



## Travail original

# Prise en charge obstétricale des patientes à risque de « lupus néonatal »

## Revue de la littérature

N. Costedoat-Chalumeau\*, Z. Amoura\*, E. Villain\*\*, L. Cohen\*\*\*, L. Fermont\*\*\*\*, D. Le Thi Huong\*, D. Vauthier\*\*\*\*\*, S. Georgin-Lavialle\*, B. Wechsler\*, M. Dommergues\*\*\*\*\*, J.-C. Piette\*

\* Service de Médecine Interne, CHU Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13.

\*\* Service de Cardiologie Pédiatrique, CHU Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris.

\*\*\* Service de Cardiologie Pédiatrique, Institut Jacques-Cartier, avenue du Noyer-Lambert, 91300 Massy.

\*\*\*\* Unité d'Explorations Cardiologiques, Institut de Puériculture, 75014 Paris.

\*\*\*\*\* Service de Gynécologie-obstétrique, CHU Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13.

### RÉSUMÉ

Les fœtus ou les enfants des femmes porteuses d'un anticorps anti-SSA/Ro et/ou anti-SSB/La peuvent développer un « lupus érythémateux néonatal » comportant une atteinte cutanée, hématologique, hépatique et/ou un bloc auriculo-ventriculaire congénital (BAVc) survenant sur un cœur indemne de cardiopathie malformative majeure.

La fréquence du BAVc chez les femmes ayant une connectivité associée à un anticorps anti-SSA/Ro est estimée à 1 à 2 % et le risque de récurrence est de 10 à 17 %. 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. Une atteinte myocardique peut être associée d'emblée ou apparaître tardivement. Les autres atteintes sont également discutées.

Lorsqu'une femme enceinte est porteuse d'un anticorps anti-SSA/Ro, la surveillance échographique obstétricale doit être réalisée tous les 15 jours entre 16 et 24 SA, voire toutes les semaines si elle a un antécédent de BAVc lors d'une grossesse précédente. Un électrocardiogramme est pratiqué de principe chez tous les enfants en période néo-natale pour dépister des BAVc incomplets. Le traitement curatif *in utero* du BAVc fait appel aux corticoïdes fluorés, en privilégiant la bêta-méthasone. Leur efficacité est inconstante.

**Mots-clés :** *Lupus érythémateux néonatal • Bloc auriculo-ventriculaire congénital • Anticorps anti-SSA/Ro • Anticorps anti-SSB/La • Gougerot-Sjögren • Lupus systémique.*

### SUMMARY: Obstetrical management of patients at risk of neonatal lupus syndrome: review of the literature.

Fetuses and infants of women with anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies are at risk of neonatal lupus syndrome, featuring skin lesions, hematological and hepatic disorders, and congenital heart block (CHB) in the absence of severe cardiac malformation.

The prevalence of CHB in newborns of anti-SSA/Ro positive women with known connective tissue disease is 1 to 2% and the risk of recurrence ranges from 10 to 17%. CHB is definitive and is associated with significant morbidity (pacemaker must be implanted in 2/3 of cases) and mortality (16 to 19%). Myocardial involvement may either be associated or appear subsequently. Other manifestations are discussed.

For anti-SSA/Ro positive pregnant women, echocardiograms should be performed every 2 weeks from 16 to 24 weeks of gestation, and every week in case of past history of CHB. Electrocardiogram should be performed in the first days of life for all children to detect incomplete CHB. Therapy for CHB detected in utero is based on fluorinated steroids, especially betamethasone. Its efficiency is variable.

**Key words:** *Neonatal lupus erythematosus • Congenital heart block • Anti- SSA/Ro antibodies • Anti-SSB/La antibodies • Gougerot-Sjögren • Systemic lupus erythematosus.*

**Correspondance :** N. Costedoat-Chalumeau, à l'adresse ci-dessus. **E-mail :** nathalie.costedoat@psl.ap-hop-paris.fr

Reçu le 4 août 2005. Avis du Comité de Lecture le 25 novembre 2005. Définitivement accepté le 15 décembre 2005.

Ce texte est déjà paru sous la référence J Gynecol Obstet Biol Reprod 2006; 35: 146-156.

Les fœtus ou les enfants des femmes porteuses d'un anticorps anti-SSA/Ro, ou moins fréquemment anti-SSB/La, sont susceptibles de développer un « lupus érythémateux néonatal » (LN). Ce syndrome peut se manifester par une atteinte cutanée, hématologique, hépatique et/ou un bloc auriculo-ventriculaire congénital (BAVc) survenant sur un cœur indemne de cardiopathie malformative sévère [1-3]. Les atteintes cutanée et systémique sont transitoires, contrairement au BAVc qui est définitif et est associé à une morbidité et une mortalité qui font toute la gravité de ce syndrome [1-3]. Le BAVc est défini par un BAV diagnostiqué *in utero* ou dans le premier mois de vie. Actuellement, compte tenu du développement de l'échographie fœtale, les BAVc auto-immuns sont dépistés au second, voire au troisième trimestre de la grossesse dans la grande majorité des cas.

L'essentiel des connaissances actuelles sur ce syndrome repose sur l'étude du registre américain de LN établi par Buyon en 1994 [4-7], sur les cohortes de LN canadienne [8, 9] et italienne [10-12] et sur le registre finlandais de BAVc [13-15]. Une cohorte française est actuellement en cours de constitution avec plus de 100 cas répertoriés.

## ■ PRÉVALENCE

### Prévalence des anticorps anti-SSA/Ro

Elle varie selon la technique utilisée, la méthode ELISA étant nettement plus sensible que l'immunodiffusion ou la contre-immunoelectrophorèse. La prévalence dans la population générale est d'environ 0,2 % pour les anticorps anti-SSA/Ro [16]. Au cours du lupus systémique, la prévalence généralement acceptée des anticorps anti-SSA/Ro est de 25 à 30 % et celle des anticorps anti-SSB/La de 5 à 15 % [17]. Ces anticorps sont très fréquemment présents au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren, et peuvent également être observés au cours de la polyarthrite rhumatoïde ou d'autre connectivites.

### Fréquence du BAVc

La fréquence du BAVc auto-immun dans la population générale varie entre 1/11 000 et 1/22 000 naissances d'enfants vivants [18, 19]. La fréquence du BAVc chez les femmes ayant une connectivite associée à un anticorps anti-SSA/Ro (détecté par contre-immunoelectrophorèse) a été récemment évaluée à 1

ou 2 % [20, 21]. Lorsqu'une femme a eu un enfant avec BAVc, le risque de récurrence du BAVc est de 10 à 17 % lors d'une grossesse ultérieure [4, 5, 13, 15]. Le risque d'avoir une manifestation de LN, quelle qu'elle soit, est estimé à 22 % [5].

### Sexe ratio

La prédisposition féminine pour le LN, longtemps suspectée, reste discutée [5], la proportion de filles parmi les enfants ayant un BAVc variant selon les études de 50 à 69 % [5, 10, 15].

## ■ PHYSIOPATHOLOGIE DU LUPUS NÉONATAL

Une littérature abondante est disponible sur ce sujet, puisque bien que rare, le BAVc est considéré comme un modèle d'auto-immunité passive acquise, les auto-anticorps maternels étant présumés responsables de l'atteinte fœtale. Ces anticorps sont nécessaires mais néanmoins insuffisants pour entraîner un BAVc. En effet, seul un faible pourcentage des fœtus exposés à ces anticorps va développer un BAVc. L'existence de jumeaux monozygotes discordants pour le BAVc illustre la complexité de la pathogénie du LN. En effet, Cooley *et al.* [22] ont rapporté deux paires de jumeaux monozygotes discordants pour le BAVc. La quantification des anticorps anti-SSA/Ro chez une des 2 paires de jumeaux trouvait des taux identiques [22].

Les mécanismes physiopathologiques conduisant au BAVc ont fait l'objet d'une revue récente de Buyon et Clancy [23]. Bien que de grandes avancées aient eu lieu ces dernières années, de nombreuses inconnues persistent. L'hypothèse qui prévaut actuellement est la suivante : l'apoptose physiologique des cardiocytes fœtaux entraîne la translocation des antigènes SSA/Ro et SSB/La à la surface cellulaire où ils peuvent être liés par les anticorps anti-SSA/Ro maternels. Les 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 $\beta$ . Ce relargage de TGF $\beta$  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. En faveur de cette hypothèse, des infiltrats de myofibroblastes activés associés à une fibrose extensive du septum auriculaire ont été mis en évidence dans le cœur de 3 fœtus et d'un nouveau-né atteints de BAVc.

Ces données n'expliquent cependant pas le faible pourcentage (1 %) de BAVc observé chez les femmes porteuses d'un anticorps anti-SSA/Ro. Il a été récemment suggéré que cette prédisposition pourrait faire intervenir un polymorphisme du gène du TGF qui serait responsable d'une plus grande production de TGF par certains fœtus [24]. Les études concernant le typage HLA des enfants avec BAVc sont peu nombreuses et ne mettent pas en évidence de spécificité prédisposant au BAVc [10].

### FACTEURS DE PRÉDISPOSITION MATERNELLE AU LUPUS NÉONATAL

En dehors bien sûr de l'antécédent de LN lors d'une grossesse antérieure, il n'y a pas actuellement d'éléments prédictifs clairs de la survenue d'un BAVc chez une femme enceinte ayant un anticorps anti-SSA/Ro et/ou anti-SSB/La. En effet, tous les profils d'anticorps anti-SSA/Ro ou anti-SSB/La ont été décrits en association avec le BAVc. Un risque relatif plus élevé est trouvé en présence de l'anticorps dirigé contre l'antigène SSA/Ro de poids moléculaire 52-kD, lorsqu'il est dépisté par immuno-blot [25-27], surtout lorsque son taux est élevé [25]. Ces données ont été remises en question récemment et ce serait l'anticorps anti-SSB/La qui conférerait le risque le plus important [28]. Les études sur le génotype HLA maternel ne sont pas plus déterminantes.

### PATHOLOGIE AUTO-IMMUNE MATERNELLE ASSOCIÉE À LA SURVENUE DU LUPUS NÉONATAL

Tout d'abord, notons que ces patientes ont souvent peu ou pas de manifestations cliniques. Lorsqu'elles sont symptomatiques, le type de connectivite de la mère et sa sévérité semblent variables selon le type de la manifestation du LN observée chez l'enfant : les mères d'enfants ayant un BAVc semblent avoir des caractéristiques cliniques et biologiques évoquant un syndrome de Gougerot-Sjögren primaire ou une connectivite indifférenciée dont la symptomatologie clinique se limite souvent à un syndrome sec buccal et oculaire ou quelques arthralgies [4, 8, 11, 14]. En revanche, les mères d'enfants ayant une manifestation cutanée de LN sont plus fréquemment symptomatiques et semblent avoir une pathologie plus proche du lupus systémique, avec possibilité d'atteintes rénales par exemple [6, 9]. Au cours du suivi (allant de 3,7 à 15,8 ans selon les études), 21 à 61 % des mères d'enfants ayant un BAVc restent asymptomatiques

versus 13 à 25 % des mères d'enfants ayant eu un LN cutané. Les patients asymptomatiques peuvent donc développer une pathologie secondairement, ce qui justifie un suivi prolongé par un interniste ou un rhumatologue, et des conseils de prévention (photoprotection, absence de contraception comportant des œstrogènes selon les cas).

Les études portant sur les électrocardiogrammes des mères d'enfants avec BAVc ou des femmes sans antécédents obstétricaux particuliers, mais ayant des anticorps anti-SSA/Ro, ne retrouvent pas d'anomalies de la conduction [29, 30].

### MANIFESTATIONS CLINIQUES, MORTALITÉ ET MORBIDITÉ DU LUPUS NÉONATAL CARDIAQUE

#### BAVc complet

La découverte du BAVc se situe généralement entre 20 et 24 semaines d'aménorrhée (SA) [5], soit lors du bilan d'une bradycardie fœtale, soit lors d'une échographie fœtale systématique, la mère étant souvent asymptomatique. Dans le registre de Buyon, aucun BAVc n'a été détecté avant 17 SA et 82 % des BAVc étaient détectés avant 30 SA. Néanmoins, dans les cas où le BAVc est découvert plus tardivement (parfois seulement à la naissance), aucune information sur le suivi obstétrical n'est disponible et il est donc difficile de savoir si le caractère tardif de la découverte du BAVc est lié à son apparition tardive ou à sa non reconnaissance du fait de l'absence de suivi antérieur.

Il s'agit le plus souvent d'un BAVc complet et définitif, qui se manifeste sur l'échographie fœtale par une dissociation auriculo-ventriculaire complète, le rythme atrial étant le plus souvent normal (quelques cas de défaillance sinusale associée ont été rapportées) tandis que la fréquence ventriculaire est inférieure à 100 bpm (*fig. 1*). Les BAVc du LN surviennent sur un cœur d'architecture normale et sont donc bien différents des BAVc s'intégrant dans une malformation cardiaque, le plus souvent complexe [5]. Devant l'absence de malformation cardiaque majeure expliquant le BAVc, une recherche d'anticorps anti-SSA/Ro ou anti-SSB/La doit donc être pratiquée systématiquement chez la mère.

Ces BAVc sont la conséquence d'une réaction inflammatoire myocardique, la myocardite fœtale pouvant elle-même être responsable d'un décès *in utero* [31-33].

Il est d'ailleurs probable que certaines morts fœtales inexplicables entrent dans ce cadre. En effet, le

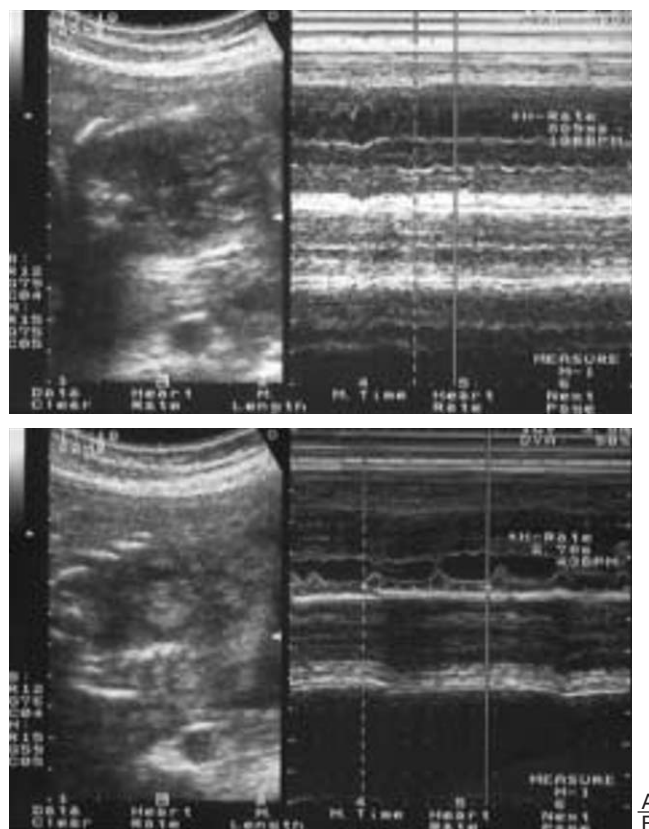
BAVc et *a fortiori* la myocardite peuvent être méconnus si la mort fœtale survient avant la réalisation systématique de la deuxième échographie fœtale et que la mère est asymptomatique. La recherche systématique d'anticorps anti-SSA/Ro chez la mère paraît donc devoir être discutée dans ce contexte.

Dans le registre établi par Buyon [5], 63 % (67/107) des enfants vivants ont bénéficié de l'implantation d'un pacemaker (35 au cours des 9 premiers jours de vie). Les indications étaient principalement une fréquence cardiaque diurne inférieure à 50/min, des épisodes de bloc jonctionnel, un allongement du QT et un élargissement du QRS [5].

La mortalité du BAVc est de 19 % (22/113) dans le registre de Buyon, dont 6 morts *in utero* [5]. Les autres décès ont eu lieu dans les 3 premiers mois de vie chez 10 enfants et avant 3 ans dans tous les cas. Plus qu'au mécanisme du bloc en soi, la mortalité était surtout liée à la prématurité avec un risque de 52 % pour les enfants nés avant 34 SA *versus* 9 % pour les enfants nés après [5]. Ces résultats sont probablement liés à la plus grande sévérité des BAVc ayant nécessité une extraction précoce. Les résultats des études européennes portant sur des cohortes de plus petite taille sont similaires. Quinze des 91 enfants (16 %) avec BAVc sont décédés dans la cohorte finlandaise [15] et 3/16 (19 %) dans l'étude italienne [10]. Dans la plupart des séries, les morts précoces sont en rapport avec un retard à l'implantation d'un stimulateur ou avec des complications hémodynamiques. La constatation d'une atteinte myocardique est également un facteur de mauvais pronostic, ainsi bien dans l'étude récente de Jaeggi [34] que dans la série finlandaise [15].

### BAVc et fibroélastose endocardique (fig. 2)

Le premier cas de LN qui a été décrit par Hogg en 1957 concernait un fœtus qui avait un BAVc associé à une fibroélastose endocardique [35]. D'autres auteurs ont décrit cette association et nous en avons également observé plusieurs cas. Plus récemment, Nield et al. [36] ont rapporté une série de 13 enfants avec BAVc, nés de mères ayant un anticorps anti-SSA/Ro et présentant une fibroélastose endocardique diagnostiquée *in utero* (n = 6) ou dans la période post-natale (n = 7). L'aspect échographique était celui d'une hyperechogénicité endocardique, diffuse ou prédominante au niveau du ventricule gauche, associée au BAVc. Que l'enfant ait bénéficié de l'insertion d'un pacemaker ou non, une dysfonction ventriculaire sévère était observée dans tous les cas, conduisant au



**Figure 1** Bloc auriculo-ventriculaire congénital (BAVc) complet chez un fœtus de 22 SA. A : Rythme auriculaire normal à 135/min. B : Rythme ventriculaire à 43/min. *Congenital heart block (CHB) in a 22 GW fetus. A: Normal atrial rate 135/min. B: Ventricular rate 43/min.*

décès dans 9 cas et à une transplantation cardiaque dans 2 cas. L'étude anatomo-pathologique du cœur (n = 10) retrouvait un aspect de fibroélastose endocardique atteignant principalement le ventricule gauche. L'immuno-histochimie (n = 4) mettait en évidence des dépôts d'IgG (n = 4) et également d'IgM (n = 3) avec un infiltrat de lymphocytes T (n = 3), ces 2 derniers éléments témoignant d'une réaction immunitaire fœtale [36].

### Fibroélastose endocardique en l'absence de BAVc

Les mêmes auteurs ont rapporté également 3 cas de fibroélastose endocardique sévère, survenue en l'absence de BAVc chez un fœtus et deux enfants nés de mères avec anticorps anti-SSA/Ro [37]. L'aspect hyper-échogène touchait l'ensemble du cœur et le décès est survenu rapidement dans les 3 cas. L'atteinte ventriculaire a été confirmée par l'étude anatomo-pathologique dans les 3 cas.



**Figure 2** Aspect de fibroélastose endocardique prédominant au niveau de l'oreillette gauche chez un fœtus ayant un bloc auriculo-ventriculaire congénital (BAVc).  
*Endocardial fibroelastose predominating in the left atrium in a fetus with a congenital heart block (CHB).*

Nous avons récemment observé 4 cas de fibroélastose endocardique moins sévère, également survenue en l'absence de BAVc (données personnelles non publiées). Les zones d'hyperechogénicité prédominaient à la surface endocardique des oreillettes. Dans un cas, c'est cet aspect isolé qui a conduit l'échographiste (qui avait déjà observé un aspect semblable chez un fœtus avec BAVc) à demander une recherche d'anticorps chez la mère, qui était totalement asymptomatique. Les anticorps anti-SSA/Ro et anti-SSB/La étaient tous deux positifs. Cet enfant a ensuite présenté un aspect typique de lupus néonatal cutané à un mois de vie. Alors qu'il est actuellement âgé de 9 mois, son échographie cardiaque reste normale (sachant qu'elle était « normale » dès la naissance, les oreillettes étant moins bien visualisées sur les enregistrements post-natals que sur ceux pratiqués *in utero*). Un autre cas similaire a été rapporté récemment [38]. Il est tentant de penser que le BAVc et la fibroélastose endocardique sont deux manifestations différentes, fréquemment associées, mais parfois isolées, de LN [36, 39]. Cet aspect doit donc être connu des obstétriciens et conduire à demander une recherche d'anticorps anti-SSA/Ro et anti-SSB/La chez la mère.

#### BAVc et cardiomyopathie tardive

Moak *et al.* [40] ont rapporté la survenue d'une cardiomyopathie de début tardif chez 16 enfants ayant un BAVc appareillé précocement. Selon les auteurs, cette complication serait susceptible de survenir chez 5 à 11 % des enfants avec BAVc. Chez 13 enfants,

l'insuffisance cardiaque est apparue progressivement avant l'âge de 30 mois, à un âge moyen de  $11,6 \pm 8,3$  mois. Trois autres enfants ont développé une détérioration de leur fonction cardiaque plus tardivement (entre 3,7 et 9,3 ans). La biopsie myocardique ne retrouvait ni infiltrat inflammatoire ni dépôts d'immunoglobulines. Quatre patients sont décédés d'insuffisance cardiaque, 7 ont nécessité une transplantation cardiaque (entre 9 mois et 10 ans), 1 était en attente de transplantation et 4 ont présenté une amélioration de leur insuffisance cardiaque.

Dans la série de 135 enfants ayant un BAVc suivi par l'équipe de Necker, 15 patients ont développé une myocardopathie dilatée sévère (6 décès) à un âge variable et tous appartenaient au groupe de 61 enfants dont les mères avaient des anticorps anti-SSA/Ro [41]. Ces données, ainsi que la présence chez certains enfants d'une fibroélastose précoce, sont en faveur d'une atteinte myocardique qui serait une séquelle de la « myocardite » fœtale.

L'ensemble de ces résultats, confirmés par d'autres [42], imposent une surveillance régulière de la fonction ventriculaire des enfants ayant un BAVc.

#### BAVc incomplets

Chez les nouveau-nés, des cas de BAVc du 1<sup>er</sup> ou du 2<sup>e</sup> degré et des blocs de branche droits ou gauches ont été rapportés avec parfois progression post-natale du degré du BAVc [10, 43]. Ceci justifie la réalisation systématique d'un électrocardiogramme chez tous les enfants nés de mère avec anticorps anti-SSA/Ro.

#### BAVc fœtaux du premier degré et transitoires

Des techniques de mesure de l'intervalle PR, dérivées du Doppler pulsé, sont développées depuis quelques années chez le fœtus. L'objectif est d'optimiser le suivi obstétrical des patientes ayant un anticorps anti-SSA/Ro en dépistant *in utero* les BAVc du 1<sup>er</sup> degré [44]. La méthode consiste à mesurer l'intervalle entre le début de l'onde A mitrale (systole auriculaire) et le début du tracé aortique du Doppler pulsé (systole ventriculaire) au cours du même cycle cardiaque. Cette méthode a été récemment validée par un groupe d'échographistes obstétricaux participant à une étude multicentrique prospective [45].

Néanmoins, ces résultats restent très controversés. Sonesson *et al.* [46] ont en effet trouvé que 8 des 24 fœtus étudiés entre 18 et 24 SA dont la mère était porteuse d'un anticorps anti-SSA/Ro, avaient un BAVc du 1<sup>er</sup> degré. Six de ces BAVc avaient

disparu spontanément à la naissance ou peu après [46]. Ces résultats ne sont cependant pas confirmés par les résultats préliminaires de l'étude prospective multicentrique américaine PRIDE (*PR interval and dexamethasone evaluation in CHB*) qui mesure chaque semaine le PR de fœtus avec anticorps anti-SSA/Ro et/ou anti-SSB/La [47]: seuls 2 BAVc du 1er degré ont été observés parmi 66 fœtus étudiés. Ces différences sont en partie expliquées par le fait que la limite supérieure de l'intervalle PR choisie pour définir un PR anormalement long *in utero*, varie de 135 m/sec [46] à 150 m/sec [48] selon l'étude considérée [49].

### Malformations cardiaques avec ou sans BAVc

Alors que, classiquement, les BAVc ne sont pas associés à des malformations cardiaques majeures, il existe cependant chez 11 à 42 % des enfants avec BAVc une anomalie structurelle (ne suffisant cependant pas à expliquer le BAVc), la plus fréquente étant une communication inter-auriculaire [5, 15].

L'incidence de malformations en l'absence de BAVc n'a été étudiée que dans notre série française portant sur 165 grossesses chez des femmes ayant une connectivité et un anticorps anti-SSA/Ro [21]. Nous avons observé 2 malformations cardiaques majeures ayant conduit à une interruption médicale de grossesse (IMG). Un autre enfant a nécessité une intervention chirurgicale néonatale pour une transposition des gros vaisseaux tandis que la sœur d'un enfant ayant un BAVc a elle-même présenté une communication inter-ventriculaire. Il y avait 4 malformations cardiaques parmi 141 grossesses évaluables (les fausses couches du 1er trimestre étant exclues) soit une incidence de 2,8 %. Ceci est significativement plus élevé que le taux de malformation attendu dans la population générale (0,54 % des grossesses incluant les morts fœtales et les IMG dans le registre européen EUROCAT ;  $p = 0,008$ ) [21]. Des études prospectives, incluant les morts fœtales et les IMG sont nécessaires pour confirmer ou non ces données.

### Autres atteintes cardiaques

Celles-ci comportent un allongement du QT corrigé et une bradycardie sinusale de résolution spontanée chez des enfants sains par ailleurs, nés de mères avec anticorps anti-SSA/Ro. Nous n'avons pas confirmé ces anomalies, très controversées, qui sont discutées de façon plus complète dans une revue récente [39].

## ■ AUTRES MANIFESTATIONS DE LUPUS NÉONATAL

Ces manifestations concernent moins l'obstétricien, mais elles doivent être systématiquement recherchées chez les enfants ayant un BAVc, puisqu'elles lui sont fréquemment associées. Elles peuvent également être isolées et sont donc à rechercher chez tout enfant né d'une mère ayant des anticorps anti-SSA/Ro ou anti-SSB/La. Ces manifestations peuvent également amener à découvrir ces anticorps chez la mère. Une description plus complète de ces manifestations est disponible [50].

La seule étude dont on dispose concernant la fréquence relative des différentes atteintes provient du registre américain de LN établi par Buyon en 1994 et comportant 142 mères et leurs 166 enfants atteints [5]. L'atteinte était cardiaque chez 106 enfants, cutanée chez 35, cardiaque et cutanée chez 22, hépatique et/ou hémato-logique chez 3 [5]. Cependant, il est difficile de tirer des conclusions quant à la réelle fréquence respective de ces manifestations : les atteintes cutanées, sans gravité, étant certainement moins fréquemment signalées [5].

### Lupus néonatal cutané

Les manifestations cutanées surviennent en moyenne à 6 semaines de vie [6] l'éruption étant cependant présente dès la naissance dans 25 % des cas [6]. Une photosensibilité des lésions est fréquemment retrouvée [6] avec des atteintes parfois déclenchées dans les suites de photothérapie néonatale. Les lésions consistent en des macules ou des papules érythémateuses arrondies, parfois recouvertes par de fines squames [6], prédominant sur le visage (notamment la région péri-orbitaire) mais pouvant être situées sur tout le corps y compris le cuir chevelu [6]. Les lésions disparaissent, généralement sans séquelles, en moyenne en 17 semaines (extrêmes : 1,5-52 semaines), parallèlement à la disparition des anticorps maternels [6].

### Lupus néonatal hépatique

L'atteinte hépatique peut être spécifique ou secondaire à une insuffisance cardiaque dans le contexte de BAVc [2]. Bien que rarement rapportée, sa prévalence est estimée à 9 % (19/219) dans le registre de Buyon où 3 types d'atteintes spécifiques sont décrits [7]. Les deux premiers, sans gravité, comportent d'une part une élévation de la bilirubine conjuguée, éventuellement associée à une cytolysse hépatique et apparaissant dans les premières semaines de vie, d'autre part une cytolysse hépatique modérée et isolée survenant aux environs de

2 à 3 mois [7]. Ces 2 atteintes régressent spontanément et le pronostic des enfants est excellent.

Ces auteurs ont aussi décrit une forme beaucoup plus grave, qui touchait dans leur série 6 enfants, dont 3 n'avaient pas d'autres manifestations de LN. Cette atteinte consistait en une insuffisance hépatique sévère apparaissant *in utero* ou dès la période néonatale avec une évolution rapidement fatale dans tous les cas. L'étude anatomo-pathologique chez 4 des 6 enfants était compatible avec une hémochromatose néonatale. Les auteurs soulignaient la probable sous-estimation de cette atteinte hépatique, certains enfants n'ayant pas d'autres manifestations de LN et les mères étant souvent asymptomatiques [7]. Effectivement, seul l'antécédent de BAVc lors d'une grossesse précédente avait fait évoquer le diagnostic de LN dans ces 3 cas [7].

### Lupus néonatal hématologique

Les anomalies hématologiques décrites peuvent toucher les 3 lignées et comprennent une anémie hémolytique à Coombs positif, une neutropénie et une thrombopénie. Leur prévalence n'est pas connue, les numérations n'étant pas faites systématiquement chez les enfants nés de mère avec anticorps anti-SSA/Ro.

### Lupus néonatal neurologique

Les atteintes neurologiques sont considérées comme exceptionnelles [2]. Néanmoins, une étude récente des scanners cérébraux réalisés de façon systématique chez 10 enfants âgés de 1 semaine à 4 mois, ayant un LN [51] a retrouvé des aspects pathologiques dans 9 cas : anomalies de la substance blanche (n = 6), calcifications des ganglions basaux (n = 2), dilatation ventriculaire (n = 1), macrocéphalie (n = 1) ; seul ce dernier était symptomatique [51].

### Prédisposition aux maladies auto-immunes

Enfin, notons l'existence de quelques cas cliniques concernant des enfants ayant présenté un LN qui ont développé ultérieurement une connectivite [6, 52]. Il est cependant difficile de savoir s'il existe véritablement un sur-risque majorant la simple prédisposition génétique chez ces enfants nés de mère ayant une connectivite, les études restants contradictoires [10, 52].

## ■ TRAITEMENTS DU BAVC

Deux points doivent être différenciés : d'une part la prise en charge préventive des femmes enceintes

ayant un anticorps anti-SSA/Ro ou anti-SSB/La connu (traitement prophylactique) et d'autre part la prise en charge des BAVc découverts *in utero* (traitement curatif).

### Traitement préventif du BAVc

Il s'adresse essentiellement aux femmes à risque élevé d'avoir un enfant présentant un BAVc, c'est-à-dire à celles ayant déjà eu un enfant atteint (les femmes avec anticorps anti-SSA/Ro sans antécédents obstétricaux particuliers étant à faible risque de développer un BAVc). Notons d'emblée qu'il est extrêmement difficile de tirer des conclusions à partir des études sur ce sujet, compte tenu de la rareté de cette situation. Shinohara *et al.* [53] ont suggéré qu'un traitement par prednisolone ou bêta-méthasone commencé avant 16 SA pourrait réduire le risque de récurrence de BAVc. Le caractère rétrospectif de cette étude et d'importants biais de sélection limitent fortement sa portée. De plus les auteurs ne différenciaient pas la prednisolone de la bêtaméthasone. Si ces 2 traitements sont équivalents, la prednisone devrait être préférée puisqu'elle passe peu la barrière placentaire et ne peut être activée par le système enzymatique hépatique fœtal [54]. Cependant plusieurs cas cliniques ou séries ont rapporté l'existence de BAVc malgré un traitement maternel par prednisone ou prednisolone [50]. La dexaméthasone et la bêtaméthasone qui sont des corticoïdes fluorés et qui ont un passage transplacentaire sous forme active devraient donc en théorie être utilisées. Néanmoins, comme nous l'avons rapporté, une telle attitude est loin d'être dépourvue de risques [55]. En effet, dans notre étude rétrospective, la dexaméthasone avait été prescrite à la dose de 4 à 5 mg/j, au cours de 6 grossesses chez 4 femmes ayant eu précédemment des fœtus avec BAVc. Nous avons observé 4 pertes fœtales à 15, 18, 24 et 32 SA et 2 naissances vivantes avec un important retard de croissance [55]. Ces possibles conséquences obstétricales des corticoïdes fluorés étaient très proches des complications obstétricales observées dans les syndromes de Cushing non traités [56].

Des réserves ont également été soulevées par les pédiatres concernant l'utilisation des corticoïdes fluorés à la suite de travaux concordants portant sur des études animales, des données rétrospectives et des essais randomisés. Les inquiétudes principales proviennent de la possible toxicité neurologique de ces traitements. En effet, l'administration de dexa-

méthasone à forte dose chez des singes femelles au cours de l'équivalent du premier trimestre de la grossesse induit une dégénérescence et une déplétion des neurones fœtaux [57]. Chez l'humain, l'utilisation de corticoïdes fluorés pour prévenir la virilisation des fœtus de sexe féminin atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales a été suspectée d'induire des effets secondaires incluant un important retard de croissance et un retard mental [58, 59]. Dans une méta-analyse, Barrington [60] a mis en évidence une association nette entre l'administration post-natale de corticoïdes fluorés pour prévenir la dysplasie broncho-pulmonaire et la survenue d'importantes anomalies du développement neurologique. Cet auteur recommandait donc de ne plus utiliser un tel traitement dans cette indication. Pour finir, Baud *et al.* [61] et Spinillo *et al.* [62] ont mis en évidence un risque accru de leucomalacie périventriculaire chez les prématurés traités par dexaméthasone (le risque n'étant pas accru chez ceux traités par bêtaméthasone). Ce risque augmentait avec le nombre de cures [62]. Ces résultats semblaient être attribuables aux sulfites contenus dans les conservateurs de la dexaméthasone injectable comme l'a démontré une étude *in vitro* de la viabilité neuronale après exposition aux corticoïdes [63]. L'ensemble de ces éléments nous a conduits à ne plus proposer l'utilisation de corticoïdes fluorés à titre préventif.

Alors que le traitement préventif reste mal établi, la surveillance échographique est plus consensuelle. Elle vise à dépister précocement les BAV de façon à optimiser l'efficacité du traitement curatif qui serait alors prescrit. En accord avec les recommandations de Buyon, nous proposons, lorsqu'une femme enceinte est porteuse d'un anticorps anti-SSA, que la surveillance échographique obstétricale soit réalisée tous les 15 jours entre 16 et 24 SA. Si elle a un antécédent de BAVc lors d'une grossesse précédente, cette surveillance doit être majorée avec une échographie hebdomadaire. Cette surveillance implique de rechercher la présence d'anticorps anti-SSA/Ro et/ou anti-SSB/La chez toute femme enceinte ayant une connectivité.

#### Traitement curatif du BAVc

Lorsqu'un BAVc est dépisté au cours de la grossesse, une prise en charge hautement spécialisée et multidisciplinaire doit être instituée. Le traitement *in utero* se décompose en un traitement symptomatique visant à accélérer le rythme cardiaque fœtal

[32, 34] dont l'efficacité est au mieux très transitoire et un traitement corticoïde à visée curative. Ce traitement fait appel aux corticoïdes fluorés (la dexaméthasone ou la bêtaméthasone) du fait de leur passage transplacentaire [54]. Buyon *et al.* [64] ont rapporté un premier cas de régression de myocardite (sans régression du degré du bloc) sous dexaméthasone. Cet effet positif sur la myocardite a été confirmé ultérieurement [32].

La régression du degré de BAVc sous l'effet du traitement par corticoïdes fluorés a été évaluée par une étude rétrospective du registre américain [32]. Un traitement avait été institué au cours de 28 grossesses avec BAVc tandis que 22 n'avaient pas été traitées. Aucune régression de BAVc complet n'a été observée (21 grossesses sous corticoïdes fluorés et 18 grossesses non traitées). De même, aucune régression de BAVc du 2<sup>e</sup> degré alternant avec un BAVc complet n'a été notée (3 grossesses sous corticoïdes fluorés et 2 grossesses non traitées). En revanche, pour les enfants présentant un BAVc du 2<sup>e</sup> degré, il y a eu une régression vers un BAV du 1<sup>er</sup> degré chez les 4 enfants du groupe traité *versus* une progression vers un BAVc complet chez les 2 enfants du groupe non traité. Parmi les 4 enfants traités *in utero* avec succès, 2 ont ensuite évolué vers un BAVc du 2<sup>e</sup> degré, respectivement à 2 et 4 ans. Les auteurs concluent que les BAVc incomplets ou associés à une myocardite constituent une indication des corticoïdes fluorés.

L'intérêt du traitement des BAVc complets est moins clair puisqu'un seul cas a montré une régression, cependant transitoire, l'enfant étant né avec un BAVc complet [65]. Jusqu'à récemment, il était donc recommandé dans cette indication, d'évaluer avec attention le traitement et de l'arrêter rapidement en cas d'inefficacité [32, 50]. Une publication récente remet ce concept en question. En effet, Jaeggi *et al.* [34] ont rapporté les résultats d'une étude rétrospective portant sur 37 cas consécutifs de BAVc isolés (dont 33 étaient associés à un anticorps anti-SSA/Ro), traités (généralement jusqu'à la fin de la grossesse) ou non par corticoïdes fluorés. Quarante-cinq pour cent des fœtus traités par dexaméthasone (n = 21) sont nés vivants *versus* 77 % des fœtus du groupe n'ayant pas reçu de corticoïdes fluorés (n = 16), la survie à un an étant respectivement de 90 et 46 % (p = 0,015). Parmi les fœtus avec anticorps anti-SSA/Ro nés vivants, ceux traités par dexaméthasone avaient moins de myocardite, de fibroélastose endocardique et/ou d'hépatite que ceux non traités (0/18 *versus* 4/9 ; p = 0,007), ceci se tra-



duisant par une réduction de la morbidité (transplantation cardiaque) et de la morbidité post-natale dans le groupe traité. L'intérêt de cette attitude est cependant controversé [66]. De plus, 4 fœtus traités par dexaméthasone (19 %) ont présenté un oligoamnios [34]. Cet effet secondaire des corticoïdes fluorés avait déjà été rapporté antérieurement dans ce type d'indication [32, 67].

Des propositions thérapeutiques dérivées des recommandations de Buyon et de la publication de Jaeggi *et al.* [34] ont été établies dans le « Registre Français des grossesses avec anticorps anti-SSA/Ro » et sont disponibles sur simple demande<sup>1</sup>. Lorsqu'un corticoïde fluoré est indiqué, nous préférons la bêtaméthasone (qui n'est cependant pas disponible dans de nombreux pays, dont les États-Unis). Parallèlement, une prise en charge spécialisée pédiatrique est indispensable, avec, si nécessaire, mise en place d'un pacemaker parfois dès les premières heures de vie. Rappelons dans ce contexte la nécessité ultérieure d'un suivi régulier et prolongé des enfants, permettant notamment le dépistage des cardiomyopathies tardives [40].

## ■ CONCLUSION

Le traitement prophylactique des femmes enceintes ayant des anticorps anti-SSA/Ro n'est actuellement pas consensuel. En l'absence d'antécédents de BAVc, le risque de survenue d'un BAVc est faible et l'abstention ou une faible dose de prednisone (selon la pathologie maternelle) semblent logiques en associant à cette prise en charge une surveillance échographique rapprochée entre 16 et 24 SA et la réalisation systématique d'un électrocardiogramme chez tous les nouveau-nés. En revanche, s'il existe un antécédent de BAVc, en accord avec la publication de Shinohara [53] et malgré ses limites méthodologiques, nous pensons que les corticoïdes doivent être commencés dès que la grossesse est connue. Les dérivés fluorés n'ayant pas démontré leur supériorité dans cette indication et leur utilisation soulevant certaines inquiétudes, nous leur préférons empiriquement la prednisone. Enfin, l'utilisation des corticoïdes fluorés dans les BAVc constitués nécessite une évaluation en terme d'efficacité mais également de toxicité.

<sup>1</sup> Registre Français des grossesses avec anticorps anti-SSA/Ro » institué dans le cadre de la SNFMI : contacter Nathalie costedoat-chalumeau. Tél. : 01 42 17 82 48 — Fax : 01 42 17 80 33 — E-mail : nathalie.costedoat@psl.aphp.fr

## ■ RÉFÉRENCES

- Buyon JP. Autoantibodies reactive with Ro(SSA) and La(SSB) and pregnancy. *J Rheumatol* 1997; 24: 12-6.
- Buyon JP. Neonatal lupus syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 1994; 6: 523-9.
- Buyon JP. Neonatal lupus: bedside to bench and back. *Scand J Rheumatol* 1996; 25: 271-6.
- Waltuck J, Buyon JP. Autoantibody-associated congenital heart block: outcome in mothers and children. *Ann Intern Med* 1994; 120: 544-51.
- Buyon JP, 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: 1658-66.
- Neiman AR, Lee LA, Weston WL, Buyon JP. Cutaneous manifestations of neonatal lupus without heart block: characteristics of mothers and children enrolled in a national registry. *J Pediatr* 2000; 137: 674-80.
- Lee LA, Sokol RJ, Buyon JP. Hepatobiliary disease in neonatal lupus: prevalence and clinical characteristics in cases enrolled in a national registry. *Pediatrics* 2002; 109: E11.
- Press J, Uziel Y, Laxer RM, Luy L, Hamilton RM, Silverman ED. Long-term outcome of mothers of children with complete congenital heart block. *Am J Med* 1996; 100: 328-32.
- Lawrence S, Luy L, Laxer R, Krafchik B, Silverman E. The health of mothers of children with cutaneous neonatal lupus erythematosus differs from that of mothers of children with congenital heart block. *Am J Med* 2000; 108: 705-9.
- Brucato A, Gasparini M, Vignati G, Riccobono S, De Juli E, Quinzanini M *et al.* Isolated congenital complete heart block: longterm outcome of children and immunogenetic study. *J Rheumatol* 1995; 22: 541-3.
- Brucato A, Franceschini F, Gasparini M, De Juli E, Ferraro G, Quinzanini M *et al.* Isolated congenital complete heart block: longterm outcome of mothers, maternal antibody specificity and immunogenetic background. *J Rheumatol* 1995; 22: 533-40.
- Brucato A, Franceschini F, Buyon JP. Neonatal lupus: long-term outcomes of mothers and children and recurrence rate. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 467-73.
- Julkunen H, Eronen M. The rate of recurrence of isolated congenital heart block: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 487-8.
- Julkunen H, Eronen M. Long-term outcome of mothers of children with isolated heart block in Finland. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 647-52.
- Eronen M, Siren MK, Ekblad H, Tikanoja T, Julkunen H, Paa-vilainen T. Short- and long-term outcome of children with congenital complete heart block diagnosed in utero or as a newborn. *Pediatrics* 2000; 106: 86-91.
- De Vlam K, De Keyser F, Verbruggen G, Vandebosche M, Vanneville B, D'Haese D *et al.* Detection and identification of antinuclear autoantibodies in the serum of normal blood donors. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 393-7.
- Meyer O, Kahn MF. Lupus érythémateux systémique. Paris: Flammarion-Médecine Sciences, 2000, p. 131-368bis.
- Michaëlsson M, Engle MA. Congenital complete heart block: an international study of the natural history. *Cardiovasc Clin* 1972; 4: 85-101.
- Siren MK, Julkunen H, Kaaja R. The increasing incidence of isolated congenital heart block in Finland. *J Rheumatol* 1998; 25: 1862-4.
- Brucato A, Frassi M, Franceschini F, Cimaz R, Faden D, Pisoni MP *et al.* Risk of congenital complete heart block in

- newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1832-5.
21. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Lupoglazoff JM, Le Thi Huong D, Denjoy I, Vauthier D, *et al.* Outcome of pregnancies in patients with anti-SSA/Ro antibodies: a study of 165 pregnancies, with special focus on electrocardiographic variations in the children and comparison with a control group. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3187-94.
  22. Cooley HM, Keech CL, Melny BJ, Menahem S, Morahan G, Kay TW. Monozygotic twins discordant for congenital complete heart block. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 381-4.
  23. Buyon JP, Clancy RM. Autoantibody-associated congenital heart block: TGFbeta and the road to scar. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 1-7.
  24. Clancy RM, Backer CB, Yin X, Kapur RP, Molad Y, Buyon JP. Cytokine polymorphisms and histologic expression in autopsy studies: contribution of TNF-alpha and TGF-beta1 to the pathogenesis of autoimmune-associated congenital heart block. *J Immunol* 2003; 171: 3253-61.
  25. Buyon JP, Winchester RJ, Slade SG, Arnett F, Copel J, Friedman D *et al.* Identification of mothers at risk for congenital heart block and other neonatal lupus syndromes in their children. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and immunoblot for measurement of anti-SS-A/Ro and anti-SS-B/La antibodies. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1263-73.
  26. Julkunen H, Kaaja R, Siren MK, Mack C, McCreedy S, Holthofer H *et al.* Immune-mediated congenital heart block (CHB): identifying and counseling patients at risk for having children with CHB. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28: 97-106.
  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: 1233-41.
  28. Gordon P, Rosenthal E, Simpson JM, Sharland G, Brucato A, Franceschini F *et al.* Anti-52 kDa Ro, anti-60 kDa Ro, and anti-La antibody profiles in neonatal lupus. *J Rheumatol* 2004; 31: 2480-7.
  29. Gordon PA, Rosenthal E, Khamashta MA, Hughes GR. Absence of conduction defects in the electrocardiograms of mothers with children with congenital complete heart block. *J Rheumatol* 2001; 28: 366-9.
  30. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot JS, Ghillani P, Lechat P, Funck-Brentano C *et al.* Corrected QT interval in anti-SSA-positive adults with connective tissue disease: comment on the article by Lazzarini *et al.* *Arthritis Rheum* 2005; 52: 676-8.
  31. Herreman G, Galezewski N. Maternal connective tissue disease and congenital heart block. *N Engl J Med* 1985; 312: 1329.
  32. Saleeb S, Copel J, Friedman D, Buyon JP. Comparison of treatment with fluorinated glucocorticoids to the natural history of autoantibody-associated congenital heart block: retrospective review of the research registry for neonatal lupus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2335-45.
  33. Schmidt KG, Ulmer HE, Silverman NH, Kleinman CS, Copel JA. Perinatal outcome of fetal complete atrioventricular block: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1360-6.
  34. Jaeggi ET, Fouron JC, Silverman ED, Ryan G, Smallhorn J, Hornberger LK. Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation* 2004; 110: 1542-8.
  35. Hogg GR. Congenital, acute lupus erythematosus associated with subendocardial fibroelastosis. Report of a case. *Am J Clin Pathol* 1957; 28: 648-54.
  36. Nield LE, Silverman ED, Taylor GP, Smallhorn JF, Mullen JB, Silverman NH *et al.* Maternal anti-Ro and anti-La antibody-associated endocardial fibroelastosis. *Circulation* 2002; 105: 843-8.
  37. Nield LE, Silverman ED, Smallhorn JF, Taylor GP, Mullen JB, Benson LN *et al.* Endocardial fibroelastosis associated with maternal anti-Ro and anti-La antibodies in the absence of atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 796-802.
  38. Raboisson MJ, Fouron JC, Sonesson SE, Nyman M, Proulx F, Gamache S. Fetal Doppler echocardiographic diagnosis and successful steroid therapy of Luciani-Wenckebach phenomenon and endocardial fibroelastosis related to maternal anti-Ro and anti-La antibodies. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 375-80.
  39. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Villain E, Cohen L, Piette JC. 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.
  40. Moak JP, Barron KS, Hougen TJ, Wiles HB, Balaji S, Sreeram N *et al.* Congenital heart block: development of late-onset cardiomyopathy, a previously underappreciated sequela. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 238-42.
  41. Villain E, Marijon E, Georgin S. Is isolated congenital heart block with maternal antibodies a distinct and more severe form of the disease in childhood? (abstract). *Heart Rhythm* 2005; 2: S45.
  42. Udink ten Cate FE, Breur JM, Cohen MI, Boramanand N, Kapusta L, Crosson JE *et al.* Dilated cardiomyopathy in isolated congenital complete atrioventricular block: early and long-term risk in children. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1129-34.
  43. Askanase AD, Friedman DM, Copel J, Dische MR, Dubin A, Starc TJ *et al.* Spectrum and progression of conduction abnormalities in infants born to mothers with anti-SSA/Ro-SSB/La antibodies. *Lupus* 2002; 11: 145-51.
  44. Glickstein JS, Buyon J, Friedman D. Pulsed Doppler echocardiographic assessment of the fetal PR interval. *Am J Cardiol* 2000; 86: 236-9.
  45. Glickstein J, Buyon J, Kim M, Friedman D. The fetal Doppler mechanical PR interval: a validation study. *Fetal Diagn Ther* 2004; 19: 31-4.
  46. Sonesson SE, Salomonsson S, Jacobsson LA, Bremme K, Wahren-Herlenius M. Signs of first-degree heart block occur in one-third of fetuses of pregnant women with anti-SSA/Ro 52-kd antibodies. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1253-61.
  47. Friedman D, Buyon J, Copel J, Kim M. PR interval and dexamethasone evaluation: an ongoing prospective fetal echocardiographic study in neonatal lupus. I — observational (abstract). *Lupus* 2004; 13: 760.
  48. Buyon JP, Rupel A, Clancy RM. Neonatal lupus syndromes. *Lupus* 2004; 13: 705-12.
  49. Buyon JP, Askanase AD, Kim MY, Copel JA, Friedman DM. Identifying an early marker for congenital heart block: when is a long PR interval too long? Comment on the article by Sonesson *et al.* *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1341-2.
  50. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Le Thi Hong D, Georgin S, Vauthier D, Sebbouh D *et al.* « Lupus néonatal » : revue de la littérature. *Rev Med Interne* 2003; 24: 659-71.
  51. Prendiville JS, Cabral DA, Poskitt KJ, Au S, Sargent MA. Central nervous system involvement in neonatal lupus erythematosus. *Pediatr Dermatol* 2003; 20: 60-7.
  52. Martin V, Lee LA, Askanase AD, Katholi M, Buyon JP. Long-term followup of children with neonatal lupus and their unaffected siblings. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2377-83.

53. Shinohara K, Miyagawa S, Fujita T, Aono T, Kidoguchi K. Neonatal lupus erythematosus: results of maternal corticosteroid therapy. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 952-7.
54. Blanford AT, Murphy BE. In vitro metabolism of prednisolone, dexamethasone, betamethasone, and cortisol by the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127: 264-7.
55. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Le Thi Hong D, Wechsler B, Vauthier D, Ghillani P *et al.* Questions about dexamethasone use for the prevention of anti-SSA related congenital heart block. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 :1010-2.
56. Chico A, Manzanares JM, Halperin I, Martinez de Osaba MJ, Adelantado J, Webb SM. Cushing's disease and pregnancy: report of six cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 64: 143-6.
57. Uno H, Lohmiller L, Thieme C, Kemnitz JW, Engle MJ, Roecker EB *et al.* Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques. I. Hippocampus. *Brain Res Dev Brain Res* 1990; 53: 157-67.
58. Miller WL. Dexamethasone treatment of congenital adrenal hyperplasia in utero: an experimental therapy of unproven safety. *J Urol* 1999; 162: 537-40.
59. Lajic S, Nordenstrom A, Ritzen EM, Wedell A. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol* 2004; 151 (suppl. 3): U63-9.
60. Barrington KJ. The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in the preterm infant: a systematic review of RCTs. *BMC Pediatr* 2001; 1: 1.
61. Baud O, Foix-L'Helias L, Kaminski M, Audibert F, Jarreau PH, Papiernik E *et al.* Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med* 1999; 341: 1190-6.
62. Spinillo A, Viazzo F, Colleoni R, Chiara A, Maria Cerbo R, Fazzi E. Two-year infant neurodevelopmental outcome after single or multiple antenatal courses of corticosteroids to prevent complications of prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 217-24.
63. Baud O, Laudenbach V, Evrard P, Gressens P. Neurotoxic effects of fluorinated glucocorticoid preparations on the developing mouse brain: role of preservatives. *Pediatr Res* 2001; 50: 706-11.
64. Buyon JP, Swersky SH, Fox HE, Bierman FZ, Winchester RJ. Intrauterine therapy for presumptive fetal myocarditis with acquired heart block due to systemic lupus erythematosus. Experience in a mother with a predominance of SS-B (La) antibodies. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 44-9.
65. Jaeggi ET, Silverman ED, Yoo SJ, Kingdom J. Is immune-mediated complete fetal atrioventricular block reversible by transplacental dexamethasone therapy? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 602-5.
66. Rosenthal E, Gordon PA, Simpson JM, Sharland GK. Letter regarding article by Jaeggi *et al.*, "transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease". *Circulation* 2005; 111: e287-8.
67. Vesel S, Mazic U, Blejec T, Podnar T. First-degree heart block in the fetus of an anti-SSA/Ro-positive mother: reversal after a short course of dexamethasone treatment. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2223-6.