

COMMUNICATION

Un modèle d'immunisation fœto-maternelle : le lupus néonatal ?

MOTS-CLÉS : LUPUS ÉRYTHÉMATEUX CUTANÉ/GÉNÉTIQUE. BLOC CARDIAQUE/CONGÉNITAL. ANTICORPS ANTINUCLÉAIRES

Neonatal lupus: a fetal-maternal immunisation model ?

KEY-WORDS (Index medicus): LUPUS ERYTHEMATOSUS, CUTANEOUS/GENETICS. HEART BLOCK/CONGENITAL. ANTIBODIES, ANTINUCLEAR

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article

Zahir AMOURA *, Laurent ARNAUD, Alexis MATHIAN

RÉSUMÉ

Le lupus néonatal regroupe des manifestations liées à la transmission passive des anti-Ro/SSA et anti-La/SSB maternels. Il se traduit diversement, selon les cas, par une éruption cutanée qui disparaît avec la clairance des anticorps maternels, une atteinte hématologique ou hépatique, ou des complications neurologiques. La complication majeure est la constitution d'un bloc auriculo-ventriculaire congénital (BAVc) qui survient sur un cœur indemne de cardiopathie malformative. Les anticorps anti-Ro/SSA sont nécessaires mais néanmoins insuffisants pour entraîner un BAVc. La fréquence du BAVc chez les femmes porteuses d'un anticorps anti-SSA/Ro est estimée à 1 à 2 % et le risque de récurrence est de 10 à 17 %. Les mères de ces nouveau-nés sont soit asymptomatiques, soit atteintes de lupus érythémateux disséminé (LED) ou de syndrome de Sjögren (SS). L'hypothèse physiopathologique qui prévaut actuellement fait intervenir une translocation des antigènes SSA/Ro et SSB/La à la surface des cardiocytes fœtaux apoptotiques où ils sont liés par les anticorps anti-SSA/Ro maternels. Ces cardiocytes recouverts par les anticorps anti-SSA/Ro sont phagocytés par les macrophages qui produisent en réponse des cytokines telles que le TNF et le TGF β . Ce relargage de TGF β favorise la transdifférenciation des fibroblastes en myofibroblastes qui sont des cellules capables d'entraîner un phénomène de fibrose, et par voie de conséquence la destruction du tissu de conduction. Le BAVc complet est définitif et est associé à une morbidité (nécessité d'implanter un pace maker dans 2/3 des cas) et une mortalité (16 à 19 %) faisant toute la gravité de ce syndrome.

* Médecine Interne 2, Centre National de Référence Labellisé Lupus, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière — Paris ; e-mail : zahir.amoura@psl.aphp.fr

Tirés à part : Professeur Zahir AMOURA, même adresse
Article reçu le 13 novembre 2012, accepté le 19 novembre 2012

SUMMARY

Neonatal lupus is due to passive fetal transfer of maternal anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies. The clinical spectrum includes transient skin lesions, hematologic and hepatic disorders, and neurological manifestations. Congenital heart block (CHB) is the main complication, occurring in the absence of severe cardiac malformation. The presence of anti-SSA/Ro antibodies is necessary but not sufficient to provoke CHB. The prevalence of CHB in newborns of anti-SSA/Ro-positive women ranges from 1% to 2%, and the estimated risk of recurrence is 10% to 17%. Mothers of newborns with CHB may be asymptomatic or have systemic lupus erythematosus or Sjogren's syndrome. The first pathophysiological step is the translocation of intracellular SSA/Ro-SSB/La antigens to the surface of apoptotic cardiomyocytes, where they can be bound by anti-SSA/Ro antibodies. These antibody-coated apoptotic cardiocytes are then phagocytosed by macrophages, that in turn secrete proinflammatory cytokines such as TNF and TGF β . This inflammatory cascade results in major alterations of the fibroblast phenotype, ultimately leading to fibrosis of the conducting system. While non-cardiac lesions are transient, CHB is permanent and is associated with significant morbidity (a pacemaker must be implanted in two-thirds of cases) and mortality (estimated at 16-19%).

INTRODUCTION

Le lupus néonatal (LN) regroupe les manifestations liées à l'exposition *in utero* aux anticorps anti-SSA maternels. C'est une maladie hétérogène qui peut se traduire selon les cas par une éruption cutanée, une atteinte cardiaque, une atteinte hématologique ou hépatique, ou exceptionnellement des complications neurologiques. Cette entité clinique est considérée comme un exemple de maladie maternofœtale autoimmune transmise. L'incidence du BAVc est estimée à 1/17 000 naissances, avec une augmentation depuis le début des années 1990. La mère est le plus souvent asymptomatique ou atteinte d'une connectivite indifférenciée ; plus rarement d'un lupus systémique ou d'un syndrome de Sjögren primitif.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

La fréquence relative des différentes atteintes du LN est mal connue. Le registre américain incluant cent soixante-six enfants sur cent quarante-deux mères permet d'avoir une idée des fréquences relatives des différentes manifestations du LN [1] : cent six enfants avaient un BAVc isolé, trente-cinq avaient une atteinte cutanée pure, vingt-deux enfants avaient un BAVc associé à une atteinte cutanée et trois une atteinte hépatique et/ou hématologique.

Manifestations cutanées

Il est probable que les atteintes cutanées sont moins fréquemment signalées. Dans deux séries prospectives de femmes enceintes porteuses d'anticorps anti-SSA et/ou

SSB, la fréquence des manifestations cutanées était respectivement de 7 % [2] et de 16 % [3]. Il s'agit d'une éruption annulaire ou elliptique, érythémateuse, maculopapuleuse, qui peut siéger sur tout le corps, avec une nette prédominance pour le visage, notamment la région péri-orbitaire, et le cuir chevelu, parfois recouverte de fines squames. Elle survient en moyenne vers la 6^e semaine de vie (dès la naissance dans un quart des cas) [4]. L'éruption est marquée par sa photosensibilité et peut être déclenchée ou aggravée par la photothérapie. L'histologie cutanée est évocatrice de lupus cutané avec un infiltrat mononucléé superficiel peu marqué et une atteinte annexielle minime avec des dépôts d'IgG, d'IgM, d'IgA ou de C3 à la jonction dermo-hypodermique évoquant la « lupus band test ». Cette éruption est transitoire et disparaît sans séquelles avant le 6^e mois (en moyenne vers la 17^e semaine) [4]. Les manifestations cutanées du LN présentent des similitudes avec le lupus cutané subaigu de l'adulte qui est le plus souvent associé à la présence d'anticorps anti-SSA, expliquant pourquoi ce terme a été consacré. La disparition de l'éruption correspond, au moins sur le plan chronologique, à l'élimination des anticorps maternels. Devant un enfant avec un lupus cutané néonatal, le risque de récurrence lors des grossesses ultérieures est de 36 % pour le lupus néonatal, 23 % pour le lupus cutané et 12 % pour le BAVc [5].

Manifestations cardiaques

Responsables d'une morbidité sévère et d'une mortalité importante, les complications cardiaques du LN font toute la gravité de ce syndrome.

Bloc auriculo-ventriculaire congénital

Le BAVc est la complication cardiaque la plus fréquente du LN. Contrairement à l'atteinte cutanée du LN qui est transitoire et apparaît dans la période néo-natale, le BAVc est le plus souvent définitif et se manifeste *in utero*, ce qui rend *in fine* les termes « lupus néonatal » impropres. Le BAVc du LN apparaît généralement sur un cœur indemne de cardiopathie malformative. La recherche d'anticorps anti-SSA/Ro ou anti-SSB/La doit donc être pratiquée systématiquement chez la mère d'un enfant porteur d'un BAV sans malformation cardiaque majeure. L'incidence du BAVc chez des femmes porteuses d'un anticorps anti-SSA, primigestes ou ayant eu des grossesses antérieures sans anomalies, est de 2 % [2, 6, 7]. Dans la cohorte italienne prospective, deux des cent douze enfants de cent femmes porteuses d'anticorps anti-SSA/Ro ont eu un BAVc du 3^e degré [7]. Dans l'étude prospective multicentrique américaine PRIDE (*PR interval and dexamethasone evaluation in CHB*) un BAV du 3^e degré a été observé au cours de trois des quatre-vingt-dix-huit grossesses issues de quatre-vingt-quinze mères avec anti-SSA/Ro et/ou anti-SSB/La [2]. En cas d'antécédent de BAVc, le risque de récurrence du BAVc est de 15 à 20 % [8, 9].

Il s'agit le plus souvent d'un BAV du troisième degré irréversible ; plus rarement du deuxième ou du premier degré [7]. Ce BAVc complet et définitif se manifeste sur l'échographie fœtale par une dissociation auriculo-ventriculaire complète (rythme atrial normal et fréquence ventriculaire inférieure à 100 bpm). En l'absence de

renseignements sur le statut anti-SSA de la mère, le BAVc est le plus souvent découvert entre la 20^e et la 24^e semaine d'aménorrhée [1] à l'occasion d'une échographie fœtale systématique ou du bilan d'une bradycardie fœtale. Dans le registre américain, aucun BAVc n'a été détecté avant 17 SA et 82 % des BAVc étaient détectés avant 30 SA [1]. Parfois le BAVc n'est découvert qu'à la naissance. Ces BAVc sont la conséquence d'une réaction inflammatoire myocardique, ce qui explique leur découverte tardive. Certaines morts fœtales inexplicables entrent probablement dans ce cadre, le BAVc et *a fortiori* la myocardite pouvant être méconnus si la mort fœtale survient avant la réalisation de la deuxième échographie.

La mortalité du BAVc a été récemment analysée dans deux grandes études rétrospectives [10, 11]. Dans le registre américain [10], cinquante-sept (17.5 %) des trois cent vingt-cinq enfants atteints de BAVc sont décédés, parmi lesquels dix-huit (31 %) *in utero* (probabilité de décès *in utero* de 6 %). Pour un enfant né vivant, la probabilité cumulée de survie à dix ans était de 86 %. La mortalité était d'origine cardiaque dans 70 % des cas (n = 40) en rapport avec les complications d'une cardiomyopathie dans trente-sept cas, le rejet de la transplantation cardiaque dans un cas et les complications du pacemaker dans deux cas. Les autres décès étaient dus à une infection dans cinq cas (8,8 %) (virus respiratoire syncytial et pneumonie bactérienne) et arrêt de grossesse en rapport avec une anasarque dans quatre cas (7 %). La cause du décès était indéterminée dans huit cas (14 %). Dans cette série [10], les facteurs associés à la mortalité, quelle que soit la période envisagée, étaient la présence d'une fibroélastose endocardique et d'une anasarque sur l'échocardiographie fœtale ; cette dernière cause était également retrouvée dans l'étude européenne-brésilienne [11]. Les facteurs de risque de mortalité *in utero*, étaient l'anasarque et la précocité du diagnostic [10]. Ceux associés à un décès post-natal étaient l'anasarque et un rythme ventriculaire bas [10]. Dans l'étude multicentrique rétrospective européenne-brésilienne [11], 91 % des cent soixante-quinze enfants sont nés vivants. Les facteurs de risque de mortalité étaient un âge gestationnel de moins de vingt semaines au diagnostic, un rythme ventriculaire inférieur à 50 battements/min, une fonction ventriculaire gauche altérée et une anasarque [11].

La morbidité du BAVc est également sévère. Dans le registre américain [10], à un an, 50 % des enfants ont eu l'implantation d'un pacemaker et 71 % dans la série européenne-brésilienne [11]), essentiellement dans le 1^{er} mois de vie, et 70 % à dix ans. Quatre enfants ont eu une transplantation cardiaque [10].

Autres manifestations cardiaques

- Des BAVc du 1^{er} ou du 2^e degré ont été rapportés chez les nouveau-nés avec parfois progression post-natale du degré du BAVc [12], justifiant un ECG systématique chez les enfants nés de mère avec anticorps anti-SSA/Ro.
- Des allongements du QT corrigé et une bradycardie sinusale de résolution spontanée chez des enfants sains par ailleurs, nés de mères avec anticorps anti-SSA/Ro ont décrits [13] restent controversés [14].

- Des myocardiopathies dilatées tardives associées au BAVc de mauvais pronostic, ont été rapportées avec une incidence variant de 5 à 11 % des cas de BAVc [15, 16]. Ces myocardiopathies sont survenues malgré l'implantation précoce d'un pace-maker chez des enfants qui avait une fonction ventriculaire normale à la naissance. Les biopsies myocardiques ont montré une hypertrophie des myocytes et une fibrose interstitielle [15]. Les deux tiers des patients développent une insuffisance cardiaque congestive et dans une série 50 % ont subi une greffe cardiaque. La mortalité dans une autre série est de 60 %. Cette évolution péjorative justifie une surveillance régulière de la fonction ventriculaire des enfants ayant un BAVc.
- Des cas de fibroélastoses sans BAVc associés à des anticorps anti-SSA maternels ont été décrits [17].

Manifestations hépatiques

À l'aide du registre américain, Lee a colligé dix-neuf cas d'atteinte hépatique du LN, probables ou possibles [18]. Trois formes sont décrites :

- Une forme sévère (6 cas /19 dans le registre américain) qui se traduit par une insuffisance hépatocellulaire entraînant le décès *in utero* ou dans les premiers jours [18]. Dans quatre cas, l'étude anatomo-pathologique évoquait celle de l'hémochromatose néonatale. Dans un cas, il s'agissait d'une nécrose hépatocytaire massive de coagulation.
- Une forme essentiellement cholestatique (5 cas/19), avec élévation de la bilirubine conjuguée, sans ou avec une élévation modérée des transaminases. Elle est détectée dans les premières semaines de vie et régresse spontanément.
- Une forme cytolytique modérée (transaminases à 2-3 N), isolée, découverte à 2-3 mois de vie avec une évolution spontanément favorable.

Dans plusieurs cas l'atteinte hépatique était isolée, le diagnostic de LN ayant été évoqué du fait de l'antécédent de BAV au cours d'une grossesse antérieure. Cela suggère que l'atteinte hépatique du LN est probablement sous-estimée. La recherche d'anticorps anti-SSA pourrait être proposée en cas d'hémochromatose néo-natale. Une atteinte hépatique, conséquence de l'atteinte cardiaque, doit être éliminé notamment dans les formes bénignes.

Manifestations hématologiques

Il s'agit pour l'essentiel d'une neutropénie, d'une thrombopénie ou d'une anémie dont l'évolution se fait vers la régression spontanée et ne nécessite pas de traitement le plus souvent [3, 19]. La fréquence des anomalies biologiques est très variable, 27 % dans l'étude prospective de Cimaz [3] et 13 % dans celle de Motta [19]. Ces différences sont probablement liées au moment de l'évaluation hématologique, vers 2-3 mois pour Cimaz [3] et à la naissance pour Motta [19].

Manifestations neurologiques

Elles sont exceptionnelles et doivent être acceptées avec réserves. Prendiville [20] a exploré par tomодensitométrie systématique dix enfants avec LN — un seul avait des signes neurologiques et aucun n'avait de BAVc — et a retrouvé des anomalies de la substance blanche dans six cas et des ganglions basaux dans deux cas.

PHYSIOPATHOGÉNIE

L'essentiel des études physiopathologiques concerne le BAVc. Les données issues du modèle cardiaque ne sont pas forcément extrapolables à toutes les manifestations cliniques du LN. Les observations cliniques suggèrent qu'il existe *in utero* une progression des lésions atrioventriculaires dans le temps avec constitution initiale d'une réaction inflammatoire myocardique qui se complique ensuite par la fibrose du tissu de conduction, responsable de l'installation d'un bloc auriculo-ventriculaire.

Pathogénicité des anticorps anti-SSA et/ou anti-SSB

Le LN est considéré comme un modèle d'auto-immunité passive acquise, les auto-anticorps maternels étant présumés responsables de l'atteinte fœtale [21]. Plusieurs éléments sont en faveur de cette hypothèse :

- association quasi-constante entre la présence des anticorps maternels anti-SSA et anti-SSB, parallélisme chronologique entre l'évolution des manifestations cutanées du LN et celle des auto-anticorps ;
- élution d'anticorps anti-SSA du cœur d'un fœtus atteint de BAVc [22] ;
- mise en évidence d'anticorps anti-SSB à la surface des fibres myocardiques d'un fœtus atteint de BAVc [23] ;
- induction de BAVc du premier, deuxième ou troisième degré chez les souriceaux nés de souris immunisées contre SSA/Ro et SSB/La [21, 24].
- induction de BAV dans des modèles animaux par transfert passif d'anticorps dirigés contre certains épitopes de SSA ou SSB [21, 25].

Même si tous les profils d'anticorps anti-SSA/Ro ou anti-SSB/La ont été décrits en association avec le BAVc, des données épidémiologiques et expérimentales suggèrent que seule la sous-population d'anticorps anti-SSA dirigée contre la protéine SSA/Ro 52 kDa serait pathogène [21], ce qui permettrait d'expliquer pourquoi seuls 2 % des fœtus exposés développent un BAVc. Salomonsson [26] a étudié quatre-vingt-treize mères d'enfants atteints de BAVc et a retrouvé des anti-Ro52 dans 95 % des cas (88/93), des anti-Ro60 dans 63 % (59/93) des cas et des anti-La/SSB dans 58 % des cas (54/93). La même équipe a montré [27] une association du BAVc avec

des anticorps reconnaissant le peptide 200-239 de SSA 52kD appelé peptide p200, montrant, par ailleurs, que les anticorps anti-p200 avaient la capacité de se fixer sur des cardiocytes de rat en culture et d'entraîner des modifications des flux calciques. Ces auteurs ont récemment décrit un modèle dans lequel le transfert passif d'anticorps monoclonaux dirigés contre le peptide p200 induisait des BAV du 1^{er} degré dans 100 % des cas, contrairement à des anticorps dirigés contre d'autres peptides de la même protéine [25]. Les sous populations d'anticorps prépondérantes pourraient être différentes en fonction du type des manifestations viscérales [27]. Ces données sont cependant controversées. Les analyses quantitatives des taux d'anticorps anti-SSA ou SSB n'ont donné lieu qu'à des résultats contradictoires et on ne peut se baser sur les quantités d'anti-SSA 52kD ou 60kD et SSB 48kD pour prédire un BAVc ou un LN. Récemment le groupe de Buyon a évalué la fréquence et le titre des anticorps anti-RO et anti-p200 dans le sang de cordon ombilical de mères d'enfants avec un BAVc et n'a pas trouvé de différence avec une population témoin [28].

Autres facteurs

Les anticorps anti-SSA/Ro, s'ils sont nécessaires, ne sont cependant pas suffisants pour entraîner une atteinte cardiaque fœtale ; puisque seuls 2 % des fœtus dont la mère a des anticorps anti-SSA/Ro sont atteints et plusieurs paires de jumeaux discordants pour le BAVc ont été décrites, suggérant l'intervention de facteurs supplémentaires maternels ou fœtaux, intrinsèques ou extrinsèques.

Les études génétiques maternelles ou fœtales n'ont pour l'instant pas mis en évidence de prédisposition génétique non controversée. Un polymorphisme du gène codant le TGF β avait été rapporté mais les résultats n'ont pas été répliqués dans une étude de plus grande échelle [21]. Récemment, Clancy *et al.* ont mis en évidence deux loci de susceptibilité (6p21 and 21q22) par Genome Wide Association Study [29]. Dans l'attente d'une répllication, ces résultats, doivent être interprétés avec précaution. De nombreux autres facteurs ont été proposés comme le polymorphisme des récepteurs Fc, les infections virales, l'âge maternel lors de la grossesse (le risque d'avoir un enfant atteint augmenterait avec l'âge) et un taux diminué de vitamine D [21].

Hypothèses physiopathogéniques

Les mécanismes par lesquels les anticorps maternels entraînent une altération des voies de conduction chez l'embryon restent incomplètement élucidés. Un modèle physiopathologique cohérent a cependant émergé permettant d'expliquer comment les anticorps anti-SSA peuvent induire un bloc de conduction.

La voie de l'apoptose

Les protéines SSA/Ro 60 kDa, SSA/Ro 52 kDa, et SSB/La 48 kDa sont des protéines intra-cellulaires, nucléaires et/ou cytoplasmiques. Leur liaison directe *in*

vivo par les anticorps anti-SSA et/ou SSB est donc en théorie impossible. Le problème de leur accessibilité a été résolu par les travaux de Casciola-Rosen sur les kératinocytes montrant la redistribution vers la surface cellulaire de ces antigènes lors de la mort cellulaire par apoptose [30]. Cette translocation à la surface des antigènes SSA/Ro et SSB/La existe également lors de l'apoptose physiologique des cardiomyocytes fœtaux nécessaire au développement cardiaque fœtal et permet la fixation des anticorps anti-SSA et SSB à la surface des cardiomyocytes fœtaux [31]. Cette liaison des anticorps anti-SSA et SSB aux antigènes fœtaux a été démontrée *in vitro* sur des cardiomyocytes en culture [31, 32] et *in vivo* sur des modèles murins [33, 34]. L'apoptose des cardiomyocytes étant maximale lors du développement cardiaque, cela expliquerait la chronologie du BAVc et pourquoi la mère n'a pas de complications cardiaques alors qu'elle est porteuse des anticorps pathogènes. La liaison des anticorps anti-SSA/Ro et anti-SSB/La aux antigènes fœtaux initie une cascade inflammatoire caractérisée notamment par la sécrétion de TNF par les macrophages [32]. Ces macrophages sont également susceptibles via la sécrétion de TGF β d'induire la transdifférentiation des cardiomyocytes en myofibroblastes, avec formation d'un tissu cicatriciel [35]. La fixation des anticorps anti-SSA sur les cardiomyocytes fœtaux apoptotiques entrave également leur clairance par les cardiocytes « normaux » ce qui amplifie la réaction inflammatoire et l'apparition d'un tissu fibrotique [36]. Les données autopsiques sont en faveur de cette hypothèse [37]. Dans le cœur des fœtus atteints de BAV, il existe une apoptose extensive notamment dans les régions riches en tissu de conduction [37]. Les anticorps sont déposés autour des cellules apoptotiques avec des macrophages et des cellules géantes à proximité [37]. Le tissu septal est parcouru par des travées de fibrose et des microcalcifications contenant des myofibroblastes [37].

Réactivité croisée des anticorps anti-SSA

L'hypothèse de la voie de l'apoptose ne permet pas d'expliquer l'effet très rapide des anticorps anti-SSA sur la conduction cardiaque de cœurs perfusés. Des hypothèses de réactivité croisée avec des antigènes du tissu conducteur ont été proposées. Eftekhari *et al.* ont montré que les anticorps dirigés contre les acides aminés 365 à 382 de RO52 reconnaissent également le peptide 165 à 185 du récepteur sérotoninergique 5-HT₄ cardiaque [38] et que des anticorps anti-5HT₄ purifiés inhibaient l'activation induite par la sérotonine des canaux calciques des cellules atriales [39]. Les souriceaux nés de souris immunisées par les peptides issus de RO52 ne développent cependant pas de BAV ce qui rend cette hypothèse peu pertinente [39] et les anticorps anti-récepteurs sérotoninergiques cardiaques 5HT₄ ne sont que rarement retrouvés chez les nouveau-nés atteints de lupus néonatal [40].

Une réactivité croisée vis à vis des canaux calciques de type L perturbant ainsi localement l'homéostasie calcique a également été évoquée [41]. Dans un modèle murin [41], les souriceaux transgéniques chez lesquels a été induite une surexpression des canaux calciques de type L développent moins fréquemment une bradycar-

die sinusale et un BAV que les souriceaux non mutés, lorsqu'ils sont exposés aux anticorps maternels anti-SSA/Ro-SSB/La. *A contrario*, les souriceaux dont le gène du canal calcique de type L n'est pas exprimé développent une bradycardie sinusale et un BAV, suggérant un rôle important de ce canal ionique.

Ces deux hypothèses ne sont bien sur pas exclusives l'une de l'autre.

TRAITEMENT DU LUPUS NÉONATAL

Traitement du lupus cutané

Le lupus cutané néonatal régresse le plus souvent sans séquelles. Les dermocorticoïdes sont suffisants ; il n'y a pas d'indication à une corticothérapie par voie générale. L'éviction solaire pour les enfants de mère avec des anticorps anti-SSA/Ro est conseillée et la photothérapie doit être utilisée avec précaution.

Traitement du bloc auriculo-ventriculaire

Le BAVc justifie une approche thérapeutique double : prophylactique et curative [42].

Traitement curatif

Lorsqu'un BAVc est détecté, il justifie une prise en charge multidisciplinaire hautement spécialisée. Le traitement fait appel aux drogues visant à accélérer le rythme cardiaque fœtal dont l'efficacité est modérée et aux corticoïdes fluorés, dexaméthasone ou bétaméthasone, qui ont un passage transplacentaire. En cas de bloc auriculo-ventriculaire du second degré les données combinées des études du registre américain [10] et de l'étude européo-brésilienne [11] indiquent une tendance à l'amélioration du bloc [10, 11, 42]. Sept des vingt fœtus (35 %) avec un BAV du second degré exposés aux corticoïdes fluorés ont eu une régression complète ou une évolution vers un bloc du 1^{er} degré, contre 1 sur 16 (6,25 %, $p = 0.053$) pour ceux qui ne recevaient pas de corticoïdes [42]. Les BAVc incomplets, notamment ceux associés à une myocardite ou à une fibroélastose, constituent pour beaucoup d'auteurs une indication des corticoïdes fluorés.

La prise en charge des BAV du troisième degré est beaucoup plus controversée. La régression du BAVc complet est rarissime ; un seul cas de réversion d'un BAV a été publié [43]. Compte tenu des complications liées à l'utilisation des corticoïdes pendant la grossesse (diabète, hypertension, retard de croissance intra-utérin, oligamnios) beaucoup d'auteurs préconisent l'abstention thérapeutique ou un traitement de très courte durée. Une équipe canadienne a cependant montré qu'un traitement par dexaméthasone initié dès la découverte du BAV complet jusqu'à la fin de la grossesse améliorait la survie à 1 an, et la morbidité (moins de transplantation cardiaque et diminution du nombre de myocardite, de fibroélastose et d'hépa-

tite) [44]. Dans tous les cas de figures, une prise en charge spécialisée, obstétricale et cardio-pédiatrique est indispensable, avec mise en place d'un pacemaker si nécessaire. Un suivi régulier est indispensable compte tenu du risque de progression du BAV et d'apparition d'une cardiomyopathie tardive.

Traitement préventif

Le traitement préventif s'adresse aux femmes porteuses d'un anticorps anti-SSA dont seulement 1 % d'entre elles (en l'absence d'antécédent de BAVc) aura cette complication et surtout aux patientes avec un antécédent de BAVc pour qui le risque de récurrence est de 20 %. Le traitement prophylactique doit de ce fait être parfaitement toléré. Pour cette raison, les corticoïdes fluorés ne peuvent pas être proposés aux patientes sans antécédents de LN. En revanche, une surveillance régulière du rythme cardiaque fœtal est indispensable pour détecter le plus tôt possible les blocs auriculo-ventriculaire de faible degré (surveillance échographique fœtale tous les quinze jours de la 16^e à la 24^e semaine d'aménorrhée) et optimiser l'efficacité du traitement curatif. La prednisone et la prednisolone sont inactivées par la 11 β hydroxylase placentaire et n'ont pas d'effet démontré sur le risque de BAVc ; elles sont souvent prescrites pour la pathologie maternelle. Récemment, le rôle possiblement protecteur de l'hydroxychloroquine a été souligné [45]. Enfin, un taux faible en vitamine D ayant été retrouvé pendant la période de développement du BAV [46], il est raisonnable de proposer une recharge en vitamine D dès le début de la grossesse. En cas d'antécédent de LN, la surveillance échographique doit être hebdomadaire. L'hydroxychloroquine pourrait également être intéressante pour diminuer le risque de récurrence [47]. En revanche, les immunoglobulines intraveineuses n'ont pas d'intérêt [48]. Dans tous les cas de figures, un ECG systématique doit être effectué à la naissance puis répété dans les trois jours.

Le suivi à long terme des enfants nés avec un LNN cutané et/ou cardiaque montre qu'ils ne développent pas de maladie auto-immune.

CONCLUSION

Maladie rare mais sévère, le lupus néonatal est mieux pris en charge en 2012. Sa physiopathologie est mieux appréhendée et permettra à terme l'utilisation de nouveaux traitements.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BUYON J.P., HIEBERT R., COPEL J., CRAFT J., FRIEDMAN D., KATHOLI M. *et al.* — Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1998, 31, 1658-1666.
- [2] FRIEDMAN D.M., KIM M.Y., COPEL J.A., DAVIS C., PHOON C.K., GLICKSTEIN J.S., for the PRIDE Investigators. — Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart

- block: the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) prospective study. *Circulation*, 2008, 117, 485-493.
- [3] CIMAZ R., SPENCE D.L., HORNBERGER L., SILVERMAN E.D. — Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus: a prospective study of infants born to mothers with anti-Ro autoantibodies. *J. Pediatr.*, 2003, 142, 678-683.
- [4] NEIMAN A.R., LEE L.A., WESTON W.L., BRUYON J.P. — Cutaneous manifestations of neonatal lupus without heart block: characteristics of mothers and children enrolled in a national registry. *J. Pediatr.*, 2000, 137, 674-680.
- [5] IZMIRLY P.M., LLANOS C., LEE L.A., ASKANASE A., KIM M.Y., BUYON J.P. — Cutaneous manifestations of neonatal lupus and risk of subsequent congenital heart block. *Arthritis Rheum.*, 2010, 62, 1153-1157.
- [6] BUYON J. — Neonatal lupus. In *Systemic Lupus Erythematosus* (Lahita RG, Tsokos G, Buyon JP, Koike T, editors. 5th ed. San Diego: Academic Press), 2011.
- [7] BRUCATO A., FRASSI M., FRANCESCHINI F. *et al.* — Risk of congenital heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis. *Arthritis Rheum.*, 2001, 44, 1832-1835.
- [8] JULKUNEN H., ERONEN M. — The rate of recurrence of isolated congenital heart block: a population based study. *Arthritis Rheum.*, 2001, 44, 487-488.
- [9] LLANOS C., IZMIRLY P.M., KATHOLI M., CLANCY R.M., FRIEDMAN D.M., KIM M.Y., BUYON J.P. — Recurrence rates of cardiac manifestations associated with neonatal lupus and maternal/fetal risk factors. *Arthritis Rheum.*, 2009, 60, 3091-3097.
- [10] IZMIRLY P.M., SAXENA A., KIM M.Y., WANG D., SAHL S.K., LLANOS C., FRIEDMAN D., BUYON J.P. — Maternal and fetal factors associated with mortality and morbidity in a multiracial/ethnic registry of anti-SSA/Ro associated cardiac neonatal lupus. *Circulation*, 2011, 124, 1927-1935.
- [11] ELIASSON H., SONESSON S.E., SHARLAND G. *et al.* — Fetal Working Group of the European Association of Pediatric Cardiology. Isolated atrioventricular block in the fetus: a retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients. *Circulation*, 2011, 124, 1919-1926.
- [12] ASKANASE A.D., FRIEDMAN D.M., COPEL J. *et al.* — Spectrum and progression of conduction abnormalities in infants born to mothers with anti-SSA/Ro-SSB/La antibodies. *Lupus*, 2002, 11, 145-151.
- [13] CIMAZ R., STRAMBA-BADIALE M., BRUCATO A., CATELLI L., PANZERI P., MERONI P.L. — QT interval prolongation in asymptomatic anti-SSA/Ro-positive infants without congenital heart block. *Arthritis Rheum.*, 2000, 43, 1049-1053.
- [14] COSTEDOAT-CHALUMEAU N., AMOURA Z., VILLAIN E., COHEN L., PIETTE J.C. — Anti-SSA/Ro antibodies and the heart: more than complete congenital heart block? A review of electrocardiographic and myocardial abnormalities and of treatment options. *Arthritis Res. Ther.*, 2005, 7, 69-73.
- [15] MOAK J.P., BARRON K.S., HOUGEN T.J. *et al.* — Congenital heart block: development of late-onset cardiomyopathy, a previously underappreciated sequela. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 37, 238-242.
- [16] UDINK TEN CATE F.E., BREUR J.M., COHEN M.I. *et al.* — Dilated cardiomyopathy in isolated congenital complete atrioventricular block: early and long-term risk in children. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 37, 1129-1134.
- [17] GUETTROT-IMBERT G., COHEN L., FERMONTE L. *et al.* — A new presentation of neonatal lupus: 5 cases of isolated mild endocardial fibroelastosis associated with maternal Anti-SSA/Ro and Anti-SSB/La antibodies. *J. Rheumatol.*, 2011, 38, 378-386.

- [18] LEE L.A., SOKOL R.J., BUYON J.P. — Hepatobiliary disease in neonatal lupus: prevalence and clinical characteristics in cases enrolled in a national registry. *Pediatrics*, 2002 ; 109, E11.
- [19] MOTTA M., RODRIGUEZ-PEREZ C., TINCANI A., LOJACONO A., CHIRICO G. — Outcome of infants from mothers with anti-SSA/Ro antibodies. *J. Perinatol.*, 2007, 27, 278-283.
- [20] PRENDIVILLE J.S., CABRAL D.A., POSKITT K.J., AU S., SARGENT M.A. — Central nervous system involvement in neonatal lupus erythematosus. *Pediatr. Dermatol.*, 2003, 20, 60-67.
- [21] AMBROSI A., WAHREN-HERLENIUS M. — Congenital heart block: evidence for a pathogenic role of maternal autoantibodies. *Arthritis Res. Ther.*, 2012, 14, 208.
- [22] REICHLIN M., BRUCATO A., FRANK M.B. *et al.* — Concentration of autoantibodies to native 60-kd Ro/SS-A and denatured 52—kd Ro/SS-A in eluates from the heart of a child who died with congenital complete heart block. *Arthritis Rheum.*, 1994, 37, 1698-1703.
- [23] HORSFALL A.C., VENABLES P.J., TAYLOR P.V., MAINI R.N. — Ro and La antigens and maternal anti-La idiotype on the surface of myocardial fibres in congenital heart block. *J. Autoimmun.*, 1991, 4, 165-176.
- [24] MIRANDA-CARUS M.E., BOUTJDIR M., TSENG C.E., DIDONATO F., CHAN E.K., BUYON J.P. — Induction of antibodies reactive with SSA/Ro-SSB/La and development of congenital heart block in a murine model. *J. Immunol.*, 1998, 161, 5886-5892.
- [25] AMBROSI A., DZIKAITE V., PARK J., STANDBERG L., KUCHROO V.K., HERLENIUS E., WAHREN-HERLENIUS M. — Anti-Ro52 monoclonal antibodies specific for amino acid 200-239, but not other Ro52 epitopes, induce congenital heart block in a rat model. *Ann. Rheum. Dis.*, 2012, 71, 448-454.
- [26] SALOMONSSON S., DZIKAITE V., ZEFFER E., *et al.* — A population-based investigation of the autoantibody profile in mothers of children with atrioventricular block. *Scand. J. Immunol.*, 2011, 74, 511-517.
- [27] SALOMONSSON S., DORNER T., THEANDER E., BREMME K., LARSSON P., WAHREN-HERLENIUS M. — A serologic marker for fetal risk of congenital heart block. *Arthritis Rheum.*, 2002, 46, 1233-1241.
- [28] REED J.H., CLANCY R.M., LEE K.H., SAXENA A., IZMIRLY P.M., BUYON J.P. — Umbilical cord blood levels of maternal antibodies reactive with p200 and full-length Ro 52 in the assessment of risk for cardiac manifestations of neonatal lupus. *Arthritis Care Res.*, 2012, 64, 1373-1381.
- [29] CLANCY R.M., MARION M.C., KAUFMAN K.M. *et al.* — Genome-wide association study of cardiac manifestations of neonatal lupus identifies candidate loci at 6p21 and 21q22. *Arthritis Rheum.*, 2010, 62, 3415-3424.
- [30] CASCIOLA-ROSEN L.A., ANHALT G., ROSEN A. — Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J. Exp. Med.*, 1994, 179, 1317-1330.
- [31] MIRANDA-CARUS M.E., TSENG C.E., RASHBAUM W *et al.* — Accessibility of SSA/Ro and SSB/La antigens to maternal autoantibodies in apoptotic human fetal cardiac myocytes. *J. Immunol.*, 1998, 161, 5061-5069.
- [32] MIRANDA-CARÚS M.E., DINU ASKANASE A., CLANCY R.M. *et al.* Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La autoantibodies bind the surface of apoptotic fetal cardiocytes and promote secretion of tumor necrosis factor by macrophages. *J. Immunol.*, 2000, 165, 5345-5351.
- [33] TRAN H.B., OHLSSON M., BEROUKAS D., *et al.* — Subcellular redistribution of La(SS-B) autoantigen during physiologic apoptosis in the fetal mouse heart and conduction system: a clue to the pathogenesis of congenital heart block. *Arthritis Rheum.*, 2002, 46, 202-208.
- [34] TRAN H.B., MACARDLE P.J., HISCOCK J., *et al.* — Anti-La (SS-B) antibodies transported across the placenta bind apoptotic cells in fetal organs targeted in neonatal lupus. *Arthritis Rheum.*, 2002, 46, 1572-1579.

- [35] CLANCY R.M., ASKANASE A.D., KAPUR R.P., *et al.* — Transdifferentiation of cardiac fibroblasts, a fetal factor in anti-SSA/Ro-SSB/La antibody mediated congenital heart block. *J. Immunol.*, 2002, 169: 2156-2163.
- [36] CLANCY R.M., NEUFING P.J., ZHENG P., *et al.* — Impaired clearance of apoptotic cardiocytes is linked to anti-SSA/Ro and -SSB/La antibodies in the pathogenesis of congenital heart block. *J. Clin. Invest.*, 2006, 116, 2413-2422.
- [37] CLANCY R.M., KAPUR R.P., MOLAD Y., ASKANASE A.D., BUYON J.P. — Immunohistologic evidence supports apoptosis, IgG deposition, and novel macrophage/fibroblast crosstalk in the pathologic cascade leading to congenital heart block. *Arthritis Rheum.*, 2004, 50, 173-182.
- [38] EFTEKHARI P., SALLE L., LEZOULC'H F., *et al.* — Anti-SSA/Ro52 autoantibodies blocking the cardiac 5-HT4 serotonergic receptor could explain neonatal lupus congenital heart block. *Eur. J. Immunol.*, 2000, 30, 2782-2790.
- [39] EFTEKHARI P., ROEGEL J.C., LEZOULC'H F., FISCHMEISTER R., IMBS J.L., HOEBEKE J. — Induction of neonatal lupus in pups of mice immunized with synthetic peptides derived from amino acid sequences of the serotonergic 5-HT4 receptor. *Eur. J. Immunol.*, 2001, 31, 573-579.
- [40] BUYON J.P., CLANCY R., DI DONATO F., *et al.* — Cardiac 5-HT4 serotonergic receptors, 52 kD SSA/Ro and autoimmune-associated congenital heart block. *J. Autoimmunity*, 2002, 19, 79-86.
- [41] KARNABI E., QU Y., MANCARELLA S., BOUTJDIR M. — Rescue and worsening of congenital heart block-associated electrocardiographic abnormalities in two transgenic mice. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2011, 22, 922-930.
- [42] IZMIRLY P.M., BUYON J.P., SAXENA A. — Neonatal lupus: advances in understanding pathogenesis and identifying treatments of cardiac disease. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2012, 24, 466-472.
- [43] JAEGGI E.T., SILVERMAN E.D., YOO S.J., KINGDOM J. — Is immune-mediated complete fetal atrioventricular block reversible by transplacental dexamethasone therapy? *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2004, 23, 602-605.
- [44] JAEGGI E.T., FOURON J.C., SILVERMAN E.D., *et al.* — Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation*, 2004, 110, 1542-1548.
- [45] IZMIRLY P.M., KIM M.Y., LLANOS C., *et al.* — Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, 69, 1827-30.
- [46] AMBROSI A., SALOMONSSON S., ELIASSON H. *et al.* — Development of heart block in children of SSA/SSB-autoantibody-positive women is associated with maternal age and displays a season-of-birth pattern. *Ann Rheum Dis.*, 2012, 71, 334-340.
- [47] IZMIRLY P.M., COSTEDOAT-CHALUMEAU N., PISONI C.N. *et al.* — Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation*, 2012, 126, 76-82.
- [48] OSTENSEN M. — Intravenous immunoglobulin does not prevent recurrence of congenital heart block in children of SSA/Ro-positive mothers. *Arthritis Rheum.*, 2010, 62, 911-914.