

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2011

N°

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES DE PEDIATRIE

par

François Barrière

né le 8 juillet 1983 à Nantes

Présentée et soutenue publiquement le *03 octobre 2011*

**LE LUPUS NEONATAL
EVALUATION DE LA PRISE EN CHARGE DU RISQUE
CARDIOLOGIQUE AU CHU DE NANTES**

Présidente : Madame le Professeur Véronique GOURNAY

Directrice de thèse : Docteur Emma ALLAIN-LAUNAY

Liste des abréviations

- BAVc : Bloc Auriculo-Ventriculaire congénital
- SNFMI : Société Nationale Française de Médecine Interne
- ECG : Electrocardiogramme
- SA : Semaines d'Aménorrhée
- NFS : Numération Formule Sanguine
- ASAT : Aspartate Amino Transférase
- ALAT : Alanine Amino Transférase
- GGT : Gamma Glutamyl Transpeptidase
- PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
- FCS : Fausse Couche Spontanée
- IVG : Interruption Volontaire de Grossesse
- IMG : Interruption Médicale de Grossesse
- MFIU : Mort Fœtale In Utero
- AAN : Anticorps Anti-Nucléaires
- HTA : Hypertension artérielle
- PM : Pacemaker
- CMG : Cardiomégalie
- QTc : QT corrigé
- SAPL : Syndrome des anti-phospholipides
- IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
- ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

I. SOMMAIRE

I. SOMMAIRE	3
II. INTRODUCTION	5
III. GENERALITES SUR LE LUPUS NEONATAL	7
1) Historique	7
2) Epidémiologie et prévalence	8
3) Manifestations clinico-biologiques du lupus néonatal	9
➤ Manifestations cutanées	9
➤ Manifestations cardiaques	11
➤ Manifestations biologiques	15
➤ Autres manifestations	16
4) Proposition de prise en charge des grossesses « à risque »	17
IV. ETUDE RETROSPECTIVE AU CHU DE NANTES	18
1) Introduction	18
2) Matériels et méthodes	19
➤ Femmes « à risque »	19
➤ Femmes asymptomatiques	19
➤ Nouveau-nés « à risque »	20
➤ Résumés des situations cliniques en cas de BAVc	20
3) Résultats	21
➤ Diagramme de flux	21
➤ Données globales	22
➤ Femmes « à risque »	23
➤ Femmes asymptomatiques	26

➤ Nouveau-nés « à risque ».....	26
➤ Résumés des situations cliniques en cas de BAVc.....	30
V. DISCUSSION ET PERSPECTIVES	37
1) Evolution de la prise en charge des grossesses « à risque ».....	38
➤ Epidémiologie du lupus néonatal.....	38
➤ Suivi échographique et intérêt du PR mécanique.....	39
➤ Intérêt du taux d'anticorps maternels	41
➤ Vers un traitement préventif du BAVc	43
2) Devenir des femmes asymptomatiques.....	44
3) Prise en charge des nouveau-nés « à risque ».....	45
4) Prise en charge en cas de BAVc.....	46
5) Propositions de suivi au CHU de Nantes.....	49
VI. CONCLUSION.....	51
VII. ANNEXES.....	52
➤ Figure 1.....	52
➤ Figure 2.....	52
➤ Figure 3.....	53
➤ Figure 4.....	53
➤ Figure 5.....	54
➤ Figure 6.....	54
➤ Figure 7.....	55
➤ Figure 8.....	56
➤ Figure 9.....	56
➤ Figure 10.....	57
➤ Annexe 1.....	58
➤ Annexe 2.....	59
VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	60

II. INTRODUCTION

Le lupus néonatal est un syndrome rare pouvant atteindre les fœtus et nouveau-nés de mères porteuses d'anticorps anti SSA/Ro et/ou anti SSB/La. Ces anticorps peuvent être présents chez des mères totalement asymptomatiques ou s'intégrer dans un tableau de lupus, un syndrome de Gougerot-Sjögren ou d'autres maladies dysimmunitaires [1-3].

Il s'agit d'une affection auto-immune acquise « passive » secondaire au passage transplacentaire d'anticorps maternels vers le fœtus [4]. Il peut être responsable de manifestations systémiques transitoires (atteinte cutanée, hématologique ou hépatique) ou permanentes comme le bloc auriculo-ventriculaire congénital (BAVc) survenant sur cœur sain, et faisant toute la gravité de ce syndrome [5, 6].

Le terme de lupus néonatal a été retenu compte tenu de la similitude des lésions cutanées avec celles observées en cas de lupus systémique.

Nous décrivons dans une première partie l'historique et l'épidémiologie du lupus néonatal, ses manifestations clinico-biologiques ainsi que les propositions de prise en charge des grossesses « à risque » de lupus néonatal en France instituées par la Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI) depuis la réalisation d'un registre français des grossesses avec anticorps anti SSA/Ro.

Dans une deuxième partie, nous nous intéresserons à l'évaluation de la prise en charge du risque cardiologique de lupus néonatal au CHU de Nantes sur les dix dernières années à l'aide d'une étude rétrospective réalisée en collaboration avec les services de gynécologie

obstétrique et de cardiologie pédiatrique. Ce travail a analysé les suivis obstétricaux de femmes « à risque » de lupus néonatal (par la présence d'anticorps anti SSA/Ro et/ou anti SSB/La) ainsi que la prise en charge des nouveau-nés en maternité, par rapport aux propositions instituées par la SNFMI. En cas de BAVc chez le fœtus/nouveau-né de mères asymptomatiques, les dossiers obstétricaux ont été analysés ainsi que le suivi de l'enfant.

Enfin, nous discuterons des perspectives futures dans la prise en charge des grossesses « à risque » de lupus néonatal avec la proposition de mise en place d'un suivi multidisciplinaire au CHU de Nantes.

III. GENERALITES SUR LE LUPUS NEONATAL

1) Historique

La première observation de BAVc a été faite par Morquio en 1901 [7] avec la description d'une « maladie infantile et familiale caractérisée par des modifications de pouls, des attaques syncopales et épileptiformes et la mort subite ». Son association avec le lupus systémique a été reconnue par Hogg en 1957 [8] puis son lien avec la présence d'anticorps anti SSA/Ro a été notée pour la première fois en 1981 [9, 10].

Les premières descriptions de lupus néonatal cutané ont été rapportées en 1954 [11].

Malgré sa rareté, le lupus néonatal a fait l'objet d'une abondante littérature en tant que modèle d'affection auto-immune acquise « passive » secondaire au passage transplacentaire d'anticorps maternels vers le fœtus [4].

L'essentiel des connaissances actuelles du syndrome repose sur l'étude du registre américain de lupus néonatal établi par Buyon en 1994 [12-14], sur les cohortes de lupus néonatal canadienne [15, 16] et italienne [17-19] ainsi que le registre finlandais de BAVc [20-22]. Un Registre Français des grossesses avec anticorps anti SSA/Ro a été institué dans le cadre de la SNFMI dans le début des années 2000 [3], recensant en mai 2011 plus de 80 cas de lupus néonataux, une publication étant prévue pour 2012.

2) Épidémiologie et prévalence

Le lupus néonatal est un syndrome rare lié au passage transplacentaire d'anticorps maternels anti SSA/Ro et/ou anti SSB/La [4]. Son incidence est évaluée à 1/13000 [23].

La prévalence des anticorps anti SSA/Ro dans la population générale (études effectuées à partir de sang de donneurs) est estimée entre 0 et 11 % selon les études et la technique utilisée (les techniques immuno-enzymatiques ELISA étant plus sensibles que l'immodiffusion ou la contre-immunoelectrophorèse) [24]. Les antigènes cibles des anticorps anti SSA/Ro et SSB/La sont trois ribonucléoprotéines : 52kd SSA/Ro, 60kd SSA/Ro et 48kd SSB/La, avec deux types d'anticorps anti SSA (SSA 52 kd et SSA 60 kd).

Au cours du lupus systémique, la prévalence des anticorps anti SSA/Ro est située entre 25 et 30 % et celle des anticorps anti SSB/La entre 5 et 15 % [25]. Ces anticorps sont plus fréquents dans le syndrome de Gougerot-Sjögren (30 à 60 %) mais peuvent également être observés au cours de la polyarthrite rhumatoïde ou d'autres connectivites.

En présence d'anticorps maternels, le risque d'avoir une manifestation de lupus néonatal, quelle qu'elle soit, est estimé à 22% [14] mais parmi les manifestations cliniques du lupus néonatal, c'est essentiellement le BAVc qui a été étudié compte tenu de sa gravité.

Concernant le sex-ratio, la prédisposition féminine pour le lupus néonatal quelque soit sa manifestation clinico-biologique, longtemps suspectée, reste discutée [1, 13, 14].

3) Manifestations clinico-biologiques du lupus néonatal

➤ *Manifestations cutanées*

Dans le registre de Buyon [14], une atteinte cutanée était présente chez 37 % des enfants, chiffre possiblement sous-estimé compte tenu de biais de déclaration, ces lésions pouvant être transitoires ou passer inaperçues [26]. Récemment, une revue de la littérature parue sur les manifestations non cardiaques du lupus néonatal rapporte une fréquence des atteintes cutanées dans 15 à 25 % des cas [27].

L'atteinte cutanée du lupus néonatal survient en moyenne à six semaines de vie [26] mais une éruption peut être présente dès la naissance dans 25 % des cas ou bien ne survenir qu'à l'âge de 5 mois [26, 28]. Une photosensibilité des lésions est très fréquemment retrouvée : l'apparition des lésions semble d'autant plus précoce que l'enfant a été traité par photothérapie [29]. Le caractère photo-aggravé des lésions lupiques semble corrélé à l'augmentation de l'expression des antigènes SSA/Ro à la surface des kératinocytes sous l'effet des radiations UVB [30].

Les lésions présentées sont des macules ou des papules érythémateuses arrondies, pseudo-urticariennes, parfois recouvertes de fines squames, similaires aux lésions de lupus érythémateux cutané subaigu (figures 1 à 7 en annexe). Le visage est fréquemment touché, notamment la région périorbitaire, mais l'éruption peut être située sur l'ensemble du corps y compris le cuir chevelu, sans atteinte des muqueuses.

Ces lésions disparaissent en moyenne en 17 semaines, entre 1,5 et 22 semaines, parallèlement à la disparition des anticorps maternels [26]. Cependant, des séquelles à type de télangiectasies [31, 32], d'hyper ou hypo-pigmentation sont observées dans 10 à 20 % des cas [26].

Lorsqu'une biopsie cutanée est réalisée, elle met en évidence une atteinte de la membrane basale, un infiltrat mononucléé superficiel peu marqué et une atteinte annexielle minime avec des dépôts d'IgG, d'IgM, d'IgA ou de C3 au niveau de la jonction dermohypodermique (bande lupique) [33].

Sur le plan thérapeutique et compte tenu de la photosensibilité de l'éruption du lupus néonatal, des conseils d'éviction solaire au cours des premiers mois de vie doivent être donnés à toutes les mères porteuses d'anticorps anti SSA/Ro et/ou SSB/La. Des dermocorticoïdes peuvent être prescrits afin de limiter le risque cicatriciel ou de séquelles, mais il n'y a pas d'indication à la prise de corticoïdes par voie générale. Dans les formes télangiectasiques, un traitement par laser à colorant pulsé peut être proposé.

Enfin, compte tenu de l'association possible de plusieurs manifestations de lupus néonatal, un électrocardiogramme (ECG) ainsi qu'un bilan biologique comportant un hémogramme et un bilan hépatique sont systématiquement recommandés chez ces enfants.

➤ *Manifestations cardiaques*

La fréquence du BAVc dans la population générale varie entre 1/11000 et 1/22000 naissances vivantes [34, 35].

Chez les femmes ayant une connectivite associée à la présence d'anticorps anti SSA/Ro et/ou SSB/La, la fréquence du BAVc a été évaluée à 1 ou 2 % [36, 37] et en cas d'antécédent de BAVc au cours d'une grossesse antérieure, le risque de récurrence est évalué entre 10 et 17 % [1, 14, 20-22].

Le mécanisme physiopathologique du BAVc conduisant à la fibrose du nœud auriculo-ventriculaire a souvent été étudié [38-40]. Une explication a récemment été proposée par Buyon et Clancy [41] : l'apoptose physiologique de cardiocytes fœtaux entraîne une translocation d'antigènes SSA/Ro et/ou SSB/La à la surface cellulaire qui se lie aux anticorps maternels, induisant une réponse inflammatoire impliquant les macrophages avec sécrétion de cytokines et de TGF β pro-inflammatoires. Il se produit alors une transdifférentiation des fibroblastes cardiaques en myofibroblastes ce qui entraîne une fibrose du nœud auriculo-ventriculaire avec destruction du tissu de conduction pouvant aller jusqu'à un bloc auriculo-ventriculaire du 3^{ème} degré irréversible (figure 8 en annexe).

Le BAVc est généralement découvert entre 20 et 24 semaines d'aménorrhée (SA) [14]. Il s'agit le plus souvent d'un BAVc complet et définitif, se manifestant à l'échographie par une dissociation auriculo-ventriculaire complète (figure 9 en annexe). Il a été signalé des cas de BAVc du premier ou du deuxième degré ainsi que des blocs de branche droit ou gauche, avec une possible progression postnatale [17, 18, 42].

Les BAVc peuvent être associés à une myocardite fœtale [43-45] susceptible d'entraîner un tableau d'anasarque avec un risque de décès in utero. Il est d'ailleurs probable que certaines morts fœtales inexplicées entrent dans ce cadre, faisant discuter la recherche d'anticorps anti SSA/Ro chez ces femmes.

Sur le plan thérapeutique, en cas d'antécédent de BAVc au cours d'une grossesse antérieure, un traitement préventif par CORTANCYL® peut être proposé, mais ce traitement reste discuté dans la littérature [44, 46, 47]. En effet, le risque maternel lié à la corticothérapie (HTA, diabète gestationnel, infection, ostéoporose, cataracte) et le risque de toxicité fœtale (MFIU, retard de croissance intra-utérin, oligo ou hydramnios, prématurité, lésion neurologique) privilégient une surveillance échographique rapprochée. En cas d'apparition de BAVc, un traitement curatif fait appel aux corticoïdes fluorés passant la barrière transplacentaire. L'efficacité de ce traitement en cas de myocardite ou de BAVc incomplet a été démontrée mais pas en cas de BAVc III complet, irréversible [48-53].

A la naissance en cas de BAVc, la prise en charge se fait en milieu spécialisé par des cardio-pédiatres. Les indications de pose de pacemaker (PM) sont une insuffisance cardiaque, une fréquence cardiaque inférieure à 50-55/min, la présence de pauses sinusales supérieures à 3 secondes, la présence d'extrasystoles ventriculaires fréquentes et polymorphes ou des QRS larges [54]. En l'absence de pose de PM en période néonatale, un suivi par holter ECG mensuel est nécessaire avant l'âge de un an associé à une surveillance échographique de la fonction ventriculaire. La pose de PM est néanmoins nécessaire chez 60 à 90 % des enfants [55, 56].

Les manifestations cardiaques sont associées à une morbidité et une mortalité qui font toute la gravité de ce syndrome. Dans le registre de Buyon [14], la mortalité du BAVc était de

19 % (22/113), dont six mort in utero. Les autres décès ont eu lieu dans les 3 premiers mois de vie pour 10 enfants et avant 3 ans dans tous les cas. La mortalité était en partie liée à la prématurité avec un risque de 52% pour les enfants nés avant 34 SA versus 9% pour les enfants nés après. Dans la série finlandaise [20], les enfants de sexe masculin semblent avoir un plus mauvais pronostic, notamment du fait du risque de développer une cardiomyopathie dilatée. Les autres facteurs de mauvais pronostic étaient une anasarque fœtale, une fréquence cardiaque basse, une prématurité et une atteinte myocardique.

En dehors du BAVc, d'autres manifestations cardiaques ont été rapportées [57]. Récemment, une étude [58] reprend l'ensemble des manifestations cardiologiques du lupus néonatal (anomalies rythmiques, de structure et de fonction). Des malformations cardiaques à type de communication inter-auriculaire, de communication inter-ventriculaire ou de persistance du canal artériel, ainsi que des anomalies des valves tricuspides et mitrales (sténose, fuite ou dysplasie), sans anomalie de fonction, ont été rapportés en association avec un BAVc dans 16 à 42 % des cas [20, 58, 59].

Moak et al. [60] ont rapporté la survenue d'une cardiomyopathie de début tardif chez 16 enfants (de 1 mois à 9 ans) ayant un BAVc appareillé précocement. Les biopsies myocardiques effectuées révélaient une hypertrophie des myocytes (11/16), une fibrose interstielle (11/16), une dégénération des myocytes (2/16) sans aucun infiltrat inflammatoire. Selon les auteurs, cette complication serait susceptible de survenir chez 5 à 11% des enfants avec BAVc, avec une évolution vers une insuffisance cardiaque pouvant nécessiter une transplantation.

Une fibroélastose endomyocardique a été décrite en association avec un BAVc [61] ou isolément [62]. L'aspect échographique retrouve une hyperéchogénicité de l'endocarde, diffuse ou prédominant au niveau du ventricule gauche. L'évolution est souvent marquée par une dysfonction ventriculaire sévère avec un pronostic défavorable en l'absence de transplantation cardiaque. L'ensemble de ces résultats [60-63] impose une surveillance régulière et prolongée de la fonction ventriculaire des enfants ayant un BAVc.

Enfin, d'autres anomalies rythmiques ont été rapportées telles qu'un allongement du QT corrigé et une bradycardie sinusale, mais sont toujours controversées [64-67].

➤ *Manifestations biologiques*

Des anomalies hématologiques ont été décrites dans le lupus néonatal, pouvant toucher les 3 lignées : une anémie hémolytique (avec test de coombs positif) ou centrale, une neutropénie et une thrombopénie [27, 68-71]. Leur prévalence n'est pas connue, les numérations n'étant pas faites systématiquement. Cependant en 2003, une étude italo-canadienne prospective de grossesses de femmes avec anticorps anti SSA/Ro et/ou SSB/La rapportait des anomalies hématologiques dans 37 % des cas [5], principalement une thrombopénie. La résolution de ces anomalies biologiques est parallèle à la disparition des anticorps d'origine maternelle.

Une atteinte hépatique du lupus néonatal peut être spécifique ou secondaire à une insuffisance cardiaque dans un contexte de BAVc. Sa prévalence est estimée à 9 % dans le registre de Buyon [1, 13] mais s'élève à 25 % dans une étude prospective [5]. Il peut s'agir d'une élévation de la bilirubine conjuguée éventuellement associée à une cytolyse dans les premières semaines de vie ou bien d'une cytolyse hépatique modérée et isolée survenant aux environs de 2 à 3 mois [72, 73]. L'aspect anatomopathologique ressemble aux hépatites néonatales à cellules géantes [74]. Ces atteintes régressent spontanément avec un excellent pronostic. Une forme plus grave mais exceptionnelle a été décrite (6 cas) comprenant une insuffisance hépatique sévère apparaissant in utero ou dès la période néonatale avec une évolution rapidement fatale dans tous les cas, l'étude anatomopathologique était compatible avec une hémochromatose néonatale dans 4 cas [75].

➤ *Autres manifestations*

En plus des atteintes cutanées et biologiques, l'analyse de la littérature rapporte des atteintes neurologiques diverses et rares [27]. Une paraplégie spastique des membres inférieurs a été rapportée dans deux cas [13, 76]. Cependant, le mécanisme de cette atteinte est spéculatif, il pourrait s'agir de séquelles d'hémorragie intracérébrale en période néonatale ou encore de lésions vasculaires [77]. Récemment, une étude prospective de 87 enfants nés de mères avec anticorps anti SSA/Ro [78] a décrit que 8 % de ces enfants présentaient une hydrocéphalie, avec deux pics de fréquence, entre 2 et 11 mois et entre 12 et 24 mois. L'évolution a été spontanément favorable dans tous les cas en dehors d'un enfant ayant nécessité une dérivation.

Il convient aussi de noter l'existence de quelques cas d'enfants ayant présenté un lupus néonatal, qui ont développé ultérieurement une connectivite. Il est cependant difficile de savoir s'il existe véritablement un sur-risque majorant la simple prédisposition génétique de ces enfants nés de mère ayant une connectivite, les études restant contradictoires [26, 79]. Enfin, plusieurs études suggèrent que le type de connectivite de la mère et sa sévérité sont variables selon le type de l'atteinte de l'enfant [1, 15, 16, 21, 26]. Les mères d'enfants présentant une manifestation cutanée de lupus néonatal sont plus fréquemment symptomatiques et semblent avoir une pathologie plus sévère se rapprochant plus du lupus systémique alors que les mères d'enfants ayant un BAVc semblent avoir des caractéristiques clinico-biologiques d'un syndrome de Gougerot-Sjögren ou d'une connectivite indifférenciée dont la symptomatologie clinique se limite souvent à un syndrome sec buccal et oculaire ou quelques arthralgies.

4) Proposition de prise en charge des grossesses « à risque »

Un registre français des grossesses avec anticorps anti SSA/Ro a été institué dans le cadre de la SNFMI (Société Nationale Française de Médecine Interne) dans le début des années 2000. Des propositions de prise en charge des grossesses « à risque » de lupus néonatal ont été élaborées à partir des recommandations américaines [14, 80] afin d'harmoniser les pratiques cliniques et thérapeutiques [3, 14, 81].

Il est proposé, pour les mères porteuses d'anticorps anti SSA/Ro sans antécédent obstétrical particulier, une surveillance échographique fœtale tous les 15 jours de 16 à 26 SA ainsi que la réalisation d'un ECG du nouveau-né à partir de J3 (avec mesure du PR et du QTc) et un bilan biologique avec NFS, plaquettes, ASAT, ALAT, GGT, et phosphatases alcalines. Pour les mères ayant eu un enfant avec BAVc ou une autre manifestation de lupus néonatal, une échographie fœtale hebdomadaire de 16 à 26 SA est proposée, avec la même surveillance pour le nouveau-né. En cas d'apparition d'un BAVc, un traitement curatif est proposé, faisant appel aux corticoïdes fluorés, selon le tableau suivant :

SITUATION	TRAITEMENT MATERNEL
BAVc de 2 ^{ème} ou 3 ^{ème} degré	Béthaméthasone ou dexaméthasone 4mg/j puis diminution et/ou arrêt à discuter
BAVc avec signes de myocardite	Béthaméthasone ou dexaméthasone 4mg/j jusqu'à amélioration puis diminution
BAVc avec anasarque fœtale	Béthaméthasone ou dexaméthasone 4mg/j, discuter les plasmaphéreses, extraction fœtale si réalisable

IV. ETUDE RETROSPECTIVE AU CHU DE NANTES

1) Introduction

Depuis la création du registre français des grossesses avec anticorps anti SSA/Ro, des modalités de prise en charge de ces grossesses « à risque » ont été proposées (cf. paragraphe précédent) afin d'harmoniser les pratiques cliniques et thérapeutiques de ce syndrome rare.

La prise en charge du risque de lupus néonatal au CHU de Nantes ne semble pas consensuelle, et nécessite la collaboration de nombreux intervenants (obstétriciens, biologistes, internistes, cardiologues, dermatologues et pédiatres) du début de la grossesse aux premières années de vie de l'enfant.

L'objectif de ce travail est d'étudier rétrospectivement le suivi des grossesses et des nouveau-nés « à risque » de lupus néonatal au CHU de Nantes sur les dix dernières années par rapport aux propositions de la SNFMI et de proposer une harmonisation de la prise en charge multidisciplinaire de ce syndrome rare.

2) Matériels et méthodes

Une étude rétrospective entre le 1^{er} janvier 2000 et le 1^{er} juin 2010 a été réalisée au CHU de Nantes en collaboration avec les services de gynécologie obstétrique et de cardiologie pédiatrique.

➤ *Femmes « à risque »*

Les femmes suivies au CHU de Nantes pour un lupus, un syndrome de Gougerot-Sjögren ou une autre connectivite, ayant débuté une grossesse suivie au CHU de Nantes sur cette période ont été identifiées à partir d'une base de données informatisée (codage PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) du service de gynécologie obstétrique. L'ensemble des ces dossiers obstétricaux (83 grossesses, 41 femmes) a été étudié afin de collecter des informations sur la pathologie maternelle et leur traitement éventuel, leur profil immunologique (anti SSA/Ro et/ou SSB/La) et le suivi obstétrical effectué jusqu'au terme de la grossesse. Parmi ces femmes, celles avec anticorps anti SSA/Ro et/ou SSB/La ont été définies comme femmes « à risque » et leurs dossiers obstétricaux ont été analysés.

➤ *Femmes asymptomatiques*

Sur cette même période, les données informatisées du service de cardiologie pédiatrique de Nantes comprenant l'ensemble des enfants suivis pour un BAVc ont permis de faire ressortir et d'analyser de la même méthode les dossiers de mères asymptomatiques au moment du diagnostic de BAVc, chez leur fœtus ou nouveau-né.

➤ *Nouveau-nés « à risque »*

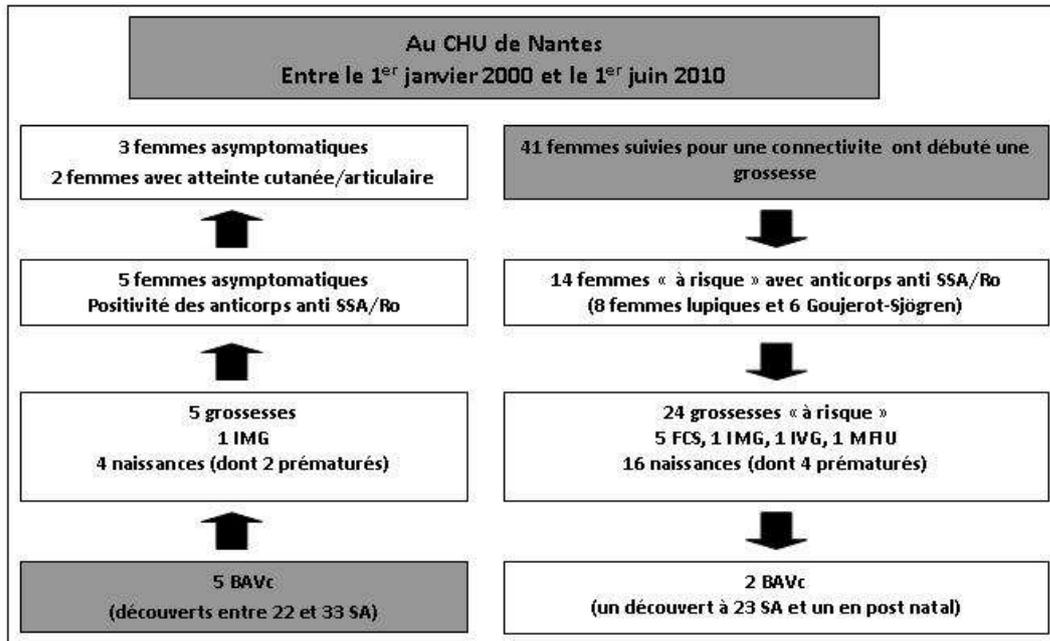
Pour chaque nouveau-né de mère porteuse d'anticorps anti SSA/Ro et/ou SSB/La (connus avant ou en cours de grossesse), défini comme « à risque » de lupus néonatal, les mensurations de naissance sont collectées avec les éventuels bilans sanguins et électrocardiogrammes réalisés, à la recherche de manifestations en faveur d'un lupus néonatal (atteinte cutanée, hématologique, hépatique ou cardiaque).

➤ *Résumés des situations cliniques en cas de BAVc*

En cas de BAVc chez le fœtus/nouveau-né, un résumé de chaque situation clinique est décrit au cas par cas, comprenant les données du suivi obstétrical et du suivi de l'enfant.

3) Résultats

➤ *Diagramme de flux*



➤ *Données globales*

Entre le 1^{er} janvier 2000 et le 1^{er} juin 2010, 41 femmes suivies pour une connectivité ont débuté une grossesse suivie au CHU de Nantes. Des anticorps anti SSA/Ro et/ou SSB/La étaient présents chez 14 d'entre elles.

Notre étude rapporte les 24 grossesses de ces 14 femmes « à risque » : 8 femmes lupiques et 6 femmes suivies pour un Gougerot-Sjögren. Sur ces 24 grossesses, 16 enfants sont nés et 2 ont présenté un BAVc.

Sur cette même période, 5 BAVc ont été découverts en cours de grossesse chez les fœtus de 5 femmes asymptomatiques, donnant naissance à 4 enfants.

Ces 29 grossesses ont été étudiées, ainsi que le séjour en maternité des 20 nouveau-nés « à risque » (16 enfants de mères avec anticorps anti SSA/Ro et/ou SSB/La connus avant la grossesse et 4 enfants de mères asymptomatiques). Le devenir des 7 BAVc a aussi été rapporté dans notre travail.

➤ *Femmes « à risque »*

Notre étude a répertorié 24 grossesses de 14 femmes « à risque » de lupus néonatal compte tenu de la présence d'anticorps anti SSA/Ro et/ou anti SSB/La en début de grossesse. Le résumé des suivis de ces grossesses « à risque » est présenté dans le tableau n°1.

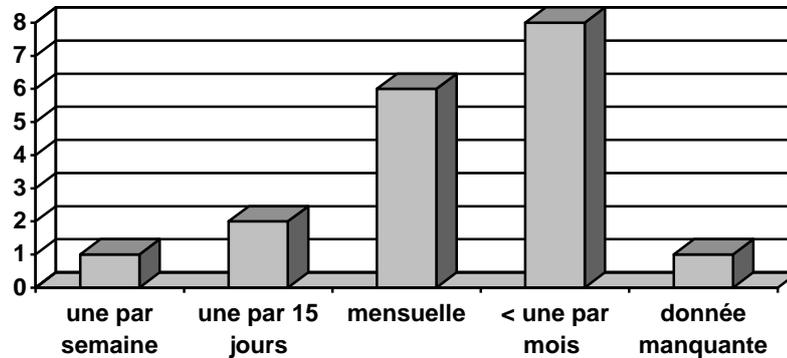
Sur ces 24 grossesses, nous avons observé :

- Cinq fausses couches spontanées (FCS)
- Une interruption volontaire de grossesse (IVG)
- Une interruption médicale de grossesse (IMG) à 34 SA (grossesse n°2 suivie à Cholet) : anamnios avec dysgénésie tubulaire sur prise d'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) en cours de grossesse ainsi qu'une thrombose des veines rénales sur syndrome des anti-phospholipides (SAPL)
- Une mort fœtale in utero (MFIU) à 19 SA sans cause retrouvée (grossesse n°10)
- 16 naissances vivantes (11 filles et 5 garçons) dont 4 prématurés (nés avant 37 SA).

Le suivi échographique obstétrical entre 16 et 26 SA a été :

- Une échographie par semaine dans 1 cas (grossesse n°16, avec antécédent de BAVc)
- Une échographie tous les 15 jours dans 2 cas (grossesses n°9 et n°15).
- Une échographie mensuelle dans 6 cas
- Moins d'une échographie mensuelle dans 8 cas
- Une donnée manquante (grossesse n°6 suivie en Chine, arrivée en France à 33 SA).

La répartition des suivis échographiques de grossesse est rapportée sur le graphique suivant :



Sur le plan thérapeutique, 10 grossesses se sont déroulées sous CORTANCYL® (donné en prévention secondaire pour les grossesses n°12 et n°16 devant l'antécédent de BAVc lors d'une précédente grossesse). 9 grossesses se sont déroulées sous PLAQUENIL® (ce traitement a été arrêté au début des grossesses n°3 et n°4). Les autres traitements pris pendant la grossesse étaient principalement des antiagrégants plaquettaires et de l'héparine de bas poids moléculaire.

Un BAVc II alternant avec un BAVc III (ou II/III) a été découvert à 23 SA au cours de la grossesse n° 12 (une échographie à 18 SA était sans particularité). Le traitement préventif par CORTANCYL® a été relayé par de la Dexaméthasone sans empêcher l'évolution vers un BAVc III permanent à la naissance.

Des hyperéchogénicités cardiaques sont apparues dès 16 SA pour la grossesse n°16 et le traitement par CORTANCYL®, déjà mis en route en début de grossesse devant un antécédent de BAVc lors d'une précédente grossesse, a été maintenu jusqu'au terme, sans observer d'apparition de BAVc au cours de la grossesse.

Tableau n°1 : Suivis des grossesses « à risque » de lupus néonatal :

Pathologie maternelle (n=14)	n° de grossesse	Dosage des anticorps en début de grossesse (SSA 52kd-60kd-SSB) UA/ml	Année de grossesse	Traitement maternel en début de grossesse	Suivi échographique entre 16SA et 26SA (n=18)	Issue de la grossesse
Gougerot-Sjögren	1	222-186-48	2010	Plaquénil	1/mois	♀ 41 SA + 1
Lupus	2	80-156-141	2003	Cortancyl/Plaquénil	<1/mois	IMG (34 SA)
Gougerot-Sjögren	3	399-199-320	2006	Cortancyl	1/mois	♀ 35 SA
Lupus	4	SSA +	2000	∅	< 1/mois	♀ 40 SA + 1
Lupus	5	SSA +	2004	∅	< 1/mois	♀ 37 SA + 1
Lupus	6	SSA +	2009	Cortancyl	Suivi initial en Chine	♀ 32 SA
Gougerot-Sjögren	7	SSA +	2007	Cortancyl/Plaquénil	1/mois	♂ 41 SA
Lupus	8	SSA +	2008	Plaquénil	< 1/mois	♀ 39 SA + 2
Lupus	9	209-180-41	2009	Plaquénil	1/15 jours	♂ 38 SA
Gougerot-Sjögren	10	158-123-50	2007	∅	< 1/mois	MFIU à 19 SA
	11	202-149-40	2009	Plaquénil	1/mois	♀ 38 SA + 5
Gougerot-Sjögren ATCD de BAVc	12	136-89-45	2004	Cortancyl puis Dexaméthasone	1/mois BAVc à 23 SA	♂ 35 SA + 6
Lupus	13	39-84-∅	2004	Plaquénil	< 1/mois	♀ 39 SA + 5
Lupus	14	167-125-∅	2007	Cortancyl/Plaquénil	< 1/mois	♂ 38 + 3
	15	SSA +	2009	Cortancyl/Plaquénil	1/15 jours	♀ 36 SA
Lupus ATCD de BAVc	16	193-175-75	2003	Cortancyl	1/semaine Hyperéchogénicité à 16 SA	♂ 38 SA BAV I et BBDt à 3 ans
Gougerot-Sjögren	17	SSA +	2000	Cortancyl	< 1/mois	♀ 38 SA + 3
	18	115-88-31	2001	Cortancyl	1/mois	♀ 40 SA + 2

Le suivi des 5 FCS et de l'IVG n'est pas rapporté dans ce tableau.

➤ *Femmes asymptomatiques*

Durant la période de l'étude, un BAVc a été découvert entre 22 et 33 SA chez les fœtus de 5 femmes asymptomatiques. Un dosage d'anticorps anti SSA/Ro et/ou SSB/La était positif pour chacune. Il s'agissait de BAVc II/III ou III.

Sur le plan thérapeutique, en cas d'apparition d'un BAVc II/III au cours de la grossesse n°12 (cas n°I), un traitement curatif par Prednisone à 15 mg/jour a été essayé et poursuivi jusqu'à la fin de la grossesse, sans succès. Une IMG a été réalisée à 25 SA pour un BAVc devant la sévérité de l'atteinte cardiaque (cas n°VII).

Après leur grossesse, 3 femmes sont restés asymptomatiques, une a présenté des manifestations cutanées de type lupique et une autre des manifestations articulaires et cutanées.

➤ *Nouveau-nés « à risque »*

Lors du séjour en maternité de ces 20 nouveau-nés, une NFS avec numération plaquettaire a été réalisée pour 14 nouveau-nés, et un bilan hépatique dans un cas. Il a été rapporté un cas (grossesse n°6) de thrombopénie à 37000/mm³ à J3 de vie sans autre cause retrouvée, avec normalisation à J11.

Sur le plan dermatologique, aucun cas de lupus néonatal cutané n'a été rapporté en maternité parmi tous ces enfants.

Sur le plan rythmique, 18 nouveau-nés ont bénéficié d'un ECG. Parmi eux, 12 ECG étaient normaux, un ECG retrouvait un QTc à 480 ms (grossesse n°9) et 5 enfants avaient un BAVc (II/III ou III). Deux enfants n'ont pas eu d'ECG à la naissance (grossesse n°5 et n°6).

Un suivi cardiologique a été réalisé pour l'enfant issu de la grossesse n°16 devant les hyperéchogénicités vues en anténatal. L'évolution échographique a été favorable avec une normalisation à un an mais on note l'apparition de troubles de conduction au cours de son suivi avec un bloc de branche droit associé à un BAV I à l'âge de 3 ans.

Les caractéristiques de l'ensemble de ces 20 nouveau-nés « à risque » (16 enfants de mères avec anticorps anti SSA/Ro suivies pour une connectivite et 4 enfants de mères asymptomatiques) et leur prise en charge à la naissance (en maternité ou en néonatalogie) sont colligées dans le tableau n°2 et le graphique suivant :

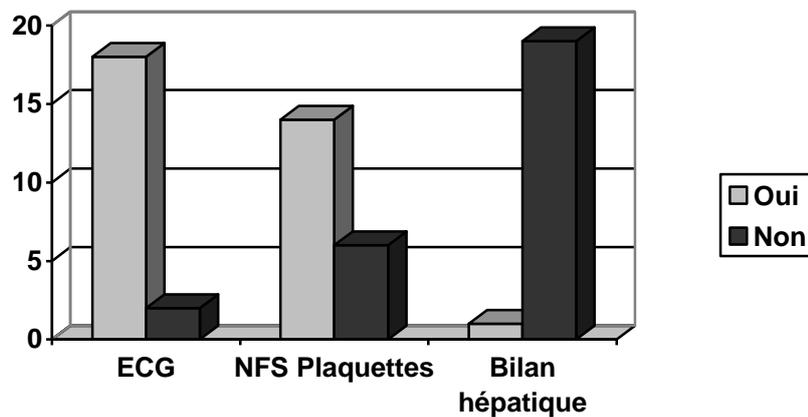


Tableau n°2 : Suivis des nouveau-nés « à risque » de lupus néonatal :

n° de grossesse (cas de BAVc)	Année de naissance	Pathologie maternelle	Sexe	Terme	Poids (g)	ECG-Holter Echographie	NFS Plaquettes	Bilan hépatique
1	2010	Gougerot-Sjögren	♀	41 SA+1	3070	ECG J0 normal	J1 normale	Ø
3	2006	Gougerot-Sjögren	♀	35 SA	2030	ECG J1 normal	J0 normale	Ø
4	2000	Lupus	♀	40 SA+1	3100	ECG J1 normal	Ø	Ø
5	2004	Lupus	♀	37 SA+1	2595	Ø	Ø	Ø
6	2009	Lupus	♀	32 SA	1780	Ø	Thrombopénie J0 normale à J11	Ø
7	2007	Gougerot-Sjögren	♂	41 SA	3005	ECG J1 normal	J0 normale	Ø
8	2008	Lupus	♀	39 SA+2	3075	ECG J0 normal	J3 normale	Ø
9	2009	Lupus	♂	38 SA	3700	ECG J1 QTc 480 ms	J4 normale	Ø
11	2009	Gougerot-Sjögren	♀	38 SA+5	3100	ECG J0 normal	J3 normale	Ø
12 (cas n°III)	2004	Gougerot-Sjögren	♂	35 SA+6	2520	BAVc III permanent	J0 normale	Ø
13	2004	Lupus	♀	39 SA+5	3330	ECG J1 normal	J4 normale	Ø
14	2007	Lupus	♂	38 SA+3	2710	ECG J1 normal	Ø	Ø
15	2009	Lupus	♀	36 SA	2205	ECG J1 normal	J0 normale	Ø
16 (cas n°II)	2003	Lupus	♂	38 SA	2825	ECG J0 normal Hyperéchogénicité	Ø	Ø
17	2000	Gougerot-Sjögren	♀	38 SA+3	3070	ECG J0 normal	Ø	Ø
18	2001	Gougerot-Sjögren	♀	40 SA+2	2870	ECG J3 normal	J3 normale	Ø
cas n°VI	2009	Asymptomatique	♀	38 SA+6	2725	BAVc III permanent	Ø	Ø
cas n°IV	2008	Asymptomatique	♀	38 SA	2290	BAVc III permanent	J0 normale	Ø
cas n°I	2003	Asymptomatique	♂	40 SA+2	2860	BAVc II/III	J1 normale	J1 normal
cas n°V	2009	Asymptomatique	♀	34 SA+5	2675	BAVc III permanent	J1 normale	Ø

Tableau n°3 : Résumés des situations cliniques en cas de BAVc :

	Cas n°I 2003	Cas n°II 2003	Cas n°III 2004	Cas n°IV 2008	Cas n°V 2009	Cas n°VI 2009	Cas n°VII 2010
Age mère (ans)	28	29	37	25	24	28	30
Pathologie maternelle	Asymptomatique	Lupus cutané et articulaire	Gougerot-Sjögren	Asymptomatique	Asymptomatique	Asymptomatique	Asymptomatique.
Traitement début grossesse	NON	Cortancyl 10mg/j	Cortancyl 10mg/j	NON	NON	NON	NON
Parité	1 ^{ère} grossesse	2 ^{ème} grossesse (BAVc lors de la 1 ^{ère} grossesse en 2000 hors CHU)	2 ^{ème} grossesse (BAVc lors de la 1 ^{ère} grossesse en 1999)	1 ^{ère} grossesse	2 ^{ème} grossesse 1 ^{er} enfant en 2005 asymptomatique	1 ^{ère} grossesse	1 ^{ère} grossesse
Anticorps maternels SSA52kd-60kd (UA/ml) SSB (UA/ml)	139 Ø	193-175 75	136-89 Ø	222-160 91	130 65	68-138 Ø	> 240 Ø
Découverte BAV (SA)	22 SA	Hyperéchogénicités cardiaques dès 16 SA	23 SA	33 SA	22 SA	32 SA + 2	22 SA + 1
Type BAV en anténatal	II/III	NON	II/III	II/III	II/III	III permanent	III avec CMG ép. péricardique
Modification de traitement	Cortancyl 15mg/j	NON	Relais Dexa. 10mg/j	NON	NON	NON	IMG à 25 SA + 2
Terme naissance (SA)	40 SA + 2	38 SA	35 SA + 6	38 SA	34 SA + 5	38 SA + 6	Ø
ECG naissance	BAV II/III	Normal	BAV III permanent	BAV III Permanent	BAV III permanent	BAV III permanent	Ø
Poids(g) de naissance	2860	2825	2520	2290	2675	2725	Ø
Evolution enfant (PM : pace maker)	PM en 2007 (4 ans)	Echo normale à 1 an BAV I et BBDt à 3 ans	PM en 2008 (3 ans)	PM en 2010 (20 mois)	PM en 2010 (1 an) décès post op.	PM en 2010 (5 mois)	Ø
Evolution mère	Asymptomatique Perdue de vue	Stable	Stable	Atteinte cutanée et articulaire	Atteinte cutanée	Asymptomatique	Asymptomatique

En 10 ans : 7 BAVc dont 5 chez des mères asymptomatiques.

Pas d'autre manifestation de lupus néonatal.

Mortalité : une interruption médicale de grossesse devant la sévérité de l'atteinte cardiaque, un décès à l'âge de un an, après la pose de PM.

Morbidité : 5 BAVc appareillés sur les 6 naissances vivantes

Sur les 5 mères asymptomatiques, deux sont devenues symptomatiques (atteinte cutanée et/ou articulaire)

➤ *Résumés des situations cliniques en cas de BAVc*

Les paragraphes suivants retracent les situations cliniques en cas de BAVc, de la grossesse aux premières années de vie de l'enfant, résumés dans le tableau n°3.

Cas n°I (2003) :

Il s'agit d'une 1^{ère} grossesse chez une femme de 28 ans asymptomatique. L'échographie du deuxième trimestre réalisée à 22 SA retrouve un BAVc (II 2 pour 1 alternant avec un BAV III) chez le fœtus, sans malformation cardiaque ni signe d'insuffisance cardiaque. Un bilan sanguin réalisé chez la mère retrouve des AAN positifs à 1/5120 associé à des anticorps anti SSA/Ro à 139 UA/ml sans anticorps anti SSB/La confirmant l'étiologie immunologique du BAVc. Un traitement par CORTANCYL® à 15 mg/jour est introduit à 22 SA et poursuivi jusqu'à l'accouchement sans efficacité sur le BAVc. L'enfant naît à 40 SA et 2 jours avec un poids de 2860 grammes pour une taille à 49 cm et un périmètre crânien à 31 cm. L'ECG confirme le BAVc (BAV II/III), il est hospitalisé en néonatalogie pendant 13 jours. Un bilan sanguin ne retrouve pas d'anomalie hématologique ni hépatique et il n'est pas noté de manifestation cutanée. L'échographie cardiaque est normale, le holter ECG ne retrouve pas d'argument pour la pose d'un pacemaker (PM). L'enfant est suivi régulièrement entre le CHU de Nantes et celui de Fort de France (tous les 3 puis tous les 6 mois avec Holter ECG et échographie cardiaque). Il est finalement appareillé à l'âge de 4 ans (2007) pour des fréquences cardiaques nocturnes basses (21/min). La maman n'aura pas d'autre grossesse suivie au CHU de Nantes, il ne nous est pas possible de savoir si elle est restée asymptomatique.

Cas n°II, grossesse n°16 (2003) :

La 1^{ère} grossesse d'une mère asymptomatique (en dehors d'une « allergie » solaire) a été suivie dans un hôpital périphérique en 2000. Une arythmie fœtale a été dépistée à 33 SA, avec une surveillance simple. L'accouchement a eu lieu à 39 SA et l'enfant a été transféré à J1 de vie pour bradycardie modérée. L'ECG et le holter ECG réalisés ont retrouvé un BAV II bien toléré. Un bilan immunologique maternel a retrouvé une positivité des anticorps anti SSA/Ro (pas de valeur retrouvée). Un suivi par holter ECG et échographie cardiaque tous les 3 puis 6 mois note une stabilité du BAV II sans nécessité d'appareillage et l'absence de dysfonction myocardique.

La 2^{ème} grossesse (2003) a été suivie au CHU de Nantes devant l'antécédent de BAVc immunologique lié à la présence d'anticorps anti SSA/Ro et d'anticorps anti SSB/La maternels. Un traitement par CORTANCYL® à 10 mg/jour est débuté dès le début de grossesse. Le suivi obstétrical hebdomadaire retrouve dès 16 SA des hyperéchogénicités de l'appareil sous valvulaire mitral ainsi que de l'endocarde septal, sans dysfonction ventriculaire ni BAVc. Le traitement par corticoïdes est poursuivi jusqu'à la fin de la grossesse. Les échographies fœtales rapprochées ne retrouvent pas d'évolution des lésions ni d'apparition de BAVc. L'enfant naît à 38 SA, avec un poids de 2825 grammes pour une taille 47 cm et un périmètre crânien à 33 cm. A la naissance, l'échographie cardiaque confirme les lésions cardiaques, avec un ECG normal. Le suivi de l'enfant notera une régression des lésions avec normalisation de l'échographie cardiaque à un an. En revanche, sur le plan rythmique, le suivi retrouve un allongement du PR à 200 ms (BAV I) sur l'ECG réalisé en 2006 associé à un bloc de branche droit complet sans retentissement clinique, nécessitant pour l'instant uniquement un suivi régulier.

Cas n°III, grossesse n°12 (2004) :

Il s'agit d'une 2^{ème} grossesse chez une femme de 37 ans suivie pour un syndrome de Gougerot-Sjögren (syndrome sec avec ulcérations buccales) qui avait déjà accouché en 1999 à 36 SA et 6 jours d'une fille avec un BAVc I/II. Lors de cette première grossesse, un épanchement péricardique fœtal isolé avait été dépisté à 25 SA et le BAVc a été diagnostiqué à la naissance. Finalement, l'enfant a été appareillée en 2007 à l'âge de 8 ans suite à une syncope brève.

Cette deuxième grossesse a été suivie au CHU de Nantes devant l'antécédent de BAVc et la positivité des AAN à 1/2560 avec positivité des anticorps anti SSA-52kd 136 UA/ml anti SSA-60kd 89 UA/ml et anti SSB 45 UA/ml. Un traitement par CORTANCYL® à 10 mg/jour a été introduit en début de grossesse. Le suivi obstétrical mensuel (les échographies à 12 et 18 SA étaient normales) a malheureusement dépisté un BAVc II/III à 23 SA. Le CORTANCYL® est relayé par de la Dexaméthasone à 10 mg/jour pendant 15 jours sans pouvoir faire régresser le BAVc. L'enfant naît à 35 SA et 6 jours pour rupture prématurée de la poche des eaux (RPDE), avec un poids de 2520 grammes pour une taille à 46 cm et un PC à 30 cm. Le holter ECG confirme le BAVc III bien toléré, avec une échographie cardiaque normale. Deux numérations réalisées en période néonatale n'ont pas retrouvé d'anomalie. L'enfant est suivi régulièrement (holter et échographie) puis appareillé en 2008 (3 ans) dans les suites d'un malaise.

Cas n°IV (2008) :

Il s'agit d'une 1^{ère} grossesse d'une femme de 25 ans asymptomatique. Le BAVc III a été dépisté lors de l'échographie du troisième trimestre à 33 SA et 3 jours motivant la réalisation d'un bilan immunologique maternel retrouvant des AAN supérieurs à 1/2560 avec des anticorps anti SSA-52kd à 222 UA/ml des anti SSA-60kd à 160 UA/ml et des anti SSB à 91 UA/ml. La maman a reçu une cure de CELESTENE® dans l'éventualité d'une naissance prématurée. L'enfant naît finalement à 38 SA avec un poids de 2290 grammes pour une taille à 45 cm et un PC à 30,5 cm. L'ECG et le holter ECG confirment le BAVc III permanent, bien toléré, l'échographie cardiaque est normale et une NFS prélevée à J0 et J1 ne retrouve pas d'anomalie. Un suivi par holter ECG et échographie cardiaque est réalisé tous les 3 à 6 mois et l'enfant est appareillé à l'âge de 20 mois en 2010 pour une fréquence cardiaque inférieure à 50/min.

On note que depuis la naissance de l'enfant, la mère a présenté des douleurs articulaires nécessitant l'introduction de PLAQUENIL® puis de CORTANCYL®.

Cas n°V (2009) :

Il s'agit d'une 2ème grossesse (1^{er} enfant né à terme en 2005 dans un hôpital périphérique) chez une femme asymptomatique suivie initialement dans un hôpital périphérique puis transférée au CHU pour découverte d'un BAVc II/III à 22 SA. Le bilan maternel confirme l'origine immunologique du BAVc avec des AAN à 1/2560 ainsi que des anticorps anti SSA à 130 UA/ml et des anti SSB à 65 UA/ml. Aucun traitement spécifique n'est débuté. L'enfant naît à 34 SA et 5 jours sans cause retrouvée, avec un poids de 2675 grammes pour une taille à 45 cm et un PC à 32 cm. L'enfant est surveillée en période néonatale, le bilan biologique est sans particularité, un holter ECG confirme le BAVc III permanent, bien toléré et l'échographie cardiaque est normale. Une surveillance tous les 6 mois avec échographie et holter ECG est débutée et l'enfant est appareillée à l'âge de un an en 2010 pour une fréquence cardiaque basse (<50/min). Malheureusement l'enfant décède dans les suites dramatiques de la pose de son PM dans un tableau de défaillance multi-viscérale après arrêt cardio-circulatoire. L'autopsie (à la recherche d'arguments en faveur d'une cardiomyopathie tardive liée au lupus néonatal) a été refusée par la famille.

A noter que depuis le décès de son enfant, la mère a présenté des manifestations cutanées de lupus nécessitant un traitement par PLAQUENIL®.

Cas n°VI (2009) :

Il s'agit d'une 1^{ère} grossesse d'une femme de 24 ans asymptomatique. Le BAVc III a été découvert lors de l'échographie du 3^{ème} trimestre à 32 SA et 2 jours, avec un cœur d'architecture normale sans signe d'insuffisance cardiaque. Le bilan immunologique maternel a retrouvé des AAN à 1/320 avec des anticorps anti SSA-52kd 68 UA/ml, anti SSA-60kd 138 UA/ml sans anticorps anti SSB. Il s'agissait d'un BAV III bien toléré et aucune thérapeutique n'a été mise en route. L'enfant est né à 38 SA et 6 jours avec un poids de 2725 grammes pour une taille à 45,5 cm et un PC à 33 cm. Elle a été hospitalisée en néonatalogie une dizaine de jours. Le holter ECG a confirmé le BAVc III permanent et l'échographie post natale retrouvait une minime communication inter-ventriculaire, elle a été suivie tous les mois puis tous les 3 mois avec holter ECG et échographie cardiaque. Elle a été appareillée à 5 mois de vie en 2010 pour une fréquence cardiaque à 36/min.

La mère est toujours asymptomatique depuis.

Cas n°VII (2010) :

Il s'agit aussi d'une 1^{ère} grossesse chez une femme de 30 ans sans antécédent personnel d'auto-immunité et suivie pour une épilepsie traitée par NEURONTIN. Lors de la 2^{ème} échographie obstétricale réalisée à 22 SA et 1 jour, un BAV III a été dépisté, mal toléré avec une fréquence cardiaque très basse entre 30 et 40/min ainsi qu'un épanchement péricardique et une cardiomégalie avec dilatation ventriculaire. Le bilan biologique maternel confirme l'origine immunologique du BAV avec des AAN positifs à 1/280 avec anticorps anti SSA supérieurs à 240 UA/ml sans anti SSB. Devant la sévérité de l'atteinte cardiaque, une demande d'IMG a été acceptée et réalisée à 25 SA et 2 jours. L'autopsie confirmera la cardiomégalie et l'épanchement péricardique, associés à une hépatomégalie d'insuffisance cardiaque.

La femme n'a toujours aucune symptomatologie particulière.

V. DISCUSSION ET PERSPECTIVES

Notre étude est un travail rétrospectif et descriptif sur les dix dernières années afin d'évaluer la prise en charge du risque cardiologique de lupus néonatal au CHU de Nantes par rapport aux propositions instituées dans le cadre de la SNFMI.

Nous avons décrit les suivis obstétricaux de 24 grossesses de 14 femmes « à risque » de lupus néonatal (dont la présence d'anticorps anti SSA/Ro et/ou SSB/La était connue), et rapporté 2 cas de BAVc. Au cours de la période de l'étude, 5 autres BAVc ont été diagnostiqués chez les fœtus de mères asymptomatiques, un bilan immunologique retrouvant des anticorps anti SSA/Ro et/ou SSB/La pour chacune. Le suivi échographique des grossesses des femmes « à risque » de notre cohorte ne correspond pas aux propositions de suivi établies par la SNFMI (seulement 3 suivis de grossesse conformes aux propositions sur les 16 étudiées). De plus, à la naissance, si un ECG a été réalisé dans la majorité des cas (18/20), une NFS et un bilan hépatique à la recherche de manifestations transitoires de lupus néonatal ont été insuffisamment effectués (14 NFS et 1 seul bilan hépatique).

Notre cohorte de femmes « à risque », établie à partir de données informatiques, n'est malheureusement pas exhaustive, l'absence de cas de lupus cutané au cours de la période de notre étude et la forte proportion de BAVc tend à le confirmer. Une recherche par le biais du laboratoire d'immunologie (permettant de faire ressortir les dossiers des femmes porteuses d'anticorps anti SSA/Ro et/ou SSB/La suivies au CHU) aurait sans doute étoffé notre cohorte. Malheureusement, cela n'a pas été possible, les tests de dépistage des anticorps anti SSA/Ro et SSB/La ont changé au cours la période de notre étude.

Néanmoins, bien que ce travail ne soit en aucun cas une étude en population et ne soit pas comparable à la littérature, nous rappelons dans les chapitres suivants l'évolution des prises en charge des grossesses « à risque » par une revue de la littérature des 20 dernières années, afin d'optimiser le suivi des futures grossesses « à risque » au CHU de Nantes.

1) Evolution de la prise en charge des grossesses « à risque »

➤ *Epidémiologie du lupus néonatal*

Le lupus néonatal étant un syndrome rare, les données épidémiologiques sont limitées. Avant les années 2000, des études de cohortes prospectives ont cherché à connaître la prévalence du BAVc (tableau n°4), estimée entre 1 à 2 %. Le suivi échographique dans ces études était en moyenne d'une échographie par mois, les autres manifestations de lupus néonatal n'étaient rapportées uniquement dans l'étude de Cimaz [5].

Tableau n°4 : Etudes de cohorte de femmes « à risque » avant 2000 :

Etude	Période, lieu	Design de l'étude	Résultats
Brucato A, 2001[36]	1984-2000 Italie (4 centres)	118 grossesses 100 femmes avec anticorps anti SSA/SSB Suivi écho/2-4 semaines	112 naissances vivantes : 2 BAV III
Costedoat-Chalumeau N, 2004 [37]	1991-2002 France (Paris)	165 grossesses 106 femmes avec anticorps anti SSA/SSB Suivi écho mensuel	137 naissances vivantes : 1 BAV III 7 lupus cutanés
Cimaz R, 2003 [5]	1996-2000 Italie (Milan) 1987-2000 Canada (Toronto)	124 grossesses 112 femmes avec anticorps anti SSA/SSB Pas de donnée sur le suivi échographique	128 naissances vivantes : 2 BAV III 21 lupus cutanés 33 anomalies de la NFS 31 anomalies du bilan hépatique

Dans notre étude, on remarque une forte proportion de BAVc décrits par rapport au nombre de suivi de grossesses « à risque » et surtout l'absence de lupus cutané : ces données pourraient refléter la non-exhaustivité des femmes « à risque » étudiées lors de notre travail. Il est cependant difficile d'être exhaustif, les femmes porteuses d'anticorps anti SSA/Ro et/ou

SSB/La peuvent être suivies aussi bien par un médecin interniste qu'un rhumatologue, en CHU, en hôpital périphérique ou en libéral.

➤ *Suivi échographique et intérêt du PR mécanique*

Au milieu des années 2000, des thérapeutiques par corticoïdes fluorés ont montré leur efficacité en cas de myocardite ou de BAVc II mais pas en cas de BAVc III, irréversible [44, 46]. Des techniques de mesure de l'intervalle PR in utero se sont développées afin d'optimiser la prise en charge des grossesses « à risque » [48-50]. L'hypothèse de départ était qu'un dépistage précoce de BAVc pourrait permettre de débiter un traitement afin de prévenir son évolution vers un BAVc III irréversible. Une technique permettant de dépister des BAVc du premier degré (BAV I) en mesurant en doppler pulsé l'intervalle entre la systole auriculaire (début de l'onde A mitrale) et la systole ventriculaire (début du tracé aortique) au cours d'un même cycle cardiaque (figure 10 en annexe) a été utilisée au cours d'études de cohorte de grossesses « à risque » de lupus néonatal.

Cette méthode de mesure du PR mécanique en doppler a été choisie car décrite comme de réalisation simple, facilement reproductible et indépendante de l'âge gestationnel. Sa validité a été confirmée par une corrélation électro-cardiographique néonatale [49]. La valeur normale du PR mécanique fœtal est de $0,12 \pm 0,02$ secondes (avec un intervalle de confiance à 95% [0,10-0,14]). Les résultats des différentes études prospectives sont rapportés dans le tableau n°5.

Tableau n°5 : Etudes du PR mécanique :

Etude	Période, lieu	Design de l'étude	Résultats
Sonesson SE, 2003 [82]	1999-2003 Suède (Stockholm)	24 grossesses 24 femmes avec anticorps anti SSA/SSB (PR limite 135ms, +2DS)	24 naissances vivantes, 8 BAV : 6 BAV I régressant spontanément 1 BAV II régressant en BAV I sous Bethamethasone 1 BAV I progressant en BAV III
Friedman DM, 2008 [53]	2000-2006 USA (33 centres)	98 grossesses 95 femmes avec anticorps anti SSA/SSB (PR limite 150ms, +3DS)	6 fœtus avec BAV : 3 BAV III 3 BAV I régressant sous Dexaméthasone 4 lupus cutanés

La première étude observationnelle était prometteuse, avec le dépistage d'un nombre important de BAV I ainsi que l'évolution d'un BAV I (en une semaine) vers un BAV III, malheureusement sans efficacité du traitement par Bethamethasone.

Cependant, l'étude interventionnelle plus conséquente de Friedman [53] (PRIDE : PR Intervalle and Dexamethasone Evaluation) a rapporté 3 cas de BAVc III sans allongement du PR la semaine précédente, infirmant l'hypothèse d'une progression d'un BAV I vers un BAV III. Néanmoins, d'autres marqueurs échographiques précédant l'apparition du BAVc III ont été notés, tels qu'une fuite tricuspide ou une hyperéchogénicité atriale. Ces signes échographiques, s'ils sont confirmés par d'autres études, pourraient être une cible à la mise en route d'un traitement préventif (ou thérapeutique précoce). Rappelons que le cas n°II de notre étude avec les hyperéchogénicités (sous valvulaires mitrales et septales) dès 16 SA n'a pas évolué vers un BAV III sous corticoïdes.

Concernant le dépistage des BAV I par ces techniques de mesure du PR mécanique, nous ne rapportons pas de consensus sur la valeur seuil du PR à adopter (135ms pour l'étude Suédoise versus 150ms pour l'étude Américaine). Un PR « plus long » a été utilisé dans l'étude observationnelle de Friedman car les investigateurs ne souhaitaient pas mettre en route une corticothérapie sur des simples variations physiologiques de PR (+2DS). Les 3 BAV I de la seconde étude ont régressé en une semaine sous Dexaméthasone sans savoir s'ils auraient régressé spontanément, la trop faible prévalence du BAVc empêchant de réaliser des études versus placebo. Devant l'absence de consensus et les résultats décevants de l'étude PRIDE,

cette méthode de surveillance n'est par exemple plus réalisée par les cardio-pédiatres de Necker Enfants Malades et il paraît difficile de la proposer au CHU de Nantes. Le suivi échographique garde cependant son intérêt en cas de signes « précurseurs », pour le dépistage des BAVc (pouvant apparaître en une semaine) ainsi que pour la surveillance de leur tolérance.

Au cours de notre travail, nous rapportons un suivi échographique des grossesses « à risque » conforme aux propositions de la SNFMI dans 3 cas seulement (dont un avec antécédent de BAVc lors d'une précédente grossesse). Les hypothèses concernant ce faible suivi pourraient être d'une part que ces propositions ne sont pas connues, montrant l'intérêt d'une diffusion d'information concernant cette pathologie rare, ou d'autre part que ce suivi échographique intensif est difficilement réalisable. Certaines équipes parisiennes proposent de réaliser des enregistrements cardiaques fœtaux par une sage femme à domicile en alternance avec les échographies.

➤ *Intérêt du taux d'anticorps maternels*

Afin d'optimiser le suivi échographique des grossesses « à risque » de lupus néonatal et de sélectionner les femmes nécessitant un suivi intensif, une étude récente prospective a été réalisée au Canada afin d'évaluer l'intérêt du taux maternel d'anticorps anti SSA/Ro en début de grossesse, comme marqueur pronostique de développement de BAVc [83]. Cette étude rapporte 186 fœtus/nouveau-nés exposés à des anticorps anti SSA/Ro et/ou SSB/La (dosage en méthode ELISA, avec un seuil de positivité à 8 U/ml et une limite de quantification à >100 U/ml, spécifique au centre où s'est déroulée l'étude). Sur les 40 manifestations cardiaques de lupus néonatal observées (BAV I à III, hyperéchogénités avec ou sans

dysfonction myocardique ou anasarque), les titres d'anticorps anti SSA/Ro maternels en début de grossesse étaient supérieurs à 100 U/ml dans 85% des cas (34) et entre 50 et 100 U/ml dans 15% des cas (6). Les auteurs concluent que le risque de manifestation cardiaque de lupus néonatal est lié à la présence d'anticorps anti SSA/Ro à un taux élevé (>50U/ml) et proposent un suivi échographique intensif hebdomadaire spécifiquement pour ces grossesses « à risque » (le cutoff de 50 U/ml étant spécifique au kit ELISA utilisé dans cette étude). De plus, des taux élevés d'anticorps anti SSB/La (> 100 U/ml) augmenteraient le risque de manifestation non-cardiaques, confirmant les résultats de précédentes études [84, 85].

Les antigènes cibles des anticorps anti SSA/Ro et SSB/La sont trois ribonucléoprotéines : 52kd SSA/Ro, 60kd SSA/Ro et 48kd SSB/La. Il existe donc deux types d'anticorps anti SSA (SSA 52 kd et SSA 60 kd) : Bien que tous les profils d'anticorps anti SSA/Ro et SSB/La ont été décrits en association avec un BAVc, un risque relatif plus élevé est attribué à l'anticorps anti SSA/Ro 52kd [86-88].

Selon les méthodes de détection utilisées lors des dix dernières années au CHU de Nantes, les résultats des anticorps anti SSA de nos femmes « à risque » ont été donnés en une valeur globale ou séparés en anti SSA 52kd et anti SSA 60kd. Il est donc risqué de comparer les résultats de l'étude Canadienne aux nôtres, les techniques de dosage de ces anticorps étant différents. L'analyse des taux d'anticorps réalisée dans notre étude ne semble pas montrer de différence entre les femmes ayant un fœtus atteint de BAVc et les autres. En effet, la grossesse n°3 avait les taux d'anticorps les plus élevés sans manifestation cardiaque chez son enfant et la mère du cas de BAVc n°VI avait des taux d'anticorps parmi les plus faibles.

Depuis 2010 au CHU de Nantes, le kit ELISA de mesure des anticorps anti SSA/Ro et/ou SSB/La donnait une valeur globale d'anti SSA (sans distinction SSA 52 kd et anti SSA 60 kd) avec une limite maximale de quantification à >240 UA/ml. Nous pouvons nous interroger sur la définition d'un seuil d'anti SSA à partir duquel un suivi échographique

intensif hebdomadaire pour ces grossesses « à risque » serait fortement conseillé, à l'image de l'étude Canadienne.

Enfin, bien que les anticorps anti SSA/Ro et/ou SSB/La soient nécessaires pour entraîner un BAVc, ils ne sont cependant pas suffisants. En effet, non seulement la prévalence du BAVc est estimée entre 1 à 2 % en présence de ces anticorps mais il a en outre été décrit des paires de jumeaux monozygotes discordants pour le BAVc, ce qui illustre la complexité de la pathogénie du lupus néonatal [89]. Les hypothèses actuellement avancées seraient l'intervention de facteurs extrinsèques (infection virale intra-utérine, facteurs hormonaux, agents chimiques) ou intrinsèques (prédisposition génétique, polymorphisme du gène du TGF β [39], typage HLA, variation de la perfusion placentaire)[81].

➤ *Vers un traitement préventif du BAVc*

Devant l'absence de traitement curatif efficace en cas de BAV III, les études se sont tournées vers des traitements préventifs. Les corticoïdes ayant des effets secondaires notables aussi bien maternels que fœtaux leur intérêt reste controversé [44, 46, 47]. Le traitement prophylactique de ces femmes reste mal établi, la surveillance échographique est plus consensuelle.

Plus récemment, les Immunoglobulines intraveineuses (IGIV) ont été testées dans cette indication au cours de 2 études en 2010 [90, 91], présentées dans le tableau n°6.

Tableau n°6 : Etudes sur l'intérêt des immunoglobulines IV:

Etude	Période, lieu	Design de l'étude	Résultats
Friedman DM, 2010 [90]	2007-2009 USA (multicentrique)	20 grossesses de 20 femmes avec anticorps anti SSA/SSB avec ATCD de lupus néonatal	3 BAV III Arrêt de l'étude
Pisoni CN, 2010 [91]	Italie (Multicentrique)	24 grossesses de 24 femmes avec anticorps anti SSA/SSB avec ATCD de lupus néonatal 15 traitées par IGIV, 9 non traitées	3 BAV dans groupe IGIV 1 BAV dans groupe témoins

Ces deux études ont conclu à l'inefficacité des immunoglobulines IV dans la prévention secondaire du BAVc. Ce traitement ne réduit pas non plus le taux d'anticorps maternels [90].

Enfin, une récente étude rétrospective [92] suggère que l'exposition au PLAQUENIL® durant la grossesse pourrait prévenir la récurrence des BAVc lors d'une grossesse ultérieure. Au cours de notre étude, peu de grossesses « à risque » (10 sur 24) se sont déroulées sous PLAQUENIL®, le traitement a même été arrêté en début de grossesse à deux reprises. Pourtant, des travaux ont montré l'innocuité du PLAQUENIL® en cours de grossesse à des posologies inférieures à 6 mg/kg/j [93-96]. Les deux grossesses avec antécédent de BAVc (n°12 et n°16) n'ont pas été traitées par PLAQUENIL® et un BAVc s'est développé dans les deux cas.

Une étude prospective multicentrique et internationale est en cours de mise en place (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01379573?term=buyon&rank=2>) afin d'évaluer l'éventuelle efficacité de ce traitement (PLAQUENIL® 2 cp/jour à débiter avant 12 SA et à poursuivre jusqu'au terme).

2) Devenir des femmes asymptomatiques

Dans notre étude, 5 BAVc ont été diagnostiqués chez des fœtus de femmes asymptomatiques et c'est l'atteinte cardiaque de l'enfant qui a fait rechercher les anticorps chez la femme. Cette situation pose un épineux problème puisque c'est l'atteinte du fœtus/nouveau-né qui fait rechercher la présence d'anticorps chez la mère.

Par la suite, aucune d'elles n'a débuté de nouvelle grossesse et 2 de ces femmes ont présenté des manifestations articulaires et/ou cutanées de type lupus. Bien que le faible effectif ne permette en aucun cas de comparer ces données à la littérature, ces résultats vont dans le sens des différentes études de cohortes présentées dans le tableau suivant : la moitié des femmes asymptomatiques au moment du diagnostic le reste après avec un recul moyen de 5 ans.

Tableau n°7 : Suivi des femmes asymptomatiques :

Etude	Période	Pays	Population étudiée	Suivi
Press J, 1996 [15]	1964-1993	Canada	32 mères avec anticorps anti SSA/SSB et ATCD de BAVc A la naissance : 24 asymptomatiques	Durée : 10 ± 7 ans 19 toujours asymptomatiques
Julkunen H, 2001 [21]	1950-1999	Finlande (5 centres)	91 mères (anticorps non renseignés) et ATCD de BAVc A la naissance : 23 asymptomatiques	Durée moyenne 9 ans (0-21) 10 toujours asymptomatiques
Waltuck J, 1994 [1]	1970-1992	USA (New York)	57 mères avec anticorps anti SSA/SSB et ATCD de BAVc A la naissance : 23 asymptomatiques	Durée moyenne 4 ans (0-20) 6 Gougerot-Sjögren, 3 lupus 6 pathologies auto-immunes indifférenciées 12 toujours asymptomatiques

3) Prise en charge des nouveau-nés « à risque »

A la différence du suivi obstétrical, le suivi des enfants « à risque » n'est pas codifié en dehors de la prise de sang et de l'ECG, qui sont à réaliser lors du séjour en maternité [81]. L'histoire naturelle de la maladie incite à examiner régulièrement les enfants durant les 9 premiers mois de vie (examen clinique, NFS, plaquettes, fonction hépatique). Un contrôle de la décroissance puis de la disparition des anticorps anti SSA/Ro et/ou SSB/La est réalisé vers l'âge de 3 puis 9 mois par les dermatologues en cas de lupus cutané.

Le dépistage des manifestations de lupus néonatal lors du séjour en maternité des 20 nouveau-nés « à risque » au cours de notre travail a été insuffisant. Un ECG n'a pas été réalisé pour 2 enfants, une NFS a été prélevée chez 14 enfants et un bilan hépatique a été réalisé chez un enfant seulement. De plus, aucune atteinte cutanée n'a été notée dans les dossiers de maternité. Les manifestations biologiques rencontrées lors de notre travail sont rares (un cas de thrombopénie) puisqu'elles sont rarement recherchées.

Même si ces manifestations sont bénignes et transitoires, il est important de les dépister afin d'être plus vigilant sur le suivi échographique des futures grossesses, particulièrement à risque de récurrence de lupus néonatal. Une étude récente a montré que le fait d'avoir eu un enfant avec une manifestation cutanée de lupus néonatal augmentait par 10 le risque d'atteinte cardiaque lors d'une grossesse ultérieure [97].

4) Prise en charge en cas de BAVc

Bien que rare, le lupus néonatal reste un syndrome grave avec une mortalité importante, évaluée entre 15 et 30 % selon les équipes (tableau n°8). Les facteurs de risque identifiés étaient une prématurité (probablement lié à la plus grande sévérité des BAVc

nécessitant une extraction précoce), un retard à l'implantation de pacemaker et la constatation d'une atteinte myocardique associée au BAVc.

Les décès surviennent dans la première année de vie, principalement les 3 premiers mois. Moak et al. [60] ont rapporté une cardiomyopathie tardive, complication rare (5 à 11 %) mais sévère, survenant chez 16 enfants ayant un BAVc appareillé précocement : 4 enfants sont décédés d'insuffisance cardiaque, 7 ont nécessité une transplantation cardiaque, un était en attente de greffe et 4 ont présenté une amélioration de leur insuffisance cardiaque.

Ces résultats, confirmés par d'autres [63], imposent une surveillance régulière de la fonction ventriculaire des enfants ayant un BAVc, sans donner de rythme précis de fréquence.

Tableau n°8 : Récapitulatif des études de suivi des BAVc :

Etude	Période	Pays	Population étudiée	Suivi
Eronen M, 2000 [20]	1950-1998	Finlande (5 centres)	91 BAVc	16 % mortalité (72 % avant 1 an) 48 (53 %) PM en période néonatale, 36 après 23% cardiomyopathie dilatée (13 décès)
Waltuck J, 1994 [1]	1970-1992	USA (New York)	55 BAVc	31 % mortalité (17) dont 12 avant 1 mois 37 (67%) PM (27 en période néonatale) Pas de pathologie rhumatismale chez les 7 enfants de plus de 10 ans
Buyon JP, 1998 [14]	1970-1997	USA (Registre établi en 1994)	113 BAVc	19 % mortalité (22) dont 16 avant 3 mois 67 (63%) PM (35 avant 10 jours) 1 transplantation pour cardiomyopathie
Jaeggi E, 2010 [83]	2000-2008	Canada (Toronto)	37 BAVc	Survie à 1 an 81 % 2 IMG, 2 MFIU et 2 décès avant un an

En 10 ans au CHU de Nantes, notre travail a recensé 7 cas de BAVc. Deux sont survenus au cours de grossesse de femmes suivies pour une maladie auto-immune et qui avaient déjà présenté un BAVc lors d'une grossesse antérieure, confirmant le risque de récurrence, évalué dans la littérature entre 10 et 17 % [1, 14]. 5 BAVc ont été diagnostiqués au cours de grossesses de femmes asymptomatiques, pour lesquelles la recherche d'anticorps anti SSA/Ro et/ou SSB/La s'est révélée positive pour chacune.

Au cours de l'étude, nous avons observé une interruption médicale de grossesse devant la sévérité de l'atteinte cardiaque (cas n°VII) et un décès à l'âge de un an survenant après la pose de pacemaker (cas n°V) fortement suspect de cardiomyopathie lupique. La pose de pacemaker a été nécessaire pour 5 enfants. Notre travail rapporte des présentations cliniques et des issues assez différentes mais représentatives des manifestations cardiologiques du lupus néonatal dans les autres études (tableau n°8), avec une mortalité importante et la nécessité de pose de pacemaker dans la majorité des cas présentés.

La surveillance échographique doit être rapprochée la première année de vie car c'est à cette période que le taux de mortalité est le plus élevé (plus de 70 %), mais également dans l'enfance, afin de dépister une éventuelle cardiomyopathie tardive.

Le suivi cardiologique des BAVc de notre étude n'est pas standardisé. Une surveillance par holter ECG a été réalisée tous les 1 à 3 mois et un suivi échographique tous les 3 à 6 mois. A titre comparatif, le suivi cardiologique effectué à l'hôpital Necker Enfants Malades comporte un holter ECG mensuel la première année avec une échographie cardiaque tous les 3 mois. Le suivi ultérieur n'est en revanche pas codifié. De plus, des IRM cardiaques sont actuellement réalisées dans les premières semaines de vie d'enfants ayant un lupus néonatal ou simplement des anticorps anti SSA/Ro, à la recherche d'anomalies myocardiques non dépistées par l'échographie cardiaque.

5) Propositions de suivi au CHU de Nantes

Afin d'harmoniser et améliorer la prise en charge des grossesses « à risque » de lupus néonatal (avec anticorps anti SSA/Ro et/ou SSB/La), nous proposons que toutes ces grossesses soient suivies dans un centre spécialisé comportant des médecins internistes, des obstétriciens formés au diagnostic anténatal, des cardio-pédiatres et des dermatologues pour une prise en charge multidisciplinaire optimale.

La première étape consiste à recenser au mieux ces femmes « à risque », un questionnaire d'information (annexe 1) pourrait être envoyé aux médecins concernés (internistes, rhumatologues, obstétriciens, pédiatres) afin d'évaluer leurs pratiques face à ces grossesses « à risque ».

Dans un second temps, un suivi échographique rapproché entre 16 et 26 SA pourrait se faire sur le même rythme que dans les propositions de la SNFMI en alternant avec des enregistrements cardiaques fœtaux à domicile, mais avec une attention particulière en cas d'antécédent de manifestation de lupus néonatal, en cas de taux d'anticorps anti SSA très élevé (240UA/ml étant la limite maximale de quantification du kit ELISA actuellement utilisé au CHU de Nantes) ou en présence de signes échographiques « précurseurs » d'atteinte cardiaque (hyperchogénicité atriale, épanchement péricardique ou fuite tricuspide) faisant discuter la mise en route d'un traitement par corticoïdes fluorés.

Un traitement préventif par PLAQUENIL® devrait être proposé en début de grossesse en cas d'antécédent de lupus néonatal lors d'une grossesse antérieure, selon les modalités de l'étude de Buyon (2 cp/jour à débiter avant 12 SA et à poursuivre jusqu'au terme). Si ce traitement est déjà mis en place pour raison maternelle, il ne devrait pas être arrêté.

A la naissance, en plus d'une information des parents sur les possibles manifestations cutanées et les mesures d'éviction solaire, un ECG, une échographie cardiaque et un bilan biologique (NFS et bilan hépatique) devraient être réalisés afin de dépister l'ensemble des manifestations de lupus néonatal.

En cas de BAVc ou d'anomalie échographique, un suivi par holter ECG mensuel et échographie cardiaque trimestriel pourrait être mis en place la première année puis progressivement espacé, afin de dépister une éventuelle cardiomyopathie tardive.

En l'absence de manifestation de lupus néonatal, un suivi clinique mensuel en lien avec les médecins traitants des enfants « à risque » (examen cutané et mesure du périmètre crânien) peut être proposé, avec la réalisation d'un hémogramme et d'un bilan hépatique à 3 et 6 mois.

Une note d'information (annexe 2) pourrait être donnée aux femmes porteuses d'anticorps anti SSA/Ro et/ou SSB/La afin de leur expliquer la surveillance mise en place au cours de leur grossesse.

Notons enfin la nécessité de déclarer chaque cas de lupus néonatal afin d'enrichir les bases de données de ce syndrome rare (Contact : Nathalie Costedoat-Chalumeau, Centre de Référence Lupus et SAPL, Service de Médecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire Pitié-Salpêtrière, 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13 ; nathalie.costedoat@gmail.com ; Tél : 01-42-17-80-21 ; Fax: 01-42-17-80-32).

VI. CONCLUSION

Bien que rare, le lupus néonatal est un syndrome potentiellement grave avec une morbi-mortalité importante par ses manifestations cardiaques, notamment le BAVc, mais aussi la cardiomyopathie tardive. Il semblerait pourtant qu'une surveillance régulière ainsi qu'un traitement préventif maternel puisse diminuer la morbidité de cette pathologie.

Au cours des dix dernières années au CHU de Nantes, notre étude rapporte 7 cas de BAVc, dont 5 chez des femmes asymptomatiques et 2 chez des femmes suivies pour une connectivite. La pose de pacemaker a été nécessaire pour 5 enfants et il a été rapporté deux décès : une interruption médicale de grossesse à 25 SA devant la sévérité de l'atteinte cardiaque et un décès à l'âge de un an survenant après la pose de pacemaker, probablement lié à une cardiomyopathie tardive. La prise en charge du risque de lupus néonatal proposée par le registre français des grossesses avec anticorps anti SSA/Ro instituée dans le cadre de la SNFMI n'a pas été suivie au CHU de Nantes, tant sur le plan du suivi échographique des grossesses « à risque » que sur la prise en charge du nouveau-né en maternité.

Le suivi de ces propositions, associé à nos suggestions issues de l'analyse de la littérature, permettrait d'harmoniser les pratiques cliniques et thérapeutiques et améliorer la prise en charge du risque de lupus néonatal. Cela nécessite la collaboration de nombreux intervenants (obstétriciens, internistes, biologistes, cardiologues, dermatologues et pédiatres) du début de grossesse jusqu'aux premières années de vie de l'enfant, comprenant le suivi échographique des grossesses « à risque », le dépistage des manifestations transitoires en maternité et, en cas de BAVc, un suivi échographique régulier après appareillage, afin de dépister une éventuelle cardiomyopathie tardive.

VII. ANNEXES

➤ *Figure 1*



Lupus néonatal, éruption à la naissance

➤ *Figure 2*



Lupus néonatal, éruption à la naissance

➤ *Figure 3*



Lupus néonatal, éruption à la naissance

➤ *Figure 4*



Lupus néonatal cutané de la région périorbitaire

➤ *Figure 5*



Lupus néonatal cutané de la région périorbitaire

➤ *Figure 6*



Lupus néonatal cutané de la région périorbitaire

➤ *Figure 7*



Lupus néonatal cutané du tronc avec des zones d' hypo-pigmentation

➤ *Figure 8*

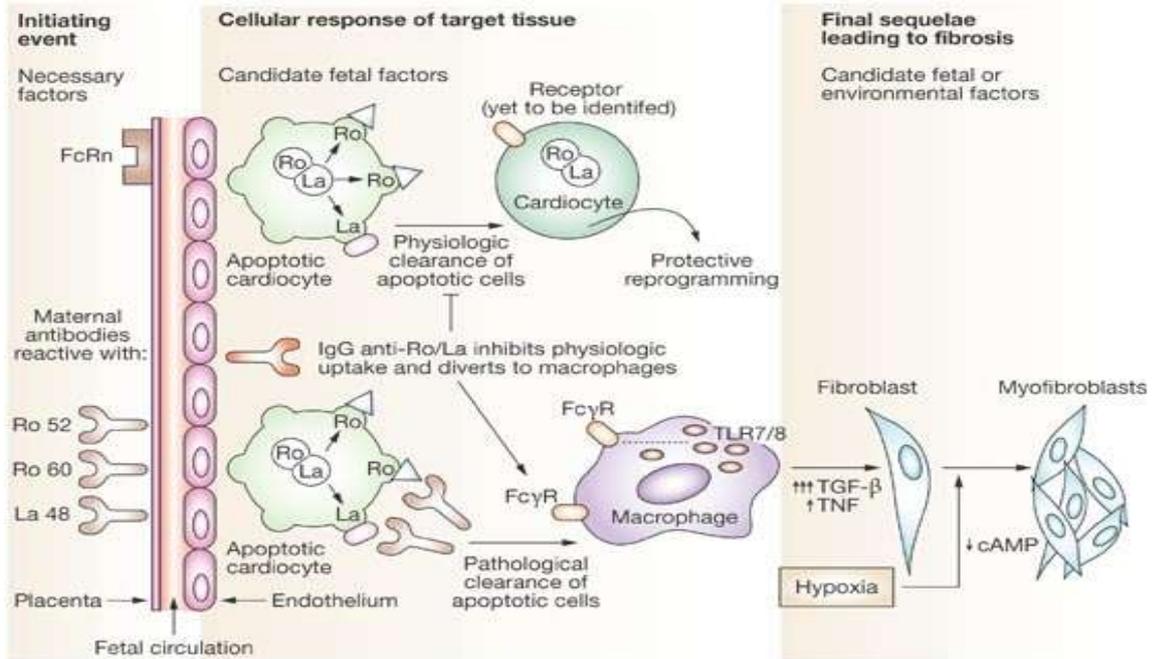
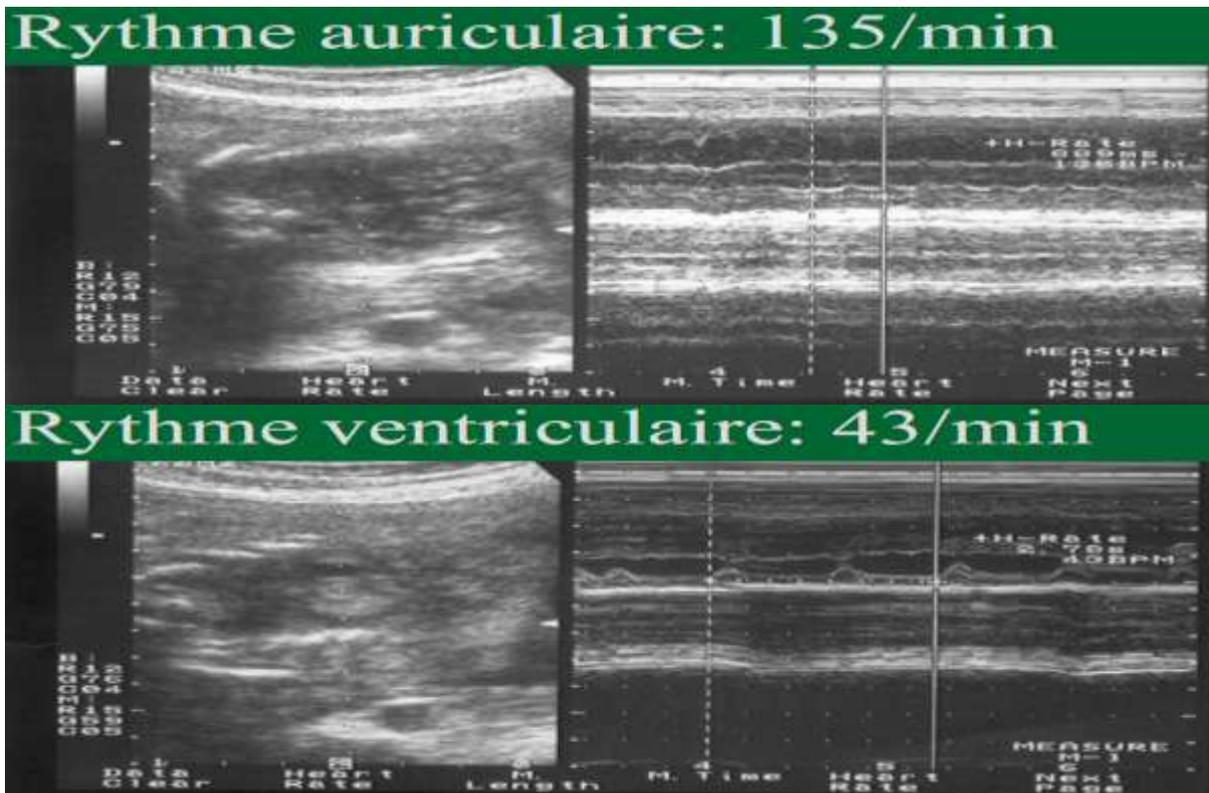


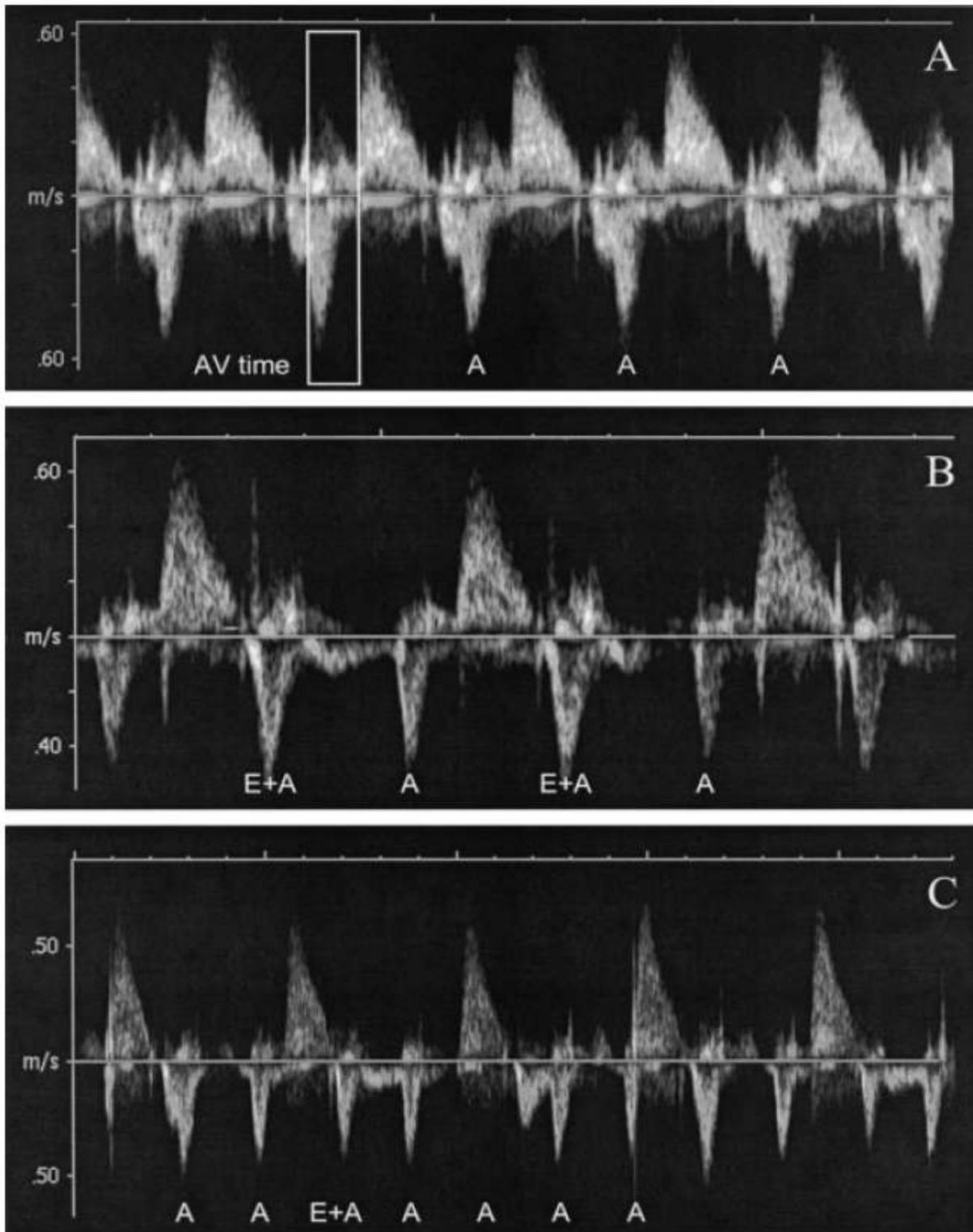
Figure issue de l'article de JP Buyon, RM Clancy et DM Friedman : Cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus : Guidelines to management, integrating clues from the bench and bedside [41]. (http://www.nature.com/nrrheum/journal/v5/n3/fig_tab/ncprheum1018_F1.html)

➤ *Figure 9*



Echographie cardiaque en cas de BAV III

➤ *Figure 10*



Echo doppler cardiaque fœtal (mesure du PR mécanique)
A : Allongement du PR mécanique BAV I, B : BAV II 2 pour 1, C : BAV III
Onde E et A mitrale

➤ *Annexe 1*

Questionnaire d'information à l'attention des médecins de l'inter région Ouest (internistes, rhumatologues, dermatologues, obstétriciens, cardiologues, pédiatres)

Chèr (e) confrère,

Nous venons d'effectuer un travail rétrospectif visant à évaluer le risque cardiologique de lupus néonatal, syndrome rare lié au passage transplacentaire d'anticorps anti SSA/Ro et/ou SSB/La. Aussi, afin de recenser les femmes « à risque », nous vous proposons de répondre à ces quelques questions et nous renvoyer les réponses au service de cardiologie pédiatrique du CHU de Nantes.

1. Suivez-vous ou avez-vous suivi dans les 10 dernières années des femmes (ou enfants de mères) porteuses d'anticorps anti SSA/Ro et/ou SSB/La ? Si oui, combien ?
2. Connaissez-vous les risques du lupus néonatal ? Cutanés ? Biologiques ? Neurologiques ? Cardiaques ? Leurs délais d'apparition ?
3. En avez-vous informé vos patientes ?
4. Connaissez-vous les propositions de prise en charge des grossesses de ces femmes, instituées dans le cadre de la SNFMI (Société Nationale Française de Médecine Interne) ?
5. Seriez-vous intéressé pour participer à un EPU (Enseignement Post Universitaire) concernant la prise en charge du risque de lupus néonatal et les modalités de suivi des mères et de leur enfant ?

Merci de votre participation

➤ *Annexe 2*

Note d'information à l'attention des femmes porteuses d'anticorps anti SSA/Ro et/ou SSB/La

Madame,

Au cours de votre suivi médical, des anticorps anti SSA/Ro et/ou SSB/La ont été retrouvés lors d'une prise de sang. Ces anticorps, par transmission maternofoetale, peuvent exposer votre futur enfant à un risque de lupus néonatal.

Il s'agit d'un syndrome rare qui peut se manifester par des atteintes cutanées ou biologiques transitoires, mais aussi à une atteinte cardiaque (bloc auriculo-ventriculaire congénital) rare mais sévère nécessitant un suivi cardiologique rapproché.

La présence de ces anticorps nécessite donc une surveillance régulière (tous les 15 jours) du rythme cardiaque de votre fœtus entre 16 et 26 semaines d'aménorrhée (SA).

A la naissance, en plus de la réalisation d'un électrocardiogramme et d'une échographie cardiaque, une prise de sang pourra être réalisée chez votre enfant afin de dépister les éventuelles atteintes biologiques de ce syndrome. Celle-ci sera éventuellement répétée à 3 et 6 mois de vie. En cas de lésions cutanées apparaissant au cours des 6 premiers mois de vie, une consultation auprès d'un dermatologue du centre hospitalier référent est nécessaire.

Le dépistage de ces lésions transitoires reste nécessaire car leur présence augmente le risque de récurrence de ce syndrome pour les grossesses ultérieures.

Pour tout renseignement complémentaire, nous restons à votre disposition au secrétariat de cardiologie pédiatrique du CHU de Nantes.

VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Waltuck, J. and J.P. Buyon, *Autoantibody-associated congenital heart block: outcome in mothers and children*. Ann Intern Med, 1994. **120**(7): p. 544-51.
2. Buyon, J.P., *Autoantibodies reactive with Ro(SSA) and La(SSB) and pregnancy*. J Rheumatol Suppl, 1997. **50**: p. 12-6.
3. Costedoat-Chalumeau, N., et al., *[Neonatal lupus syndrome: review of the literature]*. Rev Med Interne, 2003. **24**(10): p. 659-71.
4. Bridge, R.G. and F.E. Foley, *Placental transmission of the lupus erythematosus factor*. Am J Med Sci, 1954. **227**(1): p. 1-8.
5. Cimaz, R., et al., *Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus: a prospective study of infants born to mothers with anti-Ro autoantibodies*. J Pediatr, 2003. **142**(6): p. 678-83.
6. Buyon, J.P., A. Rupel, and R.M. Clancy, *Neonatal lupus syndromes*. Lupus, 2004. **13**(9): p. 705-12.
7. Morquio, L., *Sur une maladie infantile et familiale caractérisée par des modifications de pouls, des attaques syncopales et épileptiformes et la mort subite*. Arch Med Enfants, 1901. **4**: p. 467-75.
8. Hogg, G.R., *Congenital, acute lupus erythematosus associated with subendocardial fibroelastosis; report of a case*. Am J Clin Pathol, 1957. **28**(6): p. 648-54.
9. Maddison, P.J., T.T. Provost, and M. Reichlin, *Serological findings in patients with "ANA-negative" systemic lupus erythematosus*. Medicine (Baltimore), 1981. **60**(2): p. 87-94.
10. Lee, L.A., et al., *Immunogenetics of the neonatal lupus syndrome*. Ann Intern Med, 1983. **99**(5): p. 592-6.
11. Mc, C.C. and E.P. Schoch, Jr., *Possible discoid lupus erythematosus in newborn infant; report of a case with subsequent development of acute systemic lupus erythematosus in mother*. AMA Arch Derm Syphilol, 1954. **70**(6): p. 782-5.
12. Buyon, J.P., et al., *Relationship between maternal and neonatal levels of antibodies to 48 kDa SSB(La), 52 kDa SSA(Ro), and 60 kDa SSA(Ro) in pregnancies complicated by congenital heart block*. J Rheumatol, 1994. **21**(10): p. 1943-50.
13. Buyon, J.P., *Neonatal lupus syndromes*. Curr Opin Rheumatol, 1994. **6**(5): p. 523-9.
14. Buyon, J.P., et al., *Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry*. J Am Coll Cardiol, 1998. **31**(7): p. 1658-66.

15. Press, J., et al., *Long-term outcome of mothers of children with complete congenital heart block*. Am J Med, 1996. **100**(3): p. 328-32.
16. Lawrence, S., et al., *The health of mothers of children with cutaneous neonatal lupus erythematosus differs from that of mothers of children with congenital heart block*. Am J Med, 2000. **108**(9): p. 705-9.
17. Brucato, A., et al., *Isolated congenital complete heart block: longterm outcome of mothers, maternal antibody specificity and immunogenetic background*. J Rheumatol, 1995. **22**(3): p. 533-40.
18. Brucato, A., et al., *Isolated congenital complete heart block: longterm outcome of children and immunogenetic study*. J Rheumatol, 1995. **22**(3): p. 541-3.
19. Brucato, A., F. Franceschini, and J.P. Buyon, *Neonatal lupus: long-term outcomes of mothers and children and recurrence rate*. Clin Exp Rheumatol, 1997. **15**(5): p. 467-73.
20. Eronen, M., et al., *Short- and long-term outcome of children with congenital complete heart block diagnosed in utero or as a newborn*. Pediatrics, 2000. **106**(1 Pt 1): p. 86-91.
21. Julkunen, H. and M. Eronen, *Long-term outcome of mothers of children with isolated heart block in Finland*. Arthritis Rheum, 2001. **44**(3): p. 647-52.
22. Julkunen, H. and M. Eronen, *The rate of recurrence of isolated congenital heart block: a population-based study*. Arthritis Rheum, 2001. **44**(2): p. 487-8.
23. Selander, B., S. Cedergren, and H. Domanski, *A case of severe neonatal lupus erythematosus without cardiac or cutaneous involvement*. Acta Paediatr, 1998. **87**(1): p. 105-7.
24. de Vlam, K., et al., *Detection and identification of antinuclear autoantibodies in the serum of normal blood donors*. Clin Exp Rheumatol, 1993. **11**(4): p. 393-7.
25. Meyer, O., *[Neonatal lupus erythematosus (NLE). Towards a better knowledge of the physiopathology]*. Ann Dermatol Venereol, 2000. **127**(10): p. 799-804.
26. Neiman, A.R., et al., *Cutaneous manifestations of neonatal lupus without heart block: characteristics of mothers and children enrolled in a national registry*. J Pediatr, 2000. **137**(5): p. 674-80.
27. Silverman, E. and E. Jaeggi, *Non-cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus*. Scand J Immunol, 2010. **72**(3): p. 223-5.
28. Lee, L.A. and W.L. Weston, *Cutaneous lupus erythematosus during the neonatal and childhood periods*. Lupus, 1997. **6**(2): p. 132-8.

29. Luo, S.F., C.C. Huang, and J.W. Wang, *Neonatal lupus erythematosus: report of a case*. Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi, 1989. **88**(8): p. 832-5.
30. Jones, S.K., *The effects of hormonal and other stimuli on cell-surface Ro/SSA antigen expression by human keratinocytes in vitro: their possible role in the induction of cutaneous lupus lesions*. Br J Dermatol, 1992. **126**(6): p. 554-60.
31. del Boz, J., et al., *Neonatal lupus erythematosus and cutis marmorata telangiectatica congenita-like lesions*. Int J Dermatol, 2009. **48**(11): p. 1206-8.
32. Heughan, C.E. and N. Kanigsberg, *Cutis marmorata telangiectatica congenita and neonatal lupus*. Pediatr Dermatol, 2007. **24**(3): p. 320-1.
33. Penate, Y., et al., *Histopathologic characteristics of neonatal cutaneous lupus erythematosus: description of five cases and literature review*. J Cutan Pathol, 2009. **36**(6): p. 660-7.
34. Michaelsson, M. and M.A. Engle, *Congenital complete heart block: an international study of the natural history*. Cardiovasc Clin, 1972. **4**(3): p. 85-101.
35. Siren, M.K., H. Julkunen, and R. Kaaja, *The increasing incidence of isolated congenital heart block in Finland*. J Rheumatol, 1998. **25**(9): p. 1862-4.
36. Brucato, A., 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, 2001. **44**(8): p. 1832-5.
37. Costedoat-Chalumeau, N., et al., *Outcome of pregnancies in patients with anti-SSA/Ro antibodies: a study of 165 pregnancies, with special focus on electrocardiographic variations in the children and comparison with a control group*. Arthritis Rheum, 2004. **50**(10): p. 3187-94.
38. Clancy, R.M., et al., *Transdifferentiation of cardiac fibroblasts, a fetal factor in anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-mediated congenital heart block*. J Immunol, 2002. **169**(4): p. 2156-63.
39. Clancy, R.M., et al., *Cytokine polymorphisms and histologic expression in autopsy studies: contribution of TNF-alpha and TGF-beta 1 to the pathogenesis of autoimmune-associated congenital heart block*. J Immunol, 2003. **171**(6): p. 3253-61.
40. Buyon, J.P. and R.M. Clancy, *Autoantibody-associated congenital heart block: TGFbeta and the road to scar*. Autoimmun Rev, 2005. **4**(1): p. 1-7.
41. Buyon, J.P., R.M. Clancy, and D.M. Friedman, *Cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus: guidelines to management, integrating clues from the bench and bedside*. Nat Clin Pract Rheumatol, 2009. **5**(3): p. 139-48.

42. Askanase, A.D., et al., *Spectrum and progression of conduction abnormalities in infants born to mothers with anti-SSA/Ro-SSB/La antibodies*. *Lupus*, 2002. **11**(3): p. 145-51.
43. Herreman, G., et al., *[Fetal death caused by myocarditis and isolated congenital auriculoventricular block]*. *Presse Med*, 1985. **14**(29): p. 1547-50.
44. Saleeb, S., et al., *Comparison of treatment with fluorinated glucocorticoids to the natural history of autoantibody-associated congenital heart block: retrospective review of the research registry for neonatal lupus*. *Arthritis Rheum*, 1999. **42**(11): p. 2335-45.
45. Schmidt, K.G., et al., *Perinatal outcome of fetal complete atrioventricular block: a multicenter experience*. *J Am Coll Cardiol*, 1991. **17**(6): p. 1360-6.
46. Shinohara, K., et al., *Neonatal lupus erythematosus: results of maternal corticosteroid therapy*. *Obstet Gynecol*, 1999. **93**(6): p. 952-7.
47. Costedoat-Chalumeau, N., et al., *Questions about dexamethasone use for the prevention of anti-SSA related congenital heart block*. *Ann Rheum Dis*, 2003. **62**(10): p. 1010-2.
48. Glickstein, J.S., J. Buyon, and D. Friedman, *Pulsed Doppler echocardiographic assessment of the fetal PR interval*. *Am J Cardiol*, 2000. **86**(2): p. 236-9.
49. Glickstein, J., et al., *The fetal Doppler mechanical PR interval: a validation study*. *Fetal Diagn Ther*, 2004. **19**(1): p. 31-4.
50. Rein, A.J., et al., *Early diagnosis and treatment of atrioventricular block in the fetus exposed to maternal anti-SSA/Ro-SSB/La antibodies: a prospective, observational, fetal kinetocardiogram-based study*. *Circulation*, 2009. **119**(14): p. 1867-72.
51. Raboisson, M.J., et al., *Fetal Doppler echocardiographic diagnosis and successful steroid therapy of Luciani-Wenckebach phenomenon and endocardial fibroelastosis related to maternal anti-Ro and anti-La antibodies*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2005. **18**(4): p. 375-80.
52. Skog, A., et al., *Outcome and growth of infants fetally exposed to heart block-associated maternal anti-Ro52/SSA autoantibodies*. *Pediatrics*, 2008. **121**(4): p. e803-9.
53. Friedman, D.M., et al., *Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) prospective study*. *Circulation*, 2008. **117**(4): p. 485-93.
54. Villain, E., *[Pediatric cardiac pacing: indications, implant techniques, pacing mode]*. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 2005. **54**(1): p. 2-6.

55. Jaeggi, E.T., et al., *Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block. A single institution's experience of 30 years.* J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(1): p. 130-7.
56. Villain, E., et al., *Presentation and prognosis of complete atrioventricular block in childhood, according to maternal antibody status.* J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(8): p. 1682-7.
57. Costedoat-Chalumeau, N., et al., *Anti-SSA/Ro antibodies and the heart: more than complete congenital heart block? A review of electrocardiographic and myocardial abnormalities and of treatment options.* Arthritis Res Ther, 2005. **7**(2): p. 69-73.
58. Hornberger, L.K. and N. Al Rajaa, *Spectrum of cardiac involvement in neonatal lupus.* Scand J Immunol, 2010. **72**(3): p. 189-97.
59. Llanos, C., et al., *Recurrence rates of cardiac manifestations associated with neonatal lupus and maternal/fetal risk factors.* Arthritis Rheum, 2009. **60**(10): p. 3091-7.
60. Moak, J.P., et al., *Congenital heart block: development of late-onset cardiomyopathy, a previously underappreciated sequela.* J Am Coll Cardiol, 2001. **37**(1): p. 238-42.
61. Nield, L.E., et al., *Maternal anti-Ro and anti-La antibody-associated endocardial fibroelastosis.* Circulation, 2002. **105**(7): p. 843-8.
62. Nield, L.E., et al., *Endocardial fibroelastosis associated with maternal anti-Ro and anti-La antibodies in the absence of atrioventricular block.* J Am Coll Cardiol, 2002. **40**(4): p. 796-802.
63. Udink ten Cate, F.E., et al., *Dilated cardiomyopathy in isolated congenital complete atrioventricular block: early and long-term risk in children.* J Am Coll Cardiol, 2001. **37**(4): p. 1129-34.
64. Costedoat-Chalumeau, N., et al., *Corrected QT interval in anti-SSA-positive adults with connective tissue disease: comment on the article by Lazzerini et al.* Arthritis Rheum, 2005. **52**(2): p. 676-7; author reply 677-8.
65. Cimaz, R., et al., *Concomitant disappearance of electrocardiographic abnormalities and of acquired maternal autoantibodies during the first year of life in infants who had QT interval prolongation and anti-SSA/Ro positivity without congenital heart block at birth.* Arthritis Rheum, 2003. **48**(1): p. 266-8.
66. Cimaz, R., et al., *QT interval prolongation in asymptomatic anti-SSA/Ro-positive infants without congenital heart block.* Arthritis Rheum, 2000. **43**(5): p. 1049-53.
67. Montague, T.J., et al., *The spectrum of cardiac rate and rhythm in normal newborns.* Pediatr Cardiol, 1982. **2**(1): p. 33-8.
68. Kanagasagar, S., et al., *Neonatal lupus manifests as isolated neutropenia and mildly abnormal liver functions.* J Rheumatol, 2002. **29**(1): p. 187-91.

69. Wolach, B., et al., *Aplastic anemia in neonatal lupus erythematosus*. Am J Dis Child, 1993. **147**(9): p. 941-4.
70. Watson, R., et al., *Thrombocytopenia in the neonatal lupus syndrome*. Arch Dermatol, 1988. **124**(4): p. 560-3.
71. Lockshin, M.D., et al., *Neonatal lupus risk to newborns of mothers with systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 1988. **31**(6): p. 697-701.
72. Lee, L.A., et al., *Neonatal lupus liver disease*. Lupus, 1993. **2**(5): p. 333-8.
73. Lee, L.A., R.J. Sokol, and J.P. Buyon, *Hepatobiliary disease in neonatal lupus: prevalence and clinical characteristics in cases enrolled in a national registry*. Pediatrics, 2002. **109**(1): p. E11.
74. Laxer, R.M., et al., *Liver disease in neonatal lupus erythematosus*. J Pediatr, 1990. **116**(2): p. 238-42.
75. Schoenlebe, J., et al., *Neonatal hemochromatosis associated with maternal autoantibodies against Ro/SS-A and La/SS-B ribonucleoproteins*. Am J Dis Child, 1993. **147**(10): p. 1072-5.
76. Besson-Leaud, L., et al., *[Neonatal lupus erythematosus and neurologic involvement: an incidental association?]*. Arch Pediatr, 2002. **9**(5): p. 503-5.
77. Cabanas, F., et al., *Central nervous system vasculopathy in neonatal lupus erythematosus*. Pediatr Neurol, 1996. **15**(2): p. 124-6.
78. Boros, C.A., et al., *Hydrocephalus and macrocephaly: new manifestations of neonatal lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 2007. **57**(2): p. 261-6.
79. Martin, V., et al., *Long-term followup of children with neonatal lupus and their unaffected siblings*. Arthritis Rheum, 2002. **46**(9): p. 2377-83.
80. *Research protocol for fetuses with complete heart block. Fetal Cardiology Working Party of the Association of European Pediatric Cardiologists*. Ultrasound Obstet Gynecol, 1995. **5**(5): p. 349-52.
81. Costedoat-Chalumeau, N., et al., *[Obstetrical management of patients at risk of neonatal lupus syndrome: review of the literature]*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2006. **35**(2): p. 146-56.
82. Sonesson, S.E., et al., *Signs of first-degree heart block occur in one-third of fetuses of pregnant women with anti-SSA/Ro 52-kd antibodies*. Arthritis Rheum, 2004. **50**(4): p. 1253-61.

83. Jaeggi, E., et al., *The importance of the level of maternal anti-Ro/SSA antibodies as a prognostic marker of the development of cardiac neonatal lupus erythematosus a prospective study of 186 antibody-exposed fetuses and infants.* J Am Coll Cardiol, 2010. **55**(24): p. 2778-84.
84. Silverman, E.D., et al., *Autoantibody response to the Ro/La particle may predict outcome in neonatal lupus erythematosus.* Clin Exp Immunol, 1995. **100**(3): p. 499-505.
85. Yukiko, N., *Immune responses to SS-A 52-kDa and 60-kDa proteins and to SS-B 50-kDa protein in mothers of infants with neonatal lupus erythematosus.* Br J Dermatol, 2000. **142**(5): p. 908-12.
86. Buyon, J.P., et al., *Identification of mothers at risk for congenital heart block and other neonatal lupus syndromes in their children. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and immunoblot for measurement of anti-SS-A/Ro and anti-SS-B/La antibodies.* Arthritis Rheum, 1993. **36**(9): p. 1263-73.
87. Julkunen, H., et al., *Immune-mediated congenital heart block (CHB): identifying and counseling patients at risk for having children with CHB.* Semin Arthritis Rheum, 1998. **28**(2): p. 97-106.
88. Salomonsson, S., et al., *A serologic marker for fetal risk of congenital heart block.* Arthritis Rheum, 2002. **46**(5): p. 1233-41.
89. Cooley, H.M., et al., *Monozygotic twins discordant for congenital complete heart block.* Arthritis Rheum, 1997. **40**(2): p. 381-4.
90. Friedman, D.M., et al., *Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block: Results of a multicenter, prospective, open-label clinical trial.* Arthritis Rheum, 2010. **62**(4): p. 1138-46.
91. Pisoni, C.N., et al., *Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block: Findings of a multicenter, prospective, observational study.* Arthritis Rheum, 2010. **62**(4): p. 1147-52.
92. Izmirly, P.M., et al., *Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine.* Ann Rheum Dis, 2010. **69**(10): p. 1827-30.
93. Levy, R.A., et al., *Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study.* Lupus, 2001. **10**(6): p. 401-4.
94. Costedoat-Chalumeau, N., et al., *Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group.* Arthritis Rheum, 2003. **48**(11): p. 3207-11.

95. Costedoat-Chalumeau, N., et al., *Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. Review of the literature.* Autoimmun Rev, 2005. **4**(2): p. 111-5.
96. Clowse, M.E., et al., *Hydroxychloroquine in lupus pregnancy.* Arthritis Rheum, 2006. **54**(11): p. 3640-7.
97. Izmirly, P.M., et al., *Cutaneous manifestations of neonatal lupus and risk of subsequent congenital heart block.* Arthritis Rheum, 2010. **62**(4): p. 1153-7.

NOM : BARRIERE

PRENOM : FRANÇOIS

LE LUPUS NEONATAL, EVALUATION DE LA PRISE EN CHARGE DU RISQUE CARDIOLOGIQUE AU CHU DE NANTES

RESUME

Le lupus néonatal est un syndrome rare pouvant atteindre les fœtus et nouveau-nés de mères porteuses d'anticorps anti SSA/Ro et/ou SSB/La. Il peut être responsable de manifestations systémiques transitoires (atteinte cutanée, hématologique ou hépatique) ou permanentes comme le bloc auriculo-ventriculaire congénital (BAVc) survenant sur cœur sain et faisant toute la gravité de ce syndrome. Une étude rétrospective entre le 1^{er} janvier 2000 et le 1^{er} juin 2010 a été réalisée au CHU de Nantes portant sur l'analyse de dossiers obstétricaux de femmes « à risque » de lupus néonatal (femmes suivies au CHU de Nantes avec des anticorps anti SSA/Ro et/ou anti SSB/La) et ceux de leurs nouveau-nés par rapport aux propositions de suivis institués par la société Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Notre étude a analysé 24 grossesses de 14 femmes « à risque » et rapporte 2 BAVc. Au cours de cette période, 5 autres BAVc ont été diagnostiqués chez 5 femmes asymptomatiques. Sur les 16 grossesses « à risque » de notre cohorte menées à terme, 3 suivis étaient conformes aux propositions de la SNFMI. A la naissance, un ECG a été réalisé pour 18 des 20 nouveau-nés, 14 NFS et un bilan hépatique ont été effectués. Une interruption médicale de grossesse a été réalisée devant la sévérité de l'atteinte cardiaque et une enfant est décédée au décours de la pose de pacemaker. 5 enfants ont été appareillés. Les résultats de cette étude rappellent que malgré sa rareté, le lupus néonatal est un syndrome potentiellement grave avec une morbi-mortalité importante principalement liée à l'atteinte cardiaque. La prise en charge du risque de lupus néonatal au CHU de Nantes n'est pas consensuelle et nécessite une harmonisation des pratiques multidisciplinaires, du début de la grossesse (avec un suivi intensif entre 16 et 26 SA) jusqu'aux premières années de vie de l'enfant (dépistage d'une éventuelle cardiomyopathie tardive).

MOTS-CLES

LUPUS NEONATAL

ANTICORPS ANTI SSA/RO

ANTICORPS ANTI SSB/LA

BLOC AURICULO-VENTRICULAIRE CONGENITAL

LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE

SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN