiée :

Age à la grossesse : 34 ans. Grossesse programmée, réalisation d'une consultation pré-conceptionnelle.

DG : 01/11/2004. Grossesse simple.

Dernière poussée évolutive avant la grossesse : janvier 2003. Pas de poussée en début de grossesse.

Surveillance obstétricale : huit consultations mensuelles, deux hospitalisations de jour pour bilan du lupus(24 et 36 SA). Hospitalisation définitive à 37 SA.

Surveillance interniste : six consultations mensuelles.

Surveillance échographique :

- T1 : 1 échographie, pas d'anomalies à 13 SA
- T2 : 2 échographies. A 17 ½ SA pas d'anomalies, absence de Notch des artères utérines. A partir de 22 SA, profil de croissance accéléré.
- T3 : 4 échographies, à 31 et 35 SA (croissance accélérée) et à 36 et 37 SA (contrôle doppler normaux).

Echocardiographie maternelle à 21 SA (systématique) : présence d'un nodule fibreux dans le corps de la grande valve.

Traitement en cours de grossesse : Plaquénil 2 cp/j, Cortancyl 5 mg/j, Aspégic 100 mg/j, Lovenox 0,4 1/j.

Complications du traitement : hypokaliémie, gastralgies, infections vaginales.

Evolution du lupus: pas de poussée en cours de grossesse.

Evolution de la grossesse : métrorragies au premier trimestre, sinon évolution normale.

Accouchement : césarienne à 39 SA pour utérus cicatriciel et fenêtre thérapeutique.

Garçon de 3520 g, Apgar 8/9, pH=7,24.

Allaitement artificiel. Hématome de paroi.

Pas de poussée de lupus en suites de couches immédiates.

Patiente n°2

DDN : 07/12/1975

Origine géographique : France métropolitaine

Antécédents médicaux : hypothyroïdie

Antécédents chirurgicaux : ablation des dents de sagesse

Premières règles à l'âge de 13 ans

Antécédents obstétricaux : G1 P0

- 1993 : IVG (en raison du lupus)

Lupus : diagnostic en 1982 (12 ans).

Critères ACR= 2 : arthrite périphérique, Ac anti-nucléaires.

Pas de SAPL.

Ac anti-SSA ou SSB négatifs.

Traitements reçus : corticoïdes.

Grossesse étudiée :

Age à la grossesse : 21 ans. Grossesse programmée, réalisation d'une consultation pré-conceptionnelle.

DG : 16/11/1996. Grossesse monochoriale biamniotique.

Dernière poussée évolutive avant la grossesse : 1989. Pas de poussée en début de grossesse.

Surveillance obstétricale : quatre HDJ. Hospitalisation définitive à 32 SA (grossesse gémellaire, lupus et domicile éloigné).

Surveillance du lupus en néphrologie, nombre de consultations et rythme non renseignés. Pas de courriers.

Surveillance échographique :

- T1 : 3 échographies, pas d'anomalies.
- T2 : 4 échographies. Pas d'anomalies.
- T3 : 4 échographies. Augmentation des résistances ombilicales de J2 à 34 SA, normalisation à 35 SA..

Echocardiographie maternelle à 30 SA (systématique) : pas d'anomalies.

Pas de traitement spécifique du lupus.

Evolution du lupus: pas de poussée.

Evolution de la grossesse : thrombopénie isolée à 94 G/l à 33 SA, MAP modérée à 34 SA..

Accouchement : césarienne à 35 SA, en début de travail (J1 en présentation transverse).

- J1 : garçon de 2450 g, Apgar 8/10, pH=7,35, rendu à la mère.
- J2 : garçon de 2050 g, Apgar 8/10, pH=7,36, hospitalisation en médecine néonatale pour détresse respiratoire après retard de résorption.

Allaitement artificiel. HBPM. Contraception par microprogestatifs.

Suites de couche simples.

Pas de poussée de lupus en suites de couches immédiates.

Patiente n°3

DDN : 18/11/1971

Origine géographique : France métropolitaine

Antécédents médicaux : phlébite surale.

Antécédents chirurgicaux : fracture de jambe.

Premières règles à l'âge de 13 ans

Antécédents obstétricaux : G2 P1

- 1992 : RCIU, MFIU à 31 SA.
- 1994 : grossesse normale. Césarienne à 38 SA.

Lupus : diagnostic en 1986 (15 ans).

Critères ACR = 6 : rash malaire, lupus discoïde, photosensibilité, arthrite périphérique, thrombopénie, anticoagulant circulant et fausse sérologie syphilitique, Ac anti-nucléaires.

Présence d'un SAPL.

Ac anti-SSA positifs.

Traitements reçus : antipaludéens de synthèse, AVK, héparine.

Grossesse étudiée :

Âge à la grossesse : 24 ans. Grossesse après échec de contraception.

DG : 10/02/1995. Grossesse simple.

Dernière poussée évolutive avant la grossesse non précisée. Pas de poussée en début de grossesse.

Surveillance obstétricale en hospitalisation : neuf hospitalisations.

Surveillance interniste : six consultations mensuelles.

Surveillance échographique :

- T1 : 3 échographies, pas d'anomalies.
- T2 : 3 échographies. Présence d'un Notch bilatéral des artères utérines à 24 SA, non retrouvé à 28 SA.
- T3 : 3 échographies. Augmentation des résistances ombilicales à 32 SA, normalisation à 35 SA.

Echocardiographie fœtale à 34 SA, normale.

Echocardiographie maternelle non réalisée.

Traitement en cours de grossesse : Aspégic 100 mg/j, Fraxiparine 0,6 ml/j, Cortancyl 40 mg/j.

Complication du traitement : diabète gestationnel sous régime à 24 SA, hypokaliémie, gastralgies, infections urinaires et vaginales.

Evolution du lupus : deux poussées cutanées à 13 et 26 SA.

Evolution de la grossesse : normale.

Accouchement : déclenchement spontané à 35 SA. Césarienne en urgence en cours de travail pour conditions obstétricales défavorables. Fille de 3000 g.

Allaitement artificiel. HBPM. Contraception par microprogestatifs.

Suites de couche simples.

Pas de poussée de lupus en suites de couches immédiates.

Patiente n°4

DDN : 10/03/1965

Origine géographique : France métropolitaine

Pas d'antécédents médicaux.

Antécédents chirurgicaux : ablation des dents de sagesse.

Premières règles à l'âge de 12 ans

Antécédents obstétricaux : G5 P1

- 1992 : FCS.
- 1992 : FCS.
- 1993 : grossesse normale. AVB, fille de 3500 g.
- 1995 : 2 FCS.

Lupus : âge au diagnostic non précisé.

Critères ACR : manifestation cutanées sans autre précision, Ac anti-cardiolipides

Ac anti-SSA et SSB négatifs.

Traitements reçus : antipaludéens de synthèse.

Grossesse étudiée :

Age à la grossesse : 32 ans.

DG : 02/02/1998. Grossesse simple.

Dernière poussée évolutive avant la grossesse non précisée. Pas de poussée en début de grossesse.

HT21= 1/1912.

Surveillance obstétricale : dix consultations mensuelles.

Surveillance interniste : non renseigné (pas de courrier):

Surveillance échographique :

- T1 : deux échographies, pas d'anomalies.
- T2 : une échographie, pas d'anomalies.
- T3 : deux échographies, pas d'anomalies.

Pas d'échocardiographie fœtale ni maternelle.

Traitement en cours de grossesse : Aspégic 100 mg/j, arrêt antipaludéens de synthèse en début de grossesse. Pas de complication liée au traitement.

Evolution du lupus : pas de poussée.

Evolution de la grossesse : normale.

Accouchement : déclenchement spontané à 40 ½ SA. AVB spontané. Fille de 3920 g, Apgar 9/10, pH=7,30, rendue à sa mère.

Allaitement maternel. Pas de contraception à la sortie.

Suites de couche simples.

Pas de poussée de lupus en suites de couches immédiates.

Patiente n°5

DDN : 24/07/1970

Origine géographique : France métropolitaine.

Antécédents médicaux : déficit modéré en facteur Willebrand.

Antécédents chirurgicaux : fracture de jambe.

Premières règles à l'âge de 14 ans.

Pas d'antécédents obstétricaux.

Lupus : date du diagnostic non précisé.

Manifestations cliniques non précisées. Ac anti-nucléaires positifs (pas de résultat dans le dossier), Ac anticardiolipides positifs.

Première grossesse étudiée :

Age à la grossesse : 26 ans.

DG : 08/03/1996. Grossesse simple.

Dernière poussée évolutive avant la grossesse non précisée. Pas de poussée en début de grossesse.

HT21=1/3400

Surveillance obstétricale : six consultations. Hospitalisation à 31 ½ SA pour suspicion d'oligoamnios puis tous les quinze jours pour surveillance (quatre hospitalisations).

Surveillance interniste : pas de suivi pendant la grossesse.

Surveillance échographique : pas de comptes-rendus dans le dossier.

Pas d'échocardiographie maternelle ou fœtale.

Traitement en cours de grossesse : pas de traitement spécifique du lupus.

Evolution du lupus : pas de poussée.

Evolution de la grossesse : diabète gestationnel sous régime, oligoamnios à 31 ½ SA.

Accouchement : déclenchement spontané à 39 SA. Césarienne en urgence en cours de travail pour présentation du siège et conditions obstétricales défavorables. Fille de 32509 g, Apgar 9/9, pH=7,39, rendue à sa mère.

Allaitement mixte. Infection vaginale à Mycoplasme. Contraception par microprogestatifs.

Pas de poussée de lupus en suites de couches immédiates.

Deuxième grossesse étudiée :

Age à la grossesse : 30 ans.

DG : 16/11/2000. Grossesse simple.

Dernière poussée évolutive avant la grossesse non précisée. Pas de poussée en début de grossesse.

Surveillance obstétricale : huit consultations mensuelles.

Surveillance interniste : pas de suivi pendant la grossesse.

Surveillance échographique : pas de comptes-rendus dans le dossier.

Pas d'échocardiographie maternelle ou fœtale.

Traitement en cours de grossesse : Solupred 20 mg/j arrêté à 20 SA.

Complication du traitement : hypokaliémie.

Evolution du lupus : pas de poussée.

Evolution de la grossesse : normale.

Accouchement : déclenchement spontané à 40 SA. Accouchement voie basse spontanée. Fille de 3650 g, Apgar 8/9, pH = 7,42, rendue à sa mère.

Allaitement artificiel. Contraception par microprogestatifs.

Pas de poussée de lupus en suites de couches immédiates.

Patiente n°6

DDN : 04/07/1963

Origine géographique : Europe du Sud (Portugal).

Pas d'antécédents médicaux.

Pas d'antécédents chirurgicaux.

Premières règles à l'âge de 17 ans

Antécédents obstétricaux : G1 P1

- 1998 : grossesse normale. Accouchement par forceps à 40 SA d'un garçon de 3960 g.

Lupus : diagnostic en 1990 (27 ans).

Critères ACR = 3 : arthrite périphérique, Ac anti-cardiolipides, Ac anti-nucléaires.

Ac anti-SSA positifs.

Traitements reçus : antipaludéens de synthèse, AINS.

Grossesse étudiée :

Age à la grossesse : 31 ans.

DG : 03/07/1997. Grossesse simple.

Dernière poussée évolutive en 1990. Pas de poussée en début de grossesse.

Surveillance obstétricale : cinq consultations. Sept hospitalisations (deux pour algies abdominales à 14 et 21 SA, une pour bilan grossesse et lupus à 25 ½ SA, quatre pour bilan glycémique et bilan lupus).

Surveillance interniste : pas de suivi spécifique pendant la grossesse.

Surveillance échographique :

- T1 : deux échographies, normales.
- T2 : quatre échographies, normales.
- T3 : deux échographies, DAT au 90^{ème} percentile.

Pas d'échocardiographie fœtale.

Echocardiographie maternelle à 22 SA : épanchement péricardique minime non compressif sans autre anomalie.

Traitement en cours de grossesse : Plaquénil 2 cp/j, Solupred 35 mg/j.

Complications du traitement : diabète gestationnel sous régime, hypokaliémie.

Evolution du lupus en cours de grossesse : pas de poussée.

Evolution de la grossesse : normale.

Accouchement : déclenchement artificiel à 38 SA en raison du lupus. Accouchement voie basse spontanée d'une fille de 3300 g, Apgar 9/9, pH=7,32. Hospitalisation en médecine néo-natale pour infection materno-fœtale.

Allaitement artificiel. Infection materno-fœtale traitée par Augmentin. Pas d'HBPM.

Pas de poussée de lupus en suites de couches immédiates.

Sortie contre avis médical.

Patiente n°7

DDN : 19/02/1963

Origine géographique : France métropolitaine.

Antécédents médicaux : hypothyroïdie, hyperprolactinémie.

Antécédents chirurgicaux : appendicectomie, fistule sacro-coccygienne.

Premières règles à l'âge de 13 ans.

Infertilité secondaire d'origine masculine.

Antécédents obstétricaux : G1 P0

- 1994 : FCS (grossesse spontanée)

Lupus : diagnostic en 1994 (31 ans).

Critères ACR = 3 : arthrite périphérique, Ac anti-ADN natifs et Ac anti-cardiolipides, Ac anti-nucléaires.

Ac anti-SSA et SSB négatifs.

Traitements reçus : corticoïdes, antipaludéens de synthèse, AINS.

Première grossesse étudiée :

Age à la grossesse : 34 ans.

DG : 10/04/1997. Grossesse simple issue d'une FIV (don de sperme) après stimulation de l'ovulation non incidentée.

Dernière poussée évolutive en 1990. Pas de poussée en début de grossesse.

Surveillance obstétricale : neuf consultations. Quatre hospitalisations (trois pour bilan de diabète et bilan du lupus).

Surveillance échographique : pas de comptes-rendus dans le dossier.

Surveillance interniste : pas de suivi spécifique pendant la grossesse.

Pas d'échocardiographie maternelle et fœtale.

Traitement en cours de grossesse : Solupred 35 mg/j, Aspégic 100 mg/j.

Complications du traitement : diabète gestationnel insuliné, à partir de 26 ½ SA, hypokaliémie, infections vaginales.

Evolution du lupus en cours de grossesse : pas de poussée.

Evolution de la grossesse : rupture prématurée des membranes et menace d'accouchement à 34 SA.

Accouchement prématuré à 34 SA par forceps de Tarnier d'un garçon de 2200 g, Apgar 4/6. Hospitalisation en médecine néo-natale pour prématurité.

Allaitement artificiel. Pas d'HBPM.

Suites de couche simples.

Pas de poussée de lupus en suites de couche immédiates.

Deuxième grossesse étudiée :

Age à la grossesse : 34 ans.

DG : 12/11/1999. Grossesse triple trichoriale issue d'une FIV (don de sperme) après stimulation de l'ovulation et remplacement de trois embryons à la demande du couple.

Surveillance obstétricale : huit consultations. Hospitalisation définitive à 31 ½ SA pour menace d'accouchement prématuré et placenta bas inséré.

Surveillance interniste : pas de suivi spécifique pendant la grossesse.

Surveillance échographique :

- T1 : pas de comptes-rendus.
- T2 : trois échographies, normales.
- T3 : une échographie, placenta bas inséré à 31 ½ SA.

Pas d'échocardiographie fœtale.

Echocardiographie maternelle sans anomalies.

Traitement en cours de grossesse : Solupred 35 mg/j, Aspégic 100 mg/j.



Complications du traitement : hypokaliémie.

Evolution du lupus : pas de poussée.

Evolution de la grossesse : menace d'accouchement prématuré à 31 ½ SA.

Accouchement : césarienne en urgence à 33 SA avant travail pour métrorragies sur placenta bas inséré.

- J1 : fille de 2120 g, Apgar 9/10.
- J2 : garçon de 2090 g, Apgar 10/10
- J3 : fille de 2080 g.

Hospitalisation en médecine néonatale pour prématurité.

Allaitement artificiel. Pas d'HBPM. Hyperthermie en suites de couches. Pas de contraception à la sortie.

Pas de poussée de lupus en suites de couches immédiates.

Patiente n°8

DDN : 03/07/1979

Origine géographique : France métropolitaine.

Pas d'antécédents médicaux.

Antécédents chirurgicaux : appendicectomie.

Pas d'antécédents obstétricaux : G0 P0

Lupus : diagnostic en 1994 (25 ans).

Critères ACR = 5 : rash malaire, lupus discoïde, ulcération buccales, Ac anti-cardiolipides, Ac anti-nucléaires.

Autres manifestations cliniques : syndrome de Raynaud, asthénie.

Ac anti-SSA positifs, présence de complexes immuns circulants.

Traitements reçus : corticoïdes, antipaludéens de synthèse.

Première grossesse étudiée :

Age à la grossesse : 18 ans. Grossesse programmée, réalisation d'une consultation pré-conceptionnelle.

DG : 29/11/1997. Grossesse simple

Dernière poussée de lupus en février 1997. Pas de poussée en début de grossesse.

Surveillance obstétricale : une consultation. Surveillance en hospitalisation de jour (quatre HDJ) en alternance avec des hospitalisations complètes (quatre, pour bilan lupus et diabète)

Surveillance interniste : trois consultations.

Surveillance échographique : pas de comptes-rendus dans le dossier.

Pas d'échocardiographie fœtale.

Echocardiographie maternelle à 18 SA, normale.

Traitement en cours de grossesse : Aspégic 100 mg/j, Cortancyl 10 mg/j et Fraxiparine 0,4 ml/j à partir de 16 SA (introduction en raison de la poussée cutanée).

Complications du traitement : diabète gestationnel sous régime, hypokaliémie, gastralgies, infections vaginales.

Evolution du lupus : une poussée cutanée accompagnée d'un syndrome de Raynaud des pieds.

Evolution de la grossesse : rupture prématurée des membranes à 36 SA.

Accouchement : déclenchement artificiel pour RPM. Accouchement par voie basse spontanée. Fille de 2120 g. Hospitalisation en médecine néo-natale pour prématurité. Pas de BAVc.

Allaitement artificiel. Pas d'HBPM.

Suites de couche simples. Pas de contraception à la sortie.

Pas de poussée de lupus en suites de couches immédiates.

Deuxième grossesse étudiée :

Age à la grossesse : 21 ans.

DG : 01/09/2000. Grossesse simple.

Dernière poussée de lupus en mai 2000. Pas de poussée en début de grossesse.

HT21 = 1/10 000.

Amniocentèse pour amnioinfusion après RPM.

Surveillance obstétricale : quatre consultations. Hospitalisation définitive à 27 SA (RPM).

Surveillance interniste : une consultation.

Surveillance échographique :

- T1 : deux échographies, normales.
- T2 : cinq échographies. Présence d'un Notch bilatéral des artères utérines à 22 SA, pas de contrôle. Oligoamnios à 27 SA après RPM.

Pas d'échocardiographie maternelle et fœtale.

Traitement en cours de grossesse : Aspégic 100 mg/j, Cortancyl 10 mg/j et Fraxiparine 0,4 ml/j.

Complications du traitement : hypokaliémie.

Evolution du lupus en cours de grossesse : pas de poussée.

Evolution de la grossesse : rupture prématurée des membranes et menace d'accouchement prématuré à 27 SA.

Accouchement : césarienne à 31 SA pour RPM et présentation du siège. Fille de 1430 g. Hospitalisation en réanimation néo-natale pour prématurité (retard de résorption). Pas de BAVc.

Allaitement artificiel. Pas d'HBPM.

Suites de couche simples. Contraception par microprogestatifs.

Pas de poussée de lupus en suites de couches immédiates

Patiente n°9

DDN : 11/09/1972

Origine géographique : France métropolitaine.

Antécédents médicaux : purpura thrombopénique dans l'enfance, micro-adénome à prolactine.

Antécédents chirurgicaux : splénectomie.

Premières règles à 13 ans.

Pas d'antécédents obstétricaux : G0 P0

Lupus : diagnostic en 1983 (11 ans).

Critères ACR = 4 : arthrite périphérique, thrombopénie, Ac anti-Sm et Ac anti-cardiolipides, Ac anti-nucléaires.

Autres manifestations cliniques : syndrome de Raynaud, syndrome sec salivaire.

Ac anti-SSA et SSB négatifs.

Traitements reçus : AINS.

Grossesse étudiée :

Age à la grossesse : 25 ans. Grossesse programmée, réalisation d'une consultation pré-conceptionnelle.

DG : 03/05/1997. Grossesse simple

HT21 = 1/902. Caryotype sur signe d'appel échographique (fémur court).

Dernière poussée de lupus non renseignée. Pas de poussée en début de grossesse.

Surveillance obstétricale : six consultations et une HDJ. Hospitalisation complète à 32 SA pour MAP et oligoamnios.

Surveillance interniste : une consultation.

Surveillance échographique :

- T1 : deux échographies normales.
- T2 : deux échographies normales.
- T3 : cinq échographies, index amniotique limite inférieure à partir de 31 SA (stable)

Pas d'échocardiographie fœtale.

Echocardiographie maternelle normale.

Traitement en cours de grossesse : Solupred 30 mg/j et Lovenox 0,2 ml à partir de 32 SA.

Evolution du lupus : pas de poussée.

Evolution de la grossesse : menace d'accouchement prématuré à 32 SA.

Accouchement : déclenchement artificiel à 38 SA pour lupus et oligoamnios. Accouchement par voie basse spontanée. Fille de 2840 g, Apgar 9/10, pH = 7,37, rendue à la mère

Allaitement maternel. Pas d'HBPM.

Suites de couche simples. Contraception par microprogestatifs.

Pas de poussée de lupus en suites de couches immédiates.

Patiente n°10

DDN : 13/12/1978

Origine géographique : France métropolitaine.

Pas d'antécédents médicaux.

Antécédents chirurgicaux : salpingectomie.

Premières règles à 13 ans.

Pas d'antécédents obstétricaux : G1 P0

- GEU en 1999

Lupus : diagnostic en 1995

Critères ACR = 6 : photosensibilité, arthrite périphérique, péricardite, glomérulonéphrite, Ac anti-cardiolipides, Ac anti-nucléaires.

Autres manifestations cliniques : alopécie, adénopathie.

Déficit CH50.

Traitements reçus : corticoïdes, antipaludéens de synthèse.

Grossesse étudiée :

Age à la grossesse : 25 ans. Grossesse programmée, réalisation d'une consultation pré-conceptionnelle.

DG : 12/11/2003. Grossesse simple

HT21 = 1/760.

Dernière poussée de lupus non renseignée. Pas de poussée en début de grossesse.

Surveillance obstétricale : huit consultations.

Surveillance interniste : deux consultations (premier et deuxième trimestre).

Surveillance échographique :

- T1 : une échographie normale.
- T2 : trois échographies normales.
- T3 : une échographie, normale.

Pas d'échocardiographie maternelle et fœtale.

Traitement en cours de grossesse : Kardégic 160, Plaquénil 2 cp/j, Cortancyl 15 mg/j et Lovenox 0,2 ml/j.

Traitement compliqué par des infections urinaires et vaginales.

Evolution du lupus : pas de poussée.

Evolution de la grossesse : normale.

Accouchement : déclenchement artificiel à 39 ½ SA pour fenêtre thérapeutique. Accouchement par voie basse spontanée. Fille de 2710 g, Apgar 4/6, pH = 7,18. hospitalisation en médecine néonatale pour infection materno-fœtale.

Allaitement maternel. HBPM.

Infection materno-fœtale.

Pas de contraception..

Pas de poussée de lupus en suites de couches immédiates.

Patiente n°11

DDN : 15/12/1963

Origine géographique : Europe du Sud.

Antécédents médicaux : 1982 : phlébite et embolie pulmonaire. Phlébites à répétition (Sintrom depuis 1991).

Antécédents chirurgicaux : fracture de l'épaule.

Premières règles à 12 ans.

Antécédents obstétricaux : G9 P2

1984 : 2 FCS précoces ; 1985 : FCS précoce ; 1986 : FCS à 12 SA ; 1988 : MFIU à 18 SA ; 1990 : césarienne à 35 SA (fille décédée à J21) ; 1991 : FCS ; 1994 : césarienne à 35 SA ; 1996 : FCS 8 SA.

Lupus : diagnostic en 1981 (18 ans).

Critères ACR = 3 : photosensibilité, Ac anti-ADN natif et Ac anti-cardiolipides et anticoagulant circulant, Ac anti-nucléaires.

Ac anti-SSA et SSB négatifs.

SAPL + : 4 critères de Sapporo

Traitements reçus : HBPM, AVK.

Grossesse étudiée :

Age à la grossesse : 25 ans.

DG : 08/07/2001. Grossesse simple.

Dernière poussée de lupus non renseignée. Pas de poussée en début de grossesse.

Surveillance obstétricale : transfert pour hospitalisation définitive à 29 SA.

Surveillance interniste : un avis en cours d'hospitalisation.

Surveillance échographique :

- T1 : une échographie normale.
- T2 : quatre échographies, augmentation des résistances placentaires à partir de 29 ½ SA. Contrôles stables avec RCP>1.
- T3 : cinq échographies, amélioration doppler à 31 SA. Récidive de l'augmentation des résistances placentaires à 33 SA, RCP>1, stable.

Pas d'échocardiographie fœtale.

Echocardiographie maternelle normale à 31 SA.

Traitement en cours de grossesse : Fraxiparine 0,4 ml/j.

Evolution du lupus : pas de poussée.

Evolution de la grossesse : perturbations doppler.

Accouchement : césarienne à 35 SA pour utérus deux fois cicatriciel, lupus et thrombopénie débutante. Ligature tubaire. Fille de 2010 g, Apgar 6/8. hospitalisation en médecine néonatale pour prématurité.

Allaitement artificiel. HBPM avec relais AVK précoce.

Suites de couche simples.

Pas de poussée de lupus en suites de couche immédiates.

Patiente n°12

DDN : 07/03/1971 ;

Origine géographique : France métropolitaine.

Antécédents médicaux : pyélonéphrite, mononucléose infectieuse.

Pas d'antécédents chirurgicaux.

Premières règles à 12 ans.

Antécédents obstétricaux : G3 P2

- 1994 : forceps à terme, garçon porteur d'une granulomatose septique chronique.
- 1996 : FCS à 10 SA.
- 1997 : AVB à terme.

Lupus : diagnostic en 1993 (22 ans).

Critères ACR = 2 : rash malaire, Ac anti-nucléaires.

Autres manifestations cliniques : syndrome de Raynaud.

Ac anti-SSA et SSB négatifs.

Traitements reçus : Plaquénil.

Grossesse étudiée :

Age à la grossesse : 26 ans.

DG : 01/08/1997. Grossesse simple

Amniocentèse pour diagnostic anténatal en vue d'un prélèvement de cellules souches embryonnaires.

Dernière poussée de lupus non renseignée. Pas de poussée en début de grossesse.

Surveillance obstétricale : six consultations. 1 hospitalisation après une chute pour surveillance.

Surveillance interniste : pas de suivi.

Surveillance échographique : pas de comptes-rendus dans le dossier.

Pas d'échocardiographie maternelle et fœtale.

Traitement en cours de grossesse : Aspégic 100 mg/j.

Evolution du lupus en cours de grossesse : pas de poussée.

Evolution de la grossesse : normale.

Accouchement : déclenchement artificiel à 38 SA pour prélèvement de cellules souches embryonnaires. Accouchement par voie basse spontanée. Fille de 2730 g, Apgar 6/8. hospitalisation à J2 pour convulsions (hydrocéphalie, hémorragie intraventriculaire, RGO, anémie).

Allaitement artificiel. Pas d'HBPM.

Suites de couches simples. Contraception par microprogestatifs.

Pas de poussée de lupus en suites de couches immédiates.

Patiente n°13

DDN : 27/06/1971

Origine géographique : France métropolitaine.

Antécédents médicaux : insuffisance mitrale, hémiplégie gauche séquellaire d'une AVC (1994).

Antécédents chirurgicaux : appendicectomie

Premières règles à 11 ans.

Antécédents obstétricaux : G1 P0

- 1996 : FCS < 10 SA.

Lupus : diagnostic en 1988 (17 ans).

Critères ACR = 2 : arthrite périphérique, péricardite, Ac anti-cardiolipides, Ac anti-nucléaires.

Autres manifestations cliniques : syndrome de Raynaud, AVC en 1994 à 18 ans avec chorée.

Ac anti-SSA et SSB négatifs.

Traitements reçus : Solupred, AVK.

1^{ère} grossesse étudiée :

Age à la grossesse : 25 ans. Réalisation d'une consultation pré-conceptionnelle (avec réalisation du bilan échocardiographique).

DG : 08/12/1996. Grossesse simple

Dernière poussée de lupus non renseignée. Pas de poussée en début de grossesse.

Surveillance obstétricale : deux consultations. Une hospitalisation complète pour bilan du lupus et fœtal.

Surveillance interniste : une consultation.

Surveillance échographique :

- T1 : deux échographies. Première échographie à 13 SA, normale. A 15 ½ SA, constatation d'une hyperéchogénicité du grêle.
- T2 : deux échographies. A 16 ½ SA, présence d'une Notch bilatéral des artères utérines. A 18 SA, constatation d'une mort fœtale *in utero*.

Traitement en cours de grossesse : Aspégic 100 mg/j, Cortancyl 10 mg/j, Lovenox 0,2 X 2/j.

Evolution du lupus : pas de poussée.

Evolution de la grossesse : MFIU à 18 SA.

Accouchement : déclenchement artificiel. Accouchement voie basse spontanée.

Suites de couches simples.

Pas de poussée de lupus en suites de couches immédiates.

2^{ème} grossesse :

Age à la grossesse : 26 ans. Réalisation d'une consultation pré-conceptionnelle.

DG : 03/08/1997. Grossesse simple.

HT21 = 1/4069.

Dernière poussée de lupus non renseignée. Pas de poussée en début de grossesse.

Surveillance obstétricale : quatre consultations, trois HDJ et sept hospitalisations complètes.

Surveillance interniste : pas de suivi spécifique.

Surveillance échographique :

- T1 : trois échographies, normales.
- T2 : cinq échographies, normales.
- T3 : six échographies, normales.

Echocardiographie fœtale normale à 32 SA, normale.

Echocardiographie maternelle à 30 ½ SA : stabilité de l'insuffisance mitrale.

Traitement en cours de grossesse : Aspégic 250 mg/j, Cortancyl 10 mg/j, Lovenox 0,4 X 2/j.

Complication du traitement : hypokaliémie.

Evolution du lupus: pas de poussée.

Evolution de la grossesse : thrombopénie et augmentation de l'acide urique modérée à 35 SA. .

Accouchement : déclenchement artificiel à 36 ½ SA pour fenêtre thérapeutique, lupus et thrombopénie modérée. Accouchement voie basse spontanée. Fille de 2760 g, Apgar 7/9, pH 7,32. Hospitalisation en médecine néonatale pour prématurité.

Allaitement maternel. Lovenox 0,4 ml/j. Contraception par microprogestatifs.
Suites de couche simples.

Pas de poussée de lupus en suites de couche immédiates

3^{ème} grossesse :

Age à la grossesse : 30 ans. Réalisation d'une consultation pré-conceptionnelle.

DG : 28/02/2001.

HT21 : 1/4367.

Dernière poussée de lupus non renseignée. Pas de poussée en début de grossesse.

Surveillance obstétricale : six consultations, trois HDJ. Hospitalisation définitive à 36 SA.

Surveillance interniste : pas de suivi spécifique.

Surveillance échographique :

- T1 : deux échographies, normales.
- T2 : trois échographies, normales.
- T3 : quatre échographies, normales.

Pas d'échocardiographie maternelle et fœtale.

Traitement en cours de grossesse : Aspégic 250 mg/j, Cortancyl 10 mg/j, Lovenox 0,4 X 1/j.

Complication du traitement : hypokaliémie, gastralgies.

Evolution du lupus : pas de poussée.

Evolution de la grossesse : thrombopénie à 36 SA, isolée.

Accouchement : déclenchement artificiel à 37 SA pour fenêtre thérapeutique, lupus et thrombopénie modérée. Accouchement voie basse spontanée. Fille de 2510 g, Apgar 7/10, pH 7,32, rendue à sa mère.

Allaitement maternel. Lovenox 0,4 ml/j. Contraception par microprogestatifs.
Suites de couche simples.

Pas de poussée de lupus en suites de couches immédiates

Patiente n°14

DDN : 26/05/1977

Origine géographique : France métropolitaine.

Antécédents médicaux : herpès génital.

Pas d'antécédents chirurgicaux.

Premières règles à 13 ans.

Pas d'antécédents obstétricaux : G0 P0

Lupus : diagnostic en 1988 (11 ans).

Critères ACR = 5 : photosensibilité, arthrite périphérique, thrombopénie, Ac anti-cardiolipides, Ac anti-nucléaires.

Autres manifestations cliniques : urticaire.

Ac anti-SSA et SSB négatifs.

Traitements reçus : corticoïdes, antipaludéens de synthèse.

Grossesse étudiée :

Age à la grossesse : 27 ans. Réalisation d'une consultation pré-conceptionnelle.

DG : 09/01/2004. Grossesse simple

HT21 : 1/34. Amniocentèse : 46, XX.

Dernière poussée de lupus non renseignée. Pas de poussée en début de grossesse.

Surveillance obstétricale : neuf consultations. Une hospitalisation complète et trois HDJ pour surveillance bilan et doppler.

Surveillance interniste : six consultations (rythme mensuel).

Surveillance échographique :

- T1 : deux échographies normales.
- T2 : trois échographies. Notch bilatéral des artères utérines à 16 ½ SA, régression à droite à 20 ½ SA.
- T3 : neuf échographies. Léger infléchissement de la croissance fœtale à 31 ½ SA avec reprise de la croissance. A 37 SA apparition de plages d'infarctus placentaires.

Pas d'échocardiographie fœtale.

Echocardiographie maternelle normale à 24 SA.

Traitement en cours de grossesse : Aspégic 100 mg/j (arrêt à 11 SA : intolérance digestive), Cortancyl 12,5 mg/j, Lovenox 0,2 ml/j (majoration à 0,4 ml/j à 32 SA), Plaquénil 2 cp/j.

Evolution : poussée articulaire à 11 SA.

Evolution de la grossesse : normale.

Accouchement : déclenchement artificiel à 38 SA pour fenêtre thérapeutique. Accouchement voie basse spontanée. Fille de 2720 g, Apgar 9/10, pH = 7,36, rendue à sa mère.

Allaitement artificiel. Poursuite HBPM. Pas de contraception à la sortie.

Suites de couche simples.

Pas de poussée de lupus en suites de couche immédiates.

ANNEXE VI

Age à la grossesse : 26 ans

ATCD médico-chirurgicaux :

ATCD obstétricaux : une grossesse d'évolution normale ; fille de 2540 g

Deuxième grossesse :

apparition rapide d'une protéinurie puis à 22 ½ SA d'un syndrome néphrotique majeur, associé à une HTA.

Réalisation d'une ponction-biopsie rénale : mise en évidence d'une glomérulonéphrite lupique, proliférative endocapillaire avec dépôts endo- et parfois extra-membranaires.

Bilan biologique :

- chute des fractions C3 et C4 du complément ;
- présence de complexes immuns circulants ;
- anticorps antiphospholipides
- anticorps antinucléaires à titre élevé ;
- anticorps anti-ADN natifs négatifs.

Evolution de la grossesse :

Apparition d'un syndrome oedémateux important avec oligurie

RCIU avec anomalies des doppler, justifiant un transfert en maternité de niveau III.

A l'admission à la Maternité Régionale :

Insuffisance rénale était majeure avec une créatininémie à 170 µmol/l, hyperkaliémie et diurèse inférieure à 1 l/24 h.

En raison d'une hémorragie sévère liée à un décollement placentaire, une césarienne en urgence à 26 SA a été réalisée, donnant naissance à un garçon de 510 g. L'enfant décédait à 48 heures dans un contexte de défaillance multiviscérale, malgré une adaptation initiale correcte. Les suites opératoires étaient simples.

Transfert en néphrologie pour prise en charge du syndrome néphrotique.

Diagnostic positif de lupus posé lors de la surveillance ultérieure en médecine interne.

VU

NANCY, le **10 mars 2006**

Le Président de Thèse

NANCY, le **14 mars 2006**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Mme le Professeur P. MONNIER-BARBARINO

Professeur P. NETTER

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **20 mars 2006**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RESUME DE LA THESE

La maladie lupique est définie comme un syndrome clinique de cause inconnue caractérisé par une atteinte systémique et par une évolution par poussées, atteignant un ou plusieurs appareils, entrecoupées de rémissions multiples. Le diagnostic pourra être confirmé par la présence d'auto-anticorps dirigés contre les constituants du noyau. La grossesse et le lupus présentent des interactions mutuelles. La grossesse et le post partum sont une période à haut risque tant pour la mère que pour le fœtus. Une prise en charge pluridisciplinaire est nécessaire pour mener à terme une grossesse.

L'auteur propose un rappel sur la maladie lupique, ainsi que sur les effets de la grossesse sur le lupus et du lupus sur la grossesse.

Une étude de 19 grossesses survenant chez 14 patientes a été réalisée, au cours desquelles la surveillance clinique obstétricale et interniste et la morbidité fœtale et maternelle ont été étudiés.

La surveillance clinique obstétricale a été celle de toute grossesse pathologique. La surveillance de médecine interne n'a pas été identique pour toutes les patientes. La morbidité maternelle et fœtale n'a pas été très importante mais compte tenu de notre faible effectif les données ne sont que descriptives.

L'auteur confronte ses résultats aux données de la littérature et aux recommandations pour le suivi de ces grossesses.

Une surveillance pluridisciplinaire avec un dialogue entre chaque intervenant est nécessaire pour mener au mieux une grossesse chez une patiente lupique.

TITRE EN ANGLAIS

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND PREGNANCY: INTERACTION AND GUIDELINES FOR OBSTETRICAL MANAGEMENT

THESE DE MEDECINE SPECIALISEE- ANNEE 2006

MOTS-CLES : lupus érythémateux systémique, grossesse à risques, poussée lupique.

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la forêt de Haye

54 505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
