Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

RADOVI LXXXI, knj. 23.

Grujica Žarković

1986

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/items/0b90ada0-dcbb-442a-88d3-7b1322fdbc8b

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/

YU ISSN 0350-0071

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA LXXXI

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 23

Redakcioni odbor
JAKOB GAON, DŽEMAL REZAKOVIĆ i GRUJICA ŽARKOVIĆ

ANU BiH АНУ БиХ

Urednik
GRUJICA ŽARKOVIĆ,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

SARAJEVO
1986.

G. RICHET, M. WAUTHIER, D. SAHLI

NEPHROPATHIES LUPIQUES ET GROSSESSE

RÉSUMÉ. La fertilité des femmes lupiques et la pathologie maternelle sont envisagées dans la première partie. L'objet de cette étude est de donner les bases permettant de reconnaître et de traiter rapidement — donc efficacement — la maladie lupique et ses manifestations viscérales, rénales, les plus graves. Les formes atypiques, insuffisance rénale aiguë avec hémolyse et l'à coup hypertensif difficile à reconnaître de l'éclampsie ont été particulièrement étudiées. Les modalités du traitement sont décrites dans le détail.

La deuxième partie porte sur les conséquences foetales du lupus. Successivement sont analysés les avortements spontanés et les lupus néonataux, différents des lupus familiaux, compliquant les lupus quiescents ou actifs, les avortements spontanés précédant les lupus vrais ou associés à des formes dissociées de la maladie, et ensuite les accidents obstétricaux ou foetaux prélupiques survenant parfois 10 ans et plus avant l'apparition du lupus chez la mère et non chez l'enfant. Il est intéressant de noter que le seul stigmate biologique temporaire puisse être alors soit des anticorps antithrombinase lors des avortements spontanés à répétition, soit des anti-S. S. A. (Ro) (antinucléoprotéine soluble) dans le cas de bloc cardiaque congénital définitif.

Introduction

Dès que le L.E.D. est devenu une entité clinique et biologique reconnue, les influences réciproques des nephropathies lupiques et de la grossesse ont retenu l'attention, tant des obstetriciens que de néphrologues.

L'analyse clinique et l'interprétation biologique de la pathologie maternelle ou des conséquences foetales, bien que loin d,être achevées, permettent de résoudre les principales difficultés auxquelles se heurtent les cliniciens. C'est le cas des situations d'urgences, telle celle d'un accident hypertensif qui peut aussi bien être éclamptique que lié à la néphropathie lupique, et de l'identification précoce de la poussée inaugurale d'un L.E.D. avec atteinte rénale qui est souvent déclenchée par la grossesse. La thérapeutique dépend moins de la maîtrise de la pharmacologie des médicaments anti-lupiques au cours de la grossesse que de la compréhension du mécanisme par lequel les accouchements, avortements et traitements hormonaux anticonceptionnels déclenchent parfois des poussées lupiques, conduisant éventuellement à la destruction irréversible du rein.

A cet aspect traditionnel des rapports entre le lupus avec atteinte rénale et la grossesse s'ajoute la pathologie obstétricale et foetale prélupique, pouvant annoncer parfois plus de dix ans à l'avance la survenue d'un L.E.D. classique avec G.N. Aussi loin d'être seulement un thème de pratique courante le sujet »Néphropathies lupiques et grossesse« constitue un domaine d'intérêt brûlant pour tous ceux qui cherchent à pénétrer le mécanisme et la nosologie du ou des lupus érythémateux disséminés.

Nous envisagerons ici:

I Fertilité au cours du L.E.D.

II Complications rénales du lupus, aggravées ou déclenchées par la grossesse

III Lupus avec atteinte rénale et pathologie foetale ou néonatale

IV Accidents gravidiques et foetaux précédant l'apparition du lupus

I Fertilité au cours du L. E. D.

De nombreux biais interviennent dans l'évaluation de la fertilité d'une population féminine normale en âge de concevoir, tant pèsent les attitudes socio-psychologiques. L'imprécision devient démesurée en cas de situation pathologique. Cependant, la richesse de la littérature en études portant sur L.E.D. et grossesse suffit à montrer que le lupus n'entraîne pas la stérilité, sauf peut-être quand il est floride, actif, grave, avec atteintes viscérales sévères, rénale en particulier. Cette opinion émise il y a 30 ans par Friedman (25) a été confirmée depuis. Nous retiendrons de ces travaux un seul, celui de Fraga et coll. (24) qui au Mexique, pays où la natalité élevée, a constaté un taux de fertilité de 3,4 grossesses par femme en âge de concevoir avant l'apparition du lupus baissant à 2,1 une fois que le diagnostic de L.E.D. ait été établi. Dans une population témoin, le taux de fertilité est de 3,6 (80 femmes — 288 grossesses). Ce même groupe n'observe pas de différence entre le pourcentage de femmes stériles sans explication évidente parmi les patients L.E.D. et la population témoin.

II Complications rénales du lupus, aggravées ou déclenchées par la grossesse

Une poussée évolutive est fréquente au cours des grossesses survenant chez des patientes lupiques, deux fois plus que dans la période prégravidique. Estes (20). Elle comporte souvent une participation rénale, en plus de manifestations extrarénales, très diverses dans leurs localisations et leur intensité mais il n'y a pas toujours concordance entre celles-ci et l'atteinte du rein.

II-1 Signes d'atteinte rénale

Ce sont ceux des G.N. lupiques, protéinurie avec ou sans hématurie microscopique, avec ou sans syndrome néphrotique. Une insuffisance rénale et/ou une hypertension artérielle peuvent être associées. Tous les types de lésions glomérulaires sont observés, parfois plus sévères que ne le laissent supposer les signes cliniques et biologiques. En

particulier si l'insuffisance rénale correspond presque toujours à une G.N. proliférative diffuse avec dépôts extra et surtout endocapillaires d'IgG, d'IgA, d'IgM et de C1q—C3, Jungers (40—42) Imbasciati (39) Hayslett (34), il n'est pas rare de découvrir ces lésions alors que la sémiologie rénale n'est qu'ébauchée, limitée à une simple protéinurie d'apparition récente. Cette sémiologie correspond grossomodo à l'intensité des signes sérologiques, Hayslett (34). Garsenstein (27) fut l'un des premier à la décrire. Parmi les principales publications, citons celles de Siguier (75) Boelaert (7—8) Hayslett (34) Estes (20) Jungers (40—42) Mund (67) Tozman (80) Syrop (79) Zurier (84) Zulman (83) Fine (22). Toutefois comme Strauch (77) Hayslett (34) et Jungers (40—42) le signalent la protéinurie en elle-même ne signifie pas obligatoirement une G.N. lupique active. Elle peut simplement être due à l'augmentation de la filtration glomérulaire que provoque la grossesse sur des lésions quescentes d'un rein préalablement atteint par le lupus.

Imbasciati (39) a récemment insisté sur la possibilité d'une insuffisance rénale aiguë, de type vasculaire, avec thrombocytopénie et signes de coagulation intravasculaire. Ces syndromes hémolytiques et urémiques compliquaient une poussée évolutive sévère du lupus. Les lésions étaient celles d'une G.N. proliférative diffuse et sévère associées à des thrombi intracapillaires et à des lésions de nécrose fibrinoïde avec thrombose artérielle. Dans tous les cas la sérologie lupique était très positive.

L'évolution de l'atteinte rénale est très variable. Le plus souvent elle est résolutive sous l'influence du traitement (cf. II-7), même dans les cas apparemment les plus sévères, avec insuffisance rénale, hypertension artérielle et lésions glomérulaires inflammatoires diffuses. Telle est l'opinion généralement admise, Hayslett (34) Syrop (79) Tozman (80). Cette confiance dans la thérapeutique contraste avec l'opinion pessimiste exprimée dans les publications anciennes, Garsenstein (27) Siguier (75). L'optimisme actuel, quoique justifié, ne doit pas faire méconnaître que la grossesse peut quand même être à l'origine d'une poussée lupique, avec atteinte rénale majeure parfois irréversible malgré un traitement approprié, Jungers (40—42) Imbasciati (39) Zulman (83) Estes (20) Boelaert (7) Nissenson in Fine (22) Syrop (79) Zurier (84). De toute évidence la thérapeutique utilisée par ces différents groupes est semblable, pour ne pas dire identique (cf. II-7). Les écarts entre les résultats sont donc très vraisemblablement liés au recrutement influencé par la sociologie des populations et l'orientation, obstétricale, immunologique ou néphrologique des équipes médicales. Aussi les séries ne sont pas comparables et donc aucun chiffre global ne peut être fourni. Cependant on doit relever que le pronostic rénal des grossesses au cours des G.N. lupiques est moins bon qu'au cours des G.N. primitives. Cette donnée apparaît clairement dans le travail de Surian (78) et à un degré moindre dans celui de Strauch (77).

II-2 L.E.D. et hypertension artérielle gravidique (pré-éclampsie lupique)

L'hypertension artérielle n'est généralement pas étudiée spécifiquement dans les publications portant sur grossesse et L.E.D. Toutefois, Kitzmiller (49) et surtout Syrop et Varner (79) lui réservent une place importante de 18% (pas de chifre absolu donné). Ils estiment que toute H.T.A. gravidique associée à des signes d'atteinte rénale, une anémie, une thrombocytopénie ou un déficit de coagulation, surtout dû à un A.C. circulan Mueh (66), doit faire rechercher les signes sérologiques du L.E.D. S'ils sont présents ils indiquent la corticothérapie d'urgence en plus du traitement symptomatique. Zurier (84), Estes (20) Imbasciati (39) Zulman (83) partagent cette opinion. Ils font remarquer en outre qu'il est difficile de savoir si une H.T.A. du dernier trimestre est l'expression d'une pré-éclampsie »obstétricale« ou d'une poussée lupique vraie inaugurale. Un exemple démonstratif est donné par Estes (20). Zulman (83) remarque 4 de ses 6 cas où la confusion était possible ont donné lieu à des séquelles rénales suggérant une poussée lupique et non pas une banale hypertension gravidique.

II-3 Moment de survenue de la poussée lupique

Les informations tirées de la littérature sont loin d'être uniformes. Dans le travail princeps de Garsenstein (27) l'école de Chicago avait apporté des données chiffrées très parlantes. Un indice, nombre de poussées pour 100 semaines, a été calculé pour 5 périodes: 32 semaines avant, 20 premières et 20 dernières semaines, 8 semaines du post-partum et enfin 32 semaines ultérieures. La fréquence des poussées lupiques est dans les 5 périodes de 0,91; 3,04; 1,62; 6,31 et 0,84 pour 100 semaines où la patiente est exposée au »risque«. Ainsi le début de la grossesse et l'immédiat post-partum seraient les moments les plus critiques. Estes (20) confirme cette position. Toutefois plusieurs autres statistiques indiquent que la fin de la grossesse est la période où les poussées lupiques seraient les plus fréquentes. Hayslett (34) Mund (67) Fraga (24) Jungers (40—42). Peut-être que la discordance tient à des attitudes thérapeutiques différentes, les corticoïdes étant administrés depuis Mc Gee (60) en 1970 à fortes doses au moment de l'accouchement et dans le post partum, et surtout comme le rappellent Jungers (40—42) Boelaert (8) Morad (64), par des conditions de recrutement non comparables.

Une place à part doit être réservée aux lupus révélés lors de la grossesse. Cette éventualité est assez fréquente: 9 des 47 patientes de Hayslett (34), 8/19 chez Imbasciati (39) 10/45 chez Jungers (40—42) 7/21 chez Garsenstein (27). Les poussées sont souvent marquées par une hypertension artérielle et une insuffisance rénale sévère avec G.N. proliférative, dépôts endocapillaires. Hayslett (34) Morad (64) Jungers (40—42). Elles répondent généralement bien au traitement. Cette fréquence suffit à indiquer le rôle que joue la surveillance médicale attentive de toute grossesse.

Estes (20) a souligné, à juste titre, que chez la même patiente, une fois le lupus déclaré, d'une grossesse à l'autre une poussée pouvait

ou non survenir. Celles-ci d'ailleurs sont loin d'être constantes, même lorsqu'il y a eu une G.N. antérieure. Elles manquent dans environ 50% des cas. Hayslett (34) Jungers (40—42).

II-4 Influence de l'activité du lupus au moment de la conception sur la survenue des poussées et de leurs manifestation rénales.

Toutes les séries publiées indiquent une nette différence selon que la maladie lupique est active ou non au moment de la conception. Certes les critères d'activité ne sont pas toujours absolument identiques mais la cohérence des résultats est assez claire pour qu'ils soient retenus. Le nombre de poussées dans chaque groupe de lupus quiescent et actif est successivement indiqué après le nom des auteurs suivants: Estes (20): 9/35 dans le groupe des lupus quiescents, 9/27 pour les lupus actifs auxquels il faut ajouter 10 cas de sévérité inchangée; Jungers (40—42): 2/15 pour le premier groupe, 13/17 pour le deuxième; Hayslett (34): 10/31 dans la série dite en rémission, 12/25 pour les lupus actifs complétés par 10 cas d'atteinte sévère persistante; Zulman (83): 1/6 et 10/16 respectivement; Tozman (80): 1/11 poussée dans le groupe quiescent, 11/13 dans l'autre catégorie, où la résistance au traitement semble le point dominant. Toutefois Imbasciati (39) insiste sur les exceptions à la règle générale. La durée de la rémission précédant la conception ne semble pas intervenir. Estes (20) Jungers (40—42). Quant à l'atteinte rénale antérieure, elle n'aurait pas d'influence pour Hayslett (34) car chez 6 des 20 patientes sans poussée lupique, on notait une G.N. diffuse sévère dans leurs antécédents, mais cette opinion est contraire à celle exprimée par Zulman (83).

Deux séries d'observations illustrent la difficulté de prévoir la survenue ou non d'une poussée au cours de la grossesse. La première est la possibilité d'une amélioration de la maladie en activité lors de la conception, Hayslett (34). Mais d'après le texte, il est difficile de savoir si c'est une rémission thérapeutique ou spontanée, liée à la grossesse. La seconde est la survenue possible de poussées gravissimes avec insuffisance rénale au cours des formes les plus bénignes de la maladie lupique, celles purement cutanées dites discoïdes, Siguier (75) Chameides (15) Mc Cuistion (59) Abramovski (1).

II-5 Existe-t-il des signes annonciateurs d'une poussée lupique au cours des grossesses?

La surveillance clinique, par les obstétriciens, est certainement la plus efficace des mesures de dépistage. Le lupus doit être évoqué devant toute manifestation cutanée, articulaire, ou rénale ou psychique, ou encore toute anomalie biologique telle une anémie hémolytique, une thrombopénie ou un anticoagulant circulant. Ainsi une première poussée, inaugurale, de la maladie lupique peut être reconnue à son début et partant traitée sans retard. Syrop (79) Hayslett (34). La consommation du C3 pourrait constituer un signe prémonitoire, Zulman (83) Jungers (40—42). A cet égard, il faut se rappeler que normalement son taux est élevé, supérieur à la normale, au cours de la

grossesse. Baines (3) Kitzmiller (50). Bien entendu la surveillance sérologique peut être, très précocément révélatrice. Elle s'impose systématiquement lorsque la maladie lupique a été identifiée avant la grossesse.

II-6 Influence de la grossesse sur l'évolution générale de la maladie lipique et de son atteinte rénale

Considéré comme un facteur d'aggravation souvent irréversible de la maladie lupique dans les premières publications, Garsenstein (27) Siguier (75), la grossesse et les poussées qu'elle peut déclencher seraient aujourd'hui presque innocentées. Hayslett (34). Dans la discordance entre ces deux extrêmes interviennent plusieurs facteurs qui ont varié au cours de ces 30 dernières années. Nous en retiendrons trois. Le premier est qu'actuellement les formes mineures de lupus sont reconnues, alors qu'elles ne l'étaient point auparavant. Le deuxième est la vulgarisation des méthodes anticonceptionnelles fidèles et la libéralisation de l'avortement précoce. Le troisième et le plus important est la codification du traitement du lupus par les corticoïdes, complétés au besoin par l'azathioprine ou le cyclophosphamide.

II-7 Traitement de la poussée lupique avec atteinte rénale au cours de la grossesse

La prednisone est le médicament de base. Elle peut et même dans certains cas doit être associée à des antimitotiques, azathioprine avant tout. Le schéma thérapeutique dépend des circonstances.

II-7.1 Modifications imposées par la grossesse à la pharmacologie des médicaments usuels du L.E.D.

L'usage, plus que des études systématiques, a montré que la grossesse ne modifie pas la pharmacologie des gluco-corticoïdes, Connlly in Fine (22). En outre, il n'a jamais été rapporté de malformations congénitales dues aux gluco-corticoïdes donnés à la femme enceinte, bien qu'en pathologie expérimentale des anomalies du développement des fentes branchiales aient été signalées. Kalter (47) Mercier Parrot (61). D'ailleurs l'enfant est protégé par la II B hydrogénase placentaire qui oxude le glucocorticoïde en un dérivé II Céto inactif. Cette enzyme n'intervenant pas sur la dégradation de la Dexaméthasone et de la Betaméthasone, ces médicaments ne doivent pas être prescrits lors de la grossesse. C'est la Prednisone qui est la molécule de choix.

Les immunosuppresseurs, telle l'azathioprine, ne se sont pas révélés toxiques pour le foetus, malgré les craintes intiales. Aussi, comme le conclut Connlly dans la discussion menée par Fine (22), le choix des médicament et leur posologie ne dépend pas de la grossesse mais de la sévérité du L.E.D.

II-7.2 Grossesse au cours d'un lupus quiescent et déjà traité

La Prednisone doit être poursuivie aux mêmes doses, tant que la surveillance clinique et biologique ne montre aucun signe de poussée évolutive. Juste avant le terme prévu, une semaine environ, il est recommandé de passer systématiquement à 40 mg/24 h et de maintenir

cette dose pendant les 4 premières semaines du post-partum, puis de revenir progressivement en 6 à 8 semaines à la dose antérieure. On éviterait ainsi la survenue d'une poussée du post-partum, de très fâcheuse réputation. Mc Gee (60). Mais, il faut bien le savoir, il n'y a pas de preuve statistique du bien fondé de cette ligne de conduite, qui a donné lieu à des échecs comme le rappelle Imbasciati (39).

II-7.3 Poussée évolutive déclenchée par la grossesse au cours d'un lupus quiescent déjà traité.

L'augmentation de la Prednisone doit être immédiate, dès le diagnostic clinique posé et les prélèvements pour la sérologie effectués. La dose d'attaque est de 1,5 à 2 mg/kg/j. Si, comme c'est le plus souvent le cas, les signes extrarénaux et rénaux régressent, la posologie peut être réduite à 1 mg/kg/j au bout de 3 semaines et ensuite à 0,75 mg/kg/j jusqu'à la fin de la grossesse, ce palier étant maintenu pendant toute la période de l'immédiat post-partum. Si la Prednisone aux doses précédentes n'entraîne aucune amélioration clinique ou biologique dans les deux semaines, il faut associer un immunosuppresseur antimitotique. La préférence va habituellement à l'Azathioprine, 1 mg/kg/j que la transplantation a montré inoffensive pour le foetus. En somme la grossesse ne modifie pas le traitement des poussées lupiques sévères.

II-7.4 L'avortement thérapeutique est-il indiqué?

Tout d'abord il n'est plus signalé d'aggravations brutales post abortum de la maladie lupique, observées il y a 30 ans, depuis que l'on a systématiquement recours à une augmentation préventive de la Prednisone, selon le schéma préconisé pour l'accouchement. L'interruption de grossesse ne contribue cependant pas à la sédation de la poussée lupique. Aussi, en dehors des raisons purement obstétricales, l'indication de l'avortement thérapeutique relève avant tout du retentissement général de la maladie lupique, du degré d'atteinte rénale qui conditionne, comme on le verra plus loin, la survie foetale et surtout de la réponse au traitement. A ces données s'ajoutent l'attitude de principe du médecin et celle, qui échappe souvent à la logique médicale, de la patiente et de son entourage.

II-7.5 Poussée lupique inaugurale au cours de la grossesse ou lupus actif et non traité lors de la conception.

Dans ces deux cas le pronostic foetal est très compromis, surtout s'il existe comme celà est fréquent une insuffisance rénale sévère. Toutefois il est des résultats heureux du traitement intensif du lupus, selon le schéma proposé ci-dessus pour les formes sévères des poussées. Des échecs ont été signalés, comme celà a été dit plus haut (cf. II-1 et 2).

II-7.6 Pour terminer, il faut signaler des prouesses thérapetiques, par la plasmaphérèse, Hubard (36) et la dialyse itérative, Mitra (63), en période de grossesse sans l'interruption de celle-ci. Elles ne trouvent pas place ici car il s'agit d'exceptions.

II-8 Hormones sexuelles et L.E.D. Incidence sur le choix de la méthode de contraception

L'augmentation des oestrogènes plasmatiques associée à la grossess constitue un facteur favorisant l'activité du L.E.D. En effet, chez la souris NZB/W l'administration d'oestrogènes accélère le développement de leur G.N. A l'opposé, les androgènes ont un effet frénateur. Roubinian (70) (71). Leurs actions s'exercent sur l'auto-immunité modifiée dans le même sens, Schwartz (73). Ces observations s'appliquent sans doute au L.E.D. humain car Jungers (45) (46) a constaté une diminution du taux plasmatique des androgènes, anomalie qui persiste après guérison de la poussée, même des années plus tard. Curieusement, il n'existait pas d'étude systématique de l'effet des contraceptifs hormonaux au cours du L.E.D. Jungers (41) (43) a comblé cette lacune et a montré que les oestroprogestatifs dosés à 50 ou 30 ug provoquent dans sa série une rechute précoce, cutanéo-articulaire ou viscérale, chez 10 des 12 patientes, avec G.N. vérifiée histologiquement, et traitées activement. Plus difficiles à interpréter sont les cas où les oestrogènes ont été donnés avant que n'apparaisse le L.E.D. ou lorsque celui-ci existait déjà mais n'avait pas été reconnu. Enfin, dans les 12 mois suivant le début du traitement corticoïde, le nombre de »poussées« a été de 10/12 années patient dans le groupe recevant des oestrogènes alors qu'il n'était que de 6/30 années patient chez les L.E.D. sans contraception hormonale. Des progestatifs purs donnés de façon prolongée par contre n'ont entraîné aucune rechute chez 16 patientes. Sa conclusion est claire: la contraception oestrogénique n'est pas indiquée en cas de L.E.D. Si une contraception hormonale est retenue, elle doit ne comporter que des progestatifs. Cette attitude est aussi celle adoptée par Syrop (79) et Zurier (84). Pour terminer, signalons que Zurier (84) écarte aussi le stérilet, cause non négligeable d'infection et partant de stimulation polyclonale.

III Lupus avec atteinte rénale et pathologie foetale ou néonatale

III-1 Avortements spontanés, hypotrophie foetale, prématurité et mort nés

Une patiente atteinte de L.E.D. avec atteinte rénale peut mener à terme une grossesse normale. Toutefois les avortements spontanés, et la venue de mort nés sont beaucoup plus fréquents que dans une population témoin. Boelaert (8) Estes (20) Fine (22) Fraga (24) Garsenstein (27) Godeau (28) Grigor (30) Hayslett (34) Imbasciati (39) Jungers (40—42) Morad (64) Mund (67) Siguier (75) Syrop (79) Tozman (80) Zulman (83) Zurier (84). Cette longue liste établit le fait mais ne permet pas de le mesurer exactement, les différences étant considérables d'une série à l'autre en raison des biais du recrutement pour les raisons données plus haut. A titre d'exemple nous en citerons quelques uns: Fraga (24) à Mexico relève 17 avortements sur 42 grossesses soit 40,5% alors que dans le même hôpital, à la même période il n'y avait que 36 avortements pour 388 grossesses tout venant soit 12,5%. Mund (67) observe 30% d'avortements spontanés, Grigor (30) 32%. La statistique de Jungers (40—42) a l'intérêt de provenir d'un unique centre de Néphrologie où,

depuis plus de 20 ans, exerce une équipe homogène. Sur 32 cas où la conception a eu lieu après le début du L.E.D. il y a eu 20 naissances normales, 4 prématurés, 3 avortements spontanés et 5 interruptions de grossesse. Toutes ces patientes avaient ou avaient eu une néphropathie lupique, généralement proliférative diffuse sévère. Imbasciati (39) et Lieb in Fine (22), notent une morbidité et une mortalité foetales encore plus élevées.

L'activité du lupus surtout si elle comporte une atteinte rénale est un facteur important de mortalité foetale (avortements spontanés et mort nés). Toutefois l'insuffisance rénale et l'hypertension artérielle ont un rôle aggravant dominant, tandis que le syndrome néphrotique en lui-même ne l'a pas. Hayslett (34) observe une mortalité foetale de 50% lorsque la créatinine dépasse 15 mg/l. Lieb in Fine (22) considère qu'une clearance de la créatinine inférieure à 100 ml/mn est un signe de fâcheux pronostic. Cette opinion générale prévaut aussi dans les publications de Garsenstein (27) Jungers (40—42) Syrop (79) et d'Imbasciati (39). Toutefois, comme on le verra plus loin, les avortements spontanés sont fréquents avant que la maladie lupique ne soit extériorisée cliniquement et même sérologiquement. Celà signifie que l'activité du lupus est un facteur aggravant, mais non pas unique dans la mortalité foetale. Celà explique que le traitement de la maladie lupique, même efficace sur les manifestations rénales et extrarénales ne permette pas toujours l'évolution normale de la grossesse.

La prématurité et l'hypotrophie foetale constituent deux autres complications obstétricales de la maladie lupique. Elles surviennent même chez les patientes dont le lupus est quiescent. Enfin comme celà apparaît parfaitement bien dans les travaux de Estes (20) Garsenstein (27) Fraga (24) Grigor (30) ainsi que Barrett in Fine (22) la Prednisone donnée à dose efficace sur le L.E.D. maternel n'influence de façon nette ni la prématurité ni l'hypotrophie néonatale.

Ainsi donc s'il n'y a pas de corrélation absolue entre l'activité de la maladie et le sort du foetus et celui-ci constitue la principale cible du lupus de la mère.

Pour expliquer la gravité et la fréquence de l'atteinte foetale, deux séries d'hypothèses ont été avancées. La première fait intervenir des lésions du placenta, étudiées par Abramowsky (1) Benirschke (5) et Grennan (29). La vasculopathie déciduale, responsable de la mort du foetus, nous semble une base de départ incertaine tant sont d'interprétation difficile les lésions vasculaires du placenta. Ce n'est pas la présence bien banale d'IgM et de C3 qui puisse leur conférer la spécificité attendue. Une variante de cette conception est celle de Bresnihan (10) qui fait intervenir des A.C. lymphocytotoxiques normalement absorbés par les trophoblastes et qui seraient à un taux élevé dans quelques cas de L.E.D. avec avortement spontané. Ce travail, encourageant, n'a donné lieu depuis 1977 à aucune confirmation. Lom Orta (53) l'a même infirmé. L'autre hypothèse fait intervenir des A.C. circulants spécifique dirigés contre le placenta ou les tissus foetaux. Ce point sera analysé plus loin (cf. IV-4) après qu'aient été envisagés les manifestations lupiques du nouveau né et les accidents gravidiques et foetaux précédant l'apparition d'un lupus classique.

III-2 Manifestations lupiques du nouveau-né

Les enfants nés de mères atteintes de L.E.D. sont le plus souvent normaux. Parfois il existe des cellules LE et/ou des anomalies hématologiques isolées ou associées (leucopénie, thrombocytopénie, anémie hémolytique avec test de Coombs positif, anomalies transitoires). Dans de rares cas, on décèle des signes de lupus érythémateux purement cutané dit discoïde. Plus rarement encore c'est une véritable maladie lupique aiguë disséminée avec une éruption de la face et du cuir chevelu à histologie positive pour le lupus ou encore une splénomégalie ou une hépatomégalie. Ces faits, décrits ou rappelés par Beck (4) Burman (11) Chameides (15) Vonderheid (82) Boelaert (8) Cruveilher (18) Mc Cuistion (59), sont à différencier du lupus familial. Lowenstein (54) Syrop (79). En effet, toutes les manifestations du lupus néonatal disparaissent au cours de la première année et les pédiatres ne signalent pas la survenue ultérieure d'une maladie lupique.

Très récemment, il est apparu que 50% des nouveaux-nés avec lupus néonatal transmis, tout comme ceux de mères frappées par d'autres connectivites, pouvaient être atteints d'un bloc cardiaque complet congénital (C.C.H.B. dans la littérature anglosaxone) décrit pour la première fois par Morquio (65) Dans 1/3 des cas, il existe d'autres malformations cardiaques et/ou une cardiomyopathie responsables de la mort. A l'autopsie, on décèle une fibrose endomyocardique avec disparition du tissu nodal et des faisceaux conducteurs atrioventriculaires. Dans les autres cas, l'enfant supporte parfaitement cette anomalie et la mise en place d'un stimulateur intracardiaque n'est que très rarement nécessaire. Enfin, il ne s'agit pas d'une affection évolutive, ce qui fait considérer cette atteinte comme imposée précocément au cours de la vie intra-utérine. Chameides (15) Hardy (32) Scott (74) Hess (35) Mc Cue (58) Esscher (19) Vetter (81) Syrop (79).

La survenue de manifestations lupiques chez le nouveau-né est expliquée par le passage de la mère à l'enfant à travers le placenta d'IgG de faible poids moléculaire dirigés contre les antigènes de l'enfant comme le montre la recherche des A.C. antinucléaires 7S. La disparition des signes cliniques ou bioligiques dans les mois ultérieurs est en harmonie avec la durée de vie des IgG. Il en serait donc comme au cours de l'hyperthyroïdie ou de la myasthénie transmise au nouveau-né. Si à l'instar de ces affections, le lupus néonatal guérit spontanément, c'est que la plupart des lésions sont réversibles et se réparent une fois que les IgG pathogènes de la mère ont disparu. Hardy (32). Il n'en est pas de même du bloc congénital (C.C.H.B.) qui lui est définitif. Dans ce cas, l'anticorps maternel pathogène serait différent. C'est peut-être un anti S.S.A. (Ro) plus qu'un anti S.S.B. (La) capable de traverser aisément le placenta. Il est souvent trouvé au cours des 6 premiers mois de la vie de ces enfants et provoquerait des lésions irréversibles, mais non évolutives, la cause ayant cessé. Scott (74).

Ces lupus néonataux transmis par la mère sont à la fois rares et très différents les uns des autres. Les observations immunologiques

jusque là recueillies évoquent plus le rôle pathogène de certaines IgG, Hess (35), excluant les IgM et les IgA qui ne traversent pas le placenta. Il doit s'agir plus d'A.C. dirigés contre des épitopes particuliers, par exemple le tissu neuro-conducteur, Ceyhan (14), que d'immuns complexes circulants sans spécificité immunologique étant donné la rareté des lupus néonataux et l'-absence de prépondérance féminine de la maladie du nouveau-né. Cette complication étant exceptionnelle chez l'adulte, le tissu nodal devrait donc être de nature antigénique différente chez le jeune foetus et l'adulte. Hess (35).

En dehors de leur intérêt théorique qui sera envisagé dans le chapitre IV, ces observations suggèrent de rechercher systématiquement les anticorps S.S.A. (Ro) au cours des grossesses et surtout chez les patientes atteintes de L.E.D. En outre elles conduisent à analyser les tracés E.C.G. du foetus pour être prêt à faire face si besoin à un bloc cardiaque dangereux dès la naissance et à ne pas prendre une bradycardie pour un signe de souffrance foetale extrême conduisant à la césarienne d'urgence.

IV Accidents gravidiques et foetaux précédant l'apparition du lupus

L'étude des antécédents personnels des patientes ayant un L.E.D. révèle un fait clinique frappant à savoir le nombre élevé d'accidents gravidiques et foetaux avant que ne soit apparue la maladie lupique, parfois des années avant.

IV-1 *La pathologie obstétricale* est représentée par des avortements spontanés, une mortalité in utéro et une prématurité. C'est Mund (67) qui a apporté la première donnée statistique. Son propos était d'opposer 13 avortements interrompant 30 grossesses post-lupiques soit 43% à 11 avortements sur 81 grossesses prélupiques soit 14%. Il n'a pas souligné combien ce dernier pourcentage était anormal. Depuis d'autres données brutes ont été fournies, 25% et 13% dans les séries respectives de Grigor (30) (73 grossesses) et de Jungers (40—42) (89 grossesses). Plus déterminants encore sont les chiffres comparés à ceux du reste des patientes fréquentant la même maternité. Estes (20) oppose les 16% d'accidents prélupiques à la moyenne générale de 5 à 7% tandis que Fraga (24) relève 23% contre 12,5% dans la population témoin de son hôpital de Mexico.

IV-2 Le syndrome avortements à répétition combinés à des manifestations atypiques de connectivites en général annoncent souvent un L.E.D. Les principaux signes associés sont des thromboses, veineuses ou artérielles, des troubles neuropsychiques sans systématisation anatomique, souvent marqués par des épisodes aigus sévères, une anémie à test de Coombs positif pour les IgG ou le complément, un anticoagulant circulant du type antiprothrombinase le plus souvent, et enfin une sérologie syphilitique dissociée. Les signes sérologiques de la maladie lupique ne sont pas au complet, les plus banals comme les facteurs antinucléaires pouvant manquer et être réduits à une simple présence d'anticorps anti-DNA dénaturé à un taux faible. Clauvel (16).

Au cours de l'évolution, la sérologie peut devenir positive et les signes cliniques usuels de la maladie lupique apparaître parfois après de nombreuses années. Bletry (6) Bowie (9) Hughes (37, 38) Jungers (44) Mueh (66) le délai le plus long étant de 23 ans, Mathieu (57). Aussi ne doit-on pas séparer ces observations de celles de Clauvel (16) et de Soulier (76) où une maladie lupique patente n'est pas apparue dans l'évolution. On doit en rapprocher aussi les thromboses artérielles et veineuses avec anticoagulant circulant survenant dans le post-partum et annonçant la maladie lupique. Jungers (44). Signalons la valeur indicative des ulcérations palatines et du syndrome de Raynaud que Fessel (21) a remarqué être fréquents dans les lupus sans facteur antinucléaires et la nécessité d'étendre le champ des investigations sérologiques, soulignée par Maddison (56) et que les récents travaux de Scott (74) ont montré être du plus haut intérêt au cours de la pathologie foetale prélupique. Le traitement par la Prednisone est rarement efficace. Mathieu (57) Hartikainen (33) sauf si l'Aspirine est associée, Lubbe (55), Cette non réponse habituelle à la Prednisone est à rapprocher de la prématurité et de l'hypotrophie des nouveaux nés malgré le traitement des mères lupiques, Fraga (24) Grigor (30).

IV-3 Pathologie foetale prélupique

Le bloc cardiaque congénital complet (C.C.H.B.) n'est pas seulement observé chez les nouveaux nés de mères atteintes d'une maladie lupique en évolution. Vetter (81) dans un éditorial récent conclut que 30 à 60% des mères d'enfants porteurs d'un bloc complet seront atteintes ultérieurement d'une maladie de système, particulièrement un lupus, souvent grave avec G.N. progressive malgré tous les efforts thérapeutiques. Celà apparaît clairement dans la revue très complète de Esscher (19) (4 des 27 cas rassemblés dans une étude internationale) et dans la publication de Chameides (15) (2 sur 6). L'intervalle entre la naissance d'un enfant porteur d'un bloc complet et la découverte du lupus peut être long. Ainsi, un lupus a été découvert en 1980 chez une femme de 41 ans qui avait mis au monde 3 enfants porteurs de cette anomalie en 1963, 64 et 69 alors qu'en 1977 les signes cliniques et biologiques de la malade, spécifiquement recherchés, manquaient complètement, Kasinath (48). Très récemment Scott (74) a étudié les anticorp S.S.A. (Ro) chez 41 mères d'enfants avec bloc, 17 avec des signes de maladie de système dont 9 lupus et 24 sans manifestation clinique. Chez 34 d'entre elles, il a constaté un A.C. dit S.S.A. (Ro), dirigé contre la ribonucléoprotéine soluble (Ro). Le même A.C. était présent chez 7 des 8 nourrissons explorés, pendant les 3 premiers mois, mais disparaissaient ensuite. Cet anticorps S.S.A. (Ro) est donc lié à la lésion et provient de la mère. A-t-il un rôle pathogène ou est-ce simplement un témoin? Une observation Hartikainen (33) montre que les avortements à répétition peuvent précéder un C.C.H.B. survenant lors d'une dernière grossesse rendue sans doute possible par le traitement d'un lupus tardivement découvert.

IV-4 Intérêt de la pathologie gravidique prélupique pour la compréhension de la maladie et de ses complications rénales.

IV-4.1 La pathologie gravidique prélupique permet de séparer complètement l'atteinte rénale des accidents de la grossesse au cours du lupus en dehors de ceux du type éclamptique qui mériteraient une analyse plus précise. Si le plus souvent en effet les poussées lupiques survenant lors des grossesses comportent une atteinte rénale, celle-ci n'est pas obligatoire comme on l'a vu plus haut (cf. II). La dissociation est encore plus nette en ce qui concerne les complications foeto-placentaires (cf. III). Elle est totale ou presque lors des accidents prélupiques, à de rares exceptions près. Mathieu (57).

IV-4.2 Les accidents foetaux prélupiques sont moins souvent associés à la présence d'anticorps antinucléaires ou anti DNA natif qu'a celle d'anti S.S.A. (Ro) en ce qui concerne les C.C.H.B., Scott (74) et d'anti DNA dénaturé ou d'anticoagulants circulants pour les avortement à répétition. Bletry (6) Bowie (9) Clauvel (16) Hughes (37) (38) Jungers (44) Mathieu (57) Soulier (76) Krulik (57) Gabriel (26) Firkin (23) Cohen (17) Rouget (72).

IV-4.3 Hughes (38) a présenté une hypothèse »unitaire« pour expliquer la plupart des signes associés parfois aux avortements à répétition prélupiques. Il attribue un rôle prépondérant aux anticorps antiphospholipidiques, capables d'inhiber la coagulation, de léser le système nerveux central, de donner une fausse sérologie syphilitique, de détruire le tissu nodal du coeur du foetus et enfin d'altérer l'endothélium des vaiseaux, en particulier des artères et artérioles placentaires, et d'une provoquer des thromboses. Nilsson (68). De leurs côtés, Carreras (12—13) et Lubbe (55) ont noté que l'anticoagulant circulant est éventuellement capable d'empêcher la libération d'acide arachidonique ce qui pourrait conduire à la suppression de la prostacycline PgI2. Ros (69) récemment a regretté que cette hypothèse n'ait pas bénéficié de détermination des métabolites stables de la prostacycline et du thromboxane A 2. Enfin quelques faits militent en faveur du rôle de certains anticorps, dirigés contre des épitopes pouvant être communs à plusieurs structures. Lafer (52) Meyer (62).

IV-4.4 La pathologie prélupique suggère que la maladie auto-immunitaire, telle le lupus, passe par un stade »spécifique«, caractérisé par la présence de un ou quelques auto anticorps, dirigés contre certains épitopes. Les conséquences cliniques en seraient donc limitées, différentes selon le ou les A.C. formés. Cette conception s'insère dans la ligne de récentes publications qui montrent que même une glomérulonéphrite d'apparence primitive peut être une première manifestation d'une maladie lupique. Adu (2). Les avortements spontanés constitueraient alors une pathologie privilégiée pour l'étude des anticorps circulants, coordonnée à celle des lésions immunopathologiques des foetus.

KRATAK SADRŽAJ

LUPUS NEFROPATIJA I TRUDNOĆA

U prvom dijelu je razmatran fertilitet žena sa LED i patologija porodilje. Cilj ove studije je da se pruži osnova koja dozvoljava prepoznavanje, brzo i efikasno liječenje lupusne bolesti sa njegovim visceralnim i bubrežnim komplikacijama kao posebno teškim komplikacijama. Atipične forme, akutna renalna insuficijencija sa hemolizom izučavane su izdvojeno, kao i pojava hipertenzije i teško prepoznatljive eklampsije. Liječenje je detaljno opisano. Drugi dio se odnosi na fetalne posljedice lupusa. Sukcesivno su analizirani spontani pobačaji i neonatalni lupus, razlike u lupusu porodica, komplikovani pritajeni ili aktivni lupus, spontani abortusi, koji prethode pravom lupusu ili su udruženi sa njegovim disociranim formama i, najzad, opstetrični i fetalni prelupusni poremećaji, koji su se koji put javljali 10 godina prije pojave lupusa kod majke. Interesantno je da se zabilježi da same biološke stigmate, koje se javljaju povremeno, mogu biti ili antitijela antiprotrombinaza kod opetovanih, spontanih pobačaja ili pojava anti S.S.A. (Ro) (antinuklearni solubilni protein), i to u slučajevima definitivnog kongenitalnog srčanog bloka.

REFERENCES

(1) Abramowsky C. R., Vegas M. E., Swinehart G., Gives M. T. (1980): *Decidual vasculopathy of the placenta in Lupus Erythematosus.* N. Engl. J. Med., 303, 668—672.

(2) Adu D., Gwyn Williams D., Taube D., Vilches A. R., Turner D. R., Cameron J. S. and Ogg C. S. (1983): *Late onset systemic Lupus Erythematosus and Lupus-like disease in patients with apparent idiopathic glomerulonephritis.* Quater Jour. Med. 208, 471—487.

(3) Baines M. G., Millar K. G., Mills P. (1974): *Studies of complement levels in normal human pregnancy,* Obstert. Gynecol. 43, 806.

(4) Beck J. S., Oakley C. L., Rowell N. R. (1966): *Transplacental passage of antinuclear antibody: study of infants of mother with systemic lupus erythematosus.* Arch. Dermatol. 93, 656—663.

(5) Benirschke K. et Driscoll S. G. (1967): *The pathology of the human placenta.* pp 464—465. New York. Springer Vorlag.

(6) Bletry O., Mathieu A., Piette J. C., Meyer O., Conard J., Wechsler B. et Godeau P. (1983): *Formes hématologiques du lupus érythémateux disséminé avec et sans facteurs antinucléaires* (25 observations). La Revue de Médecine Interne., IV, 41—46.

(7) Boelaert J., Morel-Maroger L. et Mery J. P. (1974): *L'insuffisance rénale du Lupus Erythémateux disséminé.* In Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker (Paris, Flammarion) p. 241.

(8) Boelaert J., Ryckaert R., Tserkezoglou A., Daneels R. (1980): *Systemic Lupus Erythematosus and pregnancy.* Acta Clinica Belgica. 35, 3.

(9) Bowie E. J. W., Thompson J. H., Pascuzzi C. A. et Oweh C. A. (1963): *Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating* anticoagulants. J. Lab. Clin. Med. 62, 416—430.

(10) Bresnihan B., Grigor R. R., Oliver M., Lewkonia R. M., Hughes G. R. V., Lovins R. E., Faulk W. P. (1977): *Immunological mechanism for spontaneous abortion in systemic lupus erythematosus.* Lancet, ii, 1205—1207.

(11) Burman D., Oliver R. A. M. (1958): *Placental transfer of the lupus erythematosus factor.* J. Clin. Pathol. 11, 43—44.

(12) Carreras L. O., Defreyn G., Machin S. J., Vermylen J., Doman R., Spitz B. and Van Asche A. (1981): *Arterial thrombosis, intra uterine death and lupus anticoagulant: detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation.* Lancet. i, 244—246.

(13) Carreras L. O., Vermylen J., Spitz B., Van Asche A. (1981): *Lupus anticoagulant and inhibition of prostacyclin formation in patients with repeated abortion; intra uterine growth retardation and intra uterine death.* Br. J. Obstet. Gynaecol. 88, 890—894.

(14) Ceyhan M., Tuncer M. (1983): *Lettre in »Prednisone and Maternal lupus anticoagulant«.* Lancet, ii, 577.

(15) Chameides L., Truex R. C., Vetter V., Rashkind W. J., Gallioto F. M., Noonan J. A. (1977): *Association of maternal systemic lupus erythematosus with congenital complete heart block.* New Engl. J. Med. 297, 1204—1206.

(16) Clauvel J. M., Pulik M., Tchobrousky C. (1983): *Lupus erythémateux disséminé et grossesse.* In Imunologie de la reproduction humaine. Dirigée par Ph Edelman et Cl. Sureau, p. 49—51. Editions Médicales Sandoz, Paris.

(17) Cohen J. M., Mevilland J. P., Benveniste E., Thoulan J. M. (1982): *Grossesse normale avec anticoagulant circulant après avortement spontané:* syndrome de Soulier et Boffa. Nouv. Presse Médicale. 11, 3795.

(18) Cruveilhier J., Harpey J. P., Veron P. et al. (1970): *Lupus erythémateux systémique: transmission de manifestations cliniques et de facteurs biloogiques de la mère au nouveau-né.* Arch. Fr. Pediatr. 27, 195—201.

(19) Esscher E., Scott J. S. (1979): *Congenital heart block and maternal systemic lupus.* Brit. Med. Journal. 1, 1235—1238.

(20) Estes D., Larson D. L. (1965): *Systemic lupus erythematosus and pregnancy.* Clin. Obst. Gynecol. 8, 307—321.

(21) Fessel W. J. (1978): *A. R. A. negative S. L. E.* Am. J. Med. 64, 80—86.

(22) Fine L. G. and al. (1981): *Systemic Lupus Erythematosus in Pregnancy.* UCLA Conference. Ann. Int. Med. 94, 667—677.

(23) Firkin B. G., Howard M. A., Radford N. (1980): *Possible relationship between lupus inhibitor and recurrent abortion in young woman.* Lancet, ii, 366.

(24) Fraga A., Mintz G., Orozco J. et Orozco J. H. (1974): *Sterility and fertility rates, fetal wastage and maternal morbidity in Systemic Lupus Erythematosus.* J. Rheumatol. 1, 293—298.

(25) Friedman E. A. et Rutherford J. W. (1965): *Pregnancy and Lupus Erythematosus.* Obstet. Gynec. 8, 601.

(26) Gabriel L., Samama M., Conard J., Horellou M. H., Servelle M. (1980): *A. C. C. antithrombinase. Thromboses et avortements spontanés.* Nouv. Presse Med. 9, 2159.

(27) Garsenstein M., Pollak V., Kark R. (1962): *Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy.* New Engl. J. Med. 267, 165—169.

(28) Godeau P., Bletry O., Wechsler B., Piette J. C., Herson S., Cabane J. (1983): *La grossesse chez la lupique est-elle sans danger?* La Presse Médicale, 12, 1878—1879.

(29) Grennan D. M., Mc Cormick J. N., Wajtacha D., Carty M. et Behan W. (1978): *Immunological studies of the placenta in systemic lupus erythematosus.* Ann. Rheum. Dir., 37, 129.

(30) Grigor R. R., Shervington P. C., Hughes G. R. V. et Hawkins D. F. (1977): *Outcome of pregnancy in Systemic Lupus Erythematosus.* Proc. Roy. Soc. Med. 70, 99—100.

(31) Hanson G. C., Ghosh S. (1965): *Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy.* Brit. Med. J. 2, 1227—1228.

(32) Hardy J. D., Solomon S., Banwell G. S., Beach R., Wright V., Howard F. M. (1979): *Congenital complete heartblock in the newborn associated with maternal systemic lupus erythematosus and other connective tissue disorders.* Arch. Dis. Child. 54, 7—13.

(33) Hartikainen-Sorri A. L., Kaila J. (1980): *Systemic lupus erythematosus and habitual abortion: case report.* Br. J. Obstet. Gynaecol. 87, 729—731.

(34) Hayslett J. P. et Lynn R. I. (1980): *Effect of pregnancy in patients with lupus nephropathy.* Kidney International. 18, 207—220.

(35) Hess E. V. et Spencer Green G. (1979): *Congenital Heart Block and connective tissue disease.* Ann. Int. Med. 91, 645—646.

(36) Hubbard H. C., Portnoy B. (1979): *Systemic lupus erythematosus in pregnancy treated with plasmapheresis.* Br. J. Dermatol. 101, 87.

(37) Hughes G. R. V. (1983): *Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant.* Br. Med. Journal, 287, 1088—1089.

(38) Hughes G. R. V. et Asherson R. A. (1984): *Les formes atypiques du Lupus Erythémateux disséminé.* In Actual. Nephrol. de l'hôpital Necker. Flammarion Ed. pp. 275—286.

(39) Imbasciati E., Surian M., Bottino S., Cosci P., Colussi G., Ambroso G. C., Massa E., Minetti L., Pardi G., Ponticeli C. (1984): *Lupus Nephropathy and Pregnancy.* A study of 26 pregnancies in patients with Systemic Lupus Erythematosus and Nephritis. Nephron, 36, 46—51.

(40) Jungers P., Dougados M., Pelissier C., Kuttenn F., Tron F., Lesavre Ph., Bach J. F. (1982): *Lupus Nephropathy and Pregnancy.* Report of 104 cases in 36 patients. Arch. Int. Med. 142, 771—776.

(41) Jungers P., Dougados M., Pelissier C., Kuttenn F., Tron F., Lesavre Ph., Bach J. F. (1982): *Influence of oral contraceptive therapy on the activity of Systemic Lupus Erythematosus.* Arthritis and Rheumatism. 25, 618, 623.

(42) Jungers P., Dougados M., Pelissier C., Kuttenn F., Tron F., Lesavre Ph., Bach J. F. (1983): *Problèmes posés par la grossesse chez les femmes atteintes de néphropathie lupique.* Presse Médicale, 12, 345—349.

(43) Jungers P., Dougados M., Pelissier C., Kuttenn F., Tron F., Pertuiset N., Bach J. F. (1982): *Influence de la contraception hormonale sur l'évolutivité des néphropathies lupiques.* Nouvelle Presse Médicale. 11, 3765—3768.

(44) Jungers P., Dougados M., Tron F., Bach J. F. (1980): *Manifestations thrombo-emboliques au cours du L. E. D.* Ann. Med. Int. Paris. 131, 416—421.

(45) Jungers P., Nahoul K., Pelissier C., Dougados M., Athea N., Tron F. et Bach J. F. (1983): *Etude des androgènes plasmatiques chez les femmes atteintes de lupus érythémateux disséminé.* Presse Médicale. 12, 685—688.

(46) Jungers P., Nahoul K., Pelissier C., Dougados M., Tron F. et Bach J. F. (1982): *Low plasma androgens in women with active or quiescent systemic lupus erythematosus.* Arthritis and Rheumatism. 25, 454—457.

(47) Kalter H., Warkany J. (1959): *Experimental production of congenital malformations in mammals by metabolic procedure.* Physiol. Rev. 39, 69—115.

(48) Kasinath B. S. et Katz A. I. (1982): *Delayed maternal lupus after delivery of offspring with congenital heart block.* Arch Int. Med. 142, 2317.

(49) Kitzmiller J. L. (1978): *Auto immune disorders: maternal, fetal and neonatal risks.* Clin. Obstet. Gynecol. 21, 385.

(50) Kitzmiller J. L., Stoneburner L., Yelenoskey P. F., Lucas W. E. (1973): *Serum complement in normal pregnancy and preeclampsia.* Am. J. Obstet. Gynecol. 117, 312.

(51) Krulik M., Tobelem G., Audebert A. A., Mougeot Martin M., Detray J. (1977): *Les Anticoagulants circulants au cours du L. E. D.* A propos de 3 observations. 128, 57—62.

(52) Lafer E. M., Rauch J., Andrzejewski C., Mudd D., Furie B., Schwartz R. S. (1981): *Polyspecific monoclonal lupus antibodies reactive with both polynucleotides and phospholipids.* J. Exp. Med. 153, 897 — 909.

(53) Lom Orta H., Diaz Jouanen E., Alarcon Segovina D. (1979): *Lymphocytotoxic antibodies during pregnancies in Systemic Lupus Erythematosus.* The Lancet, ii, 1034.

(54) Lowenstein M. B., Rothfield N. (1977)): *Family study of systemic lupus erythematosus.* Analysis of the clinical history, skin immunofluorescence and serologic parameters. Arthr. Rheum. 20, 1293.

(55) Lubbe W. F., Butler W. S., Palmer S. J., Liggins G. C. (1983): *Fetal survival after prednisone suppression of maternal lupus anticoagulant.* Lancet. i, 1361.

(56) Maddison P. J., Provost T. T., Reichlin M. (1979): *Serological findings in patients with A. N. A. negative,* S. L. E. Medicine, 91, 185—190.

(57) Mathieu A., Piette J. C., Bletry O., Conard J., Wechsler B., Lebas J., Serdaru M., Godeau P. (1984): *Avortements répétés et anticoagulant circulant.* Rapport avec la maladie lupique (6 observations). Ann. Med. Int. (Sous presse).

(58) Mc Cue C. M., Mantakas M. E., Tingelstad J. B. et Ruddy S. (1977): *Congenital heart block in newborns of mothers with connective tissue disaease.* Circulation, 56, 82—89.

(59) Mc Cuistion C. H., Schoch E. P. (1954): *Possible discoid lupus erythematosus in new born infant: report of a case with subsequent development of acute systemic lupus erythematosus in mother.* Arch. Dermat. Syphila. 70, 782—785.

(60) Mc Gee C. D., Makowski E. L. (1970): *Systemic lupus erythematosus in pregnancy.* Am. J. Obst. Gynecol. 103, 1008—1012.

(61) Mercier Parrot L. (1955): *Troubles du développement post natal de rats nés de mères traitées par la cortisone pendant la gestation et la lactation.* Comptes rendus de l'Académie des Sciences. 240, 2259—2262.

(62) Meyer D., Haim T. (1981): *Anticorps antinucléaires spécifiques d'antigenes proteiques solubles.* Description de 7 specialités distinctes. A propos de 61 observations. Pathhologie et Biologie, 29, 590—594.

(63) Mitra S., Vertes V., Roza O. et al. (1970): *Periodic hemodialysis in Pregnancy.* Am. J. Med. Sci. 259, 333—339.

(64) Morad Z., Suleiman A. B., Kong C. T. : *Lupus nephritis and pregnancy* (Kuala Lumpur-Malaisie). Communication personnelle.

(65) Morquio L. (1901): *Sur une maladie infantile et familiale caractérisée par des modifications permanentes du pouls, des attaques syncopales et épileptiformes et la mort subite.* Arch. Med. Enfants. 4, 467—475.

(66) Mueh J. R., Herbst K. D., Rapaport S. I. (1980): *Thrombosis in patients with the lupus anticoagulant.* Ann. Int. Med. 92, 156—159.

(67) Mund A., Simons J., Rothfield N. (1963): *Effect of pregnancy on course of systemic lupus erythematosus.* J. A. M. A. 183, 917—920.

(68) Nilsson I. M., Astedt A., Hedner U., Berezin D. (1975): *Intrauterine death and circulating anticoagulant.* Acta Med. Scand. 197, 153—159.

(69) Ros J. O., Tarres M. V., Baucells M. V., Mavied J. J., Solano J. T. (1983): *Prednisone and maternal lupus anticoagulant.* Lancet, ii, 376.

(70) Roubinian J. R., Papoian R., Talal N. (1977): *Androgenic hormones modulate autoantibody responses and improve survival in murine lupus.* J. Clin. Invest. 59, 1066—1070.

(71) Roubinian J. R., Talal N., Greespan J., Goodman S., Siiteri P. R. (1978): *Effect of castration and sex hormone treatment on survival, antinculeic acid antibodies and glomerulonephritis in NZB/NZWF1 mice.* J. Exp. Med. 147, 1568—1583.

(72) Rouget J. P., Goudemand J., Duclpux G., Dewailly Ph., Jaillard J. (1983): *Anticoagulant circulant, avortements à répétition et thromboses veineuses: entité nouvellle ou syndrome prélupique?* Deux observations. Ann. Med. Int. 134, 111—116.

(73) Schwartz R. S. (1981): *Immunologic and genetic aspects of systemic lupus erythematosus.* Nephrology Forum. Kid. Inter. 19, 474—484.

(74) Scott J. S., Maddison P. J., Taylor P. M., Esscher E., Scot O., Skinner R. P. (1983)): *Connective tissue disease, antibodies to ribonucleoprotein and congenital heart block.* New Engl. J. Med. 309, 209—212.

(75) Siguier F., Godeau P., Levy R., Binet J. L., Rueff B. (1965): *Lupus erythémateux et grossesse.* Sem. Hptx Paris. 41, 1069—1076.

(76) Soulier J. P. et Boffa M. C. (1980): *Avortements à répétition, thromboses et anticoagulant circulant antithromboplastine.* Nouvelle Presse Médicale. 9, 859—864.

(77) Strauch B. S., Hay slett J. P. (1974): *Kidney disease and pregnancy.* Brit. Med. J. 4, 578—582.

(78) Surian M., Imbasciati E., Cosci P., Banfi G., Barbiano di Belgiosi G., Brancaccio D., Minetti L., Ponticelli C. (1984): *Glomerular disease and Pregnancy.* Nephron. 36, 101—105.

(79) Syrop C. H. et Varner M. W. (1983): *Systemic lupus erythematosus.* Clin. Obstetrics and Gynecology. 26, 547—557.

(80) Tozman E. C. S., Urowitz M. B., Gladman D. D. (1980): *Systemic lupus erythematosus and pregnancy.* J. of Rheumatology. 7, 624—632.

(81) Vetter V. L., Rashkind W. J. (1983): *Congenital complete heart block and connective tissue disease.* New Engl. J. Med. 309, 236—237.

(82) Vonderheid E. C., Koblenzer P. J., Ming P., Ming L. and Burgoon C. F. (1976): *Neonatal lupus erythematosus.* Arch. Derm. 112, 698.

(83) Zulman J. I., Talal N., Hoffman G. S. and Epstein W. V. (1980): *Problems associated with the management of pregnancies in patients with systemic lupus erythematosus.* J. Rheumatol. 7, 37—49.

(84) Zurier R. B. (1975): *Systemic lupus erythematosus and pregnancy.* Clinics in Rheumatic diseases. 1, 613—620.

ANU BiH АНУ БиХ