

BLOC AURICULOVENTRICULAIRE CONGÉNITAL RÉVÉLATEUR D'UNE PATHOLOGIE MATERNELLE SYSTÉMIQUE : PHYSIOPATHOLOGIE ET APPROCHES THÉRAPEUTIQUES

COLLÉE J (1), MALAISE O (2), EMONTS P (3), SEGHAÏE MC (4), VAN LINTHOUT C (3)

RÉSUMÉ : Le bloc auriculoventriculaire congénital d'origine immunologique est lié à la présence dans le sang maternel d'anticorps anti-SSA et anti-SSB. Le diagnostic est le plus souvent posé à un stade irréversible et est alors associé à une morbi-mortalité importante. La surveillance rapprochée des grossesses à risque permet de diagnostiquer des blocs de premier et deuxième degré et de proposer des traitements à un stade réversible de la maladie. L'utilisation de corticoïdes fluorés, de bêtamimétiques et de l'hydroxychloroquine n'est pas consensuelle. Des études sont toujours en cours pour valider leur utilité. Nous rapportons la prise en charge anténatale d'une patiente chez qui le diagnostic de syndrome de Goujerot-Sjögren a été posé suite à la découverte d'un bloc auriculoventriculaire chez son fœtus. Après un bref rappel physiopathologique, nous exposons l'état actuel des connaissances en ce qui concerne les traitements préventifs et curatifs.

MOTS-CLÉS : *Bloc auriculoventriculaire congénital - Anticorps anti-SSA et anti-SSB - Corticoïdes fluorés - Bêtamimétiques - Hydroxychloroquine*

CONGENITAL HEART BLOCK REVEALING A MATERNAL SYSTEMIC DISEASE : PATHOPHYSIOLOGY AND THERAPEUTIC APPROACHES

SUMMARY : Immunologic congenital atrioventricular block is due to the presence of anti-SSA and anti-SSB antibodies in maternal blood. This pathology is often diagnosed when the status is irreversible and is consequently associated with a high morbi-mortality. Close monitoring for high risk pregnancies can help to diagnose first and second degrees heart block and treatments can be offered when the block is still reversible. Fluorocorticoids, betamimetics and hydroxychloroquine use is not consensual. Studies are still in progress to prove their utility. We report the antenatal managing of a patient in which Goujerot-Sjögren disease was diagnosed after the revealing of an atrioventricular block in her fetus. After a brief physiopathological description, we present the current knowledge in preventive and curative treatments.

KEYWORDS : *Congenital atrioventricular block - Anti-SSA and anti-SSB antibodies - Fluorocorticoids - Beta-mimetics - Hydroxychloroquine*

INTRODUCTION

Le bloc auriculoventriculaire congénital (BAVc) touche environ une pour 11.000 à 22.000 naissances vivantes (1). Environ 70 % des BAVc surviennent en présence d'anticorps anti-SSA et anti-SSB circulant dans le sang maternel. Ces blocs sont dits immunologiques et surviennent sur cœur sain, contrairement aux BAVc secondaires à des malformations cardiaques complexes avec altération du tissu de conduction. Les anticorps anti-SSA/Ro et anti-SSB/La sont impliqués dans la physiopathologie des maladies systémiques auto-immunes telles que le lupus érythémateux disséminé (LED), le syndrome de Goujerot-Sjögren ou d'autres connectivites mal classées. Parmi les patientes porteuses de ces anticorps, 1 à 2 % verront un BAVc se développer chez leur fœtus (2). En cas d'antécédent de grossesse avec un BAVc, le risque de récurrence est estimé entre 16 à 19 % (3). Cette pathologie rare est d'une particulière gravité car associée à une morbi-mortalité importante, de l'ordre de 16 à 20 %

(4), les décès survenant *in utero* dans 1/3 des cas. L'intérêt d'un diagnostic et d'une prise en charge précoce pour diminuer cette morbi-mortalité est donc évident. Les traitements préventifs et curatifs de cette pathologie restent discutés et reposent sur une compréhension encore partielle de la physiopathologie du BAVc immunologique. Nous présentons le cas d'une patiente dont le diagnostic de syndrome de Sjögren a été posé après la mise en évidence d'un BAVc chez son fœtus. Après un rappel des mécanismes physiopathologiques, nous proposons une synthèse des approches préventives et curatives les plus récentes.

PRÉSENTATION DU CAS

Une patiente de 30 ans, primipare et deuxième geste, est adressée dans notre centre pour une échographie morphologique du 2^{ème} trimestre. Les antécédents médico-chirurgicaux sont non significatifs. En 2014, la patiente a accouché à terme d'une petite fille de 3.110 g en bonne santé. La grossesse actuelle se déroule sans particularité. L'échographie du 1^{er} trimestre, réalisée à 13 semaines d'aménorrhée, (SA) ne montre pas d'anomalie, le rythme cardiaque fœtal est régulier à 159 battements par minute (bpm). Lors de l'échographie morphologique systématique réalisée à 24,5 SA, un BAV

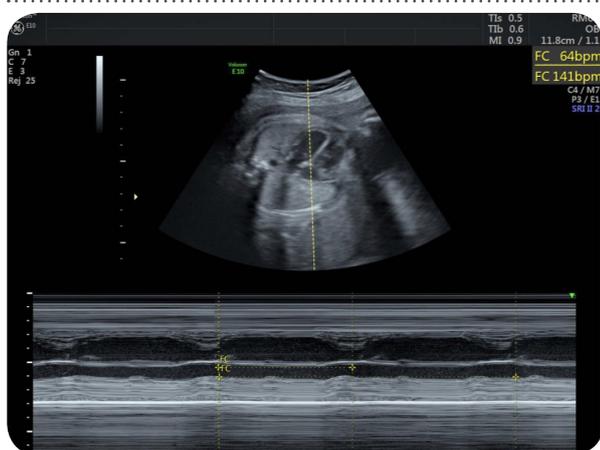
(1) Assistante, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU Liège, Belgique.

(2) Chef de Clinique, Service de Rhumatologie, CHU Liège, Belgique.

(3) Chef de clinique, Service de Gynécologie, CHU Liège, Belgique

(4) Professeur, Liège Université, Chef du Service de Pédiatrie, CHU Liège, Belgique.

Figure 1. Enregistrement en mode TM du rythme auriculaire (141 bpm) et du rythme ventriculaire (64 bpm) montrant la dissociation caractéristique du BAV complet.



du 3^{ème} degré (BAV 3) est mis en évidence avec un rythme ventriculaire à 58 bpm. La morphologie cardiaque et extracardiaque est, par ailleurs, normale. Le fœtus ne présente pas d'hydrops.

Le bilan immunologique réalisé chez la patiente révèle la présence d'anticorps anti-SSA et anti-SSB. La patiente est adressée en consultation de rhumatologie. L'anamnèse fouillée retrouve une sécheresse oculaire empêchant le port de lentilles de contact, une intolérance au soleil et, de façon récente, des polyarthralgies migrantes. Le diagnostic de syndrome de Sjögren primaire est posé. Une biologie complémentaire est réalisée et ne révèle pas d'anticorps anti-phospholipides ni de consommation

du complément. L'échocardiographie réalisée à 26,1 SA montre un rythme à 56 bpm et l'apparition d'épanchements pleuraux et péricardique et d'une ascite modérée. Un traitement par bêta-mimétique (salbutamol) 3 x 10 mg par jour est débuté ainsi qu'une corticothérapie (2 x 12 mg de bétaméthasone (Celestone®) à 2 reprises à 24 heures d'intervalle). Après 48 heures, le rythme cardiaque est à 64 bpm et l'hydrops a régressé (Figure 1).

La patiente bénéficiera d'une surveillance par échographie fœtale bihebdomadaire. A 30.5 SA, l'hydrops réapparaît avec présence d'épanchements pleuraux et péricardique, mais sans ascite. Le salbutamol est augmenté à 50 mg/jour et une nouvelle cure de corticoïdes est réalisée (3 x 12 mg de bétaméthasone en IM à 2 reprises à 24 heures d'intervalle). Malgré l'adaptation thérapeutique, l'hydrops ne régresse pas avec un rythme cardiaque qui se maintient à 65 bpm (Figure 2).

Une césarienne est réalisée à 31,4 SA dans un centre tertiaire disposant d'une unité néonatale de chirurgie et de cathétérisme cardiaque, donnant naissance à une petite fille de 1.720 grammes avec un score d'Apgar évalué à 7 à 5 minutes et à 8 à 10 minutes de vie. A 24 heures de vie, un pacemaker externe électro-entraîné à 100 bpm sera placé. Un pacemaker interne dont le rythme de base est de 110 bpm est implanté au 42^{ème} jour de vie. Par la suite, la mère bénéficiera d'un traitement par hydroxychloroquine (Plaquenil®). La prise d'une pilule contraceptive à base de progestérone est débutée après l'allaitement et une protection solaire est conseillée. En raison d'arthralgies persistantes, de la

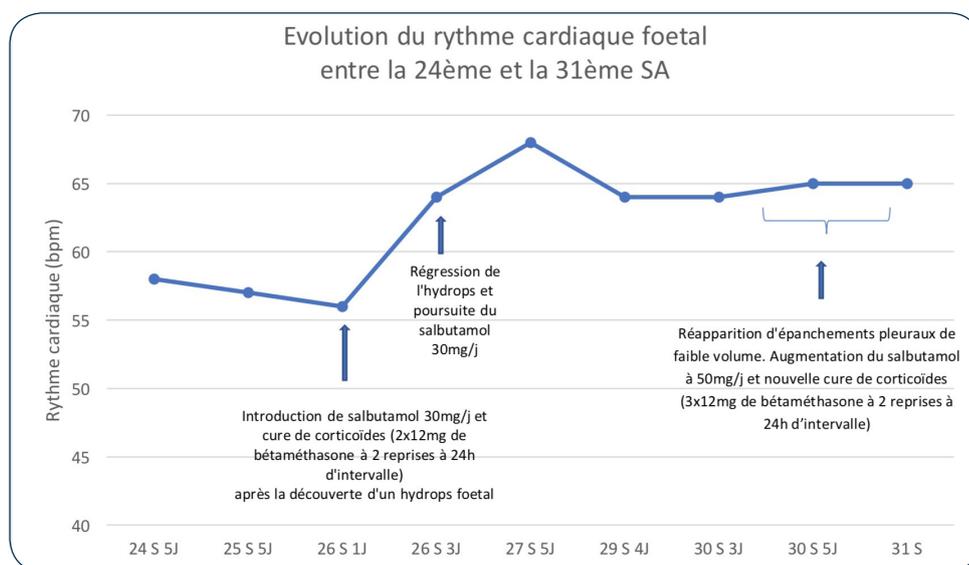


Figure 2. Evolution du rythme cardiaque fœtal au cours de la grossesse.

prednisolone est administrée pendant quelques mois pour réduire les symptômes. Après une brève amélioration, les arthralgies migrantes réapparaissent avec, comme signe d'activité biologique, une consommation du complément qui n'était pas présente antérieurement. Un traitement par méthotrexate à raison de 7,5 mg/semaine est ajouté, majoré ensuite à 12,5 mg/semaine en association avec de l'acide folique (10 mg/semaine).

DISCUSSION

GÉNÉRALITÉS

Le BAVc immunologique est caractérisé par une altération du tissu de conduction au niveau du nœud auriculoventriculaire (NAV). Les BAVc fœtaux sont classés en trois types en fonction de leur sévérité. Le BAV de premier degré (BAV 1) se traduit par un allongement fixe et constant du temps de conduction auriculoventriculaire. Le BAV de deuxième degré (BAV 2) est caractérisé par une interruption intermittente de la conduction auriculoventriculaire. Le BAV de troisième degré (BAV 3) ou BAV complet correspond à une dissociation complète et permanente de la conduction, avec un rythme atrial normal et un rythme ventriculaire généralement inférieur à 100 bpm. Contrairement au BAV 3 qui est irréversible, les BAV de type 1 et 2 sont des stades réversibles de la maladie. L'identification précoce des troubles de la conduction a donc un intérêt majeur afin d'initier un traitement le plus rapidement possible. Toutefois, la majorité des patientes (54 à 62,5 %) sont asymptomatiques au moment du diagnostic et la découverte se fera, de façon inopinée, lors de l'échographie morphologique du deuxième trimestre lorsque le BAV est complet (5). Monsarrat et coll. (6) recommandent chez les patientes présentant des anticorps anti-SSA et un antécédent de BAVc un dépistage échographique hebdomadaire entre 16 et 26 SA, puis bihebdomadaire jusqu'à 34 SA; pour les patientes n'ayant pas d'antécédent de BAVc, un suivi toutes les deux semaines entre 16 et 26 semaines est recommandé, pouvant être réalisé jusqu'à 34 SA. L'échographie devra également rechercher des signes de mauvais pronostic tels que l'anasarque et la cardiomégalie. Une fréquence ventriculaire inférieure à 55 bpm pourrait également être un facteur de mauvais pronostic, mais cela n'a pas été retrouvé de façon constante (7-8).

PHYSIOPATHOLOGIE

Le rôle des anticorps maternels anti-SSA/Ro et anti-SSB/La a été clairement démontré dans la

survenue du BAVc. Cependant, les mécanismes moléculaires aboutissant à l'inflammation et la fibrose retrouvées au niveau du NAV ne sont pas clairement élucidés. Les anticorps anti-SSA/Ro et SSB/La sont des immunoglobulines G qui traversent la barrière placentaire dès 16 SA et dont les effets sur le cœur fœtal sont multiples.

Interférence avec les mécanismes d'apoptose (9) : lors de l'apoptose physiologique des cardiomyocytes fœtaux, les antigènes intracellulaires Ro et La se retrouvent externalisés. Les anticorps maternels se fixent sur ces antigènes externalisés, perturbent le mécanisme de résorption des produits apoptotiques qui vont s'accumuler et être dérivés vers une résorption macrophagique qui est pro-inflammatoire. Il y a, en effet, une sécrétion de cytokines (TNF- α et TGF- α) à l'origine d'une fibrose du tissu nodal et du myocarde. Le TNF- α explique la progression de la réaction inflammatoire et le TGF- α induit une fibrose du tissu de conduction cardiaque.

Effet arythmogène direct (10) : cet effet résulte d'une interférence des anticorps avec les mouvements spontanés de calcium. *In vitro*, les anticorps anti-SSA/Ro sont capables de perturber les canaux calciques, entraînant une accumulation de calcium intracellulaire responsable d'une perte de contractilité et de l'apoptose des cardiomyocytes.

Stimulation des Toll-like récepteurs (TLR) (11) : les TLR permettent de repérer et de signaler à l'hôte un danger. Les complexes immuns constitués des antigènes fœtaux Ro et des anticorps maternels anti-SSA/Ro pourraient être internalisés et réagir avec les TLR. L'activation des TLR entraîne une activation des lymphocytes B puis des macrophages capables de sécréter du TGF et de l'endothéline 1, tous deux jouant un rôle dans l'inflammation et la fibrose cardiaque.

Si la présence des anticorps anti-SSA est nécessaire, il est probable que des facteurs environnementaux (12) interviennent dans la survenue d'un BAVc. En effet, seules 1 à 2 % des patientes porteuses d'anticorps verront un BAVc se développer chez leur fœtus. Le rôle d'agents infectieux, de l'hypoxie chronique, de l'hypovitaminose D, de l'hypothyroïdie maternelle, a été suggéré. Un polymorphisme du TGF- α pourrait également intervenir.

TRAITEMENTS DU BAVc

Il faut différencier la prise en charge préventive qui s'adresse aux patientes ayant des anticorps anti-SSA ou anti-SSB positifs de la prise en charge curative des BAVc découverts *in utero*.

TRAITEMENTS CURATIFS

1. LES CORTICOÏDES FLUORÉS

Les corticoïdes fluorés tels que la bêtaméthasone et la dexaméthasone passent la barrière placentaire, contrairement aux corticoïdes non fluorés, comme la prednisolone, qui sont inactivés au niveau placentaire. Leur utilisation a été proposée dans le but de diminuer les phénomènes inflammatoires à l'origine des troubles de conduction. Toutefois, il faut tenir compte des effets secondaires qui peuvent être sévères. Au niveau fœtal, des cas d'avortement, de retard de croissance intra-utérin, d'oligoamnios, d'insuffisance surrénalienne néonatale ont été décrits (13). La dexaméthasone pourrait également avoir une toxicité neurologique (14). Les risques maternels sont les phénomènes infectieux, la survenue d'ostéoporose, d'un diabète ou d'une hypertension artérielle.

Concernant le BAV complet, aucune régression du trouble de la conduction n'a jamais été observée. En cas de BAV 1 ou 2, les corticoïdes fluorés pourraient favoriser l'évolution vers un bloc du premier degré, voire un retour à un rythme sinusal. Les cohortes sont toutefois petites et on ne peut exclure une résolution spontanée du BAVc. Les corticoïdes fluorés semblent avoir un effet sur l'inflammation du myocarde, diminuant les myocardites et cardiomyopathies chez l'enfant et améliorant ainsi la morbi-mortalité (12). De nombreux rapports de cas ont également rapporté un bénéfice en cas d'hydrops.

Les corticoïdes fluorés ne sont donc pas indiqués en cas de BAV 3. Ils peuvent être discutés en cas de BAV 1 ou 2 ou en cas de signes échographiques de mauvais pronostic (6). Les manifestations indésirables maternelles et fœtales sévères doivent amener à une utilisation prudente et à l'arrêt du traitement en cas de non-amélioration des signes échographiques.

2. LES BÊTAMIMÉTIQUES

Les bêtamimétiques ont longtemps été utilisés comme agent tocolytique et la tachycardie fœtale était un des effets secondaires observés. L'utilisation de terbutaline, de ritrodine et de salbutamol a permis d'augmenter le rythme cardiaque de fœtus présentant une bradycardie inférieure à 60 bpm (15). L'effet semble toutefois limité dans le temps et l'impact sur la mortalité n'a pas été démontré (16). Leur intérêt a été évoqué en association avec la dexaméthasone chez des fœtus présentant une perturbation de la fonction cardiaque (épanchement fœtal ou anasarque,

cardiomégalie). Les effets secondaires possibles sont maternels, les patientes pouvant présenter de l'anxiété, des palpitations et des céphalées. Groves et coll. suggèrent d'envisager l'utilisation de bêtamimétiques en cas de bradycardie inférieure à 55 bpm et en présence de signes de décompensation cardiaque (17).

TRAITEMENT PRÉVENTIF DU BAVc

Le traitement préventif s'adresse aux patientes à risque, c'est-à-dire ayant un antécédent de BAVc. En effet, le risque de développer un BAVc en présence d'anticorps anti SSA-sans antécédent de BAVc est de l'ordre de 1 à 2 %, ne justifiant pas de traitement prophylactique. Il est, en revanche, de l'ordre de 19 % en cas d'antécédent de BAVc. Différents traitements ont été essayés.

1. Les corticoïdes fluorés ou non ne sont pas recommandés car leur efficacité n'a pas été prouvée et leurs effets secondaires potentiels sont importants (13).

2. Les immunoglobulines par voie intraveineuse permettraient de saturer les récepteurs placentaires aux immunoglobulines IgG pour empêcher les anticorps anti-SSA de s'y fixer. Leur efficacité, *in vitro* et *in vivo*, n'a pu être formellement démontrée et leur utilisation n'est donc pas recommandée (18).

3. L'hydroxychloroquine (HCQ), connue pour ses propriétés anti-malariques, semble un traitement prometteur. L'HCQ agit comme inhibiteur de la liaison au TLR, le TLR ayant un rôle probable dans la survenue de l'inflammation et de la fibrose du NAV, comme déjà mentionné. L'étude la plus récente réalisée par Izmirly et coll. (3) montre que l'HCQ diminue le risque de BAV complet en cas de bradycardie fœtale au cours d'une précédente grossesse (14). L'étude réalisée sur une cohorte internationale de 257 patientes enceintes avec un antécédent de BAVc montre un risque de récurrence de 7,5 % dans le groupe traité par HCQ (3/40) contre 21,2 % (46/217) dans le groupe non traité (3). En l'absence d'antécédent de BAVc, l'HCQ aurait également une efficacité pour prévenir la survenue d'un bloc chez le fœtus (19). Une étude prospective open-label (étude PATCH) est en cours avec pour objectif de confirmer ou non l'utilité de l'HCQ pour prévenir la survenue ou la récurrence d'un BAVc. L'HCQ peut être utilisée de façon sûre pendant la grossesse, tant pour le fœtus que pour la mère. La poursuite du traitement pendant la grossesse est,

par ailleurs, indiquée car son utilisation permet de diminuer le recours aux corticoïdes en cas de symptomatologie maternelle (20).

CONCLUSION

Le BAVc immunologique est une maladie associée à une morbi-mortalité importante et est le plus souvent irréversible. Le dépistage d'un BAV 1^{er} ou 2^{ème} degré est controversé mais permet de proposer un traitement à un stade réversible de la maladie. Au vu de la rareté de la maladie et des petites cohortes étudiées, les traitements ne sont, à l'heure actuelle, pas consensuels. Les corticoïdes fluorés ont peu de place vu leurs effets secondaires et peuvent être discutés en cas de BAV 1 ou 2. Les bêtamimétiques peuvent y être associés en cas de signes de mauvais pronostic. L'hydroxychloroquine semble un traitement prometteur et pourrait être proposée aux patientes ayant un antécédent de BAVc.

REMERCIEMENTS

Je remercie le Pr Kridelka pour son soutien.

BIBLIOGRAPHIE

- Siren MK, Julkunen H, Kaaja R.— The increasing incidence of isolated congenital heart block in Finland. *J Rheumatol*, 1998, **25**, 1862-1864.
- Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Lupoglazoff JM, et al.— Outcome of pregnancies in patients with anti-SSA/Ro antibodies: a study of 165 pregnancies, with special focus on electrocardiographic variations in the children and comparison with a control group. *Arthritis Rheum*, 2004, **50**, 3187-3194.
- Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, et al.— Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation*, 2012, **126**, 76-82.
- Buyon JP, Hiebert R, Copel J, et al.— Autoimmune-associated congenital heart-block: demographics, mortality, morbidity, and recurrences rates obtained from a national neonatal lupus registry. *JACC*, 1998, **31**, 1658-1666.
- Eliasson H, Sonesson SE, Sharland G, et al.— Isolated atrioventricular block in the fetus: a retrospective multinational, multicenter study of 175 patientes. *Circulation*, 2011, **124**, 1919-1926.
- Monsarrat N, Houfflin-Debarge V, Richard A, et al.— Echographie et Doppler fœtaux dans le bloc auriculoventriculaire congénital d'origine immunologique. *Gynecol Obstet Fertil*, 2009, **37**, 633-644.
- Groves AM, Allan LD, Rosenthal E.— Outcome of isolated congenital complete heart block diagnosed in utero. *Heart*, 1996, **75**, 190-194.
- Berg C, Geipel A, Kohl T, et al.— Atrioventricular block detected in fetal life: associated anomalies and potential pronostic makers. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005, **26**, 4-15.
- Clancy RM, Neufing PJ, Zheng P, et al.— Impaired clearance of apoptotic cardiocytes in linked to anti-SSA/Ro and –SSB/ La antibodies in the pathogenesis of congenital heart block. *J Clin Invest*, 2006, **116**, 2413-2422.
- Salomonsson S, Sonesson SE, Ottosson L, et al.— Ro/SSA autoantibodies directly bind cardiomyocytes, disturb calcium homeostasis, and mediate congenital heart block. *J Exp Med*, 2005, **201**, 11-17.
- Alvarez D, Briassouli P, Clancy RM, et al.— A novel role of endothelin-1 in linking Toll-like receptor 7-mediated inflammation to fibrosis in congenital heart block. *J Biol Chem*, 2011, **286**, 30444-30454.
- Morel N, Georjin-Lavialle S, Levesque K, et al.— « Lupus néonatal » : revue de la littérature. *Rev Med Int*, 2015, **36**, 159-166.
- Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Le Thi Hong D, et al.— Questions about dexamethasone use for the prevention of anti-SSA related congenital heart block. *Ann Rheum Dis*, 2003, **62**, 1010-1012.
- Spinillo A, Viazzo F, Colleoni R, et al.— Two-year infant neurodevelopmental outcome after single or multiple antenatal courses of corticosteroids to prevent complications of prematurity. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, **191**, 217-224.
- Saxena A, Izmirly PM, Mendez B, et al.— Prevention and treatment in utero of autoimmune associated congenital heart block. *Cardiol Rev*, 2014, **22**, 263-267.
- Robinson BV, Ettetdgui JA, Sherman FS.— Use of terbutaline in the treatment of complete heart block in the fetus. *Cardiol Young*, 2001, **11**, 683-686.
- Groves AM, Allan LD, Rosenthal E.— Therapeutic trial of sympathomimetics in three cases of complete heart block in the fetus. *Circulation*, 1995, **92**, 3394-3396.
- Pisoni CN, Brucato A, Ruffatti A, et al.— Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block : findings of a multicenter, prospective, observational study. *Arthritis Rheum*, 2010, **62**, 1147-1152.
- Martinez-Sanchez N, Perez-Pinto S, Robles-Marhuenda A, et al.— Obstetric and perinatal outcome in anti-Ro/SSA-positive pregnant women: a prospective cohort study. *Immunol Res*, 2017, **65**, 487-494.
- Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al.— BSR and BHPR Standards Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I : standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, **55**, 1693-1697.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr C. Van Linthout, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : cvanlinthout@chuliege.be