

Impact of Multisystemic Lupus Disease on Pregnancy

Belhaj yassine ;mouna aharmouche ;H.CHAARA ; S.JAYI ; FZ.FDILI ALAOUI ; MOULAY ABDELILAH MELHOUF

Abstract: Systemic Lupus is a chronic autoimmune disease, the association of which with a pregnancy makes the latter classified in the box of high-risk pregnancies which requires specialized care between internist, obstetricians and resuscitators, the purpose of which is to program this event. and ensure the smooth running of the latter under the right conditions. The aim of our work is to shed light on the impact of pregnancy on lupus and its effects on the latter and to highlight the modalities of the management of these patients.

Keyword: lupus, pregnancy SAP, plaquenil -surveillance

Impact de la maladie lupique multi systémique sur la grossesse

Belhaj yassine ;mouna aharmouche ; H.CHAARA ; S.JAYI ; FZ.FDILI ALAOUI ; MOULAY ABDELILAH MELHOUF

Abstract :

Le Lupus Systémique est une maladie auto-immune chronique, dont l'association à une grossesse rend cette dernière classée dans la case des grossesses à risque qui nécessite une prise en charge spécialisée entre interniste, obstétriciens et réanimateurs, dont le but de programmer cet événement et assurer le bon déroulement de ce dernier dans les bonnes conditions. Le but de notre travail est de mettre la lumière sur l'impact de la grossesse sur le lupus et les effets de celui-ci sur cette dernière et souligner les modalités de la prise en charge de ces patientes.

keywords : lupus – grossesse – SAPL – plaquenil – CI -surveillance

Introduction :

Le lupus érythémateux systémique est une maladie caractérisée par son polymorphisme clinique et immunologique, ainsi que son évolution par poussées. Le rôle hormonal au cours du lupus est clairement incriminé, marqué par la prédominance féminine de la maladie: 84 à 90% des cas. Les anticorps lupique et du SAPL dans ce cas secondaire, semble être incriminé dans la physiopathologie de la stérilité de la femme lupique en plus traitement conçu pour cette dernière (hydroxy chloroquine). Les complications d'une grossesse lupique intéressent la mère aussi bien que l'enfant, le risque est majoré chez les patientes qui ont une atteinte rénale préexistante et les lésions actives de la maladie lors de la conception. En général, La morbidité maternelle en cas de grossesse, est lié principalement à l'activité lupique, la PE, le HELLP syndrome, et celle foetale avec la prématurité induite dans le cadre des extractions pour sauvetage foetal, le RCIU, les effets secondaires de la corticothérapie prise par la maman, bloc auriculo ventriculaire congénitale chez le foetus (BAVc). Le syndrome lupique néonatal est lié à l'existence d'anticorps anti-Ro positive chez la maman. L'ensemble de ses anomalies semble être en rapport avec le terrain d'hyperoestrogenie durant la grossesse qui majore ainsi l'évolution et l'activité lupique exposant ainsi aux complications sus décrite

Observation :

Patiente de 35 ans, ayant ATCD de 10 fausses couches G10P0, ayant comme ATCD un lupus sous plaquenil et cortecyl arrêté d'elle-même au cours de sa grossesse dont seul l'Aspégic qui a été maintenu, lupus avec traduction hématologique (notamment une thrombopénie périphérique vérifié sur frottis médullaire), atteinte articulaire, cutanée (livedo) et immunologique (AAN+, anti DNA+, auto Ac scl 670+, anti ssa+), un SAPL secondaire, atteinte cardiaque traduite par une maladie rhumatismale pour laquelle elle a bénéficié d'une dilatation percutanée par voie transfémorale en 2017 au CHU de RABAT ainsi qu'une HTAP importante au cours de l'ETT récente, à noter qu'elle est hypertendue sous AMEP 5mg, référé de Meknes dans notre formation pour PEC d'une PES surajouté sur une grossesse de 31 SA + 1 jours non programmée selon une DDR précise, suivi initialement chez un gynéco privée de déroulement marqué par la découverte de chiffres TA élevé avec un labstix positif mise sous bithérapie ainsi un switch de l'avk au HBPM au T2 (dans le cadre de son rétrécissement mitrale) chez une patiente en dehors du travail, à noter que la patiente a bénéficié d'une cure de cortico avant sans transfert. **Dans le cadre des investigations para cliniques :** Sur le plan biologique : - Un BPE a été réalisé revenant sans anomalies mis à part une thrombopénie légère vérifié sur frottis rentrant probablement dans le cadre de son atteinte hématologique lupique - avec PU 24H positive à 5g/24H sur une diurèse de 2L (signe de gravité), Sur le plan échographique : dans le but de chercher les signes de gravité foetale :

- LA en quantité normal
- Biométrie < 3P de 32 SA
- Doppler Omb : diastole nulle
- Dopp Uterin : pathologique

Sur le plan électrique :

- RCF O et R

La conduite thérapeutique :

- Surveillance des signes d'extraction fœtale
- Surveillance de la TA (sous bithérapie) et la diurèse
- Doppler ombilical et biométrie dans 15 jours
- Puis prévoir accouchement à 34 SA en dehors de complications

La surveillance était marquée par le survenue de dl abdomino pelvienne type CU d'où l'indication de Césariser la patiente en urgence .Le déroulement du geste était son incidents avec extraction d'un nné de sexe masculin avec un PDN à 1kg 200 g hospitalisé en néonate pour DR sur prématurité puis décédé 02 jours après en réanimation néonatale .La patiente par la suite déclarée sortante sous sintom (reprise de son traitement anticaogulant dans le cadre de sa maladie mitrale) et son traitement de fond de sa maladie lupique (plaquenil et cortencyl). Un suivi obstétrical avec programmation 06 mois avant la conception était préconisé durant la grossesse prochaine.

Discussion :

Il y'a longtemps, la grossesse était déconseillée chez les femmes lupiques du fait du haut risque de complications maternelles et fœtales. Actuellement, grâce aux progrès réalisés dans la prise en charge de cette maladie et à une meilleure connaissance des risques fœto-maternels encourus, elle est largement autorisée, (1) mais en imposant une collaboration entre la patiente et ses praticiens. De ce fait , il faut éliminer les contre-indications absolues à la grossesse, planifier la grossesse au cours d'une période d'accalmie de la maladie d'au moins 6 mois, optimiser le traitement avant et au cours de la grossesse (1), et imposer un suivi multidisciplinaire permettant de classer les patientes à risque en se basant sur : les antécédents obstétricaux, l'activité de la maladie, la présence d'un SAPL , la présence et la gravité d'une atteinte rénale. Il est impératif de connaître l'influence et l'impact de la grossesse sur le lupus , Clowse et al. ont montré que les femmes avec un lupus actif dans les 6 mois précédant la grossesse ou en début de celle-ci avaient plus de risque d'avoir une poussée de la maladie que les femmes avec un lupus inactif [6]. Le risque de poussée est le même quel que soit le terme de la grossesse, y compris au cours du post-partum [6]. Les manifestations rénales et hématologiques sont classiquement plus fréquentes et plus sévères [6-9]. Les femmes avec un antécédent de néphropathie lupique sont à plus haut risque de poussée [8,10]. Les FDR de poussée dans ce contexte de néphropathie sont une maladie active ou en rémission partielle, une protéinurie > 1 g/24 h, un débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 mL/min/1,73m² [9]. Outre le risque de poussée notamment rénale, la grossesse peut accélérer la dégradation de la fonction rénale. Les facteurs de risque les plus importants sont un DFG < 40 mL/min avant la grossesse, une protéinurie > 1 g/24 h [10] et une baisse des facteurs du complément [12]. Par ailleurs, le lupus peut être responsable de morbidité et mortalités maternelles et fœtales durant la grossesse. La **stérilité** chez la femme lupique peut avoir plusieurs origines à savoir : l'utilisation prolongée du cyclophosphamide. Après traitement par le cyclophosphamide intraveineux, le risque d'aménorrhée est essentiellement fonction de l'âge de la patiente et de la dose cumulée du cyclophosphamide : il varie de 12 %, avant 25 ans, à 62 %, après 30 ans, Le risque est nul avant 25 ans quand la dose cumulée est inférieure à 8 grammes, et il est de 90 % si elle dépasse 12 g/m². (27) Ces données ont amené à limiter l'utilisation du cyclophosphamide au cours du lupus afin de ne pas dépasser 6 grammes (dose totale) ; et d'utiliser préférentiellement le mycophénolate mofétil. Une protection ovarienne est nécessaire en durant un traitement à base de cyclophosphamide soit par macro-progestatifs soit par agonistes de la LH-RH (27). La stérilité résulte aussi de l'insuffisance rénale séquellaire d'une glomérulonéphrite proliférative. Les femmes dont la créatininémie > 300 µmol/l sont généralement stériles. Après transplantation rénale, la fertilité peut se normaliser. (29) – Elle peut être aussi en rapport d'une ovarite auto-immune, même si Pasoto et al.ont trouvé des anticorps dirigés contre le corps jaune chez 22 % de 87 femmes lupiques de moins de 40 ans. Finalement, les anticorps antiphospholipides (aPL), outre leur rôle dans l'ischémie placentaire origine d'un RCIU et de fausse couche, ont aussi été incriminés dans des troubles de l'implantation embryonnaire (28).

les **complications maternelles** sont dominé principalement par la prééclampsie et le HELLP syndrome. Les femmes lupiques enceintes ont un risque majoré de présenter une prééclampsie. Les études épidémiologiques sont peu nombreuses mais on retient un chiffre de 0,5 à 7 % de prééclampsie compliquant les grossesses dans la population générale. Ce risque augmente lorsqu'il existe une néphropathie préexistante Il est important de différencier une PE d'une poussée lupique car la PEC est radicalement différente.

La distinction entre les 2 peut être difficile. Toutes les deux peuvent être responsables d'HTA, de protéinurie, d'œdèmes et d'aggravation de la fonction rénale. (31) Elles peuvent également coexister chez la même patiente. Un effondrement des facteurs du complément (C3, C4) et l'élévation des anticorps anti-DNA peuvent aider à faire le diagnostic de poussée lupique mais il faut savoir que PE et poussée lupique peuvent coexister. L'élévation de l'uricémie est un argument en faveur d'une PE. Les complications infectieuses chez la femme lupique sont liées à la fois à la maladie et aux immunosuppresseurs. Les principales complications infectieuses sont représentées par la pneumonie et de sepsis trouvés dans l'étude (33). Dans une étude cohorte chez des patientes lupiques, le sepsis est survenu chez 0,24 par 100 patients-années et l'infection pulmonaire chez 1.4/100 patientes-années (17). La fréquence de la septicémie et de la pneumonie trouvée dans cette étude est similaire à celle attendue chez les patientes lupiques non enceintes. D'autres complications sont décrites chez la femme enceinte lupique notamment les thromboses, complications hématologiques. En ce qui concerne la **mortalité maternelle**, elle est majorée par les infections (secondaire au déficit immunitaire lié aux thérapeutiques), les complications thromboemboliques, l'insuffisance rénale, l'insuffisance cardiaque et surtout coronaire et l'atteinte du système nerveux (accidents vasculaires cérébraux, crises comitiales, méningites, myélites aiguës transverses...). Dans les NEI, on a constaté que le taux de mortalité maternelle est de 325 pour 100.000 naissances vivantes (0,325%) pour les femmes avec lupus érythémateux disséminé est plus de 20 fois plus élevé que le taux de mortalité pour la population non lupique. Cette statistique est alarmante et devrait accroître le niveau de vigilance que nous utilisons pour les grossesses lupiques. En ce qui concerne le fœtus, celui-ci peut être victime de plusieurs complications. En dehors des mécanismes thrombotiques, les aPL altèrent la production d'HCG, la formation du syncytiotrophoblaste, la différenciation et l'invasion trophoblastique et induiraient un profil pro-inflammatoire des cellules déciduales [43,44], tous ces éléments pouvant être à l'origine d'une perte fœtale. Les complications fœtales liées à ces anticorps sont les fausses couches (FC), la MFIU, le RCIU, une naissance prématurée. Les taux de FC ont été évalués à 16,5 %, de mort fœtale à 4,8 %, de prématurité à 48,2 % et de RCIU à 26,3 % sur les 10 dernières années dans le registre européen Euro-Phospholipid Project Group [45].

les **effets secondaires des thérapeutiques chez la femme lupique**, Les AINS, peuvent entraîner une fermeture prématurée du canal artériel in utero et une HTAP à la naissance s'ils sont pris dans les 3 jours avant l'accouchement. Ils peuvent aussi induire une insuffisance rénale fœtale, un oligoamnios et une entérocolite nécrosante lors du 2ème et 3ème trimestre de grossesse. (47) Les corticoïdes : La prednisone ne traversant pas la barrière placentaire, le risque d'insuffisance surrénalienne néonatale est théorique. En revanche, ce risque est attendu en cas de prescription de bêtaméthasone et/ou de dexaméthasone dont le passage transplacentaire est utilisé pour traiter les fœtus in utero dans le cadre du bloc auriculoventriculaire congénital (BAVc). L'utilisation de corticoïdes s'accompagne d'un risque infectieux. Les antipaludéens de synthèse: Des cas de toxicité rétinienne et auditive chez l'animal et chez l'homme lors de l'exposition in utero à la chloroquine ont été décrits, pour cela, on recommandait d'interrompre l'hydroxychloroquine chez les femmes enceintes. En outre, la grossesse constituant en elle-même un facteur de risque de poussée lupique, il est vite apparu que l'arrêt de l'hydroxychloroquine pouvait être délétère tant pour la mère que pour l'enfant. Le cyclophosphamide, le mycophénolate mofétil et le méthotrexate sont tératogènes. En cas de nécessité (néphropathie grave, atteinte neurologique centrale), le recours à l'azathioprine est possible ; la cyclosporine qui ne passe pas la barrière placentaire chez l'animal et dont les données sur la grossesse sont nombreuses dans le cadre de la transplantation rénale peut également être employée. Si l'utilisation d'immunosuppresseurs ne paraît pas modifier la morbidité ni la mortalité fœtales, l'innocuité de ces produits n'est pas certaine.

La grossesse chez la femme lupique se programme :

Chercher les conditions nécessaires pour autoriser la grossesse : Lupus inactif depuis au moins 6 mois, La dose de prednisone doit être inférieure à 20 mg/j avec ou sans antipaludéen de synthèse, L'atteinte rénale doit être modérée (créatinémie < 150 micromol/l), **Identifier les contre-indications devenues rares** : Poussée récente ou en cours, Insuffisance rénale (créatininémie >150 micromol/l). HTA sévère (2 hypotenseurs ou plus), Hypertension artérielle pulmonaire Valvulopathie mal tolérée. Antécédents thrombotiques graves, Corticodépendance >0,5 mg/Kg/j **Estimer au mieux le risque individuel, le passé obstétrical et les facteurs de mauvais pronostic** : Les facteurs de mauvais pronostic des grossesses lupiques: (91) Age >40 ans ; Grossesse multiple ; Maladie lupique active ; Néphropathie lupique, Insuffisance rénale ; Présence d'anticorps antiphospholipides ; Hypertension artérielle pulmonaire ; Atteinte pulmonaire interstitielle ; Insuffisance cardiaque ; Présence d'anticorps anti-SSA/SSB, **Informez sur les risques maternels et fœtaux, sur les éléments d'alarme, le déroulement de la grossesse, et l'importance de la surveillance et du traitement, Instaurer d'éventuels traitements, interrompre les éventuels médicaments tératogènes, Mettre en route une surveillance multidisciplinaire.**

Surveillance d'une grossesse lupique comporte plusieurs éléments mentionnés sur le tableau ci-dessous :

Surveillance d'une grossesse lupique.

Clinique	Poids, pression artérielle, BU +++ (HTA définie par PAS \geq 140 mmHg ou PAD \geq 90 mmHg) Articulations Lésions cutanées, ulcérations buccales, alopecie Œdèmes des membres inférieurs Douleurs thoraciques, barre épigastrique
Biologique	Céphalées, acouphènes, phosphènes NFS plaquettes Créatininémie Uricémie Transaminases Haptoglobine Protéinurie, sédiment urinaire C3 (voire CH50, C4) Anticorps anti-ADN natif Glycémie à jeun, hyperglycémie provoquée par voie orale en particulier si corticothérapie Sérologie de la toxoplasmose si négative initialement
Échographie	Échographie fœtale trimestrielle Si biologie aPL : doppler utérins à 22 SA. En cas d'anomalie : échographie mensuelle. Si présence d'anticorps anti-SSA : échographie tous les 15 jours entre 16 et 24 SA Si présence d'anticorps anti-SSA et antécédents de BAV ou d'une autre manifestation de lupus néonatal dans la fratrie : échographie cardiaque fœtale hebdomadaire entre 16 et 24 SA.

BU : bandelette urinaire ; HTA : hypertension artérielle ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; SA : semaines d'aménorrhée ; BAV : bloc auriculo-ventriculaire ; aPL : antiphospholipides.

Conclusion :

Une poussée lupique peut survenir à n'importe quel moment de la grossesse et en post-partum, et ce essentiellement lorsque le lupus est actif lors de la conception. En revanche, lorsque le lupus est inactif depuis au moins six mois avant la conception, la rémission persiste dans la majorité des cas surtout si une prise en charge adéquate, est mise en route. L'amélioration de la compréhension des facteurs influençant l'évolution de la maladie lupique et ses complications maternelles et fœtales propres au cours de la grossesse a permis de faire progresser le traitement et la surveillance des femmes lupiques enceintes

Bibliographie :

1. Véronique Le Guern, Emmanuelle Pannier, François Goffinet Lupus érythémateux systémique et grossesse Presse Med. 2008; 37: 1627R1635
2. Grosshans E. , Sibilia J. Le lupus érythémateux : son histoire et son polymorphisme Revue du Rhumatisme 72 (2005) 114R116.
3. Meyer O. Lupus érythémateux systémique EMC-Rhumatologie Orthopédie 2 (2005) 1R32
4. Meyer O. Lupus et syndrome des anticorps antiphospholipides. Critères de diagnostic et de suivi Revue du rhumatisme monographies (2010), doi:10.1016/j.monrhu.2010.02.006

5. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 172-6.
- A. Saraux et al. Epidémiologie du lupus érythémateux systémique. *Revue du Rhumatisme* 72 (2005) 117-119. 7. Meyer O, Khan Mf., Peltier AP., Piette JC. *Lupus érythémateux systémique. Maladies et syndromes systémiques*, Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 2000 :131-368
25. Tandon A, Ibanez D, Gladman DD, Urowitz MB. The effect of pregnancy on lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2004;50(12): 3941-6.
26. Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum* 2005; 52(2):514-21.
27. C. Poncelet, et al., *Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain* © Springer-Verlag France, Paris 2011
28. D. Lê Thi Huong, B. Wechsler .B, J.-C. Piette Grossesse et lupus
30. Winer N, Tsaris V. Latest developments: management and treatment of preeclampsia. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008;37(1):5-15
31. Michel De Bandt *Lupus et grossesse* *Revue du Rhumatisme* 72 (2005) 554-562 32. SILVA C., LEAL M., LEONE C., SIMONE V., TAKIUTI A., SAITO M., et al. Gonadal function in adolescents and young women with juvenile systemic lupus erythematosus. *Am J Reprod Immunol* 2002; 11: 419-25.
33. Clowse MEB, Jamison M, Myers E, et al. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:127.e1-127.e6.
34. Collège des Enseignants en Dermatologie de France *Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides* *Ann Dermatol Vénéréol* 2008, 135(115) :F103-F112 35. Carbone B., Cudeville C., Lejeune V. Pathologies dysimmunitaires et grossesse : enjeux maternels, fœtaux et néonataux. 2005 www.lesjta.com/html2fpdf/article_pdf.php?ar_id=989
- [31] Le Thi Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Duhaut P, Costedoat N, Andreu MR, et al. The second trimester Doppler ultrasound examination is the best predictor of late pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus and/or the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:332-8. [32] Madazli R, Yuksel MA, Oncul M, Imamoglu M, Yilmaz H. Obstetric outcomes and prognostic factors of lupus pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289: 49-53.
- [33] Morel N, Georgin-Lavialle S, Levesque K, Guettrot-Imbert G, Le Guern V, Le Bidois J, et al. Lupus néonatal: revue de la littérature. *Rev Med Interne* 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2014.07.013>.
- [34] Costedoat-Chalumeau N, Guettrot-Imbert G, Leguern V, Leroux G, Le Thi Huong D, Wechsler B, et al. Grossesse et syndrome des antiphospholipides. *Rev Med Interne* 2012;33:209-16.
- [35] Rodriguez-Garcia JL, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Sanna G, Ateka-Barrutia O, Khamashta MA. Clinical manifestations of antiphospholipid syndrome (APS) with and without antiphospholipid antibodies (the so-called "seronegative APS"). *Ann Rheum Dis* 2011;71:242-4
- [66] Costedoat-Chalumeau N, Chastre J, Piette JC. Syndrome catastrophique des antiphospholipides. *Rev Med Interne* 2012;33(Suppl 1):S21-4.
- [67] Erkan D, Merrill JT, Yazici Y, Sammaritano L, Buyon JP, Lockshin MD. High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome: effective prophylaxis with aspirin. *Arthritis Rheum* 2001;44:1466-7. [68] Martinez-Zamora MA, Peralta S, Creus M, Tassies D, Reverter JC, Espinosa G, et al. Risk of thromboembolic events after recurrent spontaneous abortion in antiphospholipid syndrome: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2011;71:61-6.
- [69] Haute Autorité de santé (HAS). Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. Protocole national de diagnostic et de soins; 2008. www.has-sante.fr ou accès direct http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/suivi_des_femmes_enceintes_-_recommandations_23-04-2008.pdf