

LUPUS ÉRYTHÉMATEUX SYSTÉMIQUE ET GROSSESSE : incompatibles ?

M. JASON (1), C. VON FRENCKELL (2), P. EMONTS (3)

RÉSUMÉ : Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune chronique multi-systémique qui se rencontre majoritairement chez les femmes en âge de procréer. Le risque de complications obstétricales chez les parturientes lupiques est non négligeable. De plus, la gestation peut s'accompagner de poussées de la pathologie nécessitant la prescription de traitements immunosuppresseurs. Pour ces raisons, les grossesses lupiques sont considérées à haut risque et requièrent la collaboration rigoureuse du gynécologue-obstétricien et du rhumatologue. Grâce à cette dernière et aux avancées médicales qui comprennent de mieux en mieux le binôme mère-enfant, la plupart des grossesses se soldent par un succès.

MOTS-CLÉS : LES - Complications obstétricales - Grossesses à haut risque - Corticothérapie - Immunosuppresseurs

PREGNANCY AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS : COMPATIBLE?

SUMMARY : Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic, multisystem autoimmune disease that predominantly occurs in women of childbearing age. The risk of obstetric complications in lupus parturients is significant. In addition, pregnancy may be associated with flares of the disease requiring immunosuppressive therapy. For these reasons, SLE pregnancies are considered high risk and involve careful collaboration of the obstetrician and rheumatologist. Through the latter and medical advances including a better and better understanding of the binomial mother-child, most pregnancies end in a success.

KEYWORDS : SLE - Obstetric complications - High risk pregnancies - Corticotherapy - Immunosuppressive therapy

CAS CLINIQUE

Madame MD, âgée de 31 ans, est suivie au CHU de Liège dans le service de Rhumatologie pour un lupus érythémateux systémique (LES) à expression essentiellement rénale.

En octobre 1999, la patiente est amenée à consulter suite à l'apparition d'un œdème généralisé, de douleurs diffuses et d'une altération de la fonction rénale, symptômes pour lesquels elle est hospitalisée. La mise au point diagnostique conclut à un LES.

Au cours de cette hospitalisation, une biopsie rénale est réalisée qui a démontré de discrètes lésions mésangiales et capsulaires évoquant une glomérulonéphrite proliférative mésangiale. Un traitement immunosuppresseur à base d'azathioprine (Imuran®) est instauré.

En 2002, celui-ci est interrompu en raison d'une première grossesse menée à terme sans la moindre complication. Par ailleurs, le traitement par Imuran® n'est pas repris dans le post-partum.

En mai 2006, la patiente accouche de son deuxième enfant. Cette grossesse ne se présente pas sans complications puisque, lors du troisième trimestre, apparaissent des douleurs

articulaires inflammatoires évoquant une récurrence de la maladie lupique.

Dans les suites de l'accouchement, une protéinurie à 2,6 g/l est mise en évidence. Au vu du souhait d'allaitement de la patiente, le traitement immunosuppresseur n'est pas repris.

Au mois d'août 2006, la biologie montre une altération de la fonction rénale avec une créatinine à 16 mg/l et une protéinurie à 10 g/l.

C'est dans cette situation problématique de néphrite lupique s'exprimant par un syndrome néphrotique majeur et une insuffisance rénale sévère que Madame MD est hospitalisée. L'analyse biologique réalisée à son admission confirme l'insuffisance rénale avec une filtration glomérulaire (GFR) estimée à 29 ml/min et la poussée lupique sévère par la présence d'anticorps antinucléaires (1/1.250), d'anticorps anti-ADN double brin (anti-dsDNA) (36UI/ml) et d'une hypocomplémentémie (test au C1q positif).

Une ponction-biopsie rénale réalisée pendant l'hospitalisation confirme d'ailleurs le diagnostic de glomérulonéphrite membrano-proliférative lupique avec atteinte endo- et extra-capillaire diffuse touchant 90 % des glomérules (stade 4-5 selon OMS).

Un traitement par cyclophosphamide (Endoxan®) 0,8g/m² et méthylprednisolone (Médrol®), (6 cures mensuelles) est instauré afin de juguler l'évolution défavorable de l'atteinte rénale. Le périndopril (Coversil®), quant à lui, est prescrit pour contrôler l'hypertension artérielle.

(1) Etudiant, Université de Liège.

(2) Chef de clinique, Service de Rhumatologie, CHU de Liège.

(3) Professeur, Université de Liège. Chef de Clinique, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU de Liège.

La patiente a bénéficié de sa 6^{ème} et dernière cure d'Endoxan® en mars 2007. Depuis cette période, le traitement de fond de la néphrite lupique est constitué d'Imuran® à 100 mg/j.

En mars 2009, l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) est ajouté afin d'améliorer les douleurs articulaires, de réduire le risque de poussées du LES et d'améliorer le pronostic de la néphrite lupique. De plus, de petites doses de corticostéroïdes sont indispensables pour la stabilité de la maladie lupique.

En décembre 2010, la patiente souffre d'une poussée articulaire lupique requérant une majoration de courte durée du Médrol®. Il n'y a cependant pas de poussée organique sévère.

En septembre 2011, un bilan thyroïdien réalisé dans un contexte d'asthénie, de constipation et de troubles des phanères décèle un état d'hypothyroïdie imputable à une thyroïdite de Hashimoto, ce qui conduit à la prescription de lévothyroxine (Euthyrox®).

Actuellement, l'évolution de ce lupus érythémateux disséminé à expression essentiellement rénale est stable puisqu'il n'y a plus eu de récurrence de la maladie depuis 5 ans.

Le traitement actuel se compose de Médrol® 2 mg, Calcium, D-cure 2/mois, Imuran® 100, Coversyl® 5, Euthyrox® 50 et un stérilet hormonal (Mirena®) pour la contraception.

DISCUSSION

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une pathologie auto-immune multi-systémique évoluant par poussées et qui affecte plus souvent les femmes que les hommes (9 : 1). L'âge de prédilection du LES se situe entre 15 et 40 ans, touchant ainsi la femme en âge de procréer (1).

Après un bref rappel de la définition de la maladie, nous mettrons en évidence, dans les quelques points qui vont suivre, sous forme de questions-réponses, les différentes interactions existant entre le lupus et la grossesse ainsi que la prise en charge médicale de la patiente lupique enceinte.

COMMENT DÉFINIR LE LUPUS ?

Le LES est une pathologie auto-immune chronique de cause inconnue qui affecte électivement l'adulte jeune, surtout la femme. Il est déterminé par une atteinte systémique évoluant par poussées entrecoupées de rémissions multiples.

Dans la population caucasienne, la prévalence du LES est estimée à environ 40 pour 100.000 habitants. Cette affection est plus fréquente et plus sévère chez les asiatiques et les afro-américains, en particulier chez les individus de sexe masculin (1).

Le lupus est caractérisé par un dérèglement immunitaire marqué par une hyperactivité du système immunitaire humoral et cellulaire et qui se traduit par une production d'auto-anticorps et d'événements inflammatoires à l'origine des lésions tissulaires.

Il s'exprime par un important polymorphisme clinique principalement avec des signes rhumatologiques, dermatologiques, hématologiques et néphrologiques.

La présence d'anticorps antinucléaires n'a qu'une faible valeur prédictive. L'association de l'histoire clinique et de l'existence de ce marqueur en parallèle à d'autres perturbations biologiques évoque fortement le diagnostic. Les poussées lupiques sont décelées par deux anomalies biologiques à savoir une augmentation du titre d'anticorps anti-dsDNA et une chute du taux de complément (C3, C4, CH50).

L'évaluation de l'activité de la maladie est basée sur le suivi clinique et biologique repris dans les indices d'activités (SLEDAI, SLAM, ...).

Presque tous les organes peuvent être entrepris dans cette pathologie, expliquant la riche variété de la symptomatologie clinique.

L'atteinte rénale (néphrite lupique) et les manifestations du système nerveux central (comitialité, vascularite, micro-thrombose, troubles cognitifs ...) conditionnent le pronostic de la maladie.

Le syndrome des anti-phospholipides est une entité qui est associée au lupus dans 30% des cas (1). Ce syndrome est caractérisé par l'association d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipines, anticorps anti- β 2-glycoprotéines) et d'un syndrome d'hypercoagulabilité (thrombophilie, anticoagulant lupique) se manifestant par des accidents thrombotiques. Ceux-ci peuvent potentiellement concerner n'importe quel organe et entraîner des complications au cours de la grossesse (hématome rétroplacentaire, fausse couche tardive, mort fœtale *in utero*, pré-éclampsie).

COMMENT LA GROSSESSE INFLUENCE-T-ELLE LE LES ?

L'impact de la grossesse sur l'activité de la maladie lupique a été débattu dans la littérature,

mais la plupart des études convergent vers une augmentation de celle-ci durant la grossesse. Bien que certaines complications puissent être létales, la majorité des symptômes recensés sont, fort heureusement, sans conséquence sur le pronostic vital de la patiente.

De récentes études démontrent que l'augmentation du taux d'estrogènes observée pendant la grossesse et les changements immunologiques qu'elle induit expliqueraient les exacerbations du lupus au cours de la grossesse et dans le post-partum immédiat. Plusieurs facteurs de risque de cette activation ont été pointés du doigt, à savoir un lupus actif durant les 6 mois précédant la grossesse, un lupus actif au moment de la conception, l'interruption d'un traitement anti-malarique ou encore une notion de forte activité de la maladie dans les années antérieures. Les poussées lupiques peuvent survenir à n'importe quel moment de la grossesse ainsi que quelques mois après la délivrance (2).

L'activité du LES durant la grossesse se décline sous différentes formes. Des manifestations cutanées, articulaires, hématologiques ainsi que des signes généraux (fatigue, inappétence, ...) sont le plus souvent mis en évidence.

L'atteinte rénale est une des complications les plus sérieuses de la maladie. Il existe en effet un risque de détérioration de la fonction rénale pendant la grossesse, particulièrement en présence d'une hypertension artérielle, d'une protéinurie massive et d'un taux élevé de créatinine sérique. La néphrite lupique peut donc se révéler durant la grossesse, posant alors un problème diagnostique à ce terme.

Suite aux modifications physiologiques des facteurs de la coagulation inhérentes à la grossesse (hypercoagulation), les patientes lupiques sont particulièrement à risque de présenter des complications thromboemboliques. La présence d'anticorps anti-phospholipides majore encore ce risque.

COMMENT LE LES INFLUENCE-T-IL LA GROSSESSE ?

Le LES peut affecter aussi bien la santé de la mère que celle de l'embryon. La pathologie n'interfère pas en soi avec la fertilité (contrairement aux traitements alkylants), mais est associée à un risque accru de fausse-couche précoce, de mort fœtale intra-utérine, de pré-éclampsie, de retard de croissance intra-utérin et de menace d'accouchement prématuré (2). La plupart de ces complications est en corrélation avec le syndrome des anti-phospholipides

présent chez 30 % des patientes et source de mauvais pronostic.

La bonne évolution de la grossesse des patientes lupiques est singulièrement déterminée par l'atteinte rénale. Même si l'existence d'une néphrite lupique quiescente assombrit le pronostic, c'est surtout l'hypertension artérielle et la protéinurie qui sont les facteurs les plus déterminants (tableau I).

La distinction entre la pré-éclampsie et une poussée lupique rénale constitue une gageure pour tout intervenant prenant en charge les patientes souffrant de LES. En effet, ces deux entités s'expriment par une protéinurie, de l'hypertension artérielle et des oedèmes. Bien que la symptomatologie soit semblable, le traitement lui est très différent. Dans la pré-éclampsie, la thérapeutique est la délivrance alors que, dans la poussée lupique, le recours aux immunosuppresseurs et aux corticoïdes est nécessaire.

Des anticorps qui caractérisent le LES (anticorps anti-SSA/Ro et/ou anticorps anti-SSB/La) sont capables de traverser la barrière placentaire et d'induire un lupus congénital chez le fœtus. La manifestation la plus fréquente de ce dernier est cutanée, présente chez 16% des patientes possédant ces anticorps. Le bloc auriculo-ventriculaire congénital (BAVc) est la complication la plus redoutable du lupus néonatal. La fréquence du BAVc chez les enfants de patientes possédant les anticorps anti-SSA/Ro est estimée à 2% et le risque de récurrence à 15%. Une échocardiographie fœtale réalisée à partir du deuxième trimestre permet de déceler d'éventuels troubles de la conduction cardiaque (3).

Nombreux signes et symptômes propres à la grossesse peuvent être facilement confondus avec des signes d'activité de la maladie lupique. La fatigue, le mélasma, la chute de cheveux en post-partum, la dyspnée, les arthralgies et les céphalées sont souvent retrouvés au cours des grossesses normales.

TABLEAU I. CONTRE-INDICATIONS DE PRINCIPE À UNE GROSSESSE AU COURS DU LUPUS ÉRYTHÉMATEUX SYSTÉMIQUE

Poussée lupique récente (< 6 mois) ou présente Clairance de la créatinine < 40ml/min HTA sévère Hypertension artérielle pulmonaire Valvulopathie mal tolérée Antécédents thrombotiques majeurs Cortico-dépendance > à ½ mg/kg/j

Durant la grossesse physiologique, on assiste à une augmentation de près de 50% du volume plasmatique, avec, par conséquent, une modification de plusieurs paramètres biologiques.

L'hématocrite, par exemple, diminue fréquemment en raison de l'hémodilution expliquant ainsi la baisse physiologique de l'hémoglobine observée chez les gestantes. Afin de ne pas étiqueter d'anémiques nombre de parturientes, il est important d'interpréter le taux d'hémoglobine en fonction des valeurs propres à la grossesse. Cependant, toute anémie n'est pas à négliger puisqu'elle pourrait accompagner une poussée lupique ou révéler un HELLP syndrome (une forme sévère de pré-éclampsie). Il s'agit, dans ces deux cas, d'une anémie hémolytique.

De façon similaire, on retrouve une *thrombopénie* physiologique au cours de la grossesse chez 8% des patientes en bonne santé. Toutefois, un taux plaquettaire inférieur à 100.000 est plus souvent corrélé à une activation du lupus et/ou à un HELLP syndrome.

En temps normal, on observe une diminution de la *créatininémie*, secondaire à l'augmentation de la filtration glomérulaire qui s'opère en réponse à l'augmentation du volume sanguin. Si le taux de créatinine sérique ne diminue pas pendant la grossesse, mais qu'il reste stable, cela signe plutôt une insuffisance rénale. Par le même mécanisme rénal, une protéinurie peut être retrouvée au cours de la grossesse normale. En présence d'atteinte rénale préexistante, l'alarme ne sera donnée qu'en cas de valeur doublée de la protéinurie précédemment relevée.

Le taux de *complément (C3 et C4)* chute avec l'augmentation de l'activité lupique. De fait, ces protéines sont consommées par l'inflammation. A l'opposé, le taux du complément est majoré au cours de la grossesse physiologique. Ceci est lié à l'accroissement de la synthèse protéique hépatique.

Les *anticorps anti-ADN double brin (anti-dsDNA)* sont très sensibles pour le diagnostic du LES et sont de bons indicateurs de l'activité lupique, en particulier, de l'atteinte rénale. Les patientes présentant ces anticorps ont une incidence plus élevée de lupus actif (28%) que celles sans anticorps (16%). Les anticorps anti-dsDNA ne permettent pas de prédire les éventuelles complications rencontrées en cours de grossesse.

La *vitesse de sédimentation* n'est pas un paramètre d'évaluation de l'activité lupique durant la grossesse. Elle augmente systématiquement chez la femme enceinte. La *CRP*, quant à elle, n'est pas influencée et reflète mieux le degré d'inflammation présent durant la gestation (2).

Les symptômes de la grossesse normale et de la poussée lupique sont superposables. Il est donc indispensable de recourir à de nouveaux scores spécifiques de la grossesse (LAI-P, SLE-PAI et m-SLAM) pour évaluer le LES le plus objectivement possible (4).

COMMENT PRENDRE EN CHARGE UNE PATIENTE LUPIQUE PENDANT SA GROSSESSE ?

Toutes les grossesses lupiques sont considérées à haut risque. Il est primordial qu'elles soient prises en charge dans des centres de référence où se côtoient le gynécologue-obstétricien spécialisé dans le suivi des grossesses à haut risque et le rhumatologue. La surveillance anténatale de la patiente lupique comporte l'évaluation et le traitement des complications liées à l'hypertension gravidique, à la thrombophilie et à l'activité du lupus. Le traitement utilisé pour juguler les poussées de la maladie doit présenter le moindre risque possible pour le fœtus.

Au début de la grossesse, la patiente subit une série d'examens (EFR, écho-coeur, ...) et biologiques afin d'évaluer au mieux l'activité clinique de sa maladie et son statut cardio-pulmonaire.

Durant la grossesse, des visites médicales mensuelles sont nécessaires pour en évaluer le bon déroulement. Au cours de celles-ci, un examen physique complet, la prise de la pression sanguine, une analyse d'urine (protéinurie) et des tests biologiques (C3, C4, CH50, bilan de coagulation, formule hémoleucocytaire, dsDNA, acide urique, sérologie toxoplasmique, ...) sont réalisés (tableau II).

TABLEAU II. PROTOCOLE DE SURVEILLANCE PARACLINIQUE D'UNE FEMME LUPIQUE ENCEINTE

Numération globulaire, plaquettes
Créatininémie, uricémie, glycémie, albumine
Transaminases
CH50, C3, C4
Facteurs antinucléaires, anti-ADN double brin +/- anti-Ro, anti-La
Anticoagulant circulant, anti-cardiolipine
Sérologie toxoplasmique
Echocardiographie fœtale (17 ^e à 24 ^e semaine) si anti-Ro
Doppler des artères utérines et ombilicales

Tout trouble de la coagulation et/ou présence d'un syndrome des anticorps anti-phospholipides (SAPL) entraînent la prescription d'un antiagrégant plaquettaire (Cardioaspirine®) et d'une héparine de bas poids moléculaire, traitement prophylactique de tout phénomène thrombotique de la gestation.

La surveillance fœtale exige la réalisation d'une échographie à la 16^{ème} semaine de gestation. Une hypertension artérielle, des anomalies rénales et un SAPL requièrent un suivi échographique minutieux. Chez les patientes avec anticorps anti-Ro ou anti-La, une échocardiographie fœtale à la 18^{ème} et à la 24^{ème} semaines permet de détecter la présence d'un éventuel BAVc (3).

Généralement, la fertilité de ces patientes n'est pas compromise par la maladie en elle-même, mais bien par les traitements qu'elle requiert (cyclophosphamide ou autres drogues cytotoxiques). A noter que ces molécules sont tératogènes et nécessitent donc une protection contraceptive, qui sera maintenue jusqu'à l'autorisation médicale d'une nouvelle procréation.

La stabilité du lupus au moment de la conception pourrait conduire à une diminution, voire une suppression, des médicaments immunosuppresseurs afin de réduire tout risque malformatif ou toute autre complication du fœtus, particulièrement pendant le premier trimestre de la grossesse. Toutefois ce choix est délicat, car il peut entraîner la récurrence d'une poussée de la maladie bien plus nocive que le traitement lui-même.

Les corticostéroïdes peuvent être utilisés pendant la grossesse et sont d'ailleurs la médication de choix des poussées légères à modérées. Les effets secondaires qu'ils induisent chez la mère sont similaires à ceux observés dans la population générale (hypertension artérielle, diabète, infection et ostéoporose). La prednisone est métabolisée par le placenta et moins de 10% de chaque dose atteint la circulation fœtale. Les corticoïdes fluorés comme la dexaméthasone et la bétaméthasone, traversent facilement la barrière placentaire. En conséquence, la prednisone sera préférée à la dexaméthasone pour endiguer l'activité de la maladie lupique alors que la dexaméthasone sera préconisée dans le traitement d'anomalies fœtales comme le BAVc ou l'immaturité pulmonaire. A noter que l'usage de corticostéroïdes est associé à un risque faible de fente palatine, de rupture prématurée des membranes et de retard de crois-

sance intra-utérin. Celui-ci semble majoré par la dose et le type de corticoïde utilisé.

L'azathioprine est l'immunosuppresseur le plus sûr pouvant être employé pendant la grossesse dans le traitement des poussées modérées à sévères du lupus. Il passe le placenta, mais le foie fœtal est incapable de le métaboliser dans sa forme active. Cependant, des cas de retard de croissance intra-utérin et d'immunosuppression sont décrits chez le fœtus bien qu'il ne soit pas facile de démontrer la seule implication de l'azathioprine dans ces observations. Effectivement, d'autres facteurs interviennent comme l'emploi des corticoïdes et l'activité lupique elle-même.

Selon les recommandations d'experts, l'azathioprine peut être maintenue durant toute la grossesse si la gestante le requiert dans le but d'assurer la stabilité de son lupus.

Le cyclophosphamide (Endoxan®) et le mycophénolate mofétil (Cellcept®) sont contre-indiqués en raison de leurs effets tératogènes (2).

Les AINS peuvent être utilisés durant la fin du premier trimestre et lors du deuxième trimestre pour soulager les arthralgies, mais, en dehors de ces périodes, le recours à ces derniers est évité. En effet, ils interfèrent avec l'implantation embryonnaire, diminuent l'excrétion rénale fœtale responsable d'oligoamnios, provoquent la fermeture prématurée du canal artériel et amplifient le risque d'hémorragie néonatale (3).

Le postpartum est une période à risque : temps propice à l'exacerbation de la maladie ou à la persistance d'anomalies de la coagulation. De plus, la résorption de l'excès de volume plasmatique engendré par la gestation constitue un risque réel de décompensation des pathologies préexistantes. Aussi, lorsqu'un traitement anticoagulant a dû être instauré durant la grossesse, il sera maintenu après l'accouchement pour une période variant de 6 semaines à 3 mois. Pour ce qui est du lupus, si celui-ci est resté stable durant la grossesse, un sevrage en corticoïdes pourra être envisagé chez la jeune mère alors que les immunosuppresseurs resteront le premier choix en cas de nouvelles poussées de LES.

En général, l'allaitement maternel est contre-indiqué pour éviter l'exposition du nouveau-né à ces produits, mais, là aussi, l'unanimité n'est pas acquise dans la littérature, pas plus que parmi les néonatalogues (5).

CONCLUSION

Les changements hormonaux et physiologiques induits par la grossesse sont susceptibles de provoquer une exacerbation de la maladie lupique. De même, la réponse inflammatoire imputable à une poussée lupique peut assombrir l'évolution de la grossesse.

La distinction entre l'activité du lupus et les signes gestationnels tant physiologiques que pathologiques est difficile à concevoir. La collaboration entre le rhumatologue et l'obstétricien responsable de grossesses à haut risque est indispensable au bon déroulement de la gestation ainsi que pour la surveillance médicale des périodes pré- et post-partales.

Finalement, l'issue de la grossesse est dans la plupart des cas favorable, corollaire d'un suivi régulier au sein d'une équipe médicale multidisciplinaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Marcelli C.— Rhumatologie collection. *Abrégés connaissance et pratique*. Troisième édition. Elsevier Masson, Paris, 2008, 137-156.
2. Clowse ME.— Lupus activity in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am*, 2007, **33**, 237-v.
3. Mackillop LH, Germain SJ, Nelson-Piercy C.— Systemic lupus erythematosus. *BMJ*, 2007, **335**, 933-936.
4. Olesinska M, Wiesik-Szewczyk E, Chwalinska-Sadowska H.— Evaluation of systemic lupus erythematosus activity during pregnancy. *Pol Arch Med Wewn*. 2007, **117**, 312-316.
5. Dhar JP, Sokol RJ.— Lupus and Pregnancy : complex yet managable. *Clinical Medicine & Research*, 2006, **4**, 310-321.
6. Petri M.— The hopins lupus pregnancy center : ten key issues in management. *Rheum Dis Clin North Am*, 2007, **33**, 227-v.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr P. Emonts, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique
E-mail : Patrick.emonts@chu.ulg.ac.be