

Année 2019/2020

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Yanis RAMDANI

Né le 28/05/1988 à Carcassonne 11000

TITRE

Caractéristiques des grossesses au cours du lupus systémique et au cours du syndrome des anticorps antiphospholipides : analyse de 315 grossesses chez 185 patientes

Présentée et soutenue publiquement le **23/10/2020** devant un jury composé de :

Président : Professeur MAILLOT François, Médecine interne – Immunologie clinique, Faculté de Médecine-Tours

Membres :

- Pr COHEN-AUBART Fleur, Médecine interne – Immunologie clinique, Sorbonne Université, Service de médecine interne 2, maladie auto-immunes et systémiques, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris
- Pr AMOURA Zahir, Médecine interne – Immunologie clinique, Sorbonne Université, Service de médecine interne 2, maladie auto-immunes et systémiques, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris
- Pr MARRET Henri, Gynécologie-Obstétrique, Faculté de médecine-Tours
- Pr NIZARD Jacky, Sorbonne Université, Service de gynécologie-obstétrique, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris
- Dr FERREIRA-MALDENT Nicole, Médecine interne – Immunologie clinique, PH, CHU – Tours
- Dr DELVALLEE Julie, Gynécologie-Obstétrique, Assistante des hôpitaux, CHU-Tours

Directeur de thèse : Pr COHEN-AUBART Fleur, Médecine interne – Immunologie clinique, Sorbonne Université, Service de médecine interne 2, maladie auto-immunes et systémiques, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

Caractéristiques des grossesses au cours du lupus systémique et au cours du syndrome des anticorps antiphospholipides : analyse de 315 grossesses chez 185 patientes

Contexte : Le lupus systémique (LS) et le syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL), primitif ou associé au LS, sont des maladies chroniques auto-immunes affectant préférentiellement les femmes jeunes. La grossesse est un événement fréquent dans cette population, du fait de l'âge, et constitue une période à risque maternel et fœtal. Les complications maternelles sont marquées par le risque de poussée de la maladie et de pré-éclampsie, et le fœtus est exposé à un risque de mort fœtale, de petit poids pour l'âge, et de prématurité. L'identification des facteurs prédictifs de ces complications, et la réalisation de consultations préconceptionnelles, ont permis de mieux appréhender ces risques, mais les données récentes manquent. Le but de cette étude était de décrire le pronostic des grossesses chez les patientes lupiques ou suivies pour un SAPL entre 2013 et 2019.

Patients et méthodes : Cette étude retrospective monocentrique a été conduite à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière centre de référence national maladies auto-immunes rares, lupus et syndrome des anticorps antiphospholipides, entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2019. Les données épidémiologiques, cliniques, biologiques, et en particulier les différents facteurs prédictifs de complications obstétricales, et des données sur le nouveau-né et le post partum, ont été extraites des dossiers des patientes.

Résultats : 185 patientes représentant 315 grossesses ont été incluses : 131 avec un LS (71%) représentant 214 grossesses (68%), 6 avec un SAPL primaire (3%) représentant 16 grossesses (5,1%) et 48 (25,9%) représentant 85 grossesses (27%) avec un SAPL associé à un LES. Trente-sept patientes (20%) avaient une autre maladie auto-immune associée. Quarante-deux patientes (23%) avaient un antécédent d'atteinte rénale. Deux-cent-soixante-deux grossesses (83%) ont été menées sous hydroxychloroquine, 149 (47%) sous corticoïdes et 43 (14%) sous azathioprine. Un traitement par aspirine a été introduit ou poursuivi dans 192 grossesses (61%). Quarante-deux grossesses (13%) se sont compliquées d'une poussée de la maladie per partum. Parmi elles, 7 (2%) étaient débutées alors que la maladie était considérée comme active lors de la conception.

Trente-deux grossesses (10%) se sont compliquées d'une thrombopénie. Les fractions C3 et C4 du complément étaient abaissées au cours de 33 grossesses (11%). Les anticorps anti-ADN et anti-SSA étaient présents dans le sérum au cours de 149 (49%) et 116 (38%) grossesses respectivement. Une biologie antiphospholipide était positive au cours de 101 grossesses (32%) dont 36 (35,6%) avaient un anticoagulant circulant lupique positif.

Cent vingt patientes étaient primipares (38,1%) dont 35 (29,2%) ont eu une complication lors d'une grossesse antérieure. Une complication per-partum est survenue au cours de 197 grossesses (62,5%) dont 62 fausses couches précoces (32%), 32 fœtus ayant un petit poids pour l'âge gestationnel (16%) et 20 ruptures prématurées des membranes (10%).

Deux-cent-trente-trois grossesses ont abouti à une naissance (74%) : 168 à terme (72,4%) et 62 prématurément (26,7%) avec un poids de naissance moyen de 2688,64 grammes [170-3950].

Conclusion : L'étude de cette cohorte montre que malgré une amélioration du pronostic des grossesses chez les patientes avec un LS et un SAPL, les complications maternelles et fœtales restent fréquentes. Une préparation des grossesses dès le début de la prise en charge des patientes, l'identification de marqueurs pronostiques précoces, et la stratification du risque, pourraient être des stratégies d'amélioration de la prise en charge de ces grossesses à risque.

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOUREH, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Alain CHANTEPIE

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Pascal DUMONT

Pr Dominique GOGA

Pr Gérard LORETTE

Pr Dominique PERROTIN

Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie

MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs
POTIER Alain Médecine Générale
ROBERT Jean Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra Médecine interne
BARBIER Louise Chirurgie digestive
BINET Aurélien Chirurgie infantile
BRUNAUT Paul Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas Cardiologie
DENIS Frédéric Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe Néphrologie
GUILLEUX Valérie Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille	Immunologie
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
NICOGLLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier
----------------------	-----------------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et
de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira
pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je
rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de
leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle
à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements

Merci au service de médecine interne de Tours, ma maison. Merci pour le semestre le plus fun de ma courte vie d'interne.

Merci au Pr Maillot qui m'a soutenu dans mes différents projets et qui m'a donné la chance de pouvoir travailler avec lui dans son service.

Merci à Nicole, qui m'a montré ce qu'être un médecin signifiait, pour sa patience et sa bonne humeur permanente. J'ai hâte de pouvoir travailler avec vous et avec toute l'équipe !

Merci au service de Médecine interne de la Pitié Salpêtrière :

Merci à Fleur, pour ton encadrement, ta force de travail phénoménale et ton exemple dans l'exercice de ce métier. Merci pour tes conseils tout au long de ce travail.

Merci au Pr Amoura de m'avoir permis de découvrir son service, et de m'avoir fait l'honneur d'être dans mon jury. J'ai énormément appris durant mon séjour chez vous auprès de votre équipe.

Merci au Pr Nizard d'avoir accepté d'être dans mon jury et d'avoir trouvé le temps de me donner les plaquénilémies de ma cohorte en pleine épidémie de COVID !

Merci au Pr Marret d'avoir accepté de venir juger mon travail.

Et enfin merci à Julie d'avoir accepté d'être mon good cop pendant cette thèse (mais pas que !!!).

Merci à ma famille de m'avoir soutenu au cours de ces longues années, de m'avoir montré que la définition du mot non est relative et surtout d'avoir supporté mes longues périodes sans donner de nouvelles.

Merci à l'héritier (et son hollow) pour les multiples tentatives de me faire replonger dans Azeroth et d'être mon futur neuro. référent.

Merci à Maryvonne, Gérard et Agathe pour ce confinement riche en cocktails.

Merci à Chloé et Amélie de me sortir de ma zone de confort à chaque fois.

Merci à Valérie, Cécile et Quentin qui m'ont montré que la science était quelque chose de formidable, et m'ont donné envie de poursuivre dans cette voie.

Merci à mes amis de Besançon et de Tours qui m'ont supporté pendant toutes ces années malgré mon caractère « tout pété » (Si vous vous attendiez à une dédicace personnalisée ... faudra être là au pot !)

Merci aux bros de Paris avec qui j'ai passé un semestre d'enfer malgré la grève et la pandémie (je pense à vous à chaque muffin !)

Merci aux membres de l'AIT passés et présents qui m'ont fait grandir et m'ont montré que les enjeux de la médecine moderne n'étaient pas simplement sur Pubmed ou dans les livres et qu'on a vraiment des internes cools à Tours !

Enfin merci à Maracasse pour m'avoir fait aimer les pom-pom girls et.... pour tout le reste.

Tables des matières

Glossaire.....	p. 10
Introduction	p. 11
Patients et méthodes.....	p. 13
Résultats.....	p.16
Discussion.....	p. 23
Tableaux	
<i>Table 1</i>	p. 29
<i>Table 2</i>	p. 30
<i>Table 3</i>	p. 32
Bibliographie	p. 33
Annexe	p. 37

Glossaire

ACC : Anticoagulant circulant lupique

AZA : Azathioprine

CS : Césarienne

CTC : Corticoïdes

FCP : Fausses couches précoces

HCQ : Hydroxychloroquine

LS : Lupus érythémateux systémique

MFIU : Mort fœtale in utero

PAG : Petit poids pour l'âge gestationnel

RCF : Rythme cardiaque fœtale

RPM : Rupture prématurée des membranes

SA : Semaine d'aménorrhée

SAPL : Syndrome des antiphospholipides

VB : Voie basse

Caractéristiques des grossesses au cours du lupus systémique et au cours du syndrome des anticorps antiphospholipides : analyse de 315 grossesses chez 185 patientes

I. Introduction

Le lupus systémique (LS) est une maladie évoluant par poussées et touchant préférentiellement les femmes en âge de procréer. Le syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL), qui peut être primaire, ou associé au LS, est responsable de thromboses et d'une morbidité obstétricale.

La grossesse est un événement fréquent dans la population des patientes ayant un LS et/ou un SAPL. La grossesse dans ce contexte est une période qui expose à des risques maternels et fœtaux (1,2). La mère est exposée à un risque accru de poussées de la maladie potentiellement graves de par la réduction des possibilités thérapeutiques durant cette période, et au risque de thromboses (3). L'azathioprine (AZA) et le tacrolimus sont les principaux immunosuppresseurs autorisés en plus de la corticothérapie (CTC) et l'hydroxychloroquine (HCQ) (4,5).

Les poussées de la maladie, un antécédent d'atteinte rénale, et l'existence d'un SAPL sont des facteurs de risques indépendants de complications vasculaires placentaires comme la pré-éclampsie (6–8). Le principal risque de cette complication est son aggravation en éclampsie ou en syndrome HELLP (Hemolysis, Elevated Liver and Thrombocytopenia) qui n'a, à l'heure actuelle, comme seul recours thérapeutique que l'extraction fœtale en urgence exposant la patiente et le fœtus à des risques périnataux supplémentaires.

Les risques fœtaux sont marqués par les fausses couches, précoces (FCP) pour le SAPL, et tardives (FCT), d'autant plus qu'il existe une atteinte rénale ou une protéinurie chez la mère, une hypertension artérielle (HTA), une thrombopénie ou une biologie antiphospholipide positive (9). Les fœtus ont également plus souvent un petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) comparativement aux enfants de patientes sans lupus ni SAPL, et le risque de prématurité est plus élevé de par les complications précédentes pouvant influencer indirectement en précipitant la délivrance du fœtus (6,10,11).

Tous ces éléments sont intriqués de manière complexe et expliquent le caractère à risque de ces grossesses et la nécessité de les anticiper. Une contraception, idéalement par progestatif

seul est recommandée, *a fortiori* en cas de nécessité de traitement immunosuppresseurs tératogènes comme le MMF (12). L'obtention d'une maladie quiescente depuis au moins 6 mois est également recommandée afin de réduire le risque de complications per-partum et de pouvoir anticiper l'arrêt de thérapeutiques contre-indiquées pendant la grossesse (13). Afin d'obtenir cette rémission et d'éviter les poussées per-partum, le bénéfice du maintien de l'HCQ chez les patientes lupiques a été démontré (14,15). L'initiation de l'aspirine avant 12 semaines d'aménorrhée (SA) a également montré un bénéfice notamment sur la réduction du risque de pré-éclampsie et plus largement de complications vasculaires placentaires (16,17).

Une fois la grossesse planifiée et la maladie quiescente, il est nécessaire de stratifier le risque de complication pour chaque patiente. La recherche des facteurs de risques cliniques, comme l'existence d'une HTA, d'un antécédent de néphropathie lupique ou de thromboses veineuses ou artérielles et l'évaluation de l'activité clinique. La recherche d'autres maladies auto-immunes, en particulier les dysthyroïdies auto-immunes, qui sont associées à un risque plus élevé de fausse couche et de prématurité (18) et la mesure de paramètres biologiques.

Les anticorps antiphospholipides sont un marqueur prédictif important du risque de complications vasculaires placentaires : pré-éclampsie, prématurité et de PAG, ces complications étant particulièrement associées à la positivité de la biologie antiphospholipide, et de l'anticoagulant circulant lupique (ACC) en particulier (11). La présence d'une biologie antiphospholipide associée à des antécédents de morbidité obstétricale nécessite en effet une bithérapie associant l'aspirine et l'héparine qui est généralement de bas poids moléculaire (19). Les fractions C3 et C4 du complément sont physiologiquement augmentées durant la grossesse, mais une baisse de leur taux est associée à un risque plus important de pré-éclampsie et est un des paramètres de mesure de l'activité du lupus lors de la grossesse, tout comme les anticorps anti-DNA qui sont également associés à un risque plus élevé de perte fœtale (20,21). Un autre paramètre biologique important pour l'évaluation du risque per-partum est la présence d'anticorps anti-SS-A, qui sont associés aux risques de troubles de la conduction cardiaque fœtaux et de lupus néonatal (22). Leur présence nécessite d'adapter la surveillance des patientes avec un monitoring fœtal échographique renforcé entre la 16^{ème} et 28^{ème} semaine d'aménorrhée (SA) (23). La surveillance doppler est importante pour dépister des anomalies de résistance des artères utérines qui sont associées aux complications vasculaires placentaires. La présence d'anomalies vasculaires utérines au 2^{ème} trimestre, comme les notchs, sont en effet des facteurs de risques de complications obstétricales tardives comme les morts fœtales in utero (MFIU) (24).

La prise en charge des grossesses lupiques et associées au SAPL a beaucoup évolué au cours de ces dernières années. L'identification des facteurs prédictifs cliniques et biologiques de complications obstétricales ont permis d'adapter la prise en charge pré-conceptionnelle tout comme le renforcement du suivi per et post partum. Le but de cette étude monocentrique était d'évaluer, dans une cohorte de patientes suivies au centre de référence national maladies systémiques et auto-immunes rares, le pronostic des grossesses lupiques ou associées à un SAPL.

II. Patients et méthodes

Sélection des patients

Cette étude retrospective monocentrique a été conduite à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière centre de référence national maladies auto-immunes rares, lupus et syndrome des anticorps antiphospholipides, entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2019.

Les patientes incluses dans cette étude ont toutes été prises en charge dans le service de médecine interne 2 pour une ou plusieurs grossesses dans le cadre du suivi d'un LS ou un SAPL ou les 2 maladies associées.

Les patientes ont été identifiées à partir des bases de données locales des services de médecine interne 2 et de gynécologie-obstétrique.

Population de l'étude

Nous avons inclus dans la cohorte toute les patientes ayant eu au moins une grossesse entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2019, avec un âge compris entre 18 et 45 ans durant cette période, suivies à la Pitié Salpêtrière, dans le service de médecine interne 2 ou de gynécologie obstétrique, pour un LS ou un SAPL répondant aux critères internationaux définis pour ces pathologies (25) (annexe 1). Pour le diagnostic de LS, les critères du Systemic Lupus Collaborating Clinics (SLICC) ont été utilisés (26) (annexe 2).

Le critère d'exclusion était des données insuffisantes dans le dossier médical.

Informations collectées

Les données suivantes ont été extraites des dossiers des patientes.

1) Des données épidémiologiques : L'indice de masse corporel (IMC) ainsi que l'âge, au diagnostic de leur pathologie, ainsi qu'au moment de la ou des grossesses.

2) Les données concernant leur pathologie : les atteintes d'organes ayant révélé la maladie ainsi que celles survenues au cours de la maladie : l'atteinte cutanée, articulaire, neurologique, l'atteinte des séreuses, des cytopénies auto-immunes (thrombopénie et anémie), une atteinte vasculaire (phénomène de Raynaud), ou rénale. Les données cliniques de SAPL étaient la présence d'éléments thrombotiques artériels ou veineux classant, les antécédents obstétricaux, un livedo, une valvulopathie, des troubles neurologiques.

L'existence d'une ou plusieurs autres maladies auto-immunes associées étaient également colligée : les dysthyroïdies auto-immunes, le syndrome de Sjögren, les cryoglobulinémies, la polyarthrite rhumatoïde, la myasthénie, les myosites auto-immunes, les micro-angiopathies thrombotiques, l'anémie de Biermer et les pneumopathies interstitielles.

3) les données concernant l'activité du LS : existence d'une activité de la maladie lors de la grossesse, en post-partum immédiat, à 3 mois et 1 an de l'accouchement évaluée respectivement par le score Systemic Lupus Erythematosus Pregnancy Disease Activity Index (SLEPDAI) durant la grossesse et Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment- Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SELENA-SLEDAI) (20,28,29) (annexe 3 et 4 respectivement).

3) Les traitements à l'initiation de la grossesse : HCQ, CTC, AZA ou d'autres immunosuppresseurs et biothérapies. Les modifications de traitements notamment les variations de posologie de la corticothérapie étaient également consignées. La prise d'aspirine à partir du premier trimestre de grossesse ainsi que la prise d'héparine de bas poids moléculaire était également consignée.

4) Les données concernant la parité, la gestité, ainsi que les complications lors des grossesses précédentes et actuelles comprenant :

- Les FCP avant 10 SA, et MFIU à partir de 10 SA.
- L'existence d'un PAG : biométrie mesurée à l'échographie inférieur au 10^{ème} percentile des courbes de références pour l'âge gestationnel.
- L'apparition d'une HTA gravidique (pression artérielle systolique > 140 mmHg et/ou diastolique > à 90 mmHg apparaissant après la 20^{ème} SA), d'une pré-éclampsie (HTA associée à une protéinurie > 300mg/24h) ou d'un syndrome HELLP associant une pré-éclampsie et une hémolyse mécanique, avec schizocytes, une thrombopénie (plaquettes < 100G/l) et une cytolysé hépatique.
- L'existence d'une anomalie placentaire : placenta prævia (placenta recouvrant tout ou partie du col utérin), placenta accreta (placenta inséré en partie dans le muscle utérin), increta (envahissant entièrement le muscle utérin), percreta (placenta s'étendant au-delà du muscle utérin avec atteinte des organes voisins), hématome rétroplacentaire (épanchement sanguin entre la paroi utérine et le placenta).
- Une rupture prématurée des membranes : libération du liquide amniotique avant le début du travail spontané.
- Une anomalie du rythme cardiaque fœtal (RCF) lors du travail ou en cas de complication obstétricale aigue évaluée par 4 paramètres. Anomalies du rythme de base : inférieur à 110 battements par minutes (bpm) ou supérieur à 160 bpm pendant plus de 10mn, anomalie de la réactivité : élévation du RCF (≥ 15 bpm) durant plus de 2 minutes, les ralentissements : amplitude > 15 bpm pendant plus de 2 minutes, et les anomalies de la variabilité du RCF < 2bpm (normale entre 6 et 25 bpm).
- Une infection materno fœtale (IMF) : mise en évidence d'un germe dans le sang, le LCR ou les prélèvements biologiques de naissances associé à des signes clinico biologiques d'infections.
- Une malformation fœtale morphologique hors PAG, incluant les syndromes malformatifs secondaires aux anomalies chromosomiques (trisomie 21, séquence de Pierre Robin et inversions chromosomiques).
- La présence de notchs, incisure protodiastolique au doppler des artères utérines, traduisant un reflux sanguin diastolique à l'échographie réalisée après 20 SA.

5) Les données concernant l'accouchement : voie basse (VB), césarienne (CS), ainsi que le déclenchement programmé ou non, et la nécessité d'une interruption médicale de grossesse

(IMG), nous permettant d'évaluer l'évolution dans les méthodes de délivrance des patientes lupiques et l'incidence du taux de césarienne.

6) Les données concernant le nouveau-né : le terme, le poids de naissance et l'existence d'une complication rapportée durant la première année de vie. Pour évaluer le taux de réussite de ces grossesses, la part d'accouchement prématuré et les complications post-partum ont été notées.

7) Les paramètres biologiques : les concentrations des fractions C3 et C4 du complément (normales ou consommées), la présence d'anticorps anti-DNA, d'anti-SS-A, ainsi que la présence d'autres anticorps (anti-RNP, Sm, nucléosomes, SS-B, ribosomes). La présence d'anticorps antiphospholipides (ACC, anti- β 2-GPI et anticardiolipine) et l'existence ou non d'une thrombopénie ($< 100 \text{ G/l}$).

III. Résultats

Nombres de patientes et de grossesses sélectionnées

Les dossiers de 1511 patients ont été examinés. Dans un premier temps tous les hommes ont été exclus ($n= 167$), puis toutes les femmes ayant plus de 45 ans en 2013 ou n'étant plus en âge de procréer à cette date ($n=160$). Dans un deuxième temps toutes les patientes n'ayant pas eu de grossesses ou n'ayant pas été suivies à la Pitié Salpêtrière entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2019 ont été exclues ($n=854$).

Sur les 330 patientes restantes nous avons exclu les dossiers comportant des données insuffisantes ($n=145$). Sur les 185 patientes restantes, ayant eu au total 332 grossesses nous avons ensuite exclu les grossesses pour lesquelles les données étaient insuffisantes aboutissant à notre population d'étude finale de 185 patientes pour un total de 315 grossesses.

(Figure 1)

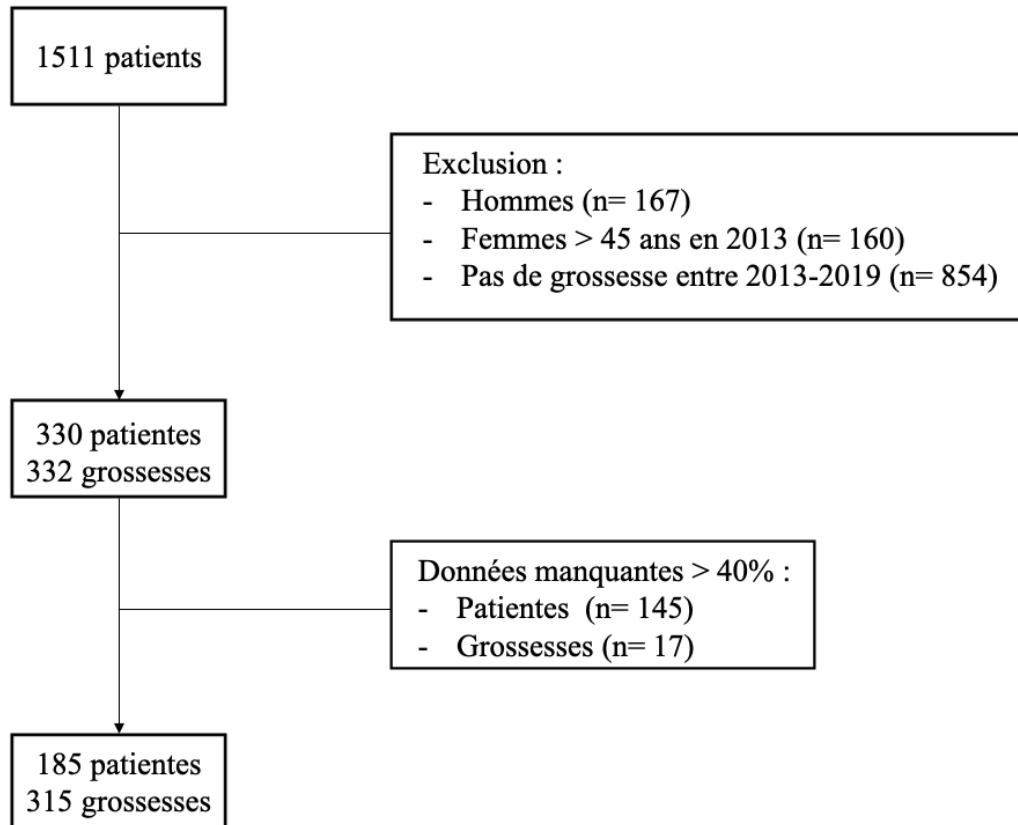


Figure 1. Diagramme de flux de la sélection des patientes et grossesses à partir du registre de données des patientes et patients lupiques suivis dans le service de médecine interne 2 de la Pitié Salpêtrière.

Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patientes

L'âge moyen des patientes au diagnostic de leur maladie était de 23 ans [8-41] avec un âge moyen lors de la première grossesse de 31 ans [19-44].

Parmi elles, 131 avaient un LS (70,8%), 6 avaient un SAPL (3,2%) et 48 avaient un SAPL associé à un LS (25,9%).

Trente-sept patientes (20%) avaient une ou plusieurs maladies auto-immunes associées. La plus fréquente étant le syndrome de Sjögren, pour 16 d'entre elles (43,2%), suivie de maladies thyroïdiennes auto-immunes, la thyroïdite d'Hashimoto pour 8 d'entre elles (21,6 %) et l'hyperthyroïdie de Basedow pour 6 d'entre elles (16,2 %).

Les autres pathologies auto-immunes associées étaient, une cryoglobulinémie (2 ; 5,4%) une myosite à anti-MDA5 (2 ; 5,4%) et une anémie de Biermer, un purpura thrombotique

thrombocytopénique (PTT), un syndrome de Sneddon, une polyarthrite rhumatoïde ou une myasthénie dans 1 cas à chaque fois (2,7%).

Cinquante-huit patientes (31,4%) avaient au moment du diagnostic de leur pathologie une mono-atteinte spécifique du LS, hors atteinte rénale. Parmi les atteintes peu sévères, l'atteinte articulaire était la plus fréquente, présente chez 28 patientes (48,2%). L'atteinte cutanée isolée, des séreuses (plèvre et péricarde), hématologique (thrombopénie, anémie auto-immune) était la seule atteinte présente chez 3 patientes chacune (5,2%).

Parmi les atteintes sévères 18 patientes (31%) avaient une atteinte neurologique isolée, et 3 (5,2%) une atteinte vasculaire (vascularite, thrombose).

Cinquante-huit patientes (31,4%) avaient au moins 2 atteintes spécifiques, 12 (6,5%) trois atteintes spécifiques et 4 (2,2%) avaient plus de trois atteintes spécifiques du LES hors atteinte rénale, lors de l'inclusion.

Quarante-deux patientes (22,7%) avaient un antécédent d'atteinte rénale du LES au moment de l'inclusion.

Une patiente (0,5%) avait un antécédent de syndrome catastrophique des antiphospholipides à l'inclusion. (*Table 1*).

Caractéristiques des grossesses

Caractéristiques cliniques et thérapeutiques

Sur les 315 grossesses de l'étude, 214 (67,9%) étaient des grossesses chez des patientes lupiques, 85 grossesses (27%) survenaient chez une patiente ayant un SAPL et un LS et 16 (5,1%) avaient un SAPL primaire. (*Table 2*)

L'IMC des patientes lors de leur grossesse était compris, pour 167 d'entre elles (55,9%), entre 19,8 et 25, et 91 (30,4%) avaient un IMC supérieur à 25. Les données concernant le poids étaient manquantes pour 16 grossesses.

Deux cent soixante-deux patientes (83,2%) étaient traitées par HCQ lors de leurs grossesses et 149 (47,3%) étaient sous corticoïdes. Quarante-trois patientes (13,7%) étaient traitées par AZA.

Au total 202 patientes (64,1%) requéraient une bithérapie, par HCQ et CTC pour le contrôle de leur pathologie et 37 (11,7%) nécessitaient quant à elles une trithérapie.

Un traitement par aspirine a été introduit, dans le cadre de la grossesse, du premier trimestre jusqu'à la 36ème SA, pour 199 grossesses (60,9%), 43 (13,7%) ont nécessité de l'héparine à dose préventive seule ou en association à l'aspirine et 80 grossesses (25,4%) se sont déroulées sans aucun des 2 traitements.

Le détail des patientes incluses n'ayant pris aucun traitement au cours de la grossesse est résumé dans la *Table 3*. La durée d'évolution de la maladie entre le diagnostic du LS ou du SAPL était de 2 ans. Aucune ne présentait d'atteinte rénale et 3 (11,5%) avaient une maladie auto-immune autre associée.

Poussée de la maladie

Sur l'ensemble des grossesses 42 (13,4%) ont eu une poussée de la maladie lupique en per-partum (2 données manquantes). Neuf (25%) ont eu une poussée au cours du premier trimestre, 13 (36%) au cours du second trimestre et 13 également au cours du dernier trimestre (les données quant au terme étaient manquantes pour 6 grossesses). Ces 42 grossesses ont abouti à un accouchement à terme pour 26 d'entre elles (61,9%), un accouchement prématuré pour 11 (26,2%) et à une perte fœtale pour 5 d'entre elles (11,9%).

La cause de la perte fœtale était une FCP dans 2 cas (40%), 1 grossesse molaire et 2 interruptions médicales de grossesses (IMG) : 1 due à l'activité de la maladie et une pour une MFIU à 34 SA de cause indéterminée.

Huit grossesses (19%) parmi les 42 ayant eu une maladie active en per-partum, ont présenté une activité de la maladie jusqu'à 3 mois du post-partum, 4 ont eu une poussée qui a débuté au 1^{er} trimestre, pour une au second, et pour 3 au dernier trimestre. Parmi ces 8 grossesses, 4 (50%) ont eu une maladie active durant toute la première année du post-partum également, pour 2 grossesses la poussée avait débuté lors du premier trimestre, et les 2 autres lors du dernier trimestre.

Sept patientes avaient une maladie active lors de la conception (2,2 %). Parmi ces 7 grossesses 1 a été menée à terme, 1 a mené à un accouchement prématuré et 5 se sont

terminées par une FCP. Pour 4 d'entre elles (57%) la maladie est restée active jusqu' à 1 an du post partum.

Dix-sept grossesses (5,4%) ont eu une reprise d'activité de leur pathologie en post-partum immédiat, 23 (7,4%) dans les 3 mois suivant l'accouchement et 21 (6,7%) entre le premier trimestre et la première année en post-partum. (les données concernant l'activité de la pathologie étaient manquantes pour 3 grossesses).

Paramètres biologiques et d'imagerie

Trente-deux grossesses (10,2%) avaient une thrombopénie durant leur déroulement, dont 7 (21,8%) étaient présentes chez des patientes avec une atteinte hématologique auto-immune connue. Vingt et une de ces grossesses (65,6%) ont eu une complication per partum, incluant 3 MFIU et 2 fausses couches précoces, et 1 grossesse s'est compliquée d'une hémorragie du post partum.

Le dosage des fractions C3 et C4 dans le sérum était normal au cours de 272 grossesses (89,2%). Parmi elles 152 (56%) ont été menées au moins au terme de 37 SA. Les fractions C3 ou C4 du complément étaient abaissées au cours de 33 grossesses (10,8%) dont 15 (45,5%) ont été menées au moins au terme de 37 SA.

Les anticorps anti-DNA et anti-SS-A étaient présent dans le sérum de 149 (48,9%) et 116 (38%) grossesses respectivement. Il existait une double positivité pour ces anticorps dans le sérum prélevé au cours de 70 grossesses (23%). Dans cette dernière sous population 37 grossesses (53%) ont été menées à terme et 16 (23%) ont abouti à une perte du fœtus, avec 9 FCP (56,2%) et 2 MFIU. (Les données du bilan auto-immun étaient manquantes pour 10 grossesses).

Une biologie antiphospholipide positive était retrouvée au cours de 101 grossesses (32,1%). Parmi elles, 22 avaient un ACC isolé (21,8%), 9 un ACC associé à un autre antiphospholipide (8,9%) (β2-GP1 ou anticardiolipine) et 5 avaient une triple positivité (4,9%).

Les grossesses avec un ACC isolé se sont conclues par un accouchement à terme pour 11 d'entre elles (50%), 5 par un accouchement prématuré et 6 par une FCP. Celles associant un ACC avec un autre antiphospholipide se sont conclues par un accouchement à terme pour 3 d'entre elles (33,3%), 3 par un accouchement prématuré et 3 par une FCP.

Au cours des 5 grossesses avec une triple positivité 1 s'est terminée par un accouchement à terme. Une autre par un accouchement prématuré et les 3 autres grossesses ont abouti à 1 FCP et 2 IMG une pour une maladie lupique non contrôlée à la conception et l'autre pour une MFIU sur multiples infarctus placentaires. Sur ces 36 grossesses 25 étaient sous aspirine (69,4%), 2 sous héparine (1,9%), 4 avaient une bithérapie (3,9%) et 5 n'avaient aucun des 2 traitements (4,9%).

Sur la totalité des grossesses avec une biologie antiphospholipide positive 58 étaient sous aspirine (57,4%), 5 sous héparine (4,9%), 18 sous bithérapie (17,8%) et 20 (19,8%) n'avaient aucun des 2 traitements.

La principale anomalie objectivée sur les échographies de surveillance obstétricale était la présence de notchs après 20 SA retrouvée au cours de 11 grossesses (3,5%). Parmi ces grossesses 6 (54,4%) ont abouti à un accouchement prématuré avant 36 SA (dont 4 avant 30SA) avec 2 MFIU. Les complications obstétricales principales des patientes avec des notchs étaient, le PAG pour 4 d'entre elles (36,4%) et la pré-éclampsie pour 3 (27,3%).

(Table 3)

Des anomalies placentaires étaient également objectivées sur les échographies réalisées au cours de 6 grossesses (2%) avec un placenta recouvrant pour 3 d'entre elles (50%).

Parité et complications obstétricales

Sur l'ensemble des grossesses 120 patientes (38,1%) étaient primipares lors de leur inclusion. Parmi elles, 35 (29,2%) ont eu au moins une complication lors d'une grossesse antérieure ayant abouti à la perte du fœtus. Dix-neuf grossesses (14%) étaient une première réussite après au moins 3 tentatives (G3 à G5P1).

Cent-trente-huit grossesses (43,8%), incluses dans l'étude, survenues chez des patientes multipares avaient été précédées d'une grossesse pathologique.

Nous comptabilisions également 4 grossesses gémellaires (1,3%).

Une complication per-partum est survenue au cours de 197 grossesses (62,5%), les plus fréquentes d'entre elles étant les FCP, au nombre de 62 (31,5%) suivies de 32 PAG (16,2%) et de 20 RPM (10,2%). Les patientes ayant eu une FCP étaient traitées par HCQ pour 41 d'entre elles (66,1%), 18 étaient sous CTC (29%) et 42 étaient traitées par aspirine (67,7%).

(Table 3).

Parmi les 32 grossesses compliquées d'un PAG, 18 ont été menées à terme (56,3%), 12 se sont terminées par un accouchement prématuré (37,5%) dont 4 avant 30 SA et 1 grossesse s'est terminée par une IMG à 19 SA pour une malformation fœtale. Vingt accouchements ont eu lieu par VB (62,5%) et 11 par CS (34,4%).

Accouchement et devenir du nouveau-né

Accouchement à terme

Cent soixante-huit enfants (72,4%) sont nés à terme (une donnée manquante).

Parmi eux 116 (69%) sont nés par VB dont 59 (50,9%) ont été déclenchés, 8 avaient présenté un PAG en cours de grossesse, 1 pour pré-éclampsie avec HELLP syndrome, 1 pour RPM, 1 pour anomalie du RCF et 1 pour une infection materno fœtale, les autres car le terme de 38-39 SA était atteint (protocole du service).

Soixante-dix-neuf grossesses ayant été menées à terme avec un accouchement par VB se sont déroulées sous aspirine (68,1%), 5 sous héparine (4,3%), 4 avec une bithérapie (3,4%) et 27 sans aucun des 2 traitements (23,3%).

Cinquante-deux (31%) sont nés par CS dont 33 (63,5%) ont été déclenchées, 9 (27,3%) pour une pathologie du travail (siège, non progression, échec de déclenchement), 2 pour des placentas recouvrant et une pour une grossesse gémellaire. L'indication des autres césariennes a été posée par les obstétriciens en accord avec la patiente en début de grossesse.

Trente étaient traitées par aspirine (58,8%), 2 sous héparine (3,9%), 6 sous bithérapie (9,8%) et 14 n'avaient aucune des 2 thérapeutiques (27,5%).

Accouchement prématuré

Soixante-deux enfants (26,7%) sont nés avant le terme de 36SA (1 donnée manquante).

Parmi eux 37 sont nés par VB (59,6%), dont 9 ont été déclenchés, 3 pour un RCIU, 3 pour une anomalie du RCF, 1 pour RPM, 1 pour macrosomie et 1 pour une grossesse gémellaire.

Vingt-sept sont nés par CS (43,5%), dont 7 ont été déclenchées, 4 pour des complications per-partum : thrombopénie, fissuration de la poche des eaux, fatigue fœtale et macrosomie les autres avaient été planifiées en accord avec la patiente. Les caractéristiques des patientes ayant eu une ou plusieurs grossesses prématurées sont résumées dans la *Table 3*.

Biométrie du nouveau-né et complications néonatales

Le poids moyen des 233 nouveaux nés à la naissance était de 2688,64 grammes [170- 3950] (8 données de poids manquantes). Parmi eux 168 (72,4%) avaient un poids supérieur à 2500 grammes à la naissance, 46 un poids compris entre 1500 et 2500 grammes (19,8%) et 6 un poids inférieur à 1000 grammes (2,6%).

Dix-neuf d'entre eux (8,3%) ont présenté une anomalie lors de leur première année de vie, 2 sont décédés, 6 ont présenté une malposition ou une malformation d'organe et 2 une pathologie congénitale : un lupus néonatal et un syndrome de West.

IV. Discussion

Dans cette étude monocentrique conduite sur une période de 6 ans nous avons pu analyser 315 grossesses : 131 grossesses lupiques (70,8%), 6 grossesses avec un SAPL (3,2%), et 48 avec les 2 maladies associées (25,9%). La durée d'évolution moyenne entre le diagnostic de leur maladie et leur grossesse était de 8 ans. Malgré une maladie quiescente chez plus de 98% de ces patientes lors de la conception, 15,6% des grossesses se sont compliquées d'une reprise d'activité de la maladie en per partum qui s'est poursuivie jusqu'à 1 an du post partum pour 8 d'entre elles (16,3%).

Cette incidence est plus faible que dans la cohorte PROMISSE s'intéressant aux facteurs cliniques et biologiques prédictifs de complications obstétricales, avec un pourcentage global de poussées de 17 % sur un ensemble de 385 patientes. Dans cette étude 12,7% (95% IC :9,4%-16,5%) des patientes enceintes entre 20 et 23 SA ont eu une poussée modérée de la maladie et 2,5% (95% IC :1,1%-4,7%) une poussée sévère. Parmi les patientes encore enceintes entre 32 et 35 SA, 9,6% (95% IC :6,5%-13,5%) ont eu une poussée modérée de la maladie et 3% (95% IC :1,4%- 5,6%) une poussée sévère (6). Cette différence est possiblement expliquée par le plus haut taux d'antécédent d'atteinte rénale dans cette étude (31,2% versus 22,7% dans notre étude), un plus grand nombre de patientes avec une consommation du complément à l'inclusion (34%) et le plus faible nombre de patientes sous HCQ (64,7%). L'incidence des poussées de la maladie en post partum était également inférieure dans notre cohorte, respectivement de 19,5% (toute période du post partum confondue) vs 29,7% dans la base de donnée PROMISSE (13). Ceci pouvant être due à un

meilleur contrôle de la maladie chez les patientes à l'inclusion, bien qu'aucun facteur prédictif de poussée dans le post partum n'ait été mis en évidence.

Sept patientes (2.2%) avaient une maladie active lors du début de la grossesse ce qui est inférieur aux données de la littérature retrouvant un taux de 5% mais qui reste en accord avec les recommandations sur la planification des grossesses lupiques. Dans notre cohorte, comparativement à l'étude de Cavallasca *et al.* les patientes avaient un âge similaire lors de leur grossesse (31 vs 28 ans) ainsi qu'un nombre équivalent d'antécédent d'atteinte rénale (22.7 vs 22%), une durée d'évolution de la pathologie de 4,5 ans (vs 8 ans dans notre cohorte) mais, sur 72 grossesses, seulement 4.1% étaient traitées par HCQ et 76 % par CTC ce qui peut expliquer cette différence de contrôle de la pathologie à la conception (30).

Le taux de pré-éclampsie était de 5,1% dans notre étude, ce qui est inférieur aux valeurs moyennes variant entre 16 et 30%. Dans l'étude de Chakravarty *et al.* incluant 63 grossesses chez 48 patientes, sur une période de 10 ans le taux de pré-éclampsie était de 22% (12 grossesses), dont 7 avaient une pré-éclampsie sévère et 2 un HELLP syndrome. Parmi ces 7 grossesses 71 % avaient des signes ou un antécédent d'atteinte rénale avant la grossesse. La plus grande incidence de pré-éclampsie peut venir du taux élevé de poussées de la maladie dans cette cohorte (68%), mais aussi d'un plus grand nombre de patientes avec une atteinte rénale (35%), de biologie APL positive (47%), et d'antécédents d'hypertension artérielle, 13% ayant un traitement antihypertenseur à l'inclusion (31). Dans notre cohorte, le taux de pré-éclampsie se rapprochait des chiffres trouvés chez les femmes dépourvues de pathologies auto-immunes, évalués aux alentours de 5 à 7% (32).

Vingt-six pour cent des grossesses se sont terminées prématurément avant 37 SA. Les cohortes s'intéressant au terme des grossesses lupiques et SAPL retrouvent des chiffres variables. Dans l'étude prospective de Buyon *et al* utilisant la base de données PROMISSE, le nombre de grossesses prématurées était de 9% dont 81 % entre la 23^{ème} et la 35^{ème} SA. Cette différence est expliquée par l'inclusion des accouchements prématurés secondaires aux seules causes vasculaires (HTA gravidique, pré-éclampsie et insuffisance placentaire). Ces complications étaient présentes dans 38,7% des grossesses avec accouchements prématurés dans notre cohorte et représentaient à l'échelle de l'ensemble des grossesses environ 10% (Table 3)(6). À l'opposé l'étude de Chakravarty *et al*, citée précédemment, retrouvait un taux de prématurité toute cause atteignant les 54% avec une cohorte de patientes ayant eu une poussée de la maladie pendant la grossesse et un taux de pré-éclampsie plus élevé. Dans cette

étude un sur risque d'accouchement prématuré était retrouvé lors de la prise de CTC (OR : 1,8 ; 95% IC : 1,1-3), de prise d'une thérapeutique anti-hypertensive avant la grossesse (RR : 1,8 ; 95% IC : 1,2-2,7), lors de la survenue de poussées sévères de la maladie per-partum (RR : 2 ; 95% IC : 1,1-3,4) et la RPM en était la cause la plus fréquente (55%) (31).

Dans ce sous-groupe spécifique de notre cohorte, les patientes étaient plus souvent sous CTC (67,7%) comparativement à l'ensemble des patientes (47,3%), elles ont eu également légèrement plus de réactivation de leur pathologie durant la grossesse (19,7% vs 13,4%) et l'incidence de la RPM était 2 fois plus élevée (21% vs 10,2%). Ces résultats semblent être en faveur de l'importance de ces éléments dans la survenue d'un accouchement prématuré. La différence d'incidence de cette complication entre nos 2 cohortes avec un profil de patientes ayant une maladie bien moins contrôlée en rendent l'interprétation difficile et appuie le fait que la prématurité est avant tout la conséquence d'un déséquilibre global de la maladie.

L'étude prospective traitant spécifiquement des patientes avec une biologie antiphospholipide positive, rapportait 43,2% de grossesses se terminant prématurément, en appuyant le rôle important de la positivité de l'ACC dans cette complication. Les autres facteurs comme l'hypertension, le diabète gestationnel, l'insuffisance rénale et les grossesses multiples ayant été exclus, et ne retrouvant pas de rôle significatif de la prise d'héparine de bas poids moléculaire dans la prévention des complications obstétricales (11).

Le nombre de césariennes sur l'ensemble de notre cohorte, incluant les enfants nés à terme, est de 79 soit 34%, la majorité étant nés par voie basse. Ce taux est plus faible que dans les études principales s'étant intéressées à cet élément avec des accouchements par césariennes représentant entre 44 et 48% de l'ensemble des délivrances, l'étude d'Eudy *et al* rapportant un taux de 65% lors des accouchements prématurés et 42 % lors des grossesses menées à terme. La majeure partie de ces césariennes était secondaire à une induction du travail due à une complication mettant en jeu le pronostic maternel, comme la pré-éclampsie (64%) ou une souffrance fœtale (21%) (33,34). Dans notre cohorte, 77 % des césariennes, parmi les grossesses menées à terme et 85 % parmi les accouchements prématurés ont été réalisées hors de procédures de sauvetage materno-fœtales et ont pu être anticipées. Cette plus faible incidence des césariennes de sauvetage au profit de césariennes planifiées, peut être expliquée par le plus faible taux de complications placentaires, de pré-éclampsie et plus généralement le bon contrôle de la maladie dans notre cohorte. Les progrès en termes de prise en charge chirurgicale, et la spécialisation des équipes permettant également une meilleure

planification des grossesses et de l'accouchement autorisant une plus grande amplitude dans le choix du moment et de la méthode de délivrance.

Les FCP restent la complication principale retrouvée au cours des grossesses avec une incidence de 31,5%. A l'échelle de l'ensemble des grossesses de l'étude, elles représentent 20% des événements obstétricaux ce qui correspond aux données de la littérature plus ancienne (35). Dans notre cohorte 34% des échecs des grossesses antérieures chez les patientes primipares étaient des FCP. Cette donnée a été peu étudiée dans les cohortes prospectives récentes de par la difficulté à un terme aussi bas (inférieur à 12 SA) de déterminer la part objective du lupus ou du SAPL dans la perte du fœtus. Les analyses anatomopathologiques du placenta à la recherche de phénomènes ischémiques ou thrombotiques, qui sont en faveur de l'implication du SLE ou du SAPL dans la perte fœtale, n'étant pas systématiques en particulier pour une première fausse couche (36).

Soixante-deux virgule cinq pour cent des grossesses recensées ont donc eu une complication per partum et 43,8% d'entre elles avaient été précédées, par une grossesse compliquée.

Malgré ces complications, sur les 315 grossesses, 233 enfants sont nés (74%), dont 3 grossesses gémellaires et bien que dans l'étude nous ne nous concentrons pas sur le devenir en post partum de ces nouveaux nés, seulement 19 ont présenté une complication lors de leur première année de vie (8,2%) dont 1 lupus néonatal et 1 communication inter auriculaire. Ces données sont à mettre en perspective avec l'étude de Jakobsen *et al.* Dans une cohorte de 84 grossesses lupiques incluses sur une période de 20 ans (1990-2010) et ayant abouti à la naissance de 62 nouveau-nés, il rapportait un taux de complication dans le post partum de 14,5% avec une majorité de malformations cardiaques (9,7%) à type de communication inter auriculaire sans association spécifique avec un syndrome de Sjogren ou la présence d'anti-SS-A (37). Cette observation fait écho à l'étude de Vinet *et al* qui dans une cohorte de 509 patientes lupiques ayant eu 719 enfants, rapportait un sur risque de malformations cardiaques congénitales (OR 2.62; 95% CI, 1.77–3.88) par rapport au groupe contrôle indemne de toute pathologie auto-immune (38). Plusieurs hypothèses ont été évoquées notamment le diabète gestationnel non contrôlé, l'exposition au corticoïdes in utéro, ainsi que l'activité de la maladie lors de la grossesse, sans association significative. Dans notre étude il n'était pas retrouvé d'éléments d'associations probant chez les enfants de patientes ayant présenté une complication durant la première année du post partum.

Les progrès en termes de prise en charge coordonnées par des équipes multidisciplinaires peuvent être appréciés par le nombre d'accouchements à terme malgré ce fort taux de complication. En effet 72,4% des enfants sont nés à terme dont 69% par VB. Parmi les patientes primipares lors de leur inclusion, 71 (59,1%) n'avaient eu aucune grossesse avant et ont pu pour 52 d'entre elles (73,2%) mener un accouchement à terme avec une délivrance par VB dans 69,2% des cas.

La plus faible incidence des poussées en per-partum explique probablement le meilleur pronostic des grossesses de la cohorte. Le faible nombre de néphropathies lupiques, qui reste l'atteinte la plus susceptible d'être décompensée pendant la grossesse et présente chez 22,7% des patientes participe probablement à ce résultat (39). Sur l'ensemble des patientes ayant eu une poussée de la maladie durant leur grossesse, 14 (28%) avaient un antécédent de néphropathie lupique et 5 ont eu une poussée rénale (10%). La bonne couverture thérapeutique avec 83,2 % des grossesses menées sous HCQ et 64,1% avec une bithérapie associant des stéroïdes est un autre élément d'explication (40,41) et reste plus élevé que dans les précédentes études citées.

Le plus faible taux de pré-éclampsie et de prématurité peut être due à la diminution des principaux facteurs de risques que sont les poussées et le faible nombre de patientes avec une atteinte rénale (42), mais également au plus faible nombre de patientes présentant un SAPL isolé ou associé à un LS (respectivement 3,2% et 25,9%). En effet la pré-éclampsie et plus généralement les pathologies hypertensives per partum sont principalement retrouvées chez les patientes ayant une biologie antiphospholipide positive, pouvant atteindre jusqu'à 43% des complications obstétricales dans cette population (11). La plus large utilisation de l'aspirine dans notre étude, 60,9% des grossesses ayant été menées avec ce traitement, et 10,5% sous bithérapie associant de l'héparine de bas poids moléculaire peut également expliquer le meilleur pronostic et les plus faibles taux de pré-éclampsie (43)(44).

La meilleure prise en charge en pré-partum et une meilleure couverture thérapeutique ont permis de limiter les poussées et les complications qu'elles induisent. Cependant le pourcentage de grossesses aboutissant à la mise au monde d'un nouveau-né vivant semble quant à lui rester stable aux alentours de 74% comparativement aux cohortes ayant suivi des grossesses entre 1987 et 2010 (37). Ce taux de réussite reste bien en deçà des chiffres retrouvés dans les cohortes nationales de surveillances des femmes indemnes de toute pathologie auto-immunes ou ayant des pathologies générales nécessitant une médication,

comme la dépression, le diabète, l'asthme ou l'HTA (45) et qui ont des grossesses qui aboutissent à la naissance d'un nouveau-né vivant dans 98% des cas. Nous pouvons remarquer ici que l'HTA, qui est au cours des grossesses lupiques et du SAPL un facteur de risque de pré-éclampsie (46) et d'accouchements prématurés (47) n'entraîne pas plus de complications chez les patientes enceintes indemnes de ces 2 pathologies.

L'étude de cette cohorte s'inscrit dans la lignée des autres cohortes nationales ou internationales et montre que les progrès réalisés au cours de ces dernières années en termes de planification et de suivi mais aussi dans l'utilisation des thérapeutiques telles que l'HCQ et l'aspirine ont permis, en partie, de réduire certaines complications materno fœtales et d'améliorer le devenir de ces grossesses, même lorsqu'une complication survient. Malgré tout l'on constate que le nombre d'enfants nés à terme ou prématurément reste globalement stable depuis les 30 dernières années, cela étant due à une période, le début de grossesse qui reste à risque pour les patientes avec un taux de FCP qui est important. Une meilleure étude des déterminants influençant les complications au premier trimestre de la grossesse afin d'identifier les patientes à risques semble être l'étape future pour améliorer la prise en charge de ces grossesses, car une fois initiée les marges thérapeutiques et les possibilités d'interventions restent très limitées, le monitoring renforcé et le déclenchement des grossesses en urgence étant parmi les rares possibilités disponibles.

Patientes		n = 185
Age moyen lors de la première grossesse incluse (année)		31 [19- 44]
Age moyen au diagnostique de la maladie (année)		23 [8- 41]
Pathologie		
Lupus (LES)		131 (70,8%)
Syndrome des anti-phospholipides (SAPL)		6 (3,2%)
SAPL et LES		48 (25,9%)
Autre maladie auto-immune associée		37 (20%)
<i>Syndrome de Gougerot Sjogren</i>		16 (43,2%)
<i>Thyroidite d'Hashimoto</i>		8 (21,6%)
<i>Hyperthyroïdie de Basedow</i>		6 (16,2%)
<i>Cryoglobulinémie</i>		2 (5,4%)
<i>Myosite (anti-MDA5)</i>		2 (5,4%)
<i>Pneumopathie intersticielle non spécifique</i>		1 (2,7%)
<i>Polyarthrite rhumatoïde</i>		1 (2,7%)
<i>Purpura thrombotique thrombocytopénique</i>		1 (2,7%)
<i>Syndrome de Sneddon</i>		1 (2,7%)
<i>Myasthénie</i>		1 (2,7%)
<i>Anémie de Biermer</i>		1 (2,7%)
Paramètres cliniques à l'inclusion		
Atteinte spécifique isolée		58 (31,4%)
<i>Articulaire</i>		28 (48,2%)
<i>Neurologique</i>		18 (31%)
<i>Sérite</i>		3 (5,2%)
<i>Cutanée</i>		3 (5,2%)
<i>Vasculaire</i>		3 (5,2%)
<i>Hématologique</i>		3 (5,2%)
Deux atteintes cliniques différentes		58 (31,4%)
Trois atteintes cliniques différentes		12 (6,5%)
Plus de 3 atteintes cliniques différentes		4 (2,2%)
Atteinte rénale		42 (22,7%)
Syndrome catastrophique des APL**		1 (0,5%)

Table 1. Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patientes.

** Antiphospholipides.

Grossesses	n = 315
Lupus systémique (LS)	214 (67,9%)
Syndrome des anticorps anti-phospholipides (SAPL)	16 (5,1%)
SAPL et LS	85 (27%)
IMC (Kg/m2)	
inférieur à 19,8	41/299 (13,7 %)
19,8-25	167/299 (55,9 %)
Supérieur à 25	91/299 (30,4%)
Thérapeutiques	
Hydroxychloroquine (HCQ)	262 (83,2%)
Corticoides (CTC)	149 (47,3%)
Azathioprine (AZA)	43 (13,7%)
<i>Bi thérapie (HCQ+ CTC)</i>	202 (64,1%)
<i>Tri-thérapie (HCQ+ CTC+ AZA)</i>	37 (11,7%)
Aspirine	192 (60,9 %)
Héparine	3 (3,2%)
Bithérapie	33 (10,5%)
Paramètres biologiques	
Thrombopénie	32 (10,2%)
Fraction C3 et C4 du complément normal	272/305 (89,2%)
Fraction C3 et C4 du complément consommée	33/305 (10,8%)
anti-DNA	149/305 (48,9%)
anti-SS-A	116/305 (38%)
Anti-Sm	37/305 (12,1%)
Anti-RNP	70/305 (23%)
Anticorps anti-nucléosome	60/305 (19,7%)
Anti-SS-B	31/305 (10,2%)
Biologie phospholipide positive	101 (32,1%)
ACC	22 (21,8%)
ACC + 1 APL	9 (8,9%)
Triple positif	5 (4,9%)
2 APL sans ACC	6 (5,9%)
1 APL sans ACC	39 (38,6%)
APL non spécifique	15 (14,85%)
Activité de la maladie	
Maladie active à la conception	7/313 (2,2%)
Per-partum	42/313 (13,4%)
Post partum immédiat	17/312 (5,4%)

3 mois	23/312 (7,4%)
3mois -1 an	21/312 (6,7%)
Paramètres obstétricaux	
Primipares	120 (38,1%)
<i>Primipares ayant eu au moins une grossesse antérieure</i>	35 (29,2%)
Multipares ayant eu une complication lors de leur précédente grossesse	138 (43,8%)
Grossesses gémellaires	4 (1,3%)
Complications per-partum	197 (62,5%)
<i>FC précoce</i>	62 (31,5%)
<i>Petit poids pour l'âge gestationnel</i>	32 (16,2%)
<i>Rupture prématurée des membranes</i>	20 (10,2%)
<i>Anomalies du rythme cardiaque fœtal</i>	19 (9,6%)
<i>Pré- eclampsie/ HELLP syndrome</i>	10 (5,1%)
<i>Infection materno fœtale</i>	10 (5,1%)
<i>Hypertension artérielle</i>	9 (4,6%)
<i>Anomalies placentaires</i>	9 (4,6%)
<i>Malformations fœtales</i>	7 (3,6%)
<i>Mort fœtale in utero</i>	10 (5,5%)
Paramètres d'imagerie	
<i>NOTCH (>20 SA)</i>	11 (5,6%)
Modalité de l'accouchement	
Interruption Médicale de Grossesse	22 (6,9%)
Déclenchement programmé	107 (33,9%)
Voie basse	152 (48,3%)
Césarienne	77 (24,4%)
Nouveau-né	
A terme	168/232 (72,4%)
Prématurité	62/232 (26,7%)
Poids de naissance moyen (grammes)	2688,64 [170- 3950]
< 1000	6/225 (2,6%)
1000-1499	5/225 (2,2%)
1500-2500	46/225 (19,8%)
> 2500	168/225 (72,4%)
Anomalie première année de vie	19 (8,3%)

Table 2. Caractéristiques des patients au cours des 315 grossesses.

ACC : anticoagulant circulant lupique. *APL* : antiphospholipides. *DNA*: Deoxyribonucleic acid. *SS-A*: Sjögren's-syndrome-related antigen A. *SS-B*: Sjögren's-syndrome-related antigen B. *Sm*: Smith. *RNP*: Ribonucleoprotein. *FC*: Fausse couche. *HELLP*: Hemolysis, Elevated Liver and Thrombocytopenia.

	Accouchements prématurés (n=62)		Grossesses effectuées sans aucun traitement (n= 26)		Nécess à l'échographe (n=11)		Faussees coudues précoces (n=62)
Age au diagnostic	23 (13-41)		28 (17-41)		25 (17-41)		25 (8-41)
Age grossesse	34 (19-42)		30 (22-41)		32 (21-42)		33 (24-42)
IMC (K/gm2)							
Inférieur à 19,8	11 (17,7%)		2 (7,7%)		2 (18,2%)		7/54 (13%)
19,8-25	32 (51,6%)		13 (50%)		7 (63,6%)		26/54 (48,1%)
Supérieur à 25	19 (30,6%)		9 (34,6%)		2 (18,2%)		21/54 (38,9%)
Paramètres cliniques							
Maladie auto-immune associée	18 (29%)		3 (11,5%)		4 (36,4%)		12 (19,4%)
SAPL	18 (29%)		9 (34,6%)		5 (45,5%)		26 (41,9%)
Atteinte rénale	18 (29%)		0		1 (9%)		13 (21%)
Thérapeutiques							
Hydroxychloroquine (HCQ)	56 (90,3%)		-		9 (81,8%)		41 (66,1%)
Corticoides (CTC)	42 (67,7%)		-		6 (54,5%)		18 (29%)
Azathioprine (AZA)	8 (12,9%)		-		0		7 (11,3%)
Aspirine	51 82,3%)		-		9 (81,8%)		42 (67,7%)
Héparine	16 (25,8%)		-		3 (27,3%)		6 (9,7%)
Paramètres biologiques							
Présence d'un anticoagulant circulant lupique	10 (55,5%)		1 (3,8%)		2 (18,2%)		10 (16,1%)
Complément normal	51 (82,2%)		16 (61,5%)		10 (90,9%)		51/61 (83,6%)
Complément consommé	9 (14,5%)		5 (19,2%)		0		6/61 (9,8%)
anti-DNA	37 (59,7%)		12 (46,2%)		5 (45,5%)		17/61 (27,9%)
anti-SS-A	23 (37,1%)		12 (46,2%)		6 (54,5%)		20/61 (32,8%)
Thrombopénie	10 (16,1%)		2 (7,7%)		1 (9%)		2 (3,2%)
Activité de la maladie							
Maladie active à la conception	1/61 (1,6%)		0		0		4 (6,5%)
Per-partum	12/61 (19,7%)		1 (3,8%)		3 (27,3%)		5 (8,1%)
Post partum immédiat	9/61 (14,8%)		0		1 (9%)		7 (11,3%)
3 mois	13/61 (21,3%)		4 (15,4%)		1 (9%)		10 (16,1%)
3 mois- 1 an	15/61 (24,5%)		6 (23,1%)		0		9 (14,5%)
Paramètres obstétricaux							
Primiparité	35 (56,4%)		7 (26,9%)		6 (54,5%)		-
Complications grossesses précédentes	36 (58%)		14 (53,8%)		7 (63,6%)		34 (54,8%)
Complication per-partum	46 (74,2%)		19 (73%)		9 (81,8%)		-
FC précoce	0		11 (42,3%)		0		-
Mort fœtale in utero	0		1 (3,8%)		1 (9%)		-
Petit poids pour l'age gestationnel	13 (21%)		0		4 (36,4%)		-
Pré- eclampsie/HELLP syndrome	6 (9,7%)		2 (7,7%)		3 (27,3%)		-
Hypertension artérielle	5 (8%)		1 (3,8%)		2 (18,2%)		-
Anomalies Placentaires	3 (4,8%)		2 (7,7%)		1 (9%)		-
Rupture prématurée des membranes	13 (21%)		0		0		-
Anomalies du rythme cardiaque fœtale	8 (12,9%)		2 (7,7%)		1 (9%)		-
Infection grossesse	3 (4,3%)		0		0		-
Malformations fœtales	1 (1,6%)		1 (3,8%)		0		-
Paramètres d'imagerie							
NOTCH (>20 SA)	6 (9,7%)		1 (3,8%)		-		-
Modalité de l'accouchement							
IMG	1 (1,6%)		2 (7,7%)		1 (9%)		-
Déclenchement	16 (25,8%)		4 (15,4%)		4 (36,4%)		-
Voie basse	36 (58,1%)		9 (34,6%)		4 (36,4%)		-
Césarienne	26 (41,9%)		3 (11,5%)		6 (54,5%)		-
Nouveau-né							
A terme	-		10 (38,5%)		4 (36,4%)		-
Prématurité	-		2 (7,7%)		6 (54,5%)		-
Poids de naissance	2286,96 (170-3950)		2997,5 (1410-3740)		1971 (320-3370)		-
Anomalie première année de vie	2 (3,2%)		1 (3,8%)		4/10 (40%)		-

Table 3. Caractéristiques de sous-groupes de patientes : accouchements prématurés, grossesses effectuées sans traitements, notchs à l'échographie, fausses couches précoces. *SAPL: Syndrome des antiphospholipides. DNA: Deoxyribonucleic acid. SS-A: Sjögren's-syndrome-related antigen A. Sm: Smith. RNP: Ribonucleoprotein. FC: Fausse couche. HELLP: Hemolysis, Elevated Liver and Thrombocytopenia.*

V. Bibliographie

1. Clowse MEB, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* août 2008;199(2):127.e1-6.
2. Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G, Mercier E, Marchetti T, Balducchi J-P, et al. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. *Blood.* 16 janv 2014;123(3):404- 13.
3. 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.* févr 1996;35(2):133- 8.
4. Webster P, Wardle A, Bramham K, Webster L, Nelson-Piercy C, Lightstone L. Tacrolimus is an effective treatment for lupus nephritis in pregnancy. *Lupus.* oct 2014;23(11):1192- 6.
5. Ichinose K, Sato S, Kitajima Y, Horai Y, Fujikawa K, Umeda M, et al. The efficacy of adjunct tacrolimus treatment in pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* juill 2018;27(8):1312- 20.
6. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, Laskin CA, Petri M, Lockshin MD, et al. Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 4 août 2015;163(3):153- 63.
7. Al Arfaj AS, Khalil N. Pregnancy outcome in 396 pregnancies in patients with SLE in Saudi Arabia. *Lupus.* déc 2010;19(14):1665- 73.
8. Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R, Ruffatti A, Tincani A, Lefkou E, Bertero MT, et al. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 247 consecutive cases. *Autoimmun Rev.* mai 2015;14(5):387- 95.
9. Clowse MEB, Magder LS, Witter F, Petri M. Early risk factors for pregnancy loss in lupus. *Obstet Gynecol.* févr 2006;107(2 Pt 1):293- 9.
10. Clowse MEB, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum.* févr 2005;52(2):514- 21.
11. Lockshin MD, Kim M, Laskin CA, Guerra M, Branch DW, Merrill J, et al. Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* juill 2012;64(7):2311- 8.
12. Sánchez-Guerrero J, Uribe AG, Jiménez-Santana L, Mestanza-Peralta M, Lara-Reyes P, Seuc AH, et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 15 déc 2005;353(24):2539- 49.

13. Davis-Porada J, Kim MY, Guerra MM, Laskin CA, Petri M, Lockshin MD, et al. Low frequency of flares during pregnancy and post-partum in stable lupus patients. *Arthritis Res Ther.* 19 2020;22(1):52.
14. Do SC, Rizk NM, Druzin ML, Simard JF. Does Hydroxychloroquine Protect against Preeclampsia and Preterm Delivery in Systemic Lupus Erythematosus Pregnancies? *Am J Perinatol.* 3 janv 2020;
15. Mekinian A, Lazzaroni MG, Kuzenko A, Alijotas-Reig J, Ruffatti A, Levy P, et al. The efficacy of hydroxychloroquine for obstetrical outcome in anti-phospholipid syndrome: Data from a European multicenter retrospective study. *Autoimmun Rev.* juin 2015;14(6):498- 502.
16. Mendel A, Bernatsky SB, Hanly JG, Urowitz MB, Clarke AE, Romero-Diaz J, et al. Low aspirin use and high prevalence of pre-eclampsia risk factors among pregnant women in a multinational SLE inception cohort. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(7):1010- 2.
17. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* mars 2017;76(3):476- 85.
18. Stagnaro-Green A, Akhter E, Yim C, Davies TF, Magder L, Petri M. Thyroid disease in pregnant women with systemic lupus erythematosus: increased preterm delivery. *Lupus.* juin 2011;20(7):690- 9.
19. Mak A, Cheung MW-L, Cheak AA, Ho RC-M. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology (Oxford).* févr 2010;49(2):281- 8.
20. 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.* 15 févr 2004;51(1):78- 82.
21. Clowse MEB, Magder LS, Petri M. The clinical utility of measuring complement and anti-dsDNA antibodies during pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* juin 2011;38(6):1012- 6.
22. Brucato A, Frassi M, Franceschini F, Cimaz R, Faden D, Pisoni MP, et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum.* août 2001;44(8):1832- 5.
23. Clowse MEB, Eudy AM, Kiernan E, Williams MR, Bermas B, Chakravarty E, et al. The prevention, screening and treatment of congenital heart block from neonatal lupus: a survey of provider practices. *Rheumatology (Oxford).* 01 2018;57(suppl_5):v9- 17.
24. 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)*. mars 2006;45(3):332- 8.
25. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. févr 2006;4(2):295- 306.
 26. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. août 2012;64(8):2677- 86.
 27. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 21 juin 2005;142(12 Pt 1):953- 62.
 28. 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.
 29. Petri M, Buyon J, Kim M. Classification and definition of major flares in SLE clinical trials. *Lupus*. 1999;8(8):685- 91.
 30. Cavallasca JA, Laborde HA, Ruda-Vega H, Nasswetter GG. Maternal and fetal outcomes of 72 pregnancies in Argentine patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Rheumatol*. janv 2008;27(1):41- 6.
 31. Chakravarty EF, Colón 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*. juin 2005;192(6):1897- 904.
 32. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. août 2011;25(4):391- 403.
 33. Eudy AM, Jayasundara M, Haroun T, Neil L, James AH, Clowse MEB. Reasons for cesarean and medically indicated deliveries in pregnancies in women with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. mars 2018;27(3):351- 6.
 34. Koh JH, Ko HS, Kwok S-K, Ju JH, Park S-H. Hydroxychloroquine and pregnancy on lupus flares in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. févr 2015;24(2):210- 7.
 35. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: ten questions and some answers. *Lupus*. mai 2008;17(5):416- 20.
 36. Kim MY, Buyon JP, Guerra MM, Rana S, Zhang D, Laskin CA, et al. Angiogenic factor imbalance early in pregnancy predicts adverse outcomes in patients with lupus and antiphospholipid antibodies: results of the PROMISSE study. *Am J Obstet Gynecol*. janv 2016;214(1):108.e1-108.e14.

37. Jakobsen IM, Helmig RB, Stengaard-Pedersen K. Maternal and foetal outcomes in pregnant systemic lupus erythematosus patients: an incident cohort from a stable referral population followed during 1990-2010. *Scand J Rheumatol.* 2015;44(5):377- 84.
38. Vinet É, Pineau CA, Scott S, Clarke AE, Platt RW, Bernatsky S. Increased congenital heart defects in children born to women with systemic lupus erythematosus: results from the offspring of Systemic Lupus Erythematosus Mothers Registry Study. *Circulation.* 13 janv 2015;131(2):149- 56.
39. Smyth A, Oliveira GHM, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* nov 2010;5(11):2060- 8.
40. Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC, Duarte JL, Tura BR, et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus.* 2001;10(6):401- 4.
41. Clowse MEB, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum.* nov 2006;54(11):3640- 7.
42. Pastore DEA, Costa ML, Surita FG. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: the challenge of improving antenatal care and outcomes. *Lupus.* oct 2019;28(12):1417- 26.
43. Roberge S, Giguère Y, Villa P, Nicolaides K, Vainio M, Forest J-C, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol.* août 2012;29(7):551- 6.
44. Sciascia S, Branch DW, Levy RA, Middeldorp S, Pavord S, Roccatello D, et al. The efficacy of hydroxychloroquine in altering pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies. Evidence and clinical judgment. *Thromb Haemost.* janv 2016;115(2):285- 90.
45. Bérard A, Abbas-Chorfa F, Kassai B, Vial T, Nguyen KA, Sheehy O, et al. The French Pregnancy Cohort: Medication use during pregnancy in the French population. *PLoS ONE.* 2019;14(7):e0219095.
46. Bramham K, Hunt BJ, Bewley S, Germain S, Calatayud I, Khamashta MA, et al. Pregnancy outcomes in systemic lupus erythematosus with and without previous nephritis. *J Rheumatol.* sept 2011;38(9):1906- 13.
47. Clark CA, Spitzer KA, Nadler JN, Laskin CA. Preterm deliveries in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* oct 2003;30(10):2127- 32.

ANNEXE

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 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 1. Critères diagnostiques du syndrome des antiphospholipides actualisés. D'après Miyakis *et Al.* (25).

Clinical and Immunologic Criteria Used in the SLICC Classification Criteria.

Clinical Criteria

1. Acute cutaneous lupus

including lupus malar rash (do not count if malar discoid)

bullous lupus

toxic epidermal necrolysis variant of SLE

maculopapular lupus rash

photosensitive lupus rash

in the absence of dermatomyositis

or subacute cutaneous lupus

(nonindurated psoriaform and/or annular polycyclic lesions that resolve without scarring, although occasionally with postinflammatory dyspigmentation or telangiectasias)

2. Chronic cutaneous lupus

including classical discoid rash

localized (above the neck)

generalized (above and below the neck)

hypertrophic (verrucous) lupus

lupus panniculitis (profundus)

mucosal lupus

lupus erythematosus tumidus

chillblains lupus

discoid lupus/lichen planus overlap

3. Oral ulcers: palate

buccal

tongue

or nasal ulcers

in the absence of other causes, such as vasculitis, Behcets, infection (herpes), inflammatory bowel disease, reactive arthritis, and acidic foods

4. Nonscarring alopecia (diffuse thinning or hair fragility with visible broken hairs)

in the absence of other causes such as alopecia areata, drugs, iron deficiency and androgenic alopecia

5. Synovitis involving two or more joints, characterized by swelling or effusion OR tenderness in 2 or more joints and thirty minutes or more of morning stiffness.

6. Serositis

typical pleurisy for more than 1 day

or pleural effusions

or pleural rub

typical pericardial pain (pain with recumbency improved by sitting forward) for more than 1 day

or pericardial effusion

or pericardial rub

or pericarditis by EKG

in the absence of other causes, such as infection, uremia, and Dressler's pericarditis

7. Renal

Urine protein/creatinine (or 24 hr urine protein) representing 500 mg of protein/24 hr

Clinical Criteria

or

Red blood cell casts

8. Neurologic

seizures

psychosis

mononeuritis multiplex

in the absence of other known causes such as primary vasculitis

myelitis

peripheral or cranial neuropathy

in the absence of other known causes such as primary vasculitis, infection, and diabetes mellitus

acute confusional state

in the absence of other causes, including toxic-metabolic, uremia, drugs

9. Hemolytic anemia

10. Leukopenia ($< 4000/\text{mm}^3$ at least once)

in the absence of other known causes such as Felty's, drugs, and portal hypertension

OR

Lymphopenia ($< 1000/\text{mm}^3$ at least once)

in the absence of other known causes such as corticosteroids, drugs and infection

11. Thrombocytopenia ($< 100,000/\text{mm}^3$) at least once

in the absence of other known causes such as drugs, portal hypertension, and TTP

Immunological Criteria

1. ANA above laboratory reference range

2. Anti-dsDNA above laboratory reference range, except ELISA: twice above laboratory reference range

3. Anti-Sm

4. Antiphospholipid antibody: any of the following

lupus anticoagulant

false-positive RPR

medium or high titer anticardiolipin (IgA, IgG or IgM)

anti- β_2 glycoprotein I (IgA, IgG or IgM)

5. Low complement

low C3

low C4

low CH50

6. Direct Coombs test *in the absence of hemolytic anemia*

Criteria are cumulative and need not be present concurrently.

Annexe 2. Critères du Systemic Lupus Collaborating Clinics (SLICC) pour le diagnostic de lupus. D'après Petri et Al (26).

<i>SELENA-SLEDAI</i>		<i>SLEPDAI</i>	
<i>Descriptor</i>	<i>Score</i>	<i>Modified for pregnancy</i>	
Seizure	8	yes	(r/o eclampsia)
Psychosis	8	no	
Organic brain syndrome	8	no	
Visual disturbance	8	no	(hypertension is already considered an exclusion in SELENA-SLEDAI and SLEDAI)
Cranial nerve disorder	8	yes	(r/o Bell's palsy)
Lupus headache	8	yes	(r/o preeclampsia, eclampsia)
CVA	8	yes	(r/o eclampsia)
Vasculitis	8	yes	(consider palmar erythema)
Arthritis	4	yes	(consider bland knee effusions)
Myositis	4	no	
Urinary casts	4	no	
Hematuria	4	yes	(r/o cystitis and vaginal RBC reflective of placental problems)
Proteinuria	4	yes	(r/o eclampsia)
Pyuria	4	yes	(r/o infection)
Rash	2	yes	(consider chloasma)
Alopecia	2	yes	(consider normal postpartum alopecia)
Mucosal Ulcers	2	no	
Pleurisy	2	yes	(hyperventilation may be secondary to progesterone, dyspnea secondary to enlarging uterus)
Pericarditis	2	no	
Low complement	2	yes	(complements normally rise during pregnancy)
Increased DNA binding	2	no	
Fever	1	no	
Thrombocytopenia	1	yes	(r/o preeclampsia, hellp, incidental thrombocytopenia of pregnancy)
Leukopenia	1	yes	(consider normal rise of leukocyte count during pregnancy)

Annexe 3. Critères adaptés d'activités du lupus pendant la grossesse SLEPDAI. D'après Buyon *et Al* (27).

SELENA-SLEDAI FLARE INDEX

Physician's Global Assessment (PGA)
Visual Analogue Scale

0 1 2 3
None Mild Moderate Severe

Modified SLEDAI Score Form for SELENA-SLEDAI Flare Index

Weight	X	Descriptors	Definitions	Flare Index
8	<input type="checkbox"/>	Seizures	Recent onset (last 10 days). Exclude metabolic, infectious, or drug causes, or seizure due to past irreversible CNS damage.	Mild/Moderate Flare SLEDAI change 3 or more points <input type="checkbox"/> New/Worse <input type="checkbox"/> Discoid <input type="checkbox"/> Photosensitive <input type="checkbox"/> Profundus <input type="checkbox"/> Cutaneous vasculitis <input type="checkbox"/> Bullous lupus <input type="checkbox"/> Nasopharyngeal ulcers <input type="checkbox"/> Pleuritis <input type="checkbox"/> Pericarditis <input type="checkbox"/> Arthritis <input type="checkbox"/> Fever (SLE) <input type="checkbox"/> Increase in prednisone (but not >0.5 mg/kg/day) <input type="checkbox"/> Added NSAID or Plaquenil (for disease activity) <input type="checkbox"/> ≥1.0 increase in PGA (but not >2.5)
8	<input type="checkbox"/>	Psychosis	Altered ability to function in normal activity due to severe disturbance in the perception of reality. Include hallucinations, incoherence, marked loose associations, impoverished thought content, marked illogical thinking, and bizarre, disorganized, or catatonic behavior. Exclude uremia and drug causes.	
8	<input type="checkbox"/>	Organic brain syndrome	Altered mental function with impaired orientation, memory, or other intellectual function, with rapid onset and fluctuating clinical features. Include clouding of consciousness with reduced capacity to focus and inability to sustain attention to environment, plus at least two of the following: perceptual disturbance, incoherent speech, insomnia or daytime drowsiness, and increased or decreased psychomotor activity. Exclude metabolic, infectious, or drug causes.	
8	<input type="checkbox"/>	Visual disturbance	Retinal and eye changes of SLE. Include cytoid bodies, retinal hemorrhages, serous exudates, or hemorrhages in the choroid, optic neuritis, scleritis, or episcleritis. Exclude hypertension, infectious, or drug causes.	
8	<input type="checkbox"/>	Cranial nerve disorder	New onset of sensory or motor neuropathy involving cranial nerves. Include vertigo due to lupus.	
8	<input type="checkbox"/>	Lupus headache	Severe, persistent headache (may be migrainous, but must be nonresponsive to narcotic analgesia).	
8	<input type="checkbox"/>	CVA	New onset of cerebrovascular accident(s). Exclude arteriosclerosis or hypertensive causes.	
8	<input type="checkbox"/>	Vasculitis	Ulceration, gangrene, tender finger nodules, periungual infarction, splinter hemorrhages, or biopsy or angiogram proof of vasculitis.	
4	<input type="checkbox"/>	Arthritis	>2 joints with pain plus signs of inflammation (tenderness, swelling or effusion).	
4	<input type="checkbox"/>	Myositis	Proximal muscle aching/weakness associated with elevated CPK or EMG changes, or a biopsy showing myositis.	
4	<input type="checkbox"/>	Urinary casts	Heme-granular or red blood cell casts.	
4	<input type="checkbox"/>	Hematuria	>5 RBCs/HPF. Exclude stone, infectious or other causes.	
4	<input type="checkbox"/>	Proteinuria	New onset or recent increase of more than 0.5 gm/24 h.	
4	<input type="checkbox"/>	Pyuria	>5 WBC/HPF. Exclude infection.	
2	<input type="checkbox"/>	Rash	Ongoing inflammatory lupus rash.	
2	<input type="checkbox"/>	Alopecia	Ongoing abnormal, patchy, or diffuse loss of hair due to active lupus.	
2	<input type="checkbox"/>	Mucosal ulcers	Ongoing oral or nasal ulcerations due to active lupus.	
2	<input type="checkbox"/>	Pleurisy	Classic and severe pleuritic chest pain or pleural rub or effusion, or new pleural thickening due to lupus.	
2	<input type="checkbox"/>	Pericarditis	Classic and severe pericardial pain, rub or effusion, or EKG confirmation.	
2	<input type="checkbox"/>	Low complement	Decrease in CH50, C3, or C4 below the lower limit of normal for the testing lab.	
2	<input type="checkbox"/>	Anti-dsDNA	>25% binding by Farr assay or above normal range for the testing lab.	
1	<input type="checkbox"/>	Fever	>38° C. Exclude infectious cause.	
1	<input type="checkbox"/>	Thrombocytopenia	<100,000 platelets/mL.	
1	<input type="checkbox"/>	Leukopenia	<3,000 white blood cells/mL. Exclude drug causes.	

Total score: _____

Comments: _____

Annexe 4. Score d'évaluation de l'activité du lupus SELENA-SLEDAI.

Parker B et al. Dubois' Lupus Erythematosus and related syndrome (9th edition) d'après Petri et Al (28).

Vu, le Directeur de Thèse



GROUPE HOSPITALIER
PITIE SALPETRIERE
83, Bd de l'Hôpital - 75651 PARIS 13
INSTITUT D'AM
SERVICE DE MEDECINE INTERNE 2
Professeur Zahir AMOLGA
Dr Fleur COHEN
Secrétaire : 01 42 17 86 82
Fax : 01 42 16 18 12

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

RAMDANI Yanis

44 pages – 3 tableaux – 1 figures – 4 annexes.

Résumé :

Contexte : Le lupus systémique (LS) et le syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL), primitif ou associé au LS, sont des maladies chroniques auto-immunes affectant préférentiellement les femmes jeunes. La grossesse est un événement fréquent dans cette population, du fait de l'âge, et constitue une période à risque maternel et fœtal. Les complications maternelles sont marquées par le risque de poussée de la maladie et de pré-éclampsie, et le fœtus est exposé à un risque de mort fœtale, de petit poids pour l'âge, et de prématurité. L'identification des facteurs prédictifs de ces complications, et la réalisation de consultations préconceptionnelles, ont permis de mieux appréhender ces risques, mais les données récentes manquent. Le but de cette étude était de décrire le pronostic des grossesses chez les patientes lupiques ou suivies pour un SAPL entre 2013 et 2019.

Patients et méthodes : Cette étude retrospective monocentrique a été conduite à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière centre de référence national maladies auto-immunes rares, lupus et syndrome des anticorps antiphospholipides, entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2019. Les données épidémiologiques, cliniques, biologiques, et en particulier les différents facteurs prédictifs de complications obstétricales, et des données sur le nouveau-né et le post partum, ont été extraites des dossiers des patientes.

Résultats : 185 patientes représentant 315 grossesses ont été incluses : 131 avec un LS (71%) représentant 214 grossesses (68%), 6 avec un SAPL primaire (3%) représentant 16 grossesses (5,1%) et 48 (25,9%) représentant 85 grossesses (27%) avec un SAPL associé à un LES. Trente-sept patientes (20%) avaient une autre maladie auto-immune associée. Quarante-deux patientes (23%) avaient un antécédent d'atteinte rénale. Deux-cent soixante-deux grossesses (83%) ont été menées sous hydroxychloroquine, 149 (47%) sous corticoïdes et 43 (14%) sous azathioprine. Un traitement par aspirine a été introduit ou poursuivi dans 192 grossesses (61%). Quarante-deux grossesses (13%) se sont compliquées d'une poussée de la maladie per partum. Parmi elles, 7 (2%) étaient débutées alors que la maladie était considérée comme active lors de la conception.

Trente-deux grossesses (10%) se sont compliquées d'une thrombopénie. Les fractions C3 et C4 du complément étaient abaissées au cours de 33 grossesses (11%). Les anticorps anti-ADN et anti-SSA étaient présents dans le sérum au cours de 149 (49%) et 116 (38%) grossesses respectivement. Une biologie antiphospholipide était positive au cours de 101 grossesses (32%) dont 36 (35,6%) avaient un anticoagulant circulant lupique positif.

Cent vingt patientes étaient primipares (38,1%) dont 35 (29,2%) ont eu une complication lors d'une grossesse antérieure. Une complication per-partum est survenue au cours de 197 grossesses (62,5%) dont 63 fausses couches précoces (32%), 32 fœtus ayant un petit poids pour l'âge gestationnel (16%) et 20 ruptures prématurées des membranes (10%).

Deux cent trente-trois grossesses ont abouti à une naissance (74%) : 168 à terme (72,4%) et 62 prématurément (26,7%) avec un poids de naissance moyen de 2688,64 grammes [170-3950].

Conclusion : L'étude de cette cohorte montre que malgré une amélioration du pronostic des grossesses chez les patientes avec un LS et un SAPL, les complications maternelles et fœtales restent fréquentes. Une préparation des grossesses dès le début de la prise en charge des patientes, l'identification de marqueurs pronostiques précoces, et la stratification du risque, pourraient être des stratégies d'amélioration de la prise en charge de ces grossesses à risque.

Mots clés : lupus érythémateux systémique, syndrome des anticorps antiphospholipides, grossesse, complication obstétricales

Jury :

Président du Jury : Professeur François MAILLOT
Directeur de thèse : Professeur Fleur COHEN-AUBART

Membres du Jury : Professeur Zahir AMOURA
Professeur Henri MARRET
Professeur Jacky NIZARD
Dr Nicole FERREIRA-MALDENT
Dr Julie DELVALLEE

Date de soutenance : 23/10/2020