

Brèves de l'EULAR 2015

Maladies rhumatismales et grossesse

Naoual Khaldoun (Alger – Algérie)



Correspondance à :
Naoual KHALDOUN
naoual.khaldoun@gmail.com

Je vous ai sélectionné 3 présentations durant ce congrès de l'EULAR, traitant des liens entre les maladies rhumatismales et la grossesse. Il s'agit de deux présentations provenant des Etats-Unis et d'une présentation Allemande.

Lupus et Syndrome de Sjögren: Risques maternels et faetaux ; stratégies thérapeutiques. Par B Bermas et al (SP0036)

La grossesse chez les patientes atteintes de Lupus érythémateux systémique (LES), ou de syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) représente un véritable challenge pour les praticiens. Le LES touche les femmes jeunes en âge de procréer entre 20 et 40 ans, Le SGS survient un peu plus tard.

Pour les risques maternels concernant le LES, les poussées de la maladie surviennent dans 60% des cas au cours de la grossesse avec dans 1/5 des cas atteintes sévères. L'activité de la maladie dans les 6 mois précédant la conception est prédictive du risque de poussé, et les manifestations les plus fréquentes sont représentées par les atteintes rénales, cutanées, articulaires, les thrombocytopénies, la prééclampsie (25%), l'éclampsie, et le HELLP syndrome. La prééclampsie et les poussées de lupus ont en commun : l'HTA, les oedèmes, la protéinurie et la thrombopénie. Les éléments qui les différencient sont pour la prééclampsie : l'hyperleucocytose, l'augmentation de l'uricémie, un sédiment urinaire (SU) négatif et une survenue après la 34 SA. Pour les poussées de lupus, les facteurs de risque sont : la leucopénie, l'augmentation du taux d'ADN, un SU actif, l'hypocomplémentémie et une survenue avant la 20 SA. Il existerait plus de thrombose, de césariennes, de mortalité chez les patientes atteintes de LES en comparaison à la population générale, surtout en cas d'hypertension pulmonaire, d'antécédent d'AVC ou d'IDM. Les données pour le SGS retrouvent un risque augmenté de césarienne.

Pour les risques faetaux : Fréquence augmentée des avortements, des morts-nés (qu'ils soient liés ou non à la présence d'APL), de rupture prématurée des membranes, de prématurité. En cas de positivité des anti SSA, SSB (LES ou SGS) il existerait un risque de lupus néonatal avec atteinte cutanée, hématologique, hépatique mais surtout cardiaque ; risque de BAV complet qui augmente de 2 à 17% en cas d'ATCD lors d'une grossesse précédente.

La prise en charge doit être multidisciplinaire

associant notamment obstétriciens, rhumatologues, pédiatres...

Le bilan de préconception ou demandé précocement lors du premier trimestre doit inclure NFS, fonction hépatique et rénale, protéinurie, SU, anti DNA, Complément, Anti SSA et SSB, APL. Les médicaments contre-indiqués lors de la grossesse sont le méthotrexate, le Léflunomide, le Mycophénolate Mofétil, le cyclophosphamide, le Belimumab et le Rituximab. Les médicaments autorisés sont l'hydroxychloroquine (qui reste fortement recommandée car pourrait réduire le risque de BAV congénital), la cyclosporine, l'azathioprine, le tacrolimus, les corticoïdes (malgré le risque d'HTA et de diabète gestationnel).

Grossesse chez des patientes atteintes de polyarthrite rhumatoïde : décisions thérapeutiques, évolution de la maladie, et issues des grossesses. Par A Strangfeld et al. (OP0017)

Introduction : Les données d'observation suggèrent jusqu'à présent, que les bDMARDs (*biologic disease modifying antirhumatic drugs*) peuvent être largement utilisés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) jusqu'au désir de conception ou de la découverte d'une grossesse. Cependant, peu de données concernant l'évolution de la maladie chez les femmes qui ont arrêtés les bDMARDs le premier trimestre de la grossesse. Comment traiter les formes à activité élevée (quelle utilisation des corticoïdes) et effets des traitements sur l'issue de la grossesse. **Objectifs :** Etudier les issues des grossesses et l'évolution de l'activité de la maladie chez des patients atteints de PR sous différentes thérapeutiques. **Méthodes :** ont été analysées les grossesses et leurs issues qui ont été rapportées dans le registre allemand de biothérapies RABBIT jusqu'à la fin de l'année 2014, stratifiées par traitement donné au moment de la conception. Dans un sous-groupe de patientes gestantes rapportées entre 2001 et 2011, les données du registre ont été complétées par des entretiens téléphoniques en se focalisant sur l'évolution de la grossesse,

Pour citer l'article :

Khaldoun N. Brèves de l'EULAR 2015. Maladies rhumatismales et grossesse. *Batna J Med Sci* 2015;2:S16-S17.

l'activité de la maladie ainsi que des traitements pris. Les statistiques descriptives ont été appliquées à des associations entre issue de la grossesse et exposition aux bDMARDs, à l'utilisation de glucocorticoïdes ainsi que l'activité de la maladie rapportée. **Résultats** : sur 1,715 patientes atteintes de PR âgées de 45 ans ou moins, 95 grossesses chez 78 patientes ont été rapportées. 51 grossesses exposées aux bDMARDs au moment de la conception (26x etanercept, 10x adalimumab, 4x tocilizuma, 4x certolizumab pegol, 3x rituximab, 1x abatacept, 1x infliximab et 1x golimumab). Sur les 44 femmes non exposées aux bDMARDs au moment de la conception, 9 n'avaient jamais reçu de biologiques et 35 avaient reçu leur dernière perfusion ou injection au moins 4 semaines (rituximab 6 mois) avant la conception (10x etanercept, 9x adalimumab, 2x tocilizumab, 1x infliximab, 13x rituximab). Les taux d'avortements spontanés étaient similaires dans les différents groupes de traitements et dans la population générale (~15-20%). Les interruptions provoquées de grossesse ont été rapportées dans 4 grossesses sur 95 (dont une pour trisomie 21 avec malformation cardiaque). Plus d'un tiers des patients (37%) exposés aux bDMARDs au moment de la conception ont nécessité la prise de bDMARDs et ou de corticoïdes à une dose ≥ à 10 mg/j durant la grossesse. Tous les naissances prématurées sont survenues chez des patientes avec une dose de corticoïdes ≥10 mg /j.

Tableau 1 : détail des grossesses survenues sous biothérapie

	Group I: anti-TNFα at time of conception	Group II: anti-TNFα prior to conception
Age mean±SD	35±5.2	38.4±3.6
Diagnosis n (%)		
RA	12 (66.7)	7(87.5)
AS	4 (22.2)	0
PsA	2 (11.1)	1(12.5)
Anti-TNFα therapy n (%)		
Infliximab		3 (37.5)
Etanercept	14 (66.7)	5 (62.5)
Adalimumab	5 (23.8)	-
Certolizumab pegol	2 (9.5)	-
Concomitant therapy at conception n (%)		
Steroid therapy	10 (47.6)	4(80)
Cyclosporine A	1(4.8)	-
Sulfasalazine	1(4.8)	-
Hydroxychloroquine	7(33.3)	1(20)
anti-TNFα exposure n (%)		
Conception/trimester I	20(95.2)	0
Trimester II	0	0
Trimester III/postpartum	1(4.8)	0
Pregnancy/fetal outcome		
Live birth	21 (100)*	6 (75)
Spontaneous abortion	1 (4.8)	2 (25)
Premature birth	2 (9.5)	0
Week of gestation mean±SD	38.7±1.9	39.2±1.3
Weight in percentile mean±SD	51.3±23.5	49±15.9
Congenital malformation	1 (4.8)	0
Maternal complication	4 (19.0)	0

TNF: tumor necrosis alpha; * twin pregnancy

Conclusions : Dans cet échantillon limité de grossesses, est confirmée l'idée des rapports précédemment rapportées sur la non augmentation du risque de malformations ou de conséquences néfastes à l'exposition des patientes aux traitements biologiques au moment de la conception.

Issues des grossesses chez des femmes exposées au certolizumab Pegol: Résultats rétrospectifs et prospectifs d'une étude de surveillance. Par ME Clowse et al. (OP0018)

Introduction : Les données d'impact des anti-TNF sur la grossesse sont limitées. Le Certolizumab pegol (CZP) est un anticorps monoclonal humain recombiné pégylé, approuvé dans plus de 50 pays dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et / ou de la maladie de Crohn (MC), du rhumatisme psoriasique (RP) et de la spondylarthrite axiale (SPAax). L'analyse de la base de données de sécurité pharmaceutique UCB sur la grossesse chez des patientes exposées au CZP depuis le 28 mars 2013 a été publiée. **Objectifs** : Fournir des informations sur l'issue de grossesse chez des femmes recevant du CZP. **Méthode** : La base de données de sécurité pharmaceutique UCB concernant les grossesses a été analysée jusqu'au 1^{er} septembre 2014. **Résultats** : Ont été inclus 625 grossesses exposées au CZP; 372 (60%) ont eu des issues rapportées. 579 étaient d'exposition maternelle et 46 paternelle, dont les issues respectivement ont été rapportée dans 339 et 33 cas. 226/339 (67%) des cas maternels étaient de suivi prospectif, 113/339 (33%) rétrospectif (Figure). Pour les grossesses de suivi prospectif, 63 femmes ont interrompu le CZP au 1^{er} trimestre (avec 34 cas de naissances, 16 avortements et 13 interruptions provoquées de grossesse), 41 ont poursuivi le traitement durant les 3 trimestres (tableau). Pour les grossesses d'exposition maternelle et d'issues rapportées, les principales atteintes étaient: maladies rhumatismales (118/339; 35%) et maladie de Crohn (192/339; 57%). Sur les 118 femmes souffrant de maladies rhumatismales, 83 (70%) présentaient des naissances normales, 17 (14%) des avortements spontanés, 17 (14%) provoqués et 1 cas (0,8%) d'un enfant mort-né. Les anomalies congénitale ont été rapportées dans 12 cas sur 254 naissances vivantes après exposition maternelle au CZP: 1 syndrome de délétion 22q11.2, rein droit unilatéral, hypospadias et hernie inguinale; 1 cas de maladie d'hirschsprung avec pied bot.

Figure: Overview of pregnancy reports

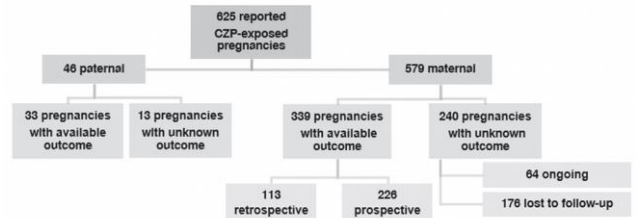


Table: Trimesters of maternal CZP exposure for pregnancies with available outcomes (N=339) [a]

Trimester(s) exposed	Live birth n (%)	Miscarriage n (%)	Induced abortion n (%)	Stillbirth n (%)
Prospective (N=226)	n=182	n=21	n=22	n=1
Pre-conception only (n=5) [b]	4 (80.0)	0	1 (20.0)	0
1 (n=63)	34 (54.0)	16 (25.4)	13 (20.6)	0
2 (n=1)	1 (100.0)	0	0	0
3 (n=3)	3 (100.0)	0	0	0
1 and 2 (n=7)	5 (71.4)	2 (28.6)	0	0
2 and 3 (n=12)	12 (100.0)	0	0	0
1, 2 and 3 (n=41)	41 (100.0)	0	0	0
Indeterminable (n=94) [c]	82 (87.2)	3 (3.2)	8 (8.5)	1 (1.1)
Retrospective (N=113)	n=72	n=31	n=10	n=0
Pre-conception only (n=0) [b]	0	0	0	0
1 (n=22)	4 (18.2)	14 (63.6)	4 (18.2)	0
2 (n=0)	0	0	0	0
3 (n=4)	4 (100.0)	0	0	0
1 and 2 (n=2)	2 (100.0)	0	0	0
2 and 3 (n=5)	5 (100.0)	0	0	0
1, 2 and 3 (n=6)	6 (100.0)	0	0	0
Indeterminable (n=74) [c]	51 (68.9)	17 (23.0)	6 (8.1)	0

[a] Includes all cases where CZP exposure was sufficiently documented and there were adequate data to date the pregnancy; [b] Refers to cases where it is known that CZP exposure stopped more than 14 and not more than 70 days prior to the first trimester; [c] Cases where it was not possible to date CZP exposure and/or the pregnancy.

Conclusions : Les données concernant les résultats des issues de la grossesse après exposition au CZP sont encourageantes et suggèrent que l'exposition *in utero* au CZP, y compris au cours du premier trimestre, n'entraîne pas d'issue défavorable. D'autres données prospectives avec une augmentation du nombre de femmes gestantes exposées au CZP continueront à être recueillies pour évaluer l'innocuité et la tolérance du CZP durant la grossesse.