



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Lupus sans SAPL : pronostic de la grossesse
et facteurs de risque avant 24 SA**

Présentée et soutenue publiquement le 29 juin 2015 à 16h
au Pôle Recherche
Par Aurore DESEURE-MARX

JURY

Président :

Madame le Professeur Véronique HOUFFLIN-DEBARGE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur David LAUNAY

Madame le Docteur Sandrine DEPRET

Madame le Docteur Céline BROCHOT

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Damien SUBTIL

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AC : anticorps

aCL : anticorps anticardiolipine

ACR : Collège des rhumatologues américains

aPL : anticorps anti-phospholipides

BAV : Bloc auriculo-ventriculaire

β_2 -GPI : anticorps anti- β_2 -glycoprotein I

FCS : fausse couche spontanée

HELLP syndrome : *Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count*

HTA : hypertension artérielle

IMG : interruption médicale de grossesse

LAC : lupus anticoagulant circulant

aPE : anticorps anti-phosphatidyléthanolamine

RCIU : retard de croissance intra-utérin

SA : semaines d'aménorrhée

SAPL : syndrome des anti-phospholipides

USIN : unité de soins intensifs néonatale

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	10
INTRODUCTION	11
1 ^{ÈRE} PARTIE : LE POINT SUR LUPUS et GROSSESSE	11
2 ^{ÈME} PARTIE : LUPUS SANS SAPL : PRONOSTIC DE LA GROSSESSE ET FACTEURS DE RISQUE AVANT 24 SA	21
MATÉRIEL ET MÉTHODES	23
RÉSULTATS	27
DISCUSSION	30
FIGURES ET TABLEAUX	36
- Figure 1. Diagramme de Flux	37
- Tableau 1. Caractéristiques des patientes lupiques non SAPL (cas) comparativement aux patientes témoins (2) et aux patientes lupiques avec SAPL (3).	38
- Tableau 2. Issues de grossesse des patientes lupiques non SAPL (cas) comparativement aux patientes témoins (2)	39
- Tableau 3. Risque d'issue défavorable selon les caractéristiques du lupus détectables avant la grossesse et avant 24 SA	40
- Tableau 4. Facteurs présents avant 24 SA et liés à la survenue d'une issue périnatale défavorable après régression logistique	41
- Tableau 5. Risque d'issue périnatale défavorable en fonction du nombre de facteurs de risque présents	42
BIBLIOGRAPHIE	43
ANNEXES	49
ANNEXE 1 - CRITÈRES DE L'ACR ⁵¹	50
ANNEXE 2 - CRITÈRES DE SAPPORO ⁵²	51
ANNEXE 3 - FICHE DE RECUEIL	52

RÉSUMÉ

Position du problème :

Le lupus systémique expose la grossesse à un risque d'issue périnatale défavorable. En l'absence de syndrome des anti-phospholipides (SAPL), le pronostic de la grossesse serait bien meilleur, mais il a été peu étudié.

But

Chez des femmes porteuses de lupus systémique sans SAPL, évaluer le pronostic de la grossesse par rapport à une série témoin. Déterminer les facteurs de mauvais pronostic détectables avant 24 SA, le cas échéant.

Matériel et méthodes

Etude rétrospective cas-témoin concernant 137 patientes porteuses d'un lupus systémique dont 114 sans SAPL et 274 patientes témoins. L'issue périnatale défavorable a été définie par la survenue d'un décès périnatal ou d'un accouchement prématuré avant 35 SA.

Résultats

Chez les femmes porteuses d'un lupus sans SAPL, le risque d'issue périnatale défavorable était doublé par rapport au groupe témoin (15.8 vs 7.7%, OR 2.3 [1.1 - 4.7]). Avant 24 SA et après régression logistique, trois facteurs étaient liés à la survenue d'une issue périnatale défavorable : i. la présence d'une protéinurie et/ou d'une hypertension artérielle (19.3% grossesses) ii. l'absence d'atteinte lupique cutanée (26.3% grossesses), iii. un antécédent de thrombopénie-leucopénie-anémie (19.3% grossesses). Le risque d'issue périnatale défavorable était très faible en l'absence de facteur (3.3%) mais augmentait fortement selon qu'il existait un seul (22.2%) ou au moins deux facteurs (44.4%).

Conclusion

Même en l'absence de SAPL, le lupus systémique est lié à une augmentation du risque d'issue de grossesse défavorable, elle-même liée à trois facteurs cliniquement décelables avant 24SA. L'utilisation de ces facteurs dès le début de la grossesse pourrait permettre d'adapter la surveillance des patientes lupiques sans SAPL.

INTRODUCTION

1^{ÈRE} PARTIE : LE POINT SUR LUPUS et GROSSESSE

1) Risque de poussées lupiques pendant la grossesse

Dans la littérature, le risque de survenue de poussée lupique est généralement majoré pendant la grossesse avec un taux allant de 25 à 65%¹ et quasiment identique selon le trimestre de grossesse². La sévérité et la fréquence des poussées varient selon l'organe atteint³. Les poussées cutanées et articulaires sont habituellement moins fréquentes et peu sévères. Les poussées rénales et hématologiques sont souvent plus fréquentes et parfois sévères⁴. Les facteurs connus augmentant le risque de poussées lupiques sont un lupus actif dans les 6 mois précédant la grossesse, un antécédent de poussée rénale et un arrêt de l'hydroxychloroquine^{5,6}.

2) Risque de complications obstétricales

Par rapport à des patientes témoins, les patientes lupiques sont exposées à un plus grand risque de complications obstétricales⁷.

Le risque de prééclampsie varie de 16 à 30% environ⁸⁻¹¹. Les facteurs de risques spécifiques à la maladie sont un lupus actif en particulier sur le plan rénal, une hypocomplémentémie, la présence d'anticorps anti-phospholipides (aPL), un SAPL et une thrombopénie¹⁰.

Le taux de naissance prématurée reste élevé, touchant quasi la moitié des grossesses ¹². Elle est favorisée par un lupus actif en particulier sur le plan rénal et une prééclampsie. D'autres facteurs ont été évoqués comme une dysthyroïdie, un taux bas d'oestradiol, une ferritinémie ou une uricémie augmentée au 2^{ème} trimestre ^{13,14}.

Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) survient dans 10 à 30% des cas. Encore une fois, un lupus actif et une néphropathie lupique augmente le risque ¹².

Complications obstétricales	Taux	Facteurs de risques	Références
Pertes fœtales	15-40%	Lupus actif Lupus rénal Protéinurie HTA Thrombopénie Présence d'aPL ou SAPL	2,8,9,11,15-18
Prééclampsie	16-30%	Lupus actif en particulier sur le plan rénal Hypocomplémentémie Présence d'aPL ou SAPL Thrombopénie	8-11
Prématurité	40-50%	Lupus actif en particulier sur le plan rénal Prééclampsie Autres : dysthyroïdie, oestradiol bas, ferritinémie ou uricémie élevée	8,11-14
RCIU	10-30%	Néphropathie lupique Lupus actif Prééclampsie	11,12

3) Risques particuliers en présence d'anticorps anti-phospholipides

Une biologie aPL est retrouvée chez 25 à 50% des patientes porteuses d'un lupus.

Une partie développera un SAPL défini par la persistance d'aPL (AC anticardiolipine, anti-beta2GP1 et/ou lupus anticoagulant) sur au moins 2 prélèvements de laboratoires réalisés à au moins 12 semaines d'intervalle associée à au moins une manifestation clinique, obstétricale ou thrombotique (voire annexe 2 -Critères de Sapporo) ¹⁹. La présence d'aPL seuls, même en l'absence de SAPL, est associée à une augmentation du risque de pertes fœtales et de complications obstétricales (prématurité, RCIU et prééclampsie) ¹⁸.

En cas de SAPL, le taux de complications est encore augmenté. Le taux de fausse couche spontanée est évalué à 16.5%, le taux de mort fœtale à 4.8%, le taux de RCIU à 23% et celui de prématurité à 48.2% ²⁰. Le risque de survenue de prééclampsie est multiplié par 9 ¹⁰. La survenue d'un syndrome HELLP est plus précoce et plus sévère ²¹. Il existe, par ailleurs, un risque de survenue de thrombose artérielle ou veineuse voire d'un syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS). Un CAPS est défini par la survenue de thrombi capillaires dans plusieurs organes en moins d'une semaine et survient dans 4.6% des cas ²². Une prescription d'aspirine faible dose est recommandée chez toutes les patientes porteuses d'aPL persistants en l'absence de manifestation clinique ^{23,24}. Une association aspirine-héparine à dose préventive est préconisée en cas de SAPL avec manifestations obstétricales ^{25,26} et aspirine-héparine à dose curative en cas de SAPL avec antécédent thrombotique ²⁷.

Traitement du SAPL au cours de la grossesse ²⁸

Biologie aPL sans atcd thrombotique ou obstétrical	Aspirine faible dose ^a
SAPL thrombotique	Aspirine faible dose HBPM à dose curative ^b
SAPL obstétrical	Aspirine faible dose HBPM à dose préventive
SAPL obstétrical avec survenue d'un accident obstétrical malgré le traitement	Aspirine faible dose HBPM à dose curative

^a L'aspirine sera débutée avant conception

^b L'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) sera débutée dès le diagnostic de grossesse

4) Risque de lupus néonatal

Le Lupus néonatal est lié à la présence d'anticorps maternels anti-SSA/Ro et/ou anti-SSB/La pouvant s'associer au lupus dans, respectivement 25 à 30% et 5 à 15% des cas. Le lupus néonatal se manifeste par des atteintes cutanée, hématologique, hépatique ou cardiaque, incluant le bloc auriculo-ventriculaire congénital (BAV) ²⁹. La fréquence du BAV chez les femmes lupiques avec AC anti-SSA est de 1% avec un risque de récurrence de 19% ³⁰. La mortalité globale est évaluée à 17%, dont un tiers de décès survenant in utéro. En échographie, il se manifeste par une bradycardie. Il est le plus souvent complet et irréversible.

Une surveillance du rythme cardiaque fœtale avec mesure de l'espace PR est recommandée tous les 15j entre 16 et 26 SA puis toutes les semaines.

Sa prévention pourrait passer par une prescription d'hydroxychloroquine ³¹. Son traitement curatif anténatal par corticoïdes fluoré est actuellement controversé et à discuter au cas par cas ³².

5) Adaptation des traitements pendant la grossesse ³³

Les médicaments déconseillés pendant la grossesse doivent être arrêtés ou modifiés ³⁴. En cas d'immunosuppression, le traitement sera remplacé par l'azathioprine de préférence (<2mg/kg/j). Les médicaments anti-hypertenseurs type inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine (ARA2) seront arrêtés au profit d'un inhibiteur calcique ou d'un alpha-bloquant ³⁵. Les traitements anti-vitamine K (AVK) seront remplacés par de l'héparine ³⁶.

Les patientes lupiques sont souvent traitées par hydroxychloroquine qui doit être maintenu pendant la grossesse pour limiter le risque de poussée lupique ⁵. Les corticoïdes peuvent être poursuivis à la dose minimale efficace, de préférence inférieure à 10mg/j.

De l'aspirine faible dose peut être introduite en cas de lupus rénal ou de SAPL pour réduire le risque de prééclampsie ¹⁰. En cas de risque thrombotique élevé, une anticoagulation par héparine peut être ajoutée à l'aspirine faible dose.

Une supplémentation en folates est recommandée pendant la grossesse surtout en cas de prise de méthotrexate ou d'anémie ³⁷. En cas d'héparinothérapie, une supplémentation en calcium ou vitamine D est à discuter ^{38,39}.

En cas de poussée lupique, les traitements habituels peuvent être utilisés : hydroxychloroquine, corticoïdes à la dose la plus faible efficace, thérapie immunosuppressive (azathioprine), plasmaphérèse ou perfusion immunoglobulines polyvalentes ⁴⁰.

6) Contre-indications relatives à la grossesse

Certaines situations à risques peuvent justifier de différer voire, dans de rares cas, de contre-indiquer le projet de grossesse. Ces situations particulières sont résumées dans le tableau ci-dessous ³⁴. Elles sont à discuter au cas par cas avec le couple et les spécialistes prenant en charge la patiente.

Contre-indications relatives à la grossesse

Hypertension artérielle pulmonaire (PAPm25 \geq mmHg)

Insuffisance respiratoire restrictive sévère (CVF <1l)

Insuffisance rénale sévère (Débit de filtration glomérulaire <40ml/min)

Insuffisance cardiaque sévère (FEVG <30%)

Antécédent de prééclampsie ou syndrome HELLP sévère malgré traitement

Nécessité de différer le projet de grossesse

Lupus actif dans les 4 à 6 mois

Lupus rénal actif

Thrombose récente <6 mois

PAPm= Pression artérielle pulmonaire moyenne

CVF= Capacité vitale forcée

FEVG= Fraction d'éjection ventriculaire gauche

7) Surveillance de la grossesse

- Suivi de grossesse

La surveillance d'une grossesse chez une patiente lupique requiert la collaboration des différents médecins spécialisés prenant en charge la patiente (obstétricien, interniste, rhumatologue, hématologue, néphrologue....) ⁴⁰. Chaque

visite comporte un examen clinique, la réalisation de tests sanguins de routine et spécifiques en fonction du profil de la maladie. La fréquence des consultations est adaptée au cas par cas, avec en moyenne, une consultation trimestrielle avec l'interniste (plus si activité du lupus) et avec l'obstétricien tous les mois. Le suivi, clinique, biologique et échographique, a pour but de détecter des signes évocateurs de poussée lupique, de prééclampsie ou de syndrome HELLP.

- En cas de biologie aPL

La réalisation de doppler utérins est préconisée en présence d'aPL à 22SA ou en cas de suspicion de RCIU.

- En cas de présence d'AC anti-SSA/Ro et/ou anti-SSB/La

En présence d'AC maternels anti-SSA et/ou SSB, une échographie doppler foetale sera réalisée tous les 15jours entre 16 et 26SA puis toutes les semaines à la recherche d'une augmentation de la mesure de l'espace PR (42).

Suivi médical	Examens de routine	Spécifique
Interniste : trimestriel plus si activité lupique	Clinique : Activité lupique HTA, Bandelette urinaire, Signes neurosensoriels	Si AC anti-SSA ou SSB : échographie tous les 15j entre 16 et 26SA (toutes les semaines si atcd de lupus néonatal)
Obstétricien : tous les mois ou plus si facteurs de risques	Biologique : NFS, plaquettes Créatininémie Transaminases Protéinurie, sédiment urinaire C3 (voire CH50, C4) Test de Farr	Si aPL : dopplers utérins à 22SA. Si d'anomalies : échographie mensuelle
Autres : néphrologue, hématologue...	Échographie : Datation puis trimestrielle	Si RCIU : échographie /15j et surveillance ERCF

- Identification des poussées lupiques pendant la grossesse

L'identification d'une poussée lupique peut être difficile pendant la grossesse en raison de modifications physiologiques clinique et biologique. Une hypocomplémentémie, une augmentation du taux d'AC anti-ADN natifs peuvent aider à identifier une poussée. Certains scores d'activité adaptés à la grossesse peuvent aider au diagnostic tel que le SLEPDAI, le LAI-P ou le BILAG2004-Pregnancy index. En pratique courante, l'activité de la maladie lupique est souvent évaluée grâce à la combinaison d'une observation clinique expérimentée et de paramètres biologiques.

Paramètres	Grossesse physiologique	Poussée lupique
Cutané	Érythème facial et palmaire	Photosensibilité
	Chute de cheveux	Ulcérations orales ou nasales
Articulaire	Arthralgies, myalgies	Arthrite inflammatoire
Hématologique	Anémie et thrombopénie modérée	Anémie hémolytique, Leucopénie, thrombopénie
	Rénal	Protéinurie<300mg/j
Immunologique	Fraction du complément élevé	Chute du complément, Élévation du taux d'AC anti-ADN natifs
Autres	Asthénie, Oedeme, Dyspnée	Fièvre, adénopathie

- Différencier une prééclampsie ou d'une atteinte lupique rénale

Il est parfois difficile de différencier une poussée lupique rénale d'une prééclampsie. Le tableau ci dessous résume les arguments en faveur des 2 pathologies, même si elles peuvent coexister.

Paramètres	Prééclampsie	Poussée rénale
Autre atteinte lupique	Non	possible
C3, C4	↗	Normaux ou ↘
AC anti-ADN natifs	0 ou →	↗
Plaquettes	→ ou ↘	→
Transaminases	→ ou ↗	→
Créatinine	→ ou ↗	→ ou ↗
Protéinurie	↗ puis décroissance rapide après accouchement	↗ puis persistance après accouchement
Sédiment urinaire (hématurie, leucocyturie)	Non	Possible
Uricémie	↗	→
Protéinurie	↗ puis décroissance rapide après accouchement	↗ puis persistance après accouchement

- Consultation préconceptionnelle

Malgré l'amélioration du pronostic ces 30 dernières années, la grossesse chez une patiente lupique reste à risque et nécessite une planification, idéalement lors d'une consultation préconceptionnelle ⁴¹. La patiente doit être informée sur son pronostic obstétrical, le risque de survenue de poussées lupiques, de complications obstétricales et sur le risque de lupus néonatal. Les différentes atteintes de la maladie lupique ainsi que le profil des anticorps, notamment anti-SSA/SSB et antiphospholipides doivent être connus afin d'évaluer les facteurs de risques présents chez la patiente et d'anticiper la survenue de complications.

2^{ÈME} PARTIE : LUPUS SANS SAPL : PRONOSTIC DE LA GROSSESSE ET FACTEURS DE RISQUE AVANT 24 SA

(ARTICLE)

Le lupus systémique est une maladie auto-immune qui atteint principalement la femme jeune en âge de procréer⁴². Chez ces patientes, la survenue d'une grossesse expose à une augmentation du risque de complications maternelles et fœtales : fausses couches précoces et tardives, prééclampsie, retard de croissance intra-utérin (RCIU), prématurité, décès périnataux^{4,7,10,12,14,43,44}.

Une grande partie des complications obstétricales est liée à la coexistence du lupus avec un syndrome des anti-phospholipides (SAPL), maladie thrombotique qui élève le risque d'issue périnatale défavorable^{16,18,45,46} et s'associe au lupus dans 20 à 35% des cas⁴⁷. En plus du SAPL, Clowse et al ont mis en évidence que la présence d'une protéinurie, d'une thrombopénie ou d'une HTA sont liées de manière indépendante à une augmentation du risque de perte fœtale. Il existe donc une possibilité pour que ces facteurs – ou d'autres tels qu'un lupus actif dans les 6 mois précédant la grossesse^{2,7,12,43,48} ou la présence d'anticorps anti-phospholipides sans SAPL^{10,15,18} – soient des facteurs de risque de complications obstétricales justifiant d'informer les patientes et d'augmenter leur surveillance en cours de grossesse.

Pour les deux tiers des grossesses lupiques qui surviennent chez des patientes sans SAPL⁴⁷, le pronostic de la grossesse est difficile à établir. Pour certaines études, le pronostic est meilleur qu'en présence de SAPL^{16,47,49}, pour d'autres il n'est pas différent^{9,50}. Aucune de ces études n'a comparé le pronostic à celui d'une série de patientes témoin.

Dans ces conditions, nous avons mené une étude avec deux objectifs. Le premier était de mesurer - spécifiquement et par rapport à des femmes témoin - le pronostic de la grossesse chez des femmes porteuses de lupus sans SAPL. Le second était de rechercher les facteurs de mauvais pronostic détectables avant 24 SA afin d'envisager une éventuelle adaptation de la surveillance. .

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective menée entre le 1^{er} janvier 2001 et le 31 juillet 2014 dans notre centre universitaire. Les grossesses étaient incluses dans le groupe des cas si elles avaient accouché à partir de 15 SA pendant la période d'étude et qu'elles étaient porteuses d'un lupus. Les grossesses multiples étaient exclues. Nous avons retenu deux grossesses témoins par cas, c'est-à-dire les grossesses ayant eu leur issue juste avant et juste après l'issue de la grossesse cas. Si une grossesse témoin était multiple, l'issue de grossesse précédente/suivante était retenue. Si plusieurs grossesses concernaient la même femme, elles étaient retenues dans l'étude. L'ensemble des données a été recueilli à partir des dossiers médicaux et obstétricaux réalisés pour chaque grossesse.

Le diagnostic de lupus a été établi selon les critères proposés par le Collège des rhumatologues américains (ACR) ⁵¹. Les patientes pour lesquelles le diagnostic de lupus n'était pas certain après examen de leur dossier médical n'ont pas été incluses dans l'étude. La présence d'auto-anticorps pouvant s'associer à la maladie lupique a été recherchée : anticorps anti-phospholipides (aPL) et anticorps anti-SSA/Ro et anti-SSB-La (Présence positive si un taux significatif d'anti-SSA ou SSB dans le sérum, >1/160). Une biologie aPL était dite positive si on relevait la présence d'un ou plusieurs aPL parmi le lupus anticoagulant circulant (Présence de LAC dans le sérum ou plasma, sur au moins 2 déterminations et 12 semaines d'intervalle), les anticorps anticardioline (Présence d'aCL de type IgG ou IgM dans le sérum à des titres intermédiaires ou élevés >40U GPL ou MPL ou > 99^e percentile, à au moins 2 reprises et 12 semaines d'intervalle, utilisant une technique ELISA standardisée), les

anticorps anti- β_2 -glycoprotein I (Présence d'anti- β_2 -GPI de type IgG ou IgM dans le sérum à un titre >99^e percentile à au moins 2 reprises et 12 semaines d'intervalle, utilisant une technique ELISA standardisée) et les anticorps anti-phosphatidyléthanolamine (Détection des aPE dans le sérum utilisant une technique ELISA standardisée). Un SAPL a été défini, selon les critères de Sapporo, par la persistance d'une biologie aPL associée à au moins une manifestation thrombotique ou obstétricale⁵². Les facteurs décelables avant 24 SA et pouvant influencer le pronostic de ces grossesses ont été spécifiquement recherchés – une protéinurie $\geq 0,5\text{g}/24\text{h}$, une HTA (TA systolique ≥ 140 et/ou TA diastolique $\geq 90\text{mmHg}$), un antécédent de thrombopénie $< 100000/\text{mm}^3$, de leucopénie $< 4000/\text{mm}^3$, d'anémie hémolytique ($< 8\text{g/l}$ avec réticulocytose ou test de Coombs positif) et des signes d'activité du lupus.

Dans cette étude, le lupus était considéré comme actif, sur le plan clinique si une poussée était objectivée par un médecin référent et sur le plan biologique, par l'apparition ou l'aggravation d'une hypocomplémentémie – chute du CH50 et/ou des fractions C3 ou C4 sérique (inférieure aux normes du laboratoire), l'augmentation du taux d'AC anti-ADN natifs (Titre ou test de Farr élevé selon les normes du laboratoire), d'une modification thérapeutique avec instauration ou augmentation d'une thérapeutique et/ou d'une hospitalisation pour poussée lupique. Les types de traitements administrés utilisés étaient l'hydroxychloroquine, les corticoïdes, les immunosuppresseurs, l'aspirine faible dose et l'héparine.

Le doppler utérin a été défini comme pathologique en présence de notchs bilatéraux ou d'Index de Résistance moyen $\geq 0,65$ après 21 SA⁵³.

Dans cette étude, les arrêts de grossesse ont été retenus comme des fausses couches spontanées (FCS) s'ils étaient survenus avant 12SA, des pertes fœtales s'ils étaient survenus entre 12 et 21 SA et des décès in utero ensuite. Un décès périnatal était défini par la survenue d'un décès in utero, d'une interruption médicale de grossesse (IMG) ou d'un décès néonatal intra hospitalier après 21 SA. Nous avons défini comme issue de grossesse défavorable la survenue d'un accouchement prématuré avant 35 SA et/ou d'un décès périnatal. La prééclampsie a été définie par l'association d'une HTA gravidique après 20 SA associée à une protéinurie supérieure ou égale à 0.3 g/24h⁵⁴. Le RCIU a été défini selon les courbes françaises dérivées de l'enquête nationale périnatale de 2003^{55,56}.

Toutes les patientes ont bénéficié au minimum d'un suivi mensuel multidisciplinaire (médecins obstétriciens et médecins internistes). Ce suivi était adapté à la situation de chaque patiente. En cas de complication suspectée, des échographies et examens Doppler supplémentaires devaient être réalisés – éventuellement en hospitalisation. Chez les patientes porteuses d'AC anti-SSA/SSB, la recherche d'un bloc auriculo-ventriculaire fœtal était recommandée par mesure de l'espace PR entre 16 et 26 SA.

Les comparaisons entre pourcentages ont fait appel au test de Chi², au test exact Fisher en fonction de la taille des effectifs, et au test t de Student pour les comparaisons de moyennes (logiciel SAS software, version 9.3, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Une régression logistique a été utilisée afin de rechercher les facteurs liés à la survenue d'une issue périnatale défavorable. Les facteurs inclus dans le modèle étaient ceux pour lesquels l'analyse univariée montrait une liaison

significative au seuil $p < 0.20$. Afin de garder une puissance satisfaisante à la régression logistique, nous avons ajouté la contrainte qu'au moins 5 femmes ayant une issue défavorable devaient être porteuses de ce facteur, avec possibilité d'un rassemblement logique de facteurs entre eux. Les pourcentages figurent entre parenthèses et les moyennes sont présentées avec l'écart type de la distribution. Les différences étaient considérées comme significatives si $p < 0.05$.

RÉSULTATS

Entre le 01/01/2001 et le 31/07/2014, 65593 issues de grossesses ≥ 15 SA ont été réalisées dans l'établissement, dont 63552 singletons. Parmi ces derniers, 137 grossesses chez 116 patientes porteuses d'un lupus ont été incluses (2.2‰) – 114 sans SAPL et 23 avec SAPL (Figure 1).

Les grossesses sans SAPL et les grossesses avec SAPL ont été comparées à leurs 274 témoins (Tableau 1). Les patientes sans SAPL étaient un peu plus âgées que les témoins et la proportion de patientes nullipares y était un peu plus importante (59.6% vs 45.6%, $p=0.012$). Leurs antécédents obstétricaux n'étaient pas différents de celui des grossesses témoins. Leur suivi obstétrical était en revanche plus souvent débuté au 1^{er} trimestre (23.7% vs 8.8%, $p<0.001$). Pour ce qui concerne les grossesses avec SAPL, leurs antécédents de fausse couche spontanée, de perte fœtale, de décès in utéro et d'accouchement prématuré était significativement plus élevé que parmi les grossesses sans SAPL et parmi les témoins.

Pour ce qui concerne les issues de grossesse (Tableau 2), le taux d'issues périnatales défavorables était significativement plus élevé chez les grossesses lupiques sans SAPL que chez les témoins (15.8% vs 7.7%, OR 2.3 [1.1- 4.7], $p=0.015$). Bien que les taux de complications gravidiques à type d'HTA, de prééclampsie et de césarienne n'étaient pas différents entre les groupes, le nombre d'hospitalisations aux cours de la grossesse était également plus élevé chez les patientes lupiques sans SAPL.

Parmi les six patientes lupiques ayant présenté un décès périnatal, deux ont présenté un décès in utero à 22 SA, dont l'un au décours d'une poussée lupique et l'autre dans un contexte de chorioamniotite. Un fœtus né à 36 SA est décédé à une minute de vie dans un contexte de bloc auriculo-ventriculaire fœtal (BAV) connu et suivi depuis 26 SA, et trois ont dû avoir une interruption de leur grossesse pour prééclampsie sévère à 24SA, poussée lupique avec HELLP syndrome à 18SA, et anasarque fœto-placentaire par BAV à 21 SA. Au total, parmi les 49 patientes porteuses d'AC anti parmi 114 (43%), quatre ont accouché d'un nouveau-né porteur de BAV, dont deux sont décédés.

Le taux de prématurité, le plus souvent induite, était doublé dans le groupe lupus sans SAPL (23.9 vs 11.0%, $OR\ 2.5\ [1.4-4.7]\ p<0.001$) et les déclenchements triplés (32.1 vs 11.4%, $OR\ 3.7\ [2.1-6.6]\ p<0.001$). À la naissance, les poids des nouveau-nés de grossesses sans SAPL étaient inférieurs d'environ 300 grammes environ à ceux des témoins et le taux de RCIU inférieur au 3^e percentile y était plus que doublé (12.8 vs 5.5, $OR\ 2.5\ [1.1-5.8]\ p=0.015$). Le pourcentage de nouveau-nés transférés en USIN était plus élevé en cas de grossesse sans SAPL (17.4 vs 8.1, $OR\ 2.3\ [1.1 - 4.6]\ p=0.008$). Cependant, le pourcentage d'enfants vivants à la maison était presque identique que la mère soit porteuse d'un lupus sans SAPL ou non (94.7 vs 97.4, $p=0.22$).

Pour ce qui concerne les grossesses avec SAPL, le taux de complications obstétricales, les issues périnatales ainsi que le pourcentage de nouveau-nés porteurs de RCIU étaient très proches de ceux observés parmi les grossesses sans SAPL. On constatait seulement une augmentation importante du nombre

d'hospitalisations et de déclenchement de l'accouchement.

Parmi les grossesses sans SAPL, la recherche univariée des facteurs prédictifs d'issue périnatale défavorable présents avant 24 SA est présentée au Tableau 3. L'absence d'atteinte cutanée, l'existence d'un antécédent de thrombopénie-leucopénie-anémie, l'existence d'une protéinurie et l'existence d'une HTA étaient liés statistiquement à la survenue d'une issue périnatale défavorable. En revanche, l'ancienneté du lupus, l'activité de la maladie, la présence d'anticorps anti-SSA/SSB et les traitements administrés ne semblaient pas liés à ce risque.

Pour effectuer la régression logistique et compte tenu du nombre faible de patientes présentant une HTA associée à une issue défavorable, ce facteur a été logiquement regroupé avec l'existence d'une protéinurie. Après régression, les facteurs suivants restaient fortement liés à la survenue d'une issue périnatale défavorable (Tableau 4) : l'existence d'une protéinurie ou d'une HTA avant 24 SA ($OR=5.5$ [$1.7 - 17.3$]), l'absence d'atteinte lupique cutanée ($OR=3.0$ [$0.9- 9.1$]) et l'antécédent de thrombopénie-leucopénie-anémie d'origine lupique ($OR=3.3$ [$1.0-10.9$]).

Finalement, plus de la moitié des patientes n'avaient aucun des facteurs de risque mis en évidence, et le risque d'issue périnatale défavorable était très faible dans ce groupe (3.3%) (Tableau 5). A l'inverse, presque un tiers avaient un facteur présent, avec un risque d'issue périnatale augmentée à 22.2 %. La présence de deux ou trois facteurs était liée à une augmentation significative du risque de 44.4%.

DISCUSSION

Par rapport à une série témoin, notre étude montre que les grossesses lupiques sans SAPL sont liées à un risque périnatal augmenté. Trois facteurs de risque détectables avant 24 SA ont été identifiés: la présence d'une protéinurie et/ou d'une HTA avant 24 SA, l'absence d'atteinte lupique cutanée, ainsi qu'un antécédent de thrombopénie-leucopénie-anémie.

A notre connaissance, cette étude est la première à comparer le pronostic des grossesses sans SAPL à celui de grossesses témoins. Une étude récente avait décrit une série isolée de 55 grossesses lupiques sans SAPL – sans série témoin – et retrouvait un risque apparemment élevé de pertes fœtales (11%), de prééclampsie (20%), de décès in utéro (9%), de retard de croissance intra utérin (34%) et de prématurité (44%)⁹. Pour les autres études, toutes avaient comparé le pronostic des grossesses sans SAPL à celles de grossesses avec SAPL. Une seule d'entre elles avait retrouvé un pronostic obstétrical identique selon qu'il existait ou non un SAPL associé⁵⁰. Les autres avaient retrouvé un meilleur pronostic en l'absence de SAPL, mais sans pouvoir indiquer s'il était semblable ou non à celui de grossesses à faible risque^{2,16,49}.

Notre étude montre un doublement du risque d'issue périnatale défavorable associé à une élévation du nombre d'hospitalisations en cours de grossesse, du pourcentage de déclenchements, du taux d'enfants porteurs d'un RCIU sévère à la naissance, ainsi que du taux d'enfants transférés en unité de soins intensifs. Le taux de prématurité atteignait presque un quart des patientes, et le doublement du risque de

prématurité chez les patientes lupiques sans SAPL était lié à un doublement du risque de prématurité induite, lui-même en rapport avec une suspicion de retard de croissance intra-utérin dans plus de 40% des cas (données non montrées).

Dans notre étude, l'augmentation significative du pourcentage de nouveau-nés porteurs de RCIU sévère suggère qu'une partie des problèmes posés par les grossesses des patientes lupiques sans SAPL sont d'origine utéroplacentaire. D'ailleurs, trois des six décès périnataux de cette série étaient survenus dans le cadre de RCIU < 3^e percentile, dont deux étaient en rapport avec une prééclampsie et un HELLP syndrome précoces (à 24 et 18 SA, respectivement). Bien que le taux de prééclampsie ne soit pas significativement augmenté dans le groupe des patientes sans SAPL, l'augmentation significative des anomalies du Doppler utérin dans ce groupe est un argument supplémentaire en faveur d'une atteinte vasculaire utérine.

Enfin, deux des 6 décès périnataux observés parmi nos patientes lupiques sans SAPL étaient en rapport avec la survenue d'un bloc auriculo-ventriculaire chez le fœtus d'une femme porteuse d'anticorps anti-SSA/SSB. Ces anticorps étaient présents chez 49 patientes lupiques sans SAPL (environ 40%) dont seulement 3 étaient porteuses d'un syndrome de Goujerot-Sjögren secondaire au lupus⁵⁷. Bien que nous n'ayons pas retrouvé d'élévation du risque d'issue périnatale défavorable en présence de ces anticorps dans notre étude, ils ont été associés à la survenue d'un bloc auriculo-ventriculaire chez 4 fœtus (8%). Ceci renforce la recommandation de rechercher systématiquement une augmentation de l'espace PR pendant la grossesse des patientes lupiques porteuses d'AC antiSSA/SSB, puisque qu'un

traitement par corticoïdes pourrait retarder l'apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire⁵⁸. Dans notre étude cependant, aucun des diagnostics anténatals de bloc auriculo-ventriculaire n'a été précédé d'une augmentation de l'espace PR. Trois des quatre découvertes de bloc auriculo-ventriculaire ont été immédiatement suivies d'un traitement par corticoïdes, bien qu'une fois le bloc auriculo-ventriculaire constitué l'efficacité d'un tel traitement soit très hypothétique⁵⁹. Malheureusement, le diagnostic anténatal de ces blocs auriculo-ventriculaires dans notre étude n'a pas permis d'éviter la survenue de deux décès périnataux.

Notre étude retrouve une partie des facteurs de risque de pertes fœtales détectables au 1^{er} trimestre que Clowse et al avaient antérieurement mis en évidence chez des patientes lupiques et décrits sous l'acronyme PATH – protéinurie-SAPL-thrombopénie-HTA. Dans cette étude, en plus de l'existence d'un SAPL, l'existence d'une HTA, d'une protéinurie ou d'une thrombopénie représentaient trois autres facteurs de risque indépendants de perte fœtale, avec un risque allant de 2.1 à 4.4 selon le facteur présent¹⁶.

La présence de l'HTA parmi ces facteurs n'est pas étonnante même si elle concernait un petit nombre de patientes (7 parmi 117, soient 6%). En effet, l'HTA a été retrouvé comme facteur de mauvais pronostic obstétrical dans des séries rétrospectives^{12,16}, prospective¹⁵ ou ne comprenant que des patientes sans SAPL⁹. Dans ces études, une grossesse compliquée d'HTA chez une patiente lupique augmentait le risque de prématurité de 1.8 à 30.0, de prééclampsie de 1.2 à 11.1, de RCIU de 6.8 et de pertes fœtales de 2.4 à 25.6^{9,12,16}. Une protéinurie supérieure à 0.5g/24h était également associée à la survenue d'issue de grossesse défavorable

dans ces séries, avec un doublement du risque de pertes fœtales ^{15,16}. Avant la conception ou en début de grossesse, la présence d'une protéinurie définit souvent l'existence d'une atteinte lupique rénale ⁴³, qui s'associe à un mauvais pronostic obstétrical dans trois études décrivant des taux de pertes fœtales et d'accouchements prématurés de plus de 30%, un risque de prééclampsie plus précoce pendant la grossesse et multiplié par quatre ^{8,9,12}, ce qui va dans le sens de nos résultats. Chez les patientes lupiques par ailleurs, un antécédent de thrombopénie est associé à une augmentation du risque prééclampsie et de perte fœtale, ce qui va également dans le sens de nos résultats, sans que la nature de ce lien soit élucidé ^{12,16}. Enfin, l'absence d'atteinte lupique cutanée a été identifiée comme facteur prédictif d'issue périnatale défavorable dans notre étude. Comme nous, Hamed et al avaient mis en évidence un meilleur pronostic des patientes porteuses d'un lupus cutané, avec une issue de grossesse finalement semblable à celle de patientes témoins ⁶⁰.

D'autres facteurs précédemment décrits dans la littérature n'ont pas été retrouvés comme liés à une issue défavorable dans notre étude, tels que l'existence d'un lupus actif avant 24 SA ou bien dans les 6 mois précédant la grossesse ^{2,7,12,43,48}. Ces résultats sont concordants avec le fait que les signes d'activité biologique du lupus comme le taux élevé d'ADN natif ² ou la baisse des facteurs du complément ¹⁵ n'ont pas été mis en évidence dans notre étude. En réalité, le risque d'issue périnatale défavorable était plus élevé en cas de lupus actif ou d'hypocomplémentémie dans ces études, mais de manière non significative. L'hypothèse d'un manque de puissance de notre étude pour mettre en évidence un rôle de l'activité du lupus reste donc possible.

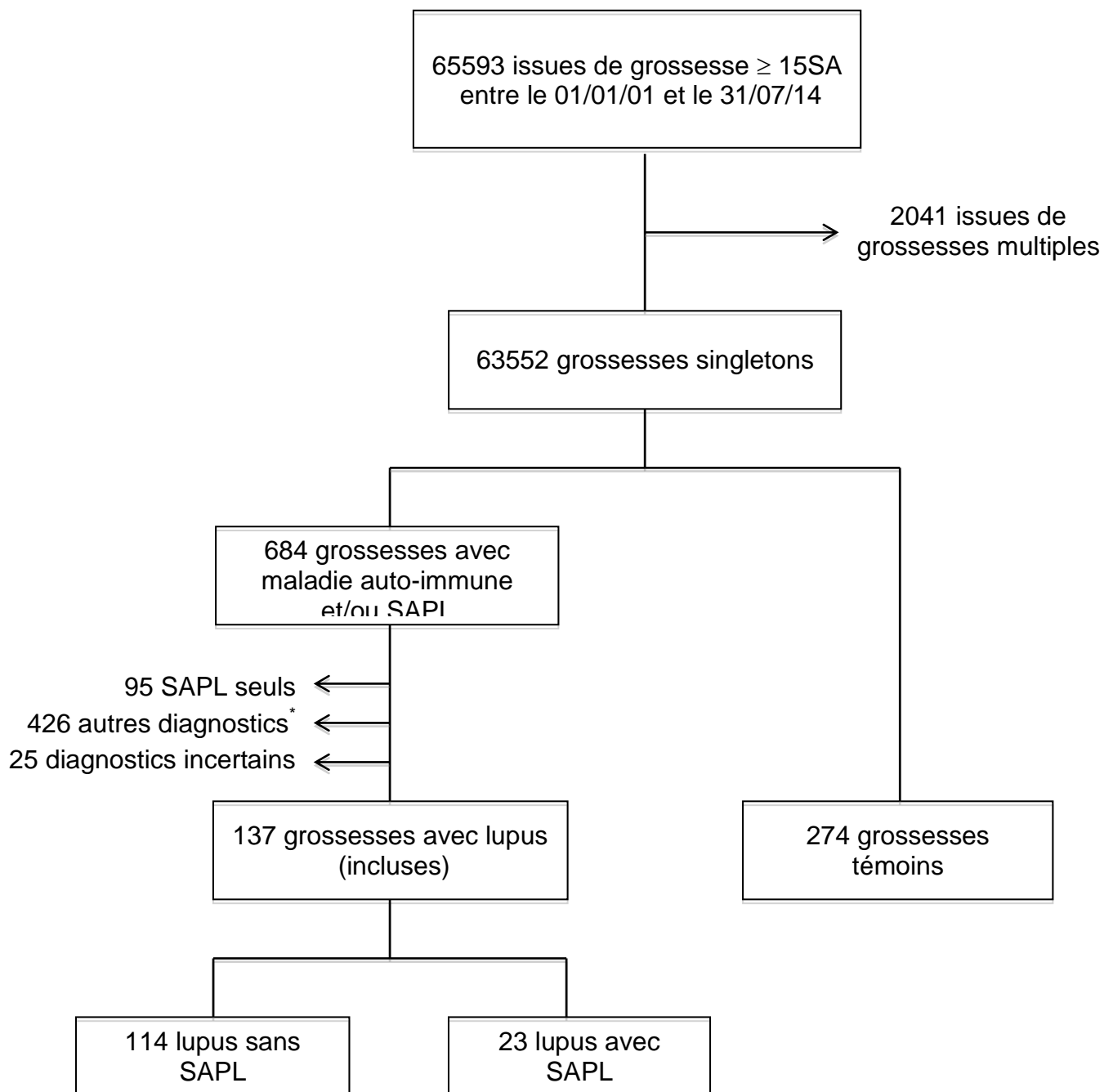
A l'exception de deux études prospectives^{15,49} sans série témoin, presque toutes les études concernant le pronostic des grossesses chez les femmes lupiques sont soumises, comme la nôtre, au risque de biais des études rétrospectives, notamment ceux qui concernent le recrutement des patientes. Notre centre est cependant la seule maternité universitaire de type 3 au sein d'une région de 4 millions d'habitants, avec un service de médecine interne qui soigne les maladies auto-immunes les plus sévères de la région. Ceci limite le risque que des patientes ayant un lupus pendant la grossesse aient consulté en dehors de notre centre, ce qui est cependant possible. Enfin et surtout, notre étude est la seule à avoir comparé les grossesses lupiques sans SAPL à des grossesses témoins, choisies le même jour d'issue de grossesse.

Finalement, notre étude indique que la moitié environ des grossesses lupiques sans SAPL de notre série ont un risque périnatal très faible, voisin de celui des patientes témoin (3.3% sans aucun facteur de risque), alors qu'un tiers présente un risque d'issue défavorable de plus de 20 % (présence d'un facteur de risque) et 15 % des grossesses un risque très élevé à 44.4 % (au moins deux facteurs de risque). Ce résultat nous semble important pour orienter le suivi des grossesses lupiques qui est généralement lourd, angoissant et coûteux. D'un côté et puisque les facteurs de risque que nous avons retrouvés sont exactement les mêmes que ceux trouvés par Clowse et al, nous proposons que l'acronyme PATH que ces auteurs proposaient – pour Protéinurie-SAPL-Thrombopénie-HTA –, soit utilisé pour rechercher systématiquement ces facteurs en début de grossesse, et renforcer la surveillance s'ils sont présents. En l'absence de ces facteurs PATH au contraire, la surveillance pourrait être allégée puisque le pronostic apparaît pratiquement identique à celui

d'une grossesse à bas risque. Cette proposition d'utiliser en routine les facteurs PATH pour ajuster la surveillance des grossesses lupiques sans SAPL devrait faire l'objet d'évaluations ultérieures.

FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1. Diagramme de Flux



* Autres maladies auto-immunes : Syndrome de Gougerot Sjögren, thyroïdite auto-immune, hépatopathie auto-immune, thrombopénie auto-immune, polyarthrite rhumatoïde

Tableau 1. Caractéristiques des patientes lupiques non SAPL (cas) comparativement aux patientes témoins (2) et aux patientes lupiques avec SAPL (3).

	Non SAPL (1) n= 114	Témoins (2) n= 274	SAPL (3) n=23	(1)vs(2) p	(1)vs(3) p	(2)vs(3) p
Âge maternel (ans)	30.2 ± 4.2	28.6 ± 5.5	29.7 ± 4.4	0.005	0.91	0.17
Nulliparité (%)	68 (59.6)	125 (45.6)	10 (43.5)	0.012	0.15	0.84
Tabagisme pendant la grossesse (%)	23 (20.2)	60 (21.9)	3 (13.0)	0.71	0.57	0.43
BMI	23.3 ± 4.9	23.3 ± 5.1	25.1 ± 6.9	0.73	0.32	0.22
Antécédents obstétricaux						
- Fausse couche précoce (≤ 11) (%)	28 (24.6)	45 (16.4)	10 (43.5)	0.06	0.06	0.004
- Perte foetale (12-21) (%)	1 (0.9)	2 (0.7)	3 (13.0)	>0.99	0.015	0.004
- Décès in utéro (22-41) (%)	1 (0.9)	2 (0.7)	4 (17.4)	>0.99	0.003	<0.001
- IMG (12-43) (%)	3 (2.6)	1 (0.4)	1 (4.3)	0.08	0.52	0.15
- Accouchement prématuré (22-36) (%)	5 (4.4)	13 (4.7)	4 (17.4)	0.89	0.043	0.033
Diabète antérieur ou gestationnel (%)	14 (12.3)	29 (10.6)	1 (4.3)	0.63	0.46	0.49
HTA préexistante (TA>14/9) (%)	5 (4.4)	5 (1.8)	2 (8.7)	0.17	0.33	0.09
AC anti-SSA/SSB associés	49 (43.0)	0 (0.0)	6 (26.1)	<0.001	0.13	<0.001
Suivi dès le 1 ^{er} trimestre	27 (23.7)	24 (8.8)	10 (43.5)	<0.001	0.06	<0.001

Tableau 2. Issues de grossesse des patientes lupiques non SAPL (cas) comparativement aux patientes témoins (2) et aux patientes lupiques avec SAPL (3)

	Non SAPL (1) n= 114	Témoins (2) n= 274	SAPL (3) n=23	(1)vs(2) p	(1)vs(3) p	(2)vs(3) p
Issue périnatale défavorable	18 (15.8)	21 (7.7)	4 (17.4)	0.015	0.11	0.76
- Age gestationnel < 35 SA (%)	17 (14.9)	21 (7.7)	4 (17.4)	-	-	-
- Décès périnatal §,†	6 (5.3)	7 (0.4)	1 (4.3)	-	-	-
Nombre d'hospitalisations	2.8 ± 2.7	0.5 ± 1.2	4.3 ± 3.0	<0.001	0.018	<0.001
Prééclampsie	7 (6.1)	9 (3.3)	1 (4.3)	0.26	>0.99	0.56
HTA gravidique	6 (5.3)	8 (2.9)	2 (8.7)	0.37	0.62	0.18
Anomalies du Doppler utérin	14 (12.3)	9 (3.3)	7 (30.4)	<0.001	<0.001	0.05
Prématurité *	26 (23.9)	30 (11.0)	5 (22.7)	<0.001	0.16	0.91
- Spontanée	9 (8.3)	11 (4.0)	1 (4.5)	0.10	>0.99	>0.99
- Induite	17 (15.6)	19 (7.0)	4 (18.2)	0.009	0.75	0.08
Déclenchement *	35 (32.1)	31 (11.4)	10 (45.5)	<0.001	<0.001	0.23
Césarienne *	30 (27.5)	55 (20.2)	7 (31.8)	0.12	0.68	0.27
Poids du nouveau-né (g) *	2900 ± 710	3210 ± 700	2860 ± 580	<0.001	0.55	0.21
RCIU < 3 ^e percentile *	14 (12.8)	15 (5.5)	2 (9.1)	0.015	0.37	>0.99
Transfert en USIN *	19 (17.4)	22 (8.1)	3 (13.6)	0.008	>0.99	>0.99
Enfants vivants à la maison	108 (94.7)	267 (97.4)	22 (95.7)	0.22	0.48	>0.99

§ Décès périnatal= Décès in utéro ≥ 22 SA ou IMG (12-41SA) ou décès néonatal intra hospitalier ; † Les accouchements avant 35 SA et les décès périnataux peuvent s'associer ; ‡ Décès in utéro exclus (n=109 Non SAPL, n=272 Témoins et n=22 SAPL)

Tableau 3. Risque d'issue défavorable selon les caractéristiques du lupus détectables avant la grossesse et avant 24 SA

	Risque d'issue défavorable selon la présence ou non du facteur étudié (%)		p
	Présent	Absent	
Lupus ancien (plus de 10 ans)	6/35 (17.1)	12/79 (15.2)	0.79
Absence d'atteinte lupique cutanée	9/30 (30.0)	9/84 (10.7)	0.020
Antécédent de thrombopénie-leucopénie-anémie	7/22 (31.8)	11/92 (12.0)	0.045
Protéinurie $\geq 0,5g/24h$ avant 24SA	8/20 (40.0)	10/94 (10.6)	0.003
HTA $\geq 150/90$ mmHg avant 24SA	4/7 (57.1)	14/107 (13.1)	0.012
Lupus actif < 6 mois avant conception ou < 24 SA	9/42 (21.4)	9/72 (12.5)	0.21
Hypocomplémentémie	9/42 (21.4)	9/72 (12.5)	0.21
Élévation taux d'AC anti-ADN natifs	9/42 (21.4)	9/72 (12.5)	0.21
AC anti-SSA/SSB	8/49 (16.3)	10/55 (15.4)	0.89
Biologie aPL (hors SAPL)	6/32 (18.7)	12/82 (12.5)	0.59
Traitement pendant la grossesse *	16/95 (16.8)	2/19 (10.5)	0.73

* Les traitements utilisés étaient les corticoïdes (n=43), l'héparine (n=25), les immunosuppresseurs (n=14), l'hydroxychloroquine (n=72), l'aspirine (n=59). Isolément, aucun d'entre eux n'était associé à une modification du risque d'issue défavorable.

Tableau 4. Facteurs présents avant 24 SA et liés à la survenue d'une issue périnatale défavorable après régression logistique

	<i>OR</i>	IC à 95%	<i>p</i>
HTA et/ou Protéinurie <24SA	5.5	[1.7-17.3]	0.004
Absence d'atteinte lupique cutané	3.0	[0.9-9.1]	0.05
Antécédent de thrombopénie-leucopénie-anémie	3.3	[1.0-10.9]	0.05

**Tableau 5. Risque d'issue périnatale défavorable en fonction
du nombre de facteurs de risque présents**

Nombre de facteurs de risque	<i>n</i> =114	Issue périnatale défavorable (%)	OR [IC à 95%]
0	60 (52.6)	2 (3.3)	1
1	36 (31.6)	8 (22.2)	8.3 [1.5 – 60.8]
≥ 2	18 (15.8)	8 (44.4)	23.2 [3.7-188.2]

BIBLIOGRAPHIE

1. Carvalheiras G, Vita P, Marta S, et al. Pregnancy and Systemic Lupus Erythematosus: Review of Clinical Features and Outcome of 51 Pregnancies at a Single Institution. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009;38(2-3):302–6.
2. Clowse MEB, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum* 2005;52(2):514–21.
3. Petri M. The Hopkins Lupus Pregnancy Center: Ten Key Issues in Management. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33(2):227–v.
4. Peart E, Clowse MEB. Systemic lupus erythematosus and pregnancy outcomes: an update and review of the literature. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26(2):118–23.
5. Clowse MEB, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum* 2006;54(11):3640–7.
6. Imbasciati E, Tincani A, Gregorini G, et al. Pregnancy in women with pre-existing lupus nephritis: predictors of fetal and maternal outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(2):519–25.
7. Clowse MEB, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(2):127.e1–127.e6.
8. Bramham K, Hunt BJ, Bewley S, et al. Pregnancy outcomes in systemic lupus erythematosus with and without previous nephritis. *J Rheumatol* 2011;38(9):1906–13.
9. Kwok L-W, Tam L-S, Zhu T, Leung Y-Y, Li E. Predictors of maternal and fetal outcomes in pregnancies of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011;20(8):829–36.
10. Schramm AM, Clowse MEB. Aspirin for prevention of preeclampsia in lupus pregnancy. *Autoimmune Dis* 2014;2014:920467.
11. Smyth A, Oliveira GHM, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A Systematic Review and Meta-Analysis of Pregnancy Outcomes in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 2010;5(11):2060–8.

12. Chakravarty EF, Colón I, Langen ES, et al. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(6):1897–904.
13. Stagnaro-Green A, Akhter E, Yim C, Davies TF, Magder LS, Petri M. Thyroid disease in pregnant women with systemic lupus erythematosus: increased preterm delivery. *Lupus* 2011;20(7):690–9.
14. Clowse MEB, Wallace DJ, Weisman M, James A, Criscione-Schreiber LG, Pisetsky DS. Predictors of preterm birth in patients with mild systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2013;72(9):1536–9.
15. Cortés-Hernández J, Ordi-Ros J, Paredes F, Casellas M, Castillo F, Vilardell-Tarres M. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology* 2002;41(6):643–50.
16. Clowse MEB, Magder LS, Witter F, Petri M. Early risk factors for pregnancy loss in lupus. *Obstet Gynecol* 2006;107(2 Pt 1):293–9.
17. Moroni G, Ponticelli C. Pregnancy after lupus nephritis. *Lupus* 2005;14(1):89–94.
18. Lockshin MD, Kim M, Laskin CA, et al. Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2012;64(7):2311–8.
19. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost JTH* 2006;4(2):295–306.
20. Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R, Ruffatti A, et al. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 247 consecutive cases. *Autoimmun Rev* 2015;14(5):387–95.
21. Le Thi Thuong D, Tieulié N, Costedoat N, et al. The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women. *Ann Rheum Dis* 2005;64(2):273–8.
22. Gómez-Puerta JA, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: diagnosis and management in pregnancy. *Clin Lab Med* 2013;33(2):391–

400.

23. Del Ross T, Ruffatti A, Visentin MS, et al. Treatment of 139 pregnancies in antiphospholipid-positive women not fulfilling criteria for antiphospholipid syndrome: a retrospective study. *J Rheumatol* 2013;40(4):425–9.
24. Petri M, Qazi U. Management of antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32(3):591–607.
25. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD002859.
26. Mak A, Cheung MW-L, Cheak AA, Ho RC. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology* 2010;49(2):281–8.
27. Ruffatti A, Salvan E, Del Ross T, et al. Treatment strategies and pregnancy outcomes in antiphospholipid syndrome patients with thrombosis and triple antiphospholipid positivity. A European multicentre retrospective study. *Thromb Haemost* 2014;112(4):727–35.
28. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997;314(7076):253–7.
29. Morel N, Georgin-Lavialle S, Levesque K, et al. « Lupus néonatal » : revue de la littérature. *Rev Médecine Interne* 2015;36(3):159–66.
30. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Lupoglazoff J-M, 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):3187–94.
31. Tunks RD, Clowse MEB, Miller SG, Brancazio LR, Barker PCA. Maternal autoantibody levels in congenital heart block and potential prophylaxis with antiinflammatory agents. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(1):64.e1–7.
32. Pike JI, Donofrio MT, Berul CI. Ineffective therapy, underpowered studies, or merely too little, too late? Risk factors and impact of maternal corticosteroid treatment on

- outcome in antibody-associated fetal heart block. *Circulation* 2011;124(18):1905–7.
33. Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006;8(3):209.
34. Lateef A, Petri M. Managing lupus patients during pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013;27(3):435–47.
35. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;348:g2301.
36. Giannubilo SR, Tranquilli AL. Anticoagulant therapy during pregnancy for maternal and fetal acquired and inherited thrombophilia. *Curr Med Chem* 2012;19(27):4562–71.
37. Bortolus R, Blom F, Filippini F, et al. Prevention of congenital malformations and other adverse pregnancy outcomes with 4.0 mg of folic acid: community-based randomized clinical trial in Italy and the Netherlands. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:166.
38. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O’Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2013;346:f1169.
39. De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD008873.
40. Guettrot-Imbert G, Le Guern V, Morel N, et al. Lupus systémique et syndrome des antiphospholipides : comment prendre en charge la grossesse ? *Rev Médecine Interne* 2015;36(3):173–81.
41. Le Guern V, Guettrot-Imbert G, Costedoat-Chalumeau N. La consultation préconceptionnelle. *Rev Médecine Interne* 2015;36(3):151–3.
42. Rahman A, Isenberg DA. Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2008;358(9):929–39.
43. Smyth A, Oliveira GHM, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic

lupus erythematosus and lupus nephritis. Clin J Am Soc Nephrol CJASN 2010;5(11):2060–8.

44. Clark CA, Spitzer KA, Nadler JN, Laskin CA. Preterm deliveries in women with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2003;30(10):2127–32.
45. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. Ann Rheum Dis 2014;:annrheumdis–2013–204838.
46. Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R, Ruffatti A, et al. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 247 consecutive cases. Autoimmun Rev 2014;
47. Singh NK, Agrawal A, Singh MN, et al. Prevalence and pattern of antiphospholipid antibody syndrome in a hospital based longitudinal study of 193 patients of systemic lupus erythematosus. J Assoc Physicians India 2013;61(9):623–6.
48. Yang H, Liu H, Xu D, et al. Pregnancy-related systemic lupus erythematosus: clinical features, outcome and risk factors of disease flares--a case control study. PloS One 2014;9(8):e104375.
49. Lima F, Buchanan NM, Khamashta MA, Kerslake S, Hughes GR. Obstetric outcome in systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum 1995;25(3):184–92.
50. Mecacci F, Bianchi B, Pieralli A, et al. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus complicated by anti-phospholipid antibodies. Rheumatology 2009;48(3):246–9.
51. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1997;40(9):1725.
52. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost JTH 2006;4(2):295–306.
53. Zimmermann P, Eiriö V, Koskinen J, Kujansuu E, Ranta T. Doppler assessment of the uterine and uteroplacental circulation in the second trimester in pregnancies at high risk for pre-eclampsia and/or intrauterine growth retardation: comparison and correlation between different Doppler parameters. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol 1997;9(5):330–8.

54. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet* 2002;77(1):67–75.
55. Gardosi J, Mongelli M, Wilcox M, Chang A. An adjustable fetal weight standard. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6(3):168–74.
56. Blondel B, Supernant K, Du Mazaubrun C, Bréart G, pour la Coordination nationale des Enquêtes Nationales Périnatales. [Trends in perinatal health in metropolitan France between 1995 and 2003: results from the National Perinatal Surveys]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod* 2006;35(4):373–87.
57. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61(6):554–8.
58. Rein AJJT, Mevorach D, Perles Z, 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):1867–72.
59. Friedman DM, Kim MY, Copel JA, 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):485–93.
60. Hamed HO, Ahmed SR, Alzolibani A, et al. Does cutaneous lupus erythematosus have more favorable pregnancy outcomes than systemic disease? A two-center study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92(8):934–42.

ANNEXES

ANNEXE 1 - CRITÈRES DE L'ACR ⁵¹

La diagnostic positif de lupus repose sur, d'après l'association des rhumatologues américains (ACR) sur la survenue concomitante ou successive de 4 critères parmi :

1. Éruption malaire en aile de papillon
2. Éruption discoïde
3. Photosensibilité
4. Ulcérations buccales ou nasopharyngées
5. Polyarthrite non érosive
6. Pleurésie ou péricardite
7. Atteinte rénale : protéinurie > 0.5g/24h ou cylindres urinaires
8. Atteinte neurologique (convulsions ou psychose)
9. Atteinte hématologique (anémie hémolytique avec réticulocytose-leucopénie < 4000-lymphopénie < 1500-thrombopénie < 100000)
10. Désordre immunologique : anticorps anti-ADN natifs positifs à un taux anormal ou titre de Farr élevé – anticorps anti-Sm - anticorps anti-phospholipides (aCL ou aPE d'isotype IgG ou IgM à un titre élevé ou présence d'un LAC ou fausse sérologie syphilitique positive connue depuis au moins 6 mois, VDRL+, TPHA)
11. Présence de facteurs antinucléaires (AAN) à un titre anormal en l'absence de médicament inducteur

ANNEXE 2 - CRITÈRES DE SAPPORO ⁵²

La définition du SAPL, d'après les critères de Sapporo, repose sur l'association d'un critère clinique, thrombotique ou obstétrical, à un critère biologique parmi :

- **critères cliniques :**
 - **Thrombose(s) vasculaire(s) :** Un ou plusieurs épisodes de thrombose vasculaire : artérielle, veineuse (profonde ou superficielle), ou des petits vaisseaux. Incluant les accidents vasculaires cérébraux.
 - **Complications obstétricales :**
 - a) Au moins une perte fœtale inexpliquée à partir de la 10^e semaine de gestation (sans anomalie morphologique du fœtus)
 - b) Au moins une naissance prématurée (< 34^e semaine de gestation) d'un nouveau-né morphologiquement normal secondaire à une éclampsie, une prééclampsie sévère, ou à une insuffisance placentaire
 - c) Au moins 3 FCS consécutives inexpliquées (< 10^e semaine de gestation), non liées à des anomalies parentales (anatomiques ou chromosomiques)
- **Présence d'une anomalie biologique confirmée sur un 2^e prélèvement réalisé à au moins 12 semaines d'intervalles :**
 - **anticorps anticardiolipine (aCL)**, ELISA, Isotype IgG ou IgM : titre ≥ 40 UI
 - **anticoagulant circulant (LAC)** détecté selon les recommandations de l'ISTH
 - **anticorps anti- β2-glycoprotéine-I, ELISA, IgG ou IgM**, titre ≥ 99^e percentile
- **Autres manifestations possibles :**
 - **manifestations cliniques :** livedo reticularis - valvulopathie cardiaque - thrombopénie - néphropathie
 - **Manifestations biologiques :** aCL de type IgA - Anti-β2-GP-I de type IgA – anticorps anti-phosphatidyléthanolamine (aPE)

Accident thromboembolique (**THROMBOGES**) (oui=1, non=0) /___/
 Anomalies du doppler utérin (**ANODOPPLER**) (oui=1, non=0) /___/
 Nombre d'hospitalisations de jours (**NHDJ**) : /___/
 Nombre d'hospitalisations conventionnelles (**NHCONV**) : /___/
 Corticothérapie prénatale (**CURCORTICO**) (oui=1, non=0) /___/

4) issue de la grossesse

IMG quelques soit AG (**IMG**) (oui=1, non=0) /___/, raisons.....
 Décès in utéro (≥22SA) (**DCINUTERO**) (oui=1, non=0) /___/, raisons.....
 Âge du décès (**AGEDC**) /___/
 Enfant né vivant (**ENFVIVANT**) (oui=1, non=0) /___/
 AG accouchement (**AGACCOU**) /___/
 Rupture prématurée des membranes <37SA (**RPMAV37**) (oui=1, non=0) /___/
 Nature du travail (**NATTRAV**) /___/
 1 : spontané, 2. Déclenché, 3 : césarienne avant travail
 Mode d'accouchement (**MODEACC**) /___/
 1 : Voie Basse, 2 : Césarienne
 Hémorragie post partum >500 VB/ 100 VH (**HEMORRAGIE**) (oui=1, non=0) /___/
 Poids de naissance (g) (**POIDSNAISS**) /___/
 RCIU (<3^e perc =2, <10^e perc =1, non=0) (**RCIUNAISS**) /___/
 Apgar à 5min (**APGAR**) /___/
 pH artériel au cordon (**PHNAISS**) /___/
 Transfert en USIN (**TFUSIN**) (oui=1, non=0) /___/
 Décès néonatal (de la naissance à sortie d'hôpital) (**DCNEONAT**) (oui=1, non=0) /___/
 Décès périnatal (IMG-MIU≥22SA-décès néonatal) (**DCPERINAT**) (oui=1, non=0) /___/
 Age décès en jours (**AGEDC**) /___/
 Enfant vivant à la maison (**ENFVIVMAIS**) (oui=1, non=0) /___/
 Lupus néonatal (**LUPNEONAT**) (oui=1, non=0) /___/
 BAV (**BAVNEONAT**) (oui=1, non=0) /___/

5) Données sur le lupus avant grossesse

Ancienneté du lupus: (**ANCIENNLUP**) /___/
 Lupus découvert pendant grossesse (**DEBLUPDTG**) (oui=1, non=0) /___/
 Lieu ou nom médecin du suivi :
 Organes atteints par le lupus (critères ACR) :
 Cutané (oui=1, non=0) (**LUPCUT**) /___/
 Articulaire (oui=1, non=0) (**LUPARTIC**) /___/
 Rénal (oui=1, non=0) (**LUPRENAL**) /___/
 Hémato (oui=1, non=0) (**LUPHEMATO**) /___/
 PTI (oui=1, non=0) (**PTI**) /___/
 Autre (oui=1, non=0) (**LUPAUTRE**) /___/.....

Profil immunologique :

Anticorps anti nucléaires (ANA) (oui=1, non=0) /___/

Anti-SSA (Type et titre) (**ACSSA**)(oui=1, non=0) /___/ /_____/

Anti-SSB (**ACSSB**) (oui=1, non=0) /___/ /_____/

Anti-Sm (**ACSM**) (oui=1, non=0) /___/ /_____/

Anti-RNP (**ACRNP**) (oui=1, non=0) /___/ /_____/

Autres (**ACAUTRE**)(oui=1, non=0) /___/ /_____/

Anti ADN natif (ADNNATIF) (oui=1, non=0) /___/

Farr positif et titre (oui=1, non=0) /___/ /_____/

Anti corps anti phospholipides (ACAPL) (oui=1, non=0) /___/

Anticoagulant lupique (**LAC**) (oui=1, non=0) /___/

Anticardiolipine (oui=1, non=0) (**ACACL**) /___/

IgM aCL (oui=1, non=0) /___/

IgG aCL (oui=1, non=0) /___/

B2-GP1 (oui=1, non=0) (**ACB2GP1**) /___/

IgM B2-GP1 (oui=1, non=0) /___/

IgM B2-GP1 (oui=1, non=0) /___/

Phosphatidylethanolamine recherché (oui=1, non=0) /___/

Si positif IgG (oui=1, non=0) /___/

IgM (oui=1, non=0) /___/

SAPL (oui=1, non=0) (**SAPL**) /___/

Obstétrical (**SAPLOBST**) (oui=1, non=0) /___/

Thrombotique (**SAPLTHROMB**) (oui=1, non=0) /___/

Activation du complément (ACTIVCMPT) (oui=1, non=0) /___/

Baisse C3 (oui=1, non=0) /___/ (mg) /_____/

Baisse C4 (oui=1, non=0) /___/ (mg) /_____/

Baisse CH50 (oui=1, non=0) /___/ (%) /_____/

Néphropathie lupique (oui=1, non=0) (NEPHROPAT) /___/

Stade (1, 2, 3, 4) (**STADNEPHRO**) /___/

Sérologie syphilitique positive (oui=1, non=0) /___/

Cryoglobulinémie (oui=1, non=0) /___/

Traitement habituel, avant la grossesse

Plaquenil (**PLAQUEANTG**) (oui=1, non=0) /___/ poso :.....

Aspirine (**ASPIRIANTG**) (oui=1, non=0) /___/ poso :.....

Anticoagulants (**ANTICOANTG**) (oui=1, non=0) /___/ poso :.....

Immunosuppresseur (**ISANTG**) (oui=1, non=0) /___/ type et poso :.....

Corticoides (**CORTICANTG**)(oui=1, non=0) /___/ type et poso :.....

Autre (**AUTREANTG**) (oui=1, non=0) /___/

Activité de la maladie dans les 6 mois (active=1, inactive=0) (**LUPACTIAVG**) /___/

6) Lupus pendant la grossesse :**Traitement pendant grossesse:**

Arrêt du Plaquenil (**ARRETPLAQU**) (oui=1, non=0) /___/
 Plaquenil (**PLAQUEPDG**) (oui=1, non=0) /___/
 Aspirine faible dose (**ASPIRIPDG**) (oui=1, non=0) /___/
 Anticoagulants (**ANTICOPDG**) (hypo =2, iso=1, non=0) /___/
 Corticoïdes (**CORTICPDG**) (oui=1, non=0) /___/
 Immunosuppresseur (**ISPDG**) (oui=1, non=0) /___/
 Autre (oui=1, non=0) /___/

Lupus actif pendant grossesse (**LUPACTIG**) (oui=1, non=0) /___/
 Poussées cliniques avérées (oui=1, non=0) /___/
 Poussées biologiques (oui=1, non=0) /___/
 Changement thérapeutique (oui=1, non=0) /___/
 Anomalies hémato (oui=1, non=0) /___/
 Hospit pour poussée lupique (oui=1, non=0) /___/
 Nombre de poussées pendant la grossesse (**NBPOUSSG**) /___/
 Suivi lupus en Nombre de consultations (**NBCSMEDINT**) /___/

Avant 24SA

HTA (**HTAAV24**) (oui=1, non=0) /___/
 Protéinurie (**PROTAV24**) (oui=1, non=0) /___/
 Thrombopénie (**THROMBAV24**) (oui=1, non=0) /___/
 Élévation taux AC anti ADN natifs (**ADNNATAV24**) (oui=1, non=0) /___/
 Activation complément (**COMPLEAV24**) (oui=1, non=0) /___/
 Lupus actif (**LUPACTAV24**) (oui=1, non=0) /___/

AUTEUR : Aurore MARX-DESEURE

Date de Soutenance : 29 juin 2015

Titre de la Thèse : Lupus sans SAPL: pronostic de la grossesse et facteurs de risque avant 24 SA

Thèse - Médecine - Lille 2015

Cadre de classement : Obstétrique

DES + spécialité : Gynécologie-Obstétrique

Mots-clés : Lupus, syndrome des anticorps anti-phospholipides, grossesse, pronostic.

Lupus sans SAPL: pronostic de la grossesse et facteurs de risque avant 24 SA

Position du problème :

Le lupus systémique expose la grossesse à un risque d'issue périnatale défavorable. En l'absence de syndrome des anti-phospholipides (SAPL), le pronostic de la grossesse serait bien meilleur, mais il a été peu étudié.

But

Chez des femmes porteuses de lupus systémique sans SAPL, évaluer le pronostic de la grossesse par rapport à une série témoin. Déterminer les facteurs de mauvais pronostic détectables avant 24 SA, le cas échéant.

Matériel et méthodes

Etude rétrospective cas-témoin concernant 137 patientes porteuses d'un lupus systémique dont 114 sans SAPL et 274 patientes témoins. L'issue périnatale défavorable a été définie par la survenue d'un décès périnatal ou d'un accouchement prématuré avant 35 SA.

Résultats

Chez les femmes porteuses d'un lupus sans SAPL, le risque d'issue périnatale défavorable était doublé par rapport au groupe témoin (15.8 vs 7.7%, OR 2.3 [1.1 - 4.7]). Avant 24 SA et après régression logistique, trois facteurs étaient liés à la survenue d'une issue périnatale défavorable : i. la présence d'une protéinurie et/ou d'une hypertension artérielle (19.3% grossesses) ii. l'absence d'atteinte lupique cutanée (26.3% grossesses), iii. un antécédent de thrombopénie-leucopénie-anémie (19.3% grossesses). Le risque d'issue périnatale défavorable était très faible en l'absence de facteur (3.3%) mais augmentait fortement selon qu'il existait un seul (22.2%) ou au moins deux facteurs (44.4%).

Conclusion

Même en l'absence de SAPL, le lupus systémique est lié à une augmentation du risque d'issue de grossesse défavorable, elle-même liée à trois facteurs cliniquement décelables avant 24SA. L'utilisation de ces facteurs dès le début de la grossesse pourrait permettre d'adapter la surveillance des patientes lupiques sans SAPL.

Composition du Jury :

Président : Professeur Véronique HOUFFLIN-DEBARGE

Assesseurs : Professeur Damien SUBTIL, Professeur David LAUNAY,

Dr Sandrine DEPRET, Dr Céline BROCHOT