



available at www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REURG/>



MISE AU POINT

Complications maternelles graves des maladies systémiques auto-immunes

Complications of autoimmune diseases during pregnancy

E. Hachulla*, D. Launay

Centre de référence pour les maladies auto-immunes et maladies systémiques rares, France

Service de médecine interne, hôpital Claude-Huriez, CHRU, université de Lille-II, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille cedex, France

Disponible sur internet le 24 juillet 2007

MOTS CLÉS

Grossesse ;
Lupus érythémateux systémique ;
Syndrome des antiphospholipides ;
Maladie de Takayasu ;
Vascularites à ANCA

Résumé On regroupe sous le terme de maladies systémiques auto-immunes (MSAI) essentiellement les connectivites avec ou sans syndrome des antiphospholipides et les vascularites systémiques. L'évolution des grossesses, aujourd'hui couramment observées au cours du lupus érythémateux systémique (LES), est plus rarement rapportée au cours des vascularites, mais quelques cas ont été décrits dans la maladie de Takayasu ou au cours de la sclérodémie des vascularites à ANCA. Lorsque le diagnostic de MSAI est connu au préalable, la grossesse doit être planifiée et surveillée avec précaution. Comme la grossesse peut parfois engager le pronostic vital maternel, certaines contre-indications doivent être respectées comme l'insuffisance rénale, l'hypertension artérielle sévère, l'hypertension artérielle pulmonaire, les atteintes cardiaques sévères avec cardiomyopathie ou valvulopathie. Alors que la grossesse augmente le risque de poussée lupique, elle ne semble pas influencer sur l'activité des vascularites. La principale cause d'admission en réanimation des femmes enceintes ayant une MSAI est l'infection du fait de l'utilisation des corticoïdes et/ou des médicaments immunosuppresseurs. Si c'est une poussée de la maladie qui est la raison de l'admission en réanimation, la femme doit être traitée en général par de fortes doses de corticoïdes et si nécessaire de l'azathioprine du fait de sa sécurité d'emploi au cours de la grossesse. Les immunoglobulines intraveineuses et/ou les plasmaphères sont des alternatives intéressantes dans les situations où existent des autoanticorps pathogènes. Le pronostic maternel et fœtal peut être amélioré par une approche multidisciplinaire qui inclut le réanimateur, l'interniste et l'obstétricien.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : ehachulla@chru-lille.fr (E. Hachulla).

KEYWORDS

Pregnancy;
Systemic lupus
erythematosus;
Antiphospholipid
syndrome;
Takayasu's disease;
ANCA vasculitis

Abstract Systemic autoimmune diseases (SAID) mainly gathered connective tissue diseases with or without antiphospholipid syndrome scleroderma and systemic vasculitis. Commonly observed in systemic lupus, pregnancy is rare in vasculitis but some cases have been reported in Takayasu disease and in ANCA vasculitis. When the diagnosis is previously known, pregnancy must be carefully planned and monitored. Because pregnancy can lead to life threatening complications, some contraindications must be respected like renal insufficiency, severe hypertension, pulmonary arterial hypertension, severe cardiomyopathy or valvulopathy. Whereas pregnancy increases the risk of lupus flare, it seems not to influence the vasculitis activity. The main cause of intensive care unit admission in pregnant patients with SAID is infections due to the use of corticosteroids and/or immunosuppressive drugs. If flare of the disease is the cause of admission, women must usually be treated with high corticosteroid doses and if needed azathioprine because of its safety during pregnancy. Intravenous immunoglobulins and/or plasmapheresis are an interesting alternative in these situations with pathogenic autoantibodies. Maternal and foetal outcome is optimized by a multidisciplinary approach including intensivists, internists and obstetricians.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

On regroupe sous le terme de maladies systémiques auto-immunes un ensemble de pathologies auto-immunes rassemblant les connectivites et les vascularites. Ces maladies touchent avec prédilection la femme, souvent en âge de procréer. L'amélioration de leur pronostic, leur meilleure prise en charge, la meilleure coordination des différentes équipes entre elles expliquent que les grossesses sont de plus en plus fréquentes au cours de ces pathologies. Les grossesses doivent être considérées à haut risque du fait des complications obstétricales possibles et du fait du risque potentiel d'aggravation de la maladie auto-immune. En situation aiguë de réanimation chez une femme enceinte ayant une pathologie systémique auto-immune connue, le médecin-réanimateur doit de principe de première intention évoquer une complication infectieuse qui peut être favorisée par la maladie elle-même et son traitement (corticothérapie prolongée parfois traitement immunosuppresseur associé). Le problème infectieux éliminé permettra ensuite de discuter une intensification thérapeutique de la maladie auto-immune. Plus de 50 % des admissions en réanimation de patients atteints de maladies systémiques auto-immunes sont la conséquence d'un phénomène infectieux, 25 à 35 % des cas sont la conséquence d'une poussée de la maladie elle-même. Dans environ 20 % des cas, la maladie systémique est diagnostiquée pour la première fois en unités de soins intensifs [1]. La mortalité dépasse 50 % chez les patients admis pour phénomène infectieux. Le pronostic est meilleur en cas d'exacerbation simple de la maladie. L'insuffisance rénale, l'atteinte du système nerveux central avec troubles de la conscience et l'existence d'un tableau abdominal aigu sont des facteurs de mauvais pronostic. Les principales présentations cliniques de réanimation des maladies systémiques auto-immunes sont résumées dans le **Tableau 1** [2].

Dans cette revue, nous nous limiterons volontairement aux risques maternels sans aborder les conséquences fœtales ou néonatales parfois graves du fait des complications

infectieuses ou du passage transplacentaire d'anticorps pathogènes.

Lupus érythémateux systémique et syndrome des antiphospholipides

Les femmes lupiques ont une fertilité comparable à celle de la population générale, sauf insuffisance rénale ou antécédent de traitement immunosuppresseur. Si le lupus a longtemps été considéré comme une contre-indication de principe à la grossesse, les grossesses lupiques sont de plus en plus fréquentes et posent de moins en moins de problèmes, sous réserve que certaines contre-indications soient respectées. Pour se donner toutes les chances d'une grossesse sans problème, le lupus ne doit pas être en poussée. Il ne doit pas exister d'hypertension artérielle sévère non contrôlée, ni d'hypertension artérielle pulmonaire, ni de valvulopathie sévère, et il faut que la clairance de la créatinine soit supérieure à 40 ml/min. De plus, il ne faut pas de corticodépendance supérieure ou égale à 0,5 mg/kg ni d'événement thrombotique grave récent [3]. Les poussées lupiques observées au cours de la grossesse surviennent classiquement au cours des deuxième et troisième trimestres, mais également une fois sur cinq dans les trois premiers mois du post-partum. La fréquence des poussées est directement liée à l'état d'activité du lupus maternel en début de grossesse. Le taux de poussées lupiques en dehors de la grossesse est de l'ordre de 0,64 patient-années contre 1,85 patient-années de grossesse chez la femme noire et 1,54 patient-années de grossesse chez la femme caucasienne [4]. Le pronostic de la poussée lupique au cours de la grossesse peut être grave s'il existe une néphropathie sous-jacente. Dans une série de 32 grossesses surveillées chez 22 femmes lupiques ayant une atteinte rénale (25 grossesses étaient planifiées et sept non planifiées), il a été observé cinq poussées lupiques (16 %), quatre poussées rénales (13 %) et une aggravation de la fonction rénale

Tableau 1 Principales présentations cliniques de réanimation des maladies systémiques auto-immunes [2]

Type d'atteinte viscérale	Tableau clinique	Maladies systémiques auto-immunes
Atteinte rénale	Néphropathie glomérulaire aiguë ou subaiguë	LES, vascularites à ANCA, cryoglobulinémies
Atteinte respiratoire	Néphropathie vasculaire	PAN macroscopique, SAPL, maladie de Takayasu
	Asthme	Syndrome de Churg et Strauss
	Hémorragies alvéolaires	Vascularites à ANCA, LES
	Atteinte alvéolo-interstitielle HTAP	LES, sclérodermie systémique
Atteinte cardiovasculaire	Embolie pulmonaire	Sclérodermie systémique, SAPL, LES
	Myocardite	LES, SAPL
	Péricardite	LES, vascularites à ANCA, PAN macroscopique
	Insuffisance coronarienne	LES, sclérodermie systémique
Atteinte neurologique	Insuffisance aortique, dissection aortique	LES, PAN macroscopique
	État de mal épileptique	Maladie de Takayasu
	AVC	LES, SAPL, vascularites à ANCA, PAN macroscopique
	Méningite aseptique	LES
Manifestations cutanées	Mononeuropathies multiples	Vascularites à ANCA, PAN macroscopique, cryoglobulinémies
	Purpura nécrotique et gangrène des extrémités	Vascularites à ANCA, PAN macroscopique, cryoglobulinémies
Atteinte digestive	Perforations, hémorragies, ischémie, pancréatite	Vascularites à ANCA, PAN macroscopique, LES

LES : lupus érythémateux systémique ; SAPL : syndrome des antiphospholipides ; PAN : périartérite noueuse ; AVC : accident vasculaire cérébral.

(3 %). Un décès maternel est à déplorer au cours d'une grossesse non planifiée. Sur les 32 grossesses, il y a eu cinq pertes embryonnaires, deux morts fœtales, 18 prématurités et six enfants nés à terme [5]. Les poussées graves du lupus peuvent être d'ordre rénal, toucher le système nerveux central ou plus rarement engager le pronostic vital par une atteinte myocardique. En cas

d'atteinte rénale, le pronostic maternel dépend de la fonction rénale initiale (Tableau 2) [6]. Les facteurs prédictifs de poussée lupique au cours de la grossesse sont les suivants [7,8] :

- un score d'activité SLEDAI supérieur à 5 avant la grossesse ;

Tableau 2 Pronostic des grossesses lupiques avec atteinte rénale [6]

Niveau d'altération de la fonction rénale	Légère	Modérée	Sévère
Créatininémie en $\mu\text{mol/l}$	< 125	125-170	170-220 > 220
Dégradation de la fonction rénale	2 %	30 %	65-75 %
Aggravation de la fonction rénale en post-partum	-	20 %	50-60 %
Retard de croissance intra-utérin	-	30 %	30-60 %
Prématurité	-	55 %	55-70 %
Enfant vivant	85-95 %	60-99 %	20-30 %

Tableau 3 Similitudes et paramètres distinctifs d'une poussée rénale lupique et de la prééclampsie

	Poussée lupique avec atteinte rénale	Prééclampsie
Protéinurie	Progressive ou brutale	Brutale
Hématurie	Fréquente	Rare
Augmentation de la créatininémie	Possible	Possible
Hyperuricémie	Oui	Oui
Hypertension artérielle	Oui	Oui
Œdème	Possible	Oui
Thrombopénie	Possible	Non (sauf HELLP)
Atteinte cutanée ou articulaire	Possible mais non obligatoire	Non
CH50	Diminué	Parfois diminué
Transaminases	Normales	Élevées si HELLP
Titre des anticorps anti-ADN natifs	En augmentation	Stable
Corticothérapie	Nécessaire	Non nécessaire
Azathioprine	Parfois nécessaire	Non
Déclenchement de l'accouchement	Non souhaitable	Oui en urgence

- des antécédents d'au moins trois poussées lupiques avant la grossesse ;
- une élévation du titre des anticorps anti-ADN natifs ;
- une protéinurie supérieure à 1 g/24 h ;
- l'arrêt des antipaludéens de synthèse.

Savoir distinguer une poussée lupique avec atteinte rénale d'une prééclampsie n'est pas toujours facile, ces deux tableaux associant protéinurie, parfois hypertension, insuffisance rénale, thrombopénie (Tableau 3).

Les causes d'admission des patientes lupiques en réanimation sont par ordre de fréquence [9] :

- les défaillances respiratoires dans 41,6 % des cas, essentiellement par pneumonie avec syndrome de détresse respiratoire aiguë, puis viennent l'œdème pulmonaire non cardiogénique, les pneumopathies interstitielles, l'embolie pulmonaire, l'hémithorax ;
- les sepsis sans infection pulmonaire dans 21,7 % des cas ;
- les atteintes cardiogéniques (18,3 % des cas) par myocardite, troubles du rythme, atteinte coronaire ou tamponnade ;
- les atteintes neurologiques centrales dans 18,3 % des cas par épilepsie sur hémorragies cérébrales ou infarctus cérébral.

Les facteurs prédictifs de décès sont essentiellement la survenue d'un état de choc septique, d'une hémorragie intracrânienne ou la survenue d'hémorragies digestives.

Dans une série européenne, comportant 61 patients lupiques admis en réanimation, sont rapportés 28 % de décès en phase aiguë [10]. Les affections avec septicémie étaient largement en tête devant les atteintes rénales, cardiovasculaires et les coagulopathies. Les poussées lupiques graves survenant au cours de la grossesse peuvent être traitées par bolus de Solumédrol® 15 mg/kg par jour (sans dépasser 1 g) trois jours de suite avec relais 1 mg/kg de prednisone. Si un immunosuppresseur s'avère nécessaire, en cas de réponse insuffisante à la corticothérapie à forte dose, l'azathioprine constitue le médicament de choix du fait de sa bonne tolérance au cours de la grossesse et de l'absence d'effet tératogène reconnu (Tableau 4) [11,12].

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) s'il est primaire, une fois sur deux, est associé au lupus dans près de 40 % des cas [13]. Les patientes lupiques qui ont des anticorps antiphospholipides (aPL) sont à haut risque de thrombose en cas de grossesse. L'hypercoagulabilité observée durant la période de gestation concerne essentiellement le troisième trimestre et le post-partum. Le réanimateur pourra être confronté à un tableau d'embolie pulmonaire ou de cœur pulmonaire aigu. Le SAPL peut aussi être purement obstétrical se présentant alors sous la forme d'une éclampsie ou d'un HELLP syndrome [14, 15]. Le syndrome catastrophique des antiphospholipides (Tableau 5) [16] est une forme particulière de SAPL caractérisée par une défaillance multiviscérale liée à une microangiopathie thrombotique. Le SAPL catastrophique

survient dans 6 % des cas au cours de la grossesse ou dans la période du post-partum immédiat [17]. Le tableau clinique s'installe en quelques jours ou en quelques semaines (Tableau 6) [18].

Le traitement du SAPL catastrophique associe la prise en charge symptomatique des défaillances viscérales, le traitement des facteurs déclenchants (une fois sur trois un épisode infectieux), l'anticoagulation, les immunoglobulines intraveineuses, les corticoïdes, voire les immunosuppresseurs en cas de poussée lupique grave associée (Fig. 1) [19].

Sclérodémie systémique

L'âge de début de la sclérodémie systémique (ScS) se situe autour de 40 à 50 ans [20], ce qui explique que les grossesses survenant chez les femmes ayant une sclérodémie déclarée soient rares. Hormis en cas d'atteinte pulmonaire et cutanée sévère, il est rare qu'un traitement immunosuppresseur soit employé. Les complications infectieuses graves sont de ce fait rarement une cause d'hospitalisation en service de réanimation. Globalement, la grossesse a peu d'influence sur l'évolutivité de la sclérodémie en dehors de l'existence d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) associée [21]. Le principal risque de la grossesse est la survenue d'une crise rénale sclérodémique qui touche plus volontiers les patients ayant une ScS diffuse, récente et rapidement évolutive. La crise rénale sclérodémique survient essentiellement en fin de grossesse ou dans le post-partum immédiat. Dans une telle situation, la distinction entre crise rénale sclérodémique et prééclampsie n'est pas toujours aisée, car le tableau initial est celui d'une insuffisance rénale avec hypertension artérielle. La normalité du taux de transaminases et l'augmentation souvent importante de la créatininémie au cours de la crise rénale sclérodémique semblent être les meilleurs signes distinctifs [21]. La crise rénale sclérodémique est la conséquence d'une atteinte des artères de petits et de moyens calibres du parenchyme rénal. Celles-ci sont le siège d'une prolifération endothéliale avec épaississement intimal aboutissant à l'obstruction de la lumière vasculaire. Il s'ensuit un hyperréninisme à l'origine de l'élévation de la pression artérielle. La corticothérapie peut être un facteur précipitant si elle est prescrite à des doses supérieures ou égales à 15 mg [22]. Les patientes ayant des anticorps anti-ARN polymérase de type 3 constituent un sous-groupe à risque de survenue de crise rénale aiguë. Dans les séries les plus récentes, la crise rénale sclérodémique concerne près de 20 % des ScS diffuses et environ 2 % des ScS limitées [23]. Si l'âge moyen au moment de la survenue de la crise rénale est de l'ordre de 50 ans, dans trois quarts des cas cette crise rénale touche une ScS qui évolue depuis moins de quatre ans et dans 40 % des cas depuis moins d'un an. Dans sa forme typique, la crise rénale sclérodémique se caractérise par la survenue d'une hypertension artérielle (HTA) maligne, d'une insuffisance rénale oligoanurique. Les signes neurologiques centraux sont fréquents avec confusion, risque d'accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique, plus rarement crise convulsive. Le fond d'œil révèle habituellement une rétinopathie hyperten-

Tableau 4 Effets sur la fonction gonadique et sur la grossesse des médicaments habituellement utilisés pour le traitement des maladies systémiques auto-immunes [11,12]

	Corticoïdes	Cyclophosphamide	Mycophénolate mofétil	Azathioprine	Immunoglobulines intraveineuses
Action pharmacologique	Hormone stéroïde	Agent alkylant interférant avec la synthèse de l'ADN	Inhibe l'inosine monophosphate déhydrogénase amenant une inhibition de la synthèse des purines	Purine antimétabolite	Immunomodulateurs
Effet sur la fertilité	Pas d'effet sur la fonction ovarienne ou la spermatogenèse	Risque d'infertilité par ménopause induite	Pas d'effet rapporté sur la fonction ovarienne ou la spermatogenèse	Pas d'effet rapportée sur la fonction ovarienne ou la spermatogenèse	Pas d'effet rapporté sur la fonction ovarienne ou la spermatogenèse
Recommandation en cas de souhait de grossesse	Aucune	Doit être arrêté trois mois avant la conception	Doit être arrêté idéalement trois mois avant la conception	Doit être arrêté idéalement trois mois avant la conception	Aucune
Tératogénicité chez l'homme	De nombreux cas publiés montre que les corticoïdes ne posent habituellement pas de problème ; des cas de fente palatine ont été rapportés	Malformation faciale et viscérale, anomalies cutanées ou musculo-squelettiques Le risque de malformation congénitale est évalué à 22,2 % ; le risque est maximal durant les 12 premières semaines de grossesse Quelques cas publiés montrent l'absence de malformation en cas d'exposition au cours du deuxième ou du troisième trimestre	Aucune donnée connue, pour cette raison la prise de mycophénolate mofétil est habituellement remplacée par l'azathioprine en cas de grossesse	Quelques cas sporadiques d'anomalie rapporté mais pas d'association définitivement établie avec le médicament	Aucune Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été conduite avec les IgIV et l'expérience chez la femme enceinte est limitée. Bien qu'aucune réaction indésirable sur le fœtus n'ait été observée, les IgIV ne doivent être administrées chez la femme enceinte qu'en cas de nécessité bien établie. Pas de conséquence
Effet sur la croissance fœtale et conséquence dans le post-partum	Quelques observations montrent une diminution du poids à la naissance, mais imputabilité discutable du fait de facteurs maternels associés ou de la prise fréquente d'autres médicaments	Retard croissance intra-utérin et retard au développement fœtal Quelques cas rapportés d'insuffisance médullaire transitoire	Risque de retard croissance intra-utérin et retard au développement fœtal	Quelques cas rapportés d'immunosuppression néonatale	
Commentaires	Dexaméthasone et bêtaméthasone passent la barrière placentaire et peuvent être utilisées pour traiter le fœtus	Le cyclophosphamide a prouvé sa tératogénicité et ne doit être utilisé qu'en cas de menace vitale maternelle	Le mycophénolate mofétil passe la barrière placentaire	Traverse le placenta mais en tout début de grossesse le foie fœtal manque d'inosinate pyrophosphorilase qui transforme l'azathioprine en son métabolite actif ce qui protège le fœtus des effets indésirables du médicament en tout début de grossesse	Risque très faible de contamination virale, risque théorique de transmission d'agents infectieux non microbiens

Tableau 5 Critères préliminaires de classification du syndrome catastrophique des antiphospholipides [16]

- 1) Mise en évidence de l'atteinte d'au moins trois organes, systèmes et/ou tissus^a
- 2) Survenue simultanée des différentes atteintes ou en moins d'une semaine
- 3) Confirmation histologique de l'occlusion des petits vaisseaux dans au moins un organe ou tissu^b
- 4) Confirmation biologique de la présence d'anticorps antiphospholipides (LA et/ou aCL et/ou anticorps anti-β2-GP1)^c

Syndrome catastrophique des antiphospholipides défini

→ Les quatre critères sont rassemblés

Syndrome catastrophique des antiphospholipides probable

→ Les quatre critères sont rassemblés, mais seulement deux organes, systèmes et/ou tissus sont concernés

→ Les quatre critères sont rassemblés, mais la confirmation biologique de la persistance à six semaines des anticorps antiphospholipides n'a pu être réalisée du fait de la mort précoce du patient ou de l'absence de test avant la survenue du syndrome catastrophique des antiphospholipides

→ 1, 2 et 4

→ 1, 3 et 4 et survenue d'un troisième événement plus d'une semaine, mais moins d'un mois, avant les premières manifestations, malgré le traitement anticoagulant

^a Mise en évidence clinique d'occlusion vasculaire, confirmée par des techniques d'imagerie appropriées. L'atteinte rénale se définit comme une augmentation d'au moins 50 % du taux de la créatininémie, l'apparition d'une hypertension artérielle sévère (> 180/100 mmHg) et/ou d'une protéinurie (> 500 mg/24 h).

^b La confirmation histologique signifie la mise en évidence d'un phénomène de thrombose bien qu'un processus de vascularite peut occasionnellement coexister.

^c Si le patient n'a jamais eu de test biologique au préalable, les anticorps antiphospholipides doivent être confirmés à au moins deux reprises, espacées d'au moins six semaines (pas nécessairement au moment de l'événement clinique), en accord avec les critères préliminaires proposés pour la classification des syndromes des antiphospholipides de Sapporo.

sive. Une décompensation cardiaque gauche peut survenir. Il existe cependant des formes normotensives dans environ 10 % des cas [24]. Au plan biologique, près d'une fois sur deux existe une microangiopathie thrombotique associant anémie hémolytique mécanique avec schizocytes, thrombopénie (rarement inférieure à 50 000/mm³) et insuffisance rénale aiguë oligoanurique avec troubles hydroélectrolytiques associés. La protéinurie est habituellement faible (< 500 mg/24 h), l'hématurie est rare et inhabituelle.

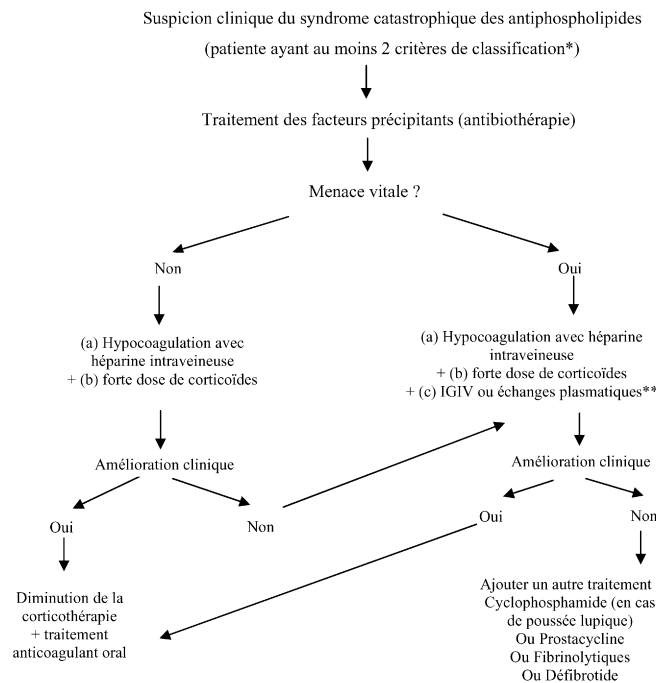
Si la crise rénale sclérodermique survient au cours de la grossesse, l'extraction fœtale n'a pas d'efficacité démontrée sur le cours évolutif de la crise [21]. Mais bien évidemment, si l'âge gestationnel le permet, une extraction fœtale doit être envisagée. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont indispensables malgré leur risque tératogène à tous les stades de la grossesse. Le pronostic vital est en effet largement engagé. Bien que considérablement modifié depuis l'introduction des IEC, il reste de l'ordre de 50 % dans les séries les plus récentes [25]. Les facteurs de mauvais pronostic chez une femme enceinte sont le mauvais contrôle de la pression artérielle dans les

Tableau 6 Principales manifestations cliniques du syndrome catastrophique des antiphospholipides [18]

	Pourcentage
<i>Atteinte cardiopulmonaire</i>	25
Dyspnée ou insuffisance respiratoire aiguë	13
Douleurs thoraciques	5
Embolie pulmonaire	4
Insuffisance cardiaque	3
Infarctus du myocarde	1
Atteinte du système nerveux central	22
Douleurs abdominales	14
<i>Atteinte rénale</i>	14
Insuffisance rénale	13
Hématurie	1
<i>Atteinte cutanée</i>	9
Nécrose digitale ou gangrène	5
Ulcères	3
Purpura	1
Fièvre	10
<i>Autres manifestations</i>	
Douleurs des jambes	4
Thrombose artérielle	1
Thrombose viscérale multiple	1
Insuffisance surrénale	1

trois premiers jours et une créatininémie supérieure à 270 µmol à l'introduction des IEC [26].

L'autre risque majeur mettant en jeu le pronostic vital maternel est l'HTAP. Par principe, il s'agit d'une contre-indication à la grossesse. Parfois, l'HTAP qui complique environ 10 % des ScS [20] peut se révéler au moment de la grossesse. La mortalité maternelle est alors de l'ordre de 30 % [27]. Il existe au cours de la grossesse normale une augmentation du volume plasmatique de l'ordre de 45 à 50 %. En cas d'HTAP, cette augmentation de volume survient sur un réseau artériel pulmonaire peu compliant entraînant une augmentation des résistances pulmonaires suite à l'élévation du débit cardiaque favorisant la défaillance ventriculaire droite. L'aggravation survient plus fréquemment après 20-24 semaines de grossesse [28]. Il n'y a pas de donnée de mortalité précise vu la rareté des cas d'HTAP associée à la ScS chez les femmes enceintes, mais les données globales que nous avons montrées une mortalité globale de l'ordre de 30 % avec un risque qui reste élevé jusqu'à un mois après l'accouchement. Durant la période du post-partum, il existe en effet une augmentation brutale du retour veineux pouvant entraîner une dilatation aiguë du ventricule droit et une baisse du débit cardiaque [29]. En fonction du terme de la grossesse et la sévérité de l'HTAP, l'interruption thérapeutique de grossesse doit être discutée ; elle s'accompagne d'une mortalité de l'ordre de 4 à 6 %. Une contraception est donc indispensable chez les femmes sclérodermiques en âge de procréer ayant une HTAP. La seule situation, où la grossesse serait acceptable sur un plan des risques encourus par la mère, est les HTAP ayant démontré leur sensibilité au NO lors du cathétérisme cardiaque sous réserve d'avoir obtenu une quasi-normalisation de l'index cardiaque, des résistances pulmonaires et de la pression artérielle pulmonaire moyenne sous-antagonistes calciques. Cette situation est exception-



* Éliminer les autres syndromes microangiopathiques (surtout le purpura thrombopénique-thrombocytémique, les thrombopénies et thromboses induites par l'héparine)

** Avec plasma frais congelé particulièrement en cas de présence de schizocytes

Figure 1 Traitement du syndrome catastrophique des antiphospholipides [19]. * Éliminer les autres syndromes microangiopathiques (surtout le purpura thrombopénique-thrombocytémique, les thrombopénies et thromboses induites par l'héparine) ; ** Avec plasma frais congelé particulièrement en cas de présence de schizocytes.

nelle dans la ScS, moins de 1 % des cas dans l'expérience de l'hôpital Béclère [30].

Les prostacyclines et le sildénafil sont classiquement contre-indiqués au cours de la grossesse, même si aucun effet tératogène n'a été rapporté chez l'animal. Le bosentan a montré une toxicité chez l'animal. Si la grossesse se poursuit, une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire en collaboration étroite avec un centre de référence. L'échographie obstétricale doit être répétée tout au long de la grossesse, un retard de croissance intra-utérin est fréquent. La limitation de toutes les activités physiques est nécessaire associée à un régime peu salé avec repos en décubitus latéral gauche. L'oxygène, les diurétiques peuvent être nécessaires en fonction du tableau clinique. Les inhibiteurs calciques à fortes doses sont à éviter chez les patients non répondeurs au NO, car ils peuvent être délétères. L'époprosténol intraveineux est recommandé par certains auteurs en fin de grossesse et dans le post-partum [31]. L'iloprost inhalé ou le NO inhalé peuvent être utilisés en cas de poussée d'HTAP [28]. L'accouchement doit être programmé entre la 32^e et la 34^e semaine de grossesse. Selon les auteurs, on recommande l'accouchement par césarienne ou sous péridural. Une surveillance d'au moins 15 jours en unité de soins intensifs est nécessaire dans la période du post-partum. Malgré ces mesures, la mortalité maternelle est de l'ordre de 20 %.

La grossesse a peu d'influence sur les atteintes pulmonaires et cardiaques de la ScS, mais la grossesse doit être

considérée à haut risque s'il existe une pneumopathie interstitielle avec une capacité vitale inférieure à 65 % ou s'il existe une atteinte cardiaque avec une fraction d'éjection inférieure à 30 % [21,32].

Vascularites et grossesse

La classification des vascularites repose sur la taille des vaisseaux concernés. Schématiquement, on oppose les artérites des gros troncs (maladie de Takayasu et maladie de Horton), et les vascularites touchant les vaisseaux de petits calibres constitués des vascularites à ANCA (maladie de Wegener, micropolyangéite et maladie de Churg et Strauss), la périartérite noueuse macroscopique, les vascularites associées aux cryoglobulinémies et le purpura rhumatoïde.

En dehors de la maladie de Horton qui ne concerne que les sujets de plus de 50 ans, les autres vascularites peuvent concerner la femme en âge de procréer. Les cas rapportés dans la littérature restent exceptionnels, les recommandations reposent habituellement uniquement sur l'expérience et sur les quelques cas cliniques. La grossesse ne constitue habituellement pas un facteur aggravant de la vascularite hormis les cas où il y a une atteinte cardiaque.

La maladie de Takayasu est une artérite gigantocellulaire qui touche avec prédilection l'aorte et ses principales branches. Cette vascularite qui prédomine chez la femme (six à neuf cas sur dix) survient typiquement au cours de

la deuxième ou de la troisième décennie. Le pronostic maternel peut être engagé s'il existe une valvulopathie aortique sévère, une dilatation anévrysmale de l'aorte ou une cardiopathie hypertensive sur sténose d'artère rénale ou une HTAP par atteinte des artères pulmonaires. Dans ces circonstances particulières, l'interruption thérapeutique doit être discutée [33]. Par ailleurs, les grossesses rapportées au cours de la maladie de Takayasu sont à haut risque d'hypertension artérielle et d'éclampsie, particulièrement lorsqu'il y a une atteinte des artères rénales. Les artères pulmonaires sont touchées près d'une fois sur deux dans la maladie de Takayasu. La grossesse peut en être un mode de révélation du fait de l'augmentation du volume plasmatique pouvant révéler ou aggraver une HTAP. C'est un risque qui peut concerner jusqu'à un quart des grossesses survenant au cours de la maladie de Takayasu [34]. En cas de poussée de la maladie au cours de la grossesse, le traitement recommandé associe habituellement les bolus de Solumédrol® 15 mg/kg par jour (sans dépasser 1 g) trois jours consécutifs avec relais de prednisone 1 mg/kg par jour. Dans les cas réfractaires, l'azathioprine peut être introduite. L'hypertension artérielle doit être traitée énergiquement avec les inhibiteurs calciques ou les α - et β -bloquants. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont contre-indiqués du fait de leur toxicité fœtale. En cas d'atteinte des artères sous-clavières, ce qui est particulièrement fréquent au cours de la maladie de Takayasu, la prise de la pression artérielle au bras devient non fiable car sous-estime la pression systémique. La prise de pression artérielle à la jambe est alors l'élément de référence en l'absence de sténose sur l'aorte descendante.

Il y a très peu de données la survenue de grossesses au cours des vascularites des petits vaisseaux qui surviennent assez rarement chez la femme en âge de procréer hormis la maladie de Churg et Strauss et la maladie de Wegener qui peuvent survenir chez la femme jeune. Dans les cas rapportés de grossesse au cours de ces deux vascularites, le pronostic est en général sombre tant pour l'enfant que pour la mère. Dans l'expérience de Cruz et al. [35], les raisons de transfert dans un service de réanimation sont l'activité de la vascularite dans trois quarts des cas (insuffisance rénale aiguë, asthme sévère, décompensation cardiaque, détresse respiratoire avec hémorragies alvéolaires), dans moins de 5 % des cas, un phénomène infectieux grave et pour les cas restants, des problèmes hémorragiques ou thrombotiques. Les infections opportunistes sont particulièrement redoutées et redoutables, pneumocystose, aspergillose invasive, du fait du traitement immunosuppresseur lourd. Le taux de mortalité immédiat des patients arrivant en service de réanimation est d'environ 15 %. Il atteint près de 40 % à trois ans du fait de la gravité de la vascularite sous-jacente. Dans certains cas, l'urgence peut être chirurgicale du fait des risques de perforations, d'hémorragies digestives ou de pancréatite nécrosante [36]. Au cours des 24 premières heures, les scores spécifiques des vascularites ne sont pas prédictifs des risques de décès immédiat contrairement aux scores Apache II et SAPS II [35]. Chez les femmes ayant une maladie de Wegener, le risque de poussée de la maladie au cours de la grossesse est d'environ 25 %, mais il n'est pas certain que cela soit supérieur au risque de poussée en dehors de la grossesse [33]. Une poussée rénale

au cours de ces vascularites nécrosantes des petits vaisseaux peut être difficile à différencier d'une prééclampsie, ce d'autant que les deux peuvent coexister. Au cours du syndrome de Churg et Strauss, le pronostic maternel peut être engagé du fait de la sévérité du bronchospasme. Reprenant 16 cas de grossesse survenant chez dix femmes atteintes de syndrome de Churg et Strauss, Hiyama et al. [37] décrivent deux décès maternels, le premier par insuffisance cardiaque 11 semaines après l'accouchement, le second à sept semaines de grossesse par infarctus du myocarde.

Au cours des vascularites touchant les vaisseaux de petits calibres, la grossesse doit donc être vivement déconseillée, particulièrement si un traitement immunosuppresseur est nécessaire pour contrôler la maladie ou s'il existe un seuil de corticodépendance au-delà de 15 mg. Si une poussée de la vascularite survient au cours de la grossesse alors que la vascularite était en parfaite rémission, le traitement recommandé associe les bolus de Solumédrol® 15 mg/kg par jour (sans dépasser 1 g) trois jours consécutifs et la prednisone en relais à la dose de 1 mg/kg par jour. Si cela est insuffisant, les immunoglobulines polyvalentes sont utiles dans les vascularites à ANCA. Si cette première ligne thérapeutique est insuffisante, l'azathioprine peut être discutée. S'il y a un pronostic vital maternel engagé au cours du deuxième ou du troisième trimestre, après échec des traitements de première ligne, le cyclophosphamide en bolus peut être envisagé. En cas d'hémorragies alvéolaires ne répondant pas à la corticothérapie, les échanges plasmatiques constituent une alternative thérapeutique possible [38].

Myopathies inflammatoires

Les myopathies inflammatoires regroupent essentiellement la dermatomyosite, la polymyosite et les myosites à inclusion. Ces dernières surviennent plutôt après 40 ans. Pour la polymyosite et la dermatomyosite, il existe deux pics de la maladie, dans l'enfance et après l'âge de 45 ans, ce qui explique que les grossesses rapportées au cours des myopathies inflammatoires soient rares. Les quelques données publiées sur le sujet qui concernent soit des cas cliniques ou des données d'une série rétrospective montrent une fréquence élevée de rechute de la maladie (40 %) chez les femmes ayant une myopathie inflammatoire qui a débuté dans l'enfance, même si elle était en rémission prolongée. Le risque de rechute est moindre (17 %) chez les femmes ayant une myopathie inflammatoire qui a débuté à l'âge adulte, qu'elle soit initialement active ou inactive mais contrôlée par le traitement corticoïde [39,40]. En cas de poussée de polymyosite ou de dermatomyosite durant la grossesse, le traitement doit être majoré ou institué le plus rapidement possible, si le risque de décès maternel est faible, le pronostic vital en dépend. La prednisone, à la dose de 1 mg/kg par jour, est utilisée en première ligne éventuellement après bolus de Solumédrol® de 15 mg/kg par jour (sans dépasser 1 g) durant trois jours consécutifs en cas d'atteinte pulmonaire interstitielle grave. Les immunoglobulines intraveineuses peuvent être associées au traitement corticoïde s'il s'avère insuffisant pour contrôler la maladie ou si initialement, il y a des signes de gravité à

type d'atteinte cardiaque ou œsophagienne avec fausse route. En cas d'échec, l'azathioprine peut être proposée.

Conclusion

La mise en jeu du pronostic vital de la femme enceinte atteinte de maladie systémique auto-immune incite à déconseiller la grossesse tant que la maladie auto-immune est active, s'il y a une atteinte viscérale grave comme une insuffisance rénale ou une cardiomyopathie, en cas d'HTA ou d'HTAP. Si un traitement immunosuppresseur est nécessaire, c'est l'azathioprine qui est privilégiée. Le cyclophosphamide ne sera utilisé qu'en cas de menace vital maternel et l'interruption thérapeutique de grossesse doit être discutée si son emploi est nécessaire au cours du premier trimestre. Les immunoglobulines intraveineuses peuvent constituer une alternative thérapeutique intéressante si le traitement corticoïde est insuffisant ou dans un but d'épargne cortisonique, particulièrement dans les situations avec autoanticorps pathogènes. Le pronostic materno-fœtal dépendra de la bonne coordination entre le réanimateur, l'interniste et l'obstétricien.

Références

- [1] Janssen NM, Karnad DR, Guntupalli KK. Rheumatologic diseases in the intensive care unit: epidemiology, clinical approach, management, and outcome. *Crit Care Clin* 2002; 18:729-48.
- [2] Robert R, Pourrat O. Maladies systémiques en réanimation : aspects pratiques. *Réanimation* 2005;14:657-62.
- [3] Hachulla E, Moranne O, Liauté F. Principes généraux des traitements du lupus érythémateux systémique et mesures préventives. *Rev Rhum* 2005;72:537-45.
- [4] Pétri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy. The Hopkins lupus pregnancy center experience. *Arthritis Rheum* 1991;34:1538-45.
- [5] Le Thi Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Beaufilets H, Lefebvre G, Piette JC. Pregnancy in past or present lupus nephritis: a study of 32 pregnancies from a single centre. *Ann Rheum Dis* 2001;60:599-604.
- [6] Germain S. Lupus nephritis and renal disease in pregnancy. *Lupus* 2006;15:148-55.
- [7] Molad Y, Borkowski T, Monselise A, Ben-Haroush A, Sulkes J, Hod M, et al. Maternal and fetal outcome of lupus pregnancy: a prospective study of 29 pregnancies. *Lupus* 2005;14:145-51.
- [8] Cortes-Hernandez 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. *Rheumatol* 2002;41:643-50.
- [9] Chia-Lin H, Kuan-Yu C, Pu-Sheng Y, Yeong-Long H, Hou-Tai C, Wen-Yi, et al. Outcome and prognostic factors in critically ill patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective study. *Crit Care* 2005;9:R177-R183.
- [10] Williams FM, Chinn S, Hughes GR, Leach RM. Critical illness in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2002;61:414-21.
- [11] Pétri M. Immunosuppressive drug use in pregnancy. *Autoimmunity* 2003;36:51-6.
- [12] Langford CA, Kerr GS. Pregnancy in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:36-41.
- [13] Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:1019-27.
- [14] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
- [15] Queyrel V, Ducloy-Bouthors AS, Michon-Pasturel U, Hachulla F, Dubucquoi S, Caron C, et al. Antiphospholipid antibodies in HELLP syndrome: clinical and biological study in 68 women. *Rev Med Interne* 2003;24:158-64.
- [16] Erkan D, Merrill JT, Yazici Y, Sammaritano L, Buyon JP, Lockshin MD. High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome: effective prophylaxis with aspirin. *Arthritis Rheum* 2001;44:1466-7.
- [17] Gomez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G, Bucciarelli S, Font J. Pregnancy and puerperium are high susceptibility periods for the development of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2006;6:85-8.
- [18] Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, Espinosa G, Petri MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:355-77.
- [19] Erkan D, Cervera R, Asherson RA. Catastrophic antiphospholipid syndrome: where do we stand? *Arthritis Rheum* 2003;48:3320-7.
- [20] Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French Nationwide Prospective Multicenter Study. *Arthritis Rheum* 2005;52:3792.
- [21] Steen VD. Pregnancy in women with systemic sclerosis. *Obstet Gynecol* 1999;94:15-20.
- [22] Steen VD, Medsger TA. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1613-9.
- [23] Steen VD, Syzd A, Johnson JP, Greenberg A, Medsger Jr. TA. Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma. *J Rheumatol* 2005;32:649-55.
- [24] Teixeira L, Servettaz A, Mehrenberger M, Noel LH, Guillemin L, Mouthon L. Scleroderma renal crisis. *Presse Med* 2006;35:1966-74.
- [25] DeMarco PJ, Weisman MH, Seibold JR, Furst DE, Wong WK, et al. Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis: the high-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:2983-9.
- [26] Steen VD, Mayes MD, Merkel PA. Assessment of kidney involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(suppl 29):S29-31.
- [27] Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1650-7.
- [28] Bonnin M, Mercier F, Sitbon O, Roger-Christoph S, Jais X, Humbert M, et al. Severe pulmonary hypertension during pregnancy: mode of delivery and anaesthetic management of 15 consecutive cases. *Anesthesiology* 2005;102:1133-7.
- [29] Launay D, Hebbard M, Valat AS, Ducloy AS, Hachulla E, Hatron PY, et al. Systemic sclerosis and pregnancy. *Rev Med Interne* 2002;23:607-21.
- [30] Sitbon O, Humbert M, Jais X, loos V, Hamid AM, Provencher S. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105-11.
- [31] Bendayan D, Hod M, Oron G, Sagie A, Eidelman L, Shitrit D, et al. Pregnancy outcome in patients with pulmonary arterial hypertension receiving prostacyclin therapy. *Obstet Gynecol* 2005;106:1206-10.
- [32] Steen VD, Conte C, Day N, Ramsey-Goldman R, Medsger Jr. TA. Pregnancy in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1989;32:151-7.

- [33] Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, Briani C, Zampieri S, Taricone E. Pregnancy in rare autoimmune rheumatic diseases: UCTD, MCTD, myositis, systemic vasculitis and Behçet disease. *Lupus* 2004;13:690-5.
- [34] Rocha MP, Guntupalli KK, Moise Jr. KJ, Lockett LD, Khawli F, Rokey R. Massive hemoptysis in Takayasu's arteritis during pregnancy. *Chest* 1994;106:1619-22.
- [35] Cruz BA, Ramanoelina J, Mahr A, Cohen P, Mouthon L, Cohen Y, et al. Prognosis and outcome of 26 patients with systemic necrotizing vasculitis admitted to the intensive care unit. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1183-8.
- [36] Guillevin L, Pagnoux C. Urgence médicale et complications graves des vascularites. *Réanimation* 2005;14:569-75.
- [37] Hiyama J, Shiota Y, Marukawa M, Horita N, Kanehisa Y, Ono T, et al. Churg-Strauss syndrome associated with pregnancy. *Intern Med* 2000;39:985-90.
- [38] Parrot A. Hémorragies intra-alvéolaires. Diagnostic et traitement. *Réanimation* 2005;14:614-20.
- [39] Gutierrez G, Dagnino R, Mintz G. Polymyositis-dermatomyositis and pregnancy. *Arthritis Rheum* 1984;27:291-4.
- [40] Mintz G. Dermatomyositis. *Rheum Dis Clin North Am* 1989;15:375-82.