Polyarthrite rhumatoïde et grossesse

Philippe Goupille

Rhumatologue, CHU de Tours

AGOF - 31 Mai 2022

Liens d’intérêt P. Goupille

- Orateur invité, consultant, investigateur, bénéficiaire de l’hospitalité :

Abbvie, Amgen, Biogaran, Biogen, BMS, Celgene, Chugai, Fresenius,

Janssen-Cilag, Lilly, MSD, Nordic Pharma, Novartis, Pfizer, Sanofi, UCB

Plan

❶ La PR en 2022

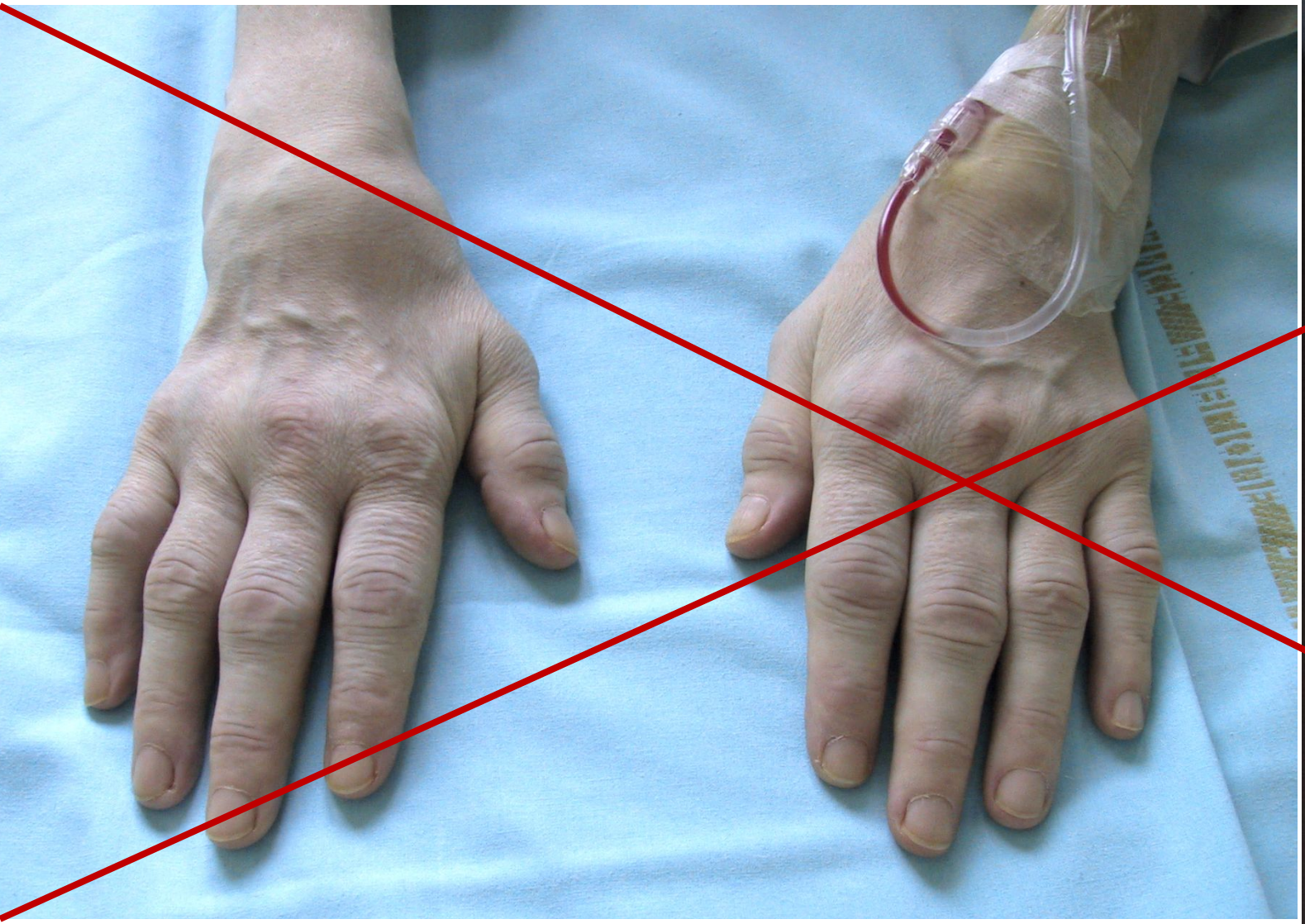
❷ Avant la conception : fertilité, fécondité

❸ Pendant la grossesse

❹ Post partum

❶ La PR en 2022

- Femme 30-50 ans
- 3 femmes / 1 homme
- Polyarthrite (≥ 4 articulations gonflées)
- Bilatérale et symétrique, mains, pieds
- Facteurs rhumatoïdes
- Anti-CCP (ACPA)



❷ Avant la conception : fertilité, fécondité

- Pas une « grossesse à risque » (/ Lupus, connectivites, vascularites ….)
- La fertilité n’est pas diminuée chez les PR
- Le délai pour débuter une grossesse est plus élevé
  - Rôle de l’activité inflammatoire de la maladie
  - Rôle des AINS
  - Nécessité d’un contrôle de l’inflammation avant de débuter une grossesse
  - Nécessité d’une collaboration Gynéco-Rhumato dès l’initiation du projet de grossesse

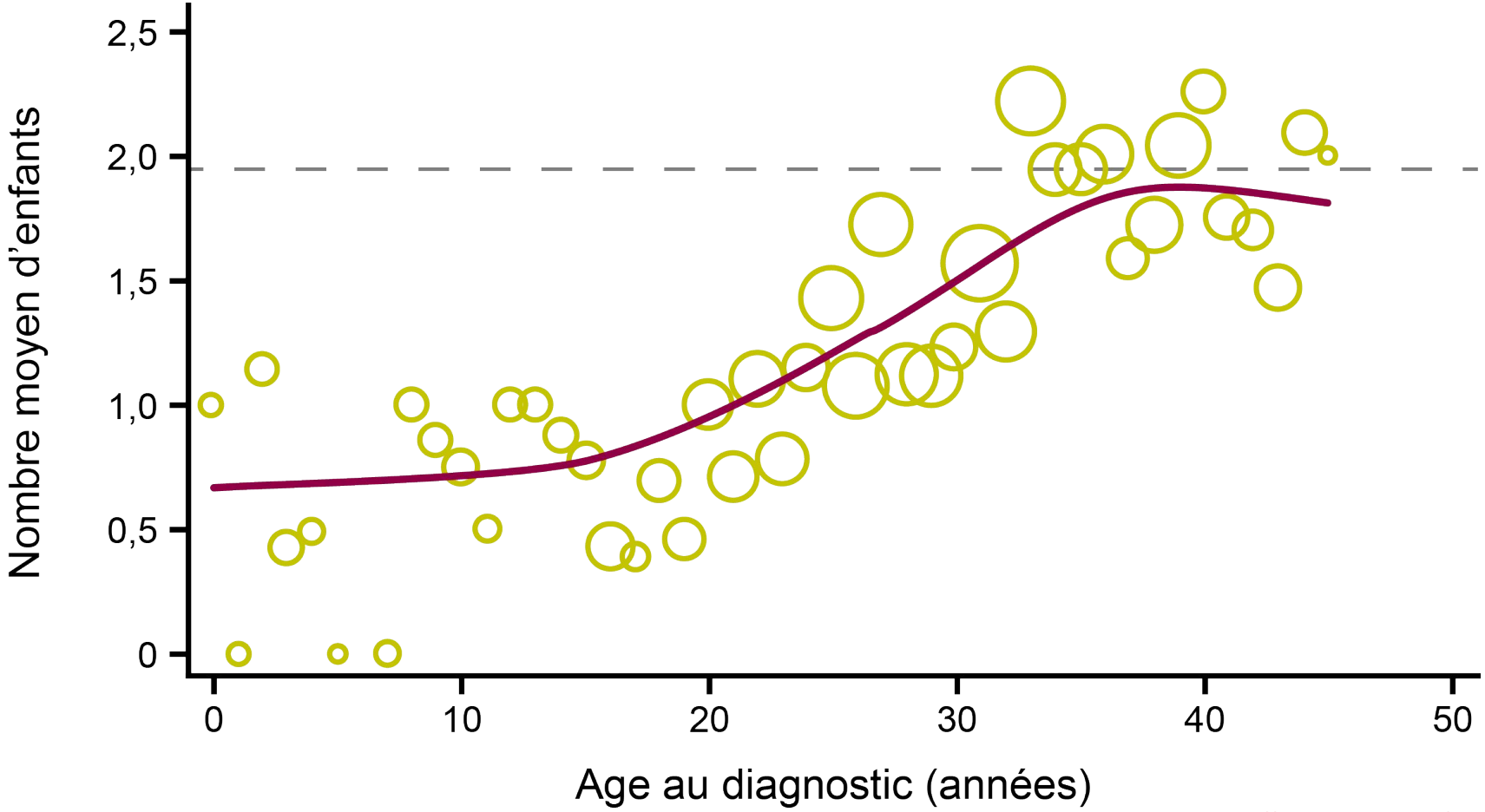
PR et fertilité (1)

- Registre NOR-DMARD; PR inclues lors de l'initiation DMARD (2001-2006)
- Résultats croisés avec ceux du registre des naissances norvégien
- **631 femmes : 338 PR**, 218 autres RIC (SA, RPso), 75 arthrites juvéniles
- Appariées (âge de naissance) / 100 femmes de population générale (63 100)
- 849 enfants / 631 femmes : 289 (34 %) nés après le diagnostic
- Nulliparité plus fréquente chez RIC : 32,6% *versus* 26,4% ($p < 0,001$)
- **Nulliparité non significativement différente pour la PR** (28,4% *versus* 24,5%)

Wallenius M et al. Rheumatol 2011;50:1162-67.

PR et fertilité (2)

✔ Nombre d'enfants / âge au moment du diagnostic : diminué surtout chez les femmes pour lesquelles le diagnostic a été porté avant l'âge de 30 ans



Wallenius M et al. Rheumatol 2011;50:1162-67.

PR et fertilité (3)

✔ **Fertilité significativement diminuée une fois le diagnostic de RIC porté, non avant**

TABLE 2 Relative fertility rates (RFRs) in patients from the NOR-DMARD registry *vs* references, before and after diagnosis

Group	RFR (95% CI)	*P*-value
After diagnosis		
RA		
Crude	0.88 (0.83, 0.93)	<0.001
Adjusted[a]	0.88 (0.84, 0.93)	<0.001
OCA		
Crude	0.84 (0.78, 0.90)	<0.001
Adjusted[a]	0.84 (0.78, 0.90)	<0.001
JIA	0.84 (0.77, 0.92)	<0.001
Before diagnosis		
RA	0.99 (0.96, 1.03)	0.89
OCA	0.99 (0.95, 1.04)	0.78

[a]Adjusted for birth order.

Wallenius M et al. Rheumatol 2011;50:1162-67.

PR et fécondité (4)

- Registre danois des naissances 1996-2002 (74 255) ; 112 : diagnostic de PR avant la conception

	PR prévalente lors de la conception n = 112	Pas de PR n = 74 255
Délai avant grossesse, n (%)		
0 - 2 mois	46 (41.1)	35 434 (47.7)
3 - 5 mois	21 (18.8)	15 234 (20.5)
6 - 12 mois	17 (15.2)	12 035 (16.2)
> 12 mois	28 (**25.0**)	11 552 (**15.6**)
Âge à la conception (années ± DS)	30.8 ± 4.3	29.7 ± 4.1
Traitement pour infertilité, n (%)	11 (9.8)	5 615 (7.6)
Parité, %		
0	52 (46.4)	35 560 (47.9)
1	45 (40.2)	28 394 (38.2)
≥ 2	15 (13.4)	10 301 (13.9)
Tabac durant la grossesse, n (%)	27 (24.1)	17 638 (23.8)

Jawaheer D et al. Arthritis Rheum 2011;63(6):1517-21.

PR et fécondité (4)

	PR prévalente lors de la conception n = 112	Pas de PR n = 74 255
Délai avant grossesse, n (%)		
0 - 2 mois	46 (41.1)	35 434 (47.7)
3 - 5 mois	21 (18.8)	15 234 (20.5)
6 - 12 mois	17 (15.2)	12 035 (16.2)
> 12 mois	28 (**25.0**)	11 552 (**15.6**)
Âge à la conception (années ± DS)	30.8 ± 4.3	29.7 ± 4.1
Traitement pour infertilité, n (%)	11 (9.8)	5 615 (7.6)
Parité, %		
0	52 (46.4)	35 560 (47.9)
1	45 (40.2)	28 394 (38.2)
≥ 2	15 (13.4)	10 301 (13.9)
Tabac durant la grossesse, n (%)	27 (24.1)	17 638 (23.8)

Jawaheer D et al. Arthritis Rheum 2011;63(6):1517-21.

PR et fécondité (5)

- Délai avant grossesse : PR vs non PR

Délai avant grossesse	Odds Ratio	Odds Ratio ajusté	IC 95 %
> 6 mois	1.4	1.4	0.9 - 2.0
> 12 mois	1.8	**1.6**	**1.0 - 2.4**
4 catégories (0-2, 3-5, 6-12,> 12 mois)	0.8	0.8	0.6 - 1.0

Jawaheer D et al. Arthritis Rheum 2011;63(6):1517-21.

FERTILITY AND STERILITY®
VOL. 81, NO. 3, MARCH 2004
Copyright ©2004 American Society for Reproductive Medicine
Published by Elsevier Inc.
Printed on acid-free paper in U.S.A.

EDITOR'S CORNER

The potential danger of COX-2 inhibitors

Robert J. Norman, M.D.,[a] *and Ruijin Wu, M.D.*[a,b]

Reproductive Medicine Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, The University of Adelaide, The Queen Elizabeth Hospital, Woodville, South Australia, Australia

Cyclooxygenase (COX)-2 inhibitors have a major effect on ovulation and may impair fertilization, decidualization, implantation, and parturition, as well as female fertility. Women attempting to become pregnant need to pay more attention to their use of COX-2 inhibitors. (Fertil Steril® 2004;81:493–4. ©

Mendonça LL, Khamashta MA, Nelson-Piercy C, Hunt BJ, Hughes GR.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility

Rheumatology (Oxford) 2000;39(8):880-2.

- 4 women with primary or secondary infertility
- Severe inflammatory joint disease and **chronic use of diclofenac**
- Two had extensive investigation for infertility
- **Discontinuation of the NSAID : successful conception after 2–6 months** (spontaneous in 3 cases and followed 1 cycle of IVF in the 4th)

Patients with rheumatological conditions and unexplained infertility should be asked about the use of NSAIDs before being subjected to extensive investigation or IVF. Reproductive failure due to NSAIDs is rarely reported, but its true frequency may be underestimated

Curr Opin Rheumatol 2014, 26:334–340

Non-steroidal anti inflammatory drugs, glucocorticoids and disease modifying anti-rheumatic drugs for the management of rheumatoid arthritis before and during pregnancy

Bonnie L. Bermas

FERTILITY ISSUES

In animals, COX-2 inhibition can interfere with implantation [14]. In humans, COX-2 inhibition can also impede ovulation by delaying follicular release [15]. As traditional NSAIDs possess both COX-1 and COX-2 inhibitory effects, women with RA should discontinue these medications at the beginning of a conception cycle in order to increase the likelihood of ovulation, and if fertilization occurs, a subsequent implantation. There

Fertility in women with rheumatoid arthritis: influence of disease activity and medication

Jenny Brouwer,[1,2] Johanna M W Hazes,[1] Joop S E Laven,[2] Radboud J E M Dolhain[1]

Brouwer J, *et al*. *Ann Rheum Dis* 2015;**74**:1836–1841.

Methods In a nationwide prospective cohort study on pregnancy in RA patients (PARA study), women were included preconceptionally or during the first trimester. Cox regression analysis was used to study the association of disease characteristics and medication use with TTP.

Table 3 Cox regression analysis for occurrence of pregnancy in female patients with rheumatoid arthritis

Variable	HR	95% CI	p Value
Age (per year)	0.96	0.92 to 1.00	0.038
Nulliparity	0.52	0.38 to 0.70	<0.001
Smoking	0.89	0.57 to 1.37	0.585
Disease duration (per year)	1.00	0.98 to 1.03	0.685
RF positivity	0.84	0.57 to 1.23	0.369
ACPA positivity	0.79	0.55 to 1.14	0.212
DAS28 (per point)	0.81	0.71 to 0.93	0.002
NSAIDs	0.66	0.46 to 0.94	0.022
Prednisone	0.61	0.45 to 0.83	0.002
Sulfasalazine	0.83	0.62 to 1.13	0.234
Past use of MTX	1.35	0.99 to 1.84	0.059

ACPA, anti-citrullinated peptide antibodies; DAS28, 28-joint Disease Activity Score; MTX, methotrexate; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; RF, rheumatoid factor.

In this prospective cohort of female RA patients, we showed that a prolonged TTP in RA is related to older age, nulliparity, higher disease activity, and preconception use of NSAIDs and prednisone (>7.5 mg daily).

The second factor is the use of NSAIDs. NSAIDs may interfere with ovulation, implantation and placentation through inhibition of prostaglandin synthesis.[10 24 25] Selective COX-2 inhibitors seem to inhibit ovulation more potently than traditional non-selective NSAIDs. However, this finding is only based upon case reports or small case series.[24]

❸ Pendant la grossesse

ÉVOLUTION DE LA PR AU COURS DE LA GROSSESSE

- D'une manière générale, la grossesse permet une rémission de la PR
- **Les études prospectives récentes restent en faveur d'une amélioration durant la grossesse**

Réf.	Année de publication	Nombre de patientes	Amélioration (rémission) pendant la grossesse, %	Détérioration en post-partum, %*
BARRET [1]	1999	140	65 (16)	62-77
DE MAN [2]	2010	118	39 & 75 (selon présence d'anticorps)	34 & 42 (selon présence d'anticorps)
ZROUR [2]	2010	13	62,5	92

* La maladie redevient active entre 1 et 6 mois après l'accouchement, avec un pic entre 6 et 12 semaines [1, 2]

1.Barrett JH et al. Arthritis Rheum. 1999; 42: 1219–27.
2.De Man YA, et al. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 420–3.
3.Zrour SH et al. Joint Bone Spine. 2010 Jan;77(1):36-40.

ÉVOLUTION DE LA PR AU COURS DE LA GROSSESSE

- **Pronostic**

  - L'**amélioration** de l'activité de la maladie est **plus fréquente chez les patientes sans anti-CCP et sans facteur rhumatoïde** (75 % de répondeurs EULAR), en comparaison avec les patientes avec anti-CCP et facteur rhumatoïde (43 % de répondeurs EULAR) [1]

- **Évaluation**

  - **DAS28-CRP** le plus performant pour évaluer l'activité durant la grossesse [2]

1.De Man YA et al. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 420–3.
2.De Man YA et al. Arthritis Rheum. 2007; 57(5): 716-22.

IMPACT DE LA PR SUR LE DÉROULEMENT DE LA GROSSESSE - 1

- **Le risque d'avortement spontané (AS) ne semble pas accru [1, 2]**

Réf.	Année de publication	Risque d'avortement spontané (AS)		Commentaires
		PR	Contrôles (C)	
NELSON [1]	1992	71% AS/144 femmes	69% AS/605 femmes	Aucune différence statistiquement significative
BROUWER [2]	2015	28 AS/162 grossesses (17,3% ; IC95% : 12,2 – 24,0)		Étude prospective PARA **Taux d'AS comparable à celui de la population générale**

1.Nelson JL, et al. J Rheumatol. 1992 (Jan);19(1):18-21.
2.Brouwer J, et al. Arthritis Rheumatol. 2015 Jul;67(7):1738-43.
3.Van Dunne FM, et al. Ann Rheum Dis. 2004; 63(8): 956-60.

IMPACT DE LA PR SUR LE DÉROULEMENT DE LA GROSSESSE - 2

- Le risque de prématurité est probablement augmenté [1, 2, 3,] surtout en cas de PR active au 3e trimestre

Réf.	Année de publication	Risque d'avortement spontané (AS)		Commentaires
DE MAN [1]	2009	8,6% (13 prématurés)	6,2% (11 126 prématurés)	Étude prospective, 152 caucasiennes, étude PARA, vs population générale
		Accouchement plus souvent prématuré (< 37 SA) si PR active au 3e trimestre de grossesse (p = 0,004)		
ROM [2]	2014	Odds ratio 1,48 (1,20-1,84)		Cohorte danoise (tous les enfants [1 917 723] nés entre 1977 et 2008)
WALLENIUS [3]	2014	- Lors de la première grossesse : Odds ratio ajusté 1,5 (1,1 – 2,0). - Lors des grossesses suivantes : Odds ratio ajusté 1,5 (1,1 – 1,9).		Cohorte norvégienne (plus de 600 000 enfants).

1.De Man YA, et al. Arthritis Rheum. 2009 Nov;60(11):3196-206.
2.Rom AL, et alArthritis Rheumatol. 2014 Dec;66(12):3265-73.
3.Wallenius M, et al. Acta Obstet Gynecol Scand. 2014 Mar;93(3):302-7.

IMPACT DE LA PR SUR LE DÉROULEMENT DE LA GROSSESSE - 3

- **Augmentation de la fréquence :**
  - De l'HTA par rapport à un groupe contrôle (11,1 % *vs* 7,8 % ; p < 0,01)[1]
  - Peut-être des pré-éclampsies : 6,9 % (p *versus* patientes sans maladie rhumatismale : 0,15 ; odds ratio ajusté sur l'âge : 1,8 [IC à 95 % : 0,2 – 13,4]) [2]

- **Diminution en moyenne du poids placentaire**
  - (-13,45 g ; IC à 95 % : -21,46 à -5,43) dans une cohorte danoise
  - (tous les enfants [1 917 723] nés entre 1977 et 2008, versus enfants nés de mère sans PR) [3]

1.Chakravarty EF, et al. Arthritis Rheum. 2006; 54(3): 899-907.
2.Wolfberg AJ, et al. Obstet Gynecol. 2004; 103(6): 1190-3.
3.Rom AL, et al. Arthritis Rheumatol. 2014 Dec;66(12):3265-73.

UNFAVORABLE PREGNANCY OUTCOME IS SIGNIFICANTLY ASSOCIATED WITH CORTICOSTEROID EXPOSURE DURING PREGNANCY IN WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: ANALYSIS OF THE PROSPECTIVE GR2 COHORT

En avant-première ! (EULAR, Copenhague, 2 Juin 2022

- Registre français GR2, 2015 – Juin 2021
- 167 grossesses ; 92 analysables pour le devenir obstétrical
- 43 (46.2%), 8 (7.9%), 40 (43.5%) exposed to corticosteroid, NSAID and biologics at least once during pregnancy
- Moderate or severe disease activity at least once during pregnancy : 20 (21.8%) pregnancies
- Live birth in 83 (90.2%) women, including 69 (83.1%) full-term births. Early miscarriages in 9 (0.1%) women. A caesarean section was performed in 22 (23.9%) cases
- Favorable pregnancy outcome in 52 (56.5%) of the women
- Unfavorable pregnancy outcome mainly due to prematurity and small for gestational age, observed in 14 (16.9%) and 17 (20.5%), respectively

Table 1. Multilevel logistic regression model: factors associated with unfavorable pregnancy outcome in women with RA.

	Univariate analyses		Multivariate analyses	
	Crude OR 95% CI	p	Adjusted OR 95% CI	p
Age	1.09 [1.01-1.19]	0.036	1.14 [1.02-1.28]	0.019
BMI	0.93 [0.83-1.04]	0.196	0.91 [0.77-1.08]	0.204
Nulliparity	4.18 [1.66-10.53]	0.003	6.16 [2.13-17.76]	0.002
Smoking	1.08 [0.29-3.36]	0.996	1.65 [0.37-7.22]	0.141
Disease activity*	1.06 [0.40-2.81]	0.911	0.98 [0.21-2.28]	0.753
Corticosteroids**	2.45 [1.05-5.68]	0.039	3.22 [1.09-9.57]	0.038
Biologics**	1.05 [0.11-3.54]	0.589	2.02 [0.70-4.12]	0.194

* Moderate or severe disease activity at least once during pregnancy. ** Use at least once during pregnancy

- Multivariate model adjusted for age, BMI, nulliparity, active disease during pregnancy, smoking, and exposure to biologics and corticosteroids during pregnancy : association between an unfavorable pregnancy outcome and
  - nulliparity (OR 6.2 95% CI [2.1-17.8] p = 0.002),
  - age (OR (per year) 1.1 95% CI [1.0-1.3] p = 0.02)
  - exposition to corticosteroids during pregnancy (OR 3.2 95% CI [1.1-9.6] p = 0.04).

❹ Post partum

Quelles informations sur le post-partum ?

A. Reprise de l'activité de la PR chez 10% des patientes dans les 3 mois suivant l'accouchement

B. Reprise de l'activité de la PR chez 90% des patientes dans l'année suivant l'accouchement

C. Pic de poussée douloureuse : quatrième-sixième semaine

D. Retour à l'état d'activité antérieur de la PR

E. PR moins active qu'avant la grossesse

Quelles informations sur le post-partum ?

A. Reprise de l'activité de la PR chez 10% des patientes dans les 3 mois suivant l'accouchement

B. **Reprise de l'activité de la PR chez 90% des patientes dans l'année suivant l'accouchement**

C. **Pic de poussée douloureuse : quatrième-sixième semaine**

D. **Retour à l'état d'activité antérieur de la PR**

E. PR moins active qu'avant la grossesse

Merci pour votre attention