

# Polyarthrite rhumatoïde et grossesse

Rev Med Suisse 2005; 1: 694-8

**I. Carey Berner**  
**N. Theumann**  
**J. Dudler**

**Drs Isabelle Carey Berner et Jean Dudler**  
Service de rhumatologie, médecine physique et réhabilitation  
**Dr Nicolas Theumann**  
Service de radiodiagnostic et radiologie interventionnelle  
CHUV, 1011 Lausanne  
Isabelle.Carey-Berner@hospvd.ch  
Jean.Dudler@hospvd.ch  
Nicolas.Theumann@hospvd.ch

## Rheumatoid arthritis and pregnancy

Rheumatoid arthritis occurs frequently in women in childbearing years. With the improvement of the treatments, more patients with rheumatoid arthritis consider a pregnancy. Close co-operation between the physician and the obstetrician caring for the mother and the foetus is necessary. The disease should be well controlled at the time of the conception, although an amelioration of rheumatoid arthritis occurs in about 75% of pregnancies, in the first trimester. Some medications can be used during pregnancy and lactation. There is no indication of any adverse effects of rheumatoid arthritis on pregnancy outcome. The mother needs to be followed up regularly after delivery because of the high risk of post-partum flare.

La polyarthrite rhumatoïde touche souvent des femmes jeunes en âge de procréer. Grâce à l'amélioration des traitements, de plus en plus de patientes envisagent une grossesse. Une coopération étroite est nécessaire entre l'obstétricien et le rhumatologue. Il est toujours souhaitable que la maladie rhumatologique soit bien contrôlée lors de la conception, même si la polyarthrite rhumatoïde s'améliore dans 75% des grossesses, dès le premier trimestre. Certains médicaments peuvent être administrés durant la grossesse et la période d'allaitement. Il n'y a pas d'évidence que la polyarthrite rhumatoïde ait un effet négatif sur le déroulement de la grossesse. Un suivi régulier est nécessaire, en particulier après l'accouchement, la réactivation de la maladie étant la règle.

## INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) touche 1 à 2% de la population et affecte trois fois plus souvent les femmes. D'avantage de patientes envisagent une grossesse de par l'amélioration des traitements et de leur état général. De nombreuses questions sur la grossesse et la PR se posent donc. La plupart des données sont tirées d'études rétrospectives, bien qu'il existe quelques études prospectives et des méta-analyses réalisées ces dix dernières années.

## FÉCONDITÉ, FERTILITÉ, DÉVELOPPEMENT FŒTAL ET POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (PR)

La fertilité est la capacité à concevoir un enfant, alors que la fécondité est la probabilité de conception lors de rapports sexuels non protégés. D'anciennes études avaient faussement conclu à une baisse de la fertilité sur la base d'une réduction de taille des familles, observation due en fait à une diminution de la fréquence des rapports sexuels en raison des douleurs. Les études récentes ont par contre démontré une diminution de la fécondité, mais sans infertilité<sup>1</sup>. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer cette baisse de fécondité, sans explications définitives. Elles incluent entre autres l'usage d'AINS.

Il n'y a pas d'association entre la PR et une évolution défavorable de la grossesse, en termes d'abortus spontané, de prématurité, de petit poids de naissance ou de prééclampsie<sup>2</sup>. Tout au plus, on notera dans une étude prospective chez 133 femmes une diminution significative du poids de naissance (3,3 kg versus 3,5 kg) chez les enfants dont la mère avait une PR active à la naissance, alors qu'il n'y avait pas de différence concernant la circonférence de la tête et la taille du nouveau-né<sup>3</sup>. Cette diminution avait disparu après huit mois de vie et il n'est pas clair si cette observation est à corréler à l'activité de la PR ou à un effet du traitement prescrit pour celle-ci.

Finalement, une dernière question se pose souvent quant au risque pour l'enfant de développer ultérieurement une PR. Bien que l'origine de la PR soit multifactorielle avec, entre autres, des facteurs génétiques, on considère qu'il n'y a pas d'augmentation significative de ce risque.

## INFLUENCES DE LA GROSSESSE SUR LA MALADIE

### Activité de la maladie durant la grossesse

L'amélioration de la PR pendant la grossesse, décrite initialement par Hench en 1938, a été confirmée par des études rétrospectives comprenant 345 grossesses et prospectives regroupant 177 grossesses, dans 75% (54 à 83%) et 70% des cas respectivement. Cette amélioration survient pendant le premier trimestre et elle est prolongée, voire augmentée, durant toute la durée de la grossesse. Elle n'est pas liée à la présence d'un facteur rhumatoïde, à l'âge, la classe fonctionnelle ou la durée de la maladie.<sup>2</sup> Il est probable qu'une amélioration pendant une première grossesse se répète durant les grossesses ultérieures. Celle-ci serait due au profil des cytokines durant la grossesse, avec une augmentation de la réponse de type T-helper 2. L'effet de la grossesse sur les manifestations extra-articulaires de la PR est par contre inconnu.

Dans le post-partum, il existe un risque élevé de poussée de la maladie, aussi bien chez les patientes avec amélioration gestationnelle que chez les autres. Dans 98% des cas, les arthrites réapparaissent à la fin du quatrième mois après l'accouchement. La récurrence de la maladie est aussi décrite après des abortus spontanés ou induits. Une étude prospective de 137 patientes a montré que l'allaitement augmenterait le risque de rechute en raison du taux élevé de prolactine, mais uniquement après une première grossesse et chez des patientes génétiquement déterminées (HLA-DRB1).<sup>4</sup>

Finalement, avant d'évaluer l'activité d'une PR pendant une grossesse, il faut se rappeler que celle-ci entraîne des modifications physiologiques normales, comme un érythème facial ou palmaire, mais aussi une asthénie, des arthralgies, une anémie, une thrombopénie modérée et une augmentation des protéines de l'inflammation, à l'exception de la CRP et de l'haptoglobine. Selon Østensen, les meilleurs indices d'activité de la PR pendant une grossesse sont le compte des articulations tuméfiées et le RADAI qui ne semblent pas avoir d'interférence avec les symptômes liés à la grossesse.<sup>5</sup>

### Risque de PR et grossesse

Si le risque de développer une PR est diminué de manière significative durant la grossesse, il est significativement augmenté la première année du post-partum.<sup>2</sup> Longtemps,

la nulliparité a été considérée comme un facteur de risque de la PR. Oka et Vainio, ont retrouvé aucune différence concernant la capacité fonctionnelle, l'activité de la maladie, le nombre d'arthrites érosives et les valeurs de VS ou d'hémoglobine, dans leur analyse rétrospective sur 100 patientes consécutives, enceintes après l'apparition d'une PR.<sup>7</sup> Une étude récente de cohorte comprenant 132 femmes avec PR n'a pas montré non plus d'influence de la grossesse ou des contraceptifs oraux sur l'évolution fonctionnelle et radiologique de la maladie, après un suivi de douze ans.<sup>8</sup> Il existerait même une tendance à un meilleur fonctionnement et à moins de lésions radiologiques chez les patientes avec des grossesses multiples ( $\geq 3$ ) ou un usage prolongé de contraceptifs oraux.

### Pronostic de la PR

La grossesse n'a pas d'influence négative sur le devenir de la PR. Oka et Vainio, ont retrouvé aucune différence concernant la capacité fonctionnelle, l'activité de la maladie, le nombre d'arthrites érosives et les valeurs de VS ou d'hémoglobine, dans leur analyse rétrospective sur 100 patientes consécutives, enceintes après l'apparition d'une PR.<sup>7</sup> Une étude récente de cohorte comprenant 132 femmes avec PR n'a pas montré non plus d'influence de la grossesse ou des contraceptifs oraux sur l'évolution fonctionnelle et radiologique de la maladie, après un suivi de douze ans.<sup>8</sup> Il existerait même une tendance à un meilleur fonctionnement et à moins de lésions radiologiques chez les patientes avec des grossesses multiples ( $\geq 3$ ) ou un usage prolongé de contraceptifs oraux.

## TRAITEMENT DURANT LA GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT

Comme noté auparavant, la grossesse s'accompagne souvent d'une diminution de l'activité de la maladie, voire d'une rémission. On estime qu'un traitement n'est nécessaire que chez 10 à 25% des patientes.

Il n'y a bien sûr pas d'études randomisées et contrôlées et les séries rapportées ne regroupent qu'un petit nombre de patientes. Il est aussi toujours difficile de savoir si un événement négatif sur le fœtus est dû au médicament ou à la maladie sous-jacente. La plupart des connaissances acquises sur l'usage des immunosuppresseurs durant la grossesse proviennent du traitement de patientes atteintes de maladies inflammatoires digestives ou greffées avec un traitement antirejet. Ainsi, les recommandations émises par les différents auteurs ne sont pas fondées sur les preuves.<sup>9-11</sup>

### Antalgiques

Le paracétamol et les dérivés de la codéine peuvent être utilisés lors de la grossesse et l'allaitement (tableau 1). De même, les opiacés, comme la morphine et la péthidine, peuvent être employés lors de douleurs sévères. Toutefois, les agonistes partiels, tels le tramadol et le

**Tableau 1. Utilisation des antalgiques et des AINS durant la grossesse et l'allaitement**

	Risque fœtal	Grossesse	Allaitement
<b>Paracétamol</b>	Peu probable	<b>Oui</b>	<b>Oui</b>
<b>Codéine</b>	Dépression respiratoire Sevrage	<b>Oui</b> (prudence)	<b>Prudence</b>
<b>Ibuprofène</b>	Anomalie fœtale? Fermeture du canal artériel HTA pulmonaire Mort fœtale	<b>Prudence</b> avant la grossesse, pendant les 1 <sup>er</sup> et 3 <sup>e</sup> trimestres	<b>Oui</b> (faibles doses)



dextropropoxyphène, devraient être évités en fin de grossesse, leurs effets secondaires, en particulier la dépression respiratoire, ne pouvant être antagonisés par la naloxone.

## AINS

Actuellement, les AINS ne sont pas recommandés durant la période de conception et le premier trimestre en raison du risque de mort fœtale.<sup>12</sup> Ils sont également contre-indiqués dès la 33<sup>ème</sup> semaine de grossesse vu le risque de diminution de la fonction rénale et de constriction, voire de fermeture prématurée, du canal artériel, responsable d'une hypertension artérielle pulmonaire (tableau 1).

Chez la mère, les AINS sont également contre-indiqués durant la période de conception en raison d'une possible diminution de la fécondité et lors du troisième trimestre, car ils entraînent une prolongation de la grossesse et du travail, et augmentent les pertes sanguines à l'accouchement. Ils peuvent, par contre, être utilisés pendant l'allaitement à de petites doses, le choix devant se porter sur des AINS à courte durée d'action.

## Corticostéroïdes (tableau 2)

Contrairement à la dexaméthasone utilisée pour améliorer la maturation pulmonaire fœtale, la prednisolone et la prednisone sont métabolisées et seuls 10% de la dose traversent le placenta. À petites doses ( $\leq 10$  mg/j), la prednisone est donc un traitement de base acceptable pendant la grossesse et l'allaitement. En cas de poussée sévère, un bolus de méthyprednisolone peut être administré, bien qu'il n'y ait aucune étude contrôlée qui compare ce traitement à de hautes doses de prednisone per os en termes d'efficacité et de sécurité. Il existe, par contre, une augmentation du risque de fente palatine, de retard de croissance et d'insuffisance surrénalienne chez le fœtus, à

des doses supérieures à 20 mg/j. De même, on note une majoration du risque d'hypertension, de prééclampsie, de diabète gestationnel, d'infection et de rupture prématurée des membranes chez la mère, au-delà de 10 mg/j déjà.

## Traitement de fond (DMARD, Disease modifying anti-rheumatic drugs) (tableau 2)

L'hydroxychloroquine a été beaucoup utilisée pendant la grossesse, avec plus de 500 cas rapportés. Plusieurs études observationnelles n'ont démontré aucune anomalie congénitale. En revanche, la chloroquine est à éviter en raison du risque potentiel d'anomalie congénitale touchant l'œil et l'oreille.

La sulfasalazine a aussi été très largement employée durant la grossesse, avec plus de 2000 cas rapportés, la plupart chez des patientes souffrant de maladies inflammatoires digestives. Aucune augmentation des malformations ou des petits poids de naissance n'a été rapportée. Comme il s'agit d'un inhibiteur de la dihydrofolate réductase, il est néanmoins recommandé de donner un supplément en folate et de ne pas dépasser la dose de 2 g/j pendant l'allaitement.

Le méthotrexate est tératogène et ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. La période critique se situe entre la sixième et la huitième semaine après la conception et la dose seuil semble être de 10 mg/semaine. Il entraîne des anomalies cérébrales (hydrocéphalie, anencéphalie et méningo-ycèle), des malformations du crâne et de la face, des malformations squelettiques, un retard de croissance et divers troubles mentaux. Toutefois, 39 grossesses sous méthotrexate ont été rapportées, avec 21 enfants nés à terme en bonne santé, trois malformations congénitales, huit abortus électifs et sept spontanés.<sup>13</sup>

Le léflunomide est aussi tératogène et fœtotoxique chez les rats et les lapins, entraînant des anomalies du sque-

Tableau 2. Emploi des traitements de fond durant la grossesse et l'allaitement			
	Risque fœtal	Grossesse	Allaitement
<b>Prednisone</b>	Fente palatine, insuffisance surrénalienne, petit poids, mort in utero si > 20 mg/j	<b>Oui</b> prudence si doses élevées	<b>Oui</b> prudence si doses élevées
<b>Hydroxychloroquine</b>	Anomalie œil et oreille avec chloroquine	<b>Oui</b> faibles doses	<b>Oui</b> faibles doses
<b>Sulfasalazine</b>	Donner supplément en folate	<b>Oui</b>	<b>Oui</b> éviter doses élevées (> 2 g/j)
<b>Méthotrexate</b>	Anomalie faciale et squelettique	<b>Non</b>	<b>Non</b>
<b>Léflunomide</b>	Anomalie congénitale	<b>Non</b>	<b>Non</b>
<b>Azathioprine</b>	Aucun défini	<b>Oui</b> prudence si doses élevées	<b>Prudence</b> données contradictoires
<b>Ciclosporine A</b>	Retard de croissance	<b>Prudence</b> données limitées	<b>Non</b>
<b>Anti-TNF <math>\alpha</math></b>	?	<b>Non</b>	<b>Non</b>



**Tableau 3. Arrêt prophylactique des traitements de fond avant une grossesse**

	Risque de malformation	Retrait du médicament
<b>Méthotrexate</b>	10%	3 mois avant
<b>Léflunomide</b>	Etudes animales	Washout
<b>Infliximab</b>	?	Avant?
<b>Etanercept</b>	?	Dès confirmation de la grossesse au plus tard

lette et du système nerveux central, un retard de croissance et une augmentation de la mortalité in utero. Il n'y a pas d'études chez la femme enceinte et ce traitement reste contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

L'azathioprine et la ciclosporine sont moins utilisées dans la PR. L'azathioprine a néanmoins été largement employée pendant la grossesse, avec plus de 2000 cas rapportés, principalement chez des patientes avec lymphomes et maladies inflammatoires digestives ou après transplantation. L'azathioprine devant être convertie en 6-mercaptopurine par une enzyme hépatique absente chez le fœtus, celui-ci est théoriquement protégé. Les anomalies congénitales ne sont pas significativement augmentées jusqu'à une dose de 2 mg/kg/j, mais des risques de prématurité et de petits poids de naissance ont été rapportés, probablement liés à la maladie sous-jacente. Pour l'allaitement, les données sont contradictoires quant à une éventuelle toxicité hématologique, et un dosage inférieur à 2 mg/kg/j est recommandé. Encore une fois, l'expérience avec la ciclosporine A provient surtout de grossesse chez des patientes transplantées (plus de 800 cas rapportés). Les anomalies congénitales ne semblent pas significativement augmentées jusqu'à une dose de 5 mg/kg/j et, à nouveau, les risques de prématurité et de petits poids de naissance relevés sont probablement liés à la maladie sous-jacente. Ce médicament n'est, par contre, pas recommandé pendant l'allaitement.

Finalement, les anti-TNF $\alpha$  ne sont pas tératogènes ni fœtotoxiques chez les souris et les lapins. En l'absence de données chez l'être humain, ils ne sont pas recommandés pendant la grossesse et l'allaitement. Toutefois, dans le cadre de la surveillance postmarketing de l'infliximab, 35 grossesses ont été rapportées, avec 26 naissances d'un enfant en bonne santé (74,3%), cinq abortus spontanés et quatre électifs, résultats identiques à ceux d'une cohorte de femmes en bonne santé.<sup>14</sup>

### Arrêt prophylactique des DMARD avant la conception (tableau 3)

Les données sont limitées et encore une fois constituent plutôt des recommandations émises par les experts que des évidences fondées sur les preuves. Un arrêt prophylactique de trois mois pour le méthotrexate est toutefois recommandé, alors qu'un washout avec de la cholestyramine semble indispensable pour le léflunomide vu sa demi-vie extrêmement longue associée à une recirculation entéro-hépatique (tableau 3).

### TRAITEMENT ET REPRODUCTION CHEZ L'HOMME

Si les données disponibles sont limitées pour la femme, elles le sont encore plus pour l'homme. Il semble que la sulfasalazine et le méthotrexate entraînent une diminution de fertilité, mais réversible. Par analogie à la femme, et en raison du risque de tératogénicité, un arrêt du méthotrexate trois mois avant toute conception et un washout pour le léflunomide (tableau 4) sont recommandés.

### CONCLUSION

La PR affecte souvent des patientes jeunes et nécessite un traitement chronique. Le désir de grossesse est fréquent et il est une source de multiples interrogations sur la maladie, son traitement et l'enfant en devenir.

Les mères peuvent être ordinairement rassurées sur leur possibilité de grossesse et le devenir de leur enfant, aussi bien immédiat que futur concernant le risque de développement d'une PR chez l'enfant. La grossesse a généralement un effet bénéfique sur la PR dans près de 75% des cas et la poursuite d'un traitement n'est nécessaire que chez 10 à 25% des patientes. Néanmoins, la réactivation de la maladie dans le post-partum est la règle et il est essen-

**Tableau 4. Médicaments et reproduction chez l'homme**

	Diminution de la fertilité	Tératogénicité	Recommandation
<b>Sulfasalazine</b>	Réversible	Non	Information
<b>Méthotrexate</b>	Réversible	?	Arrêt 3 mois avant grossesse
<b>Léflunomide</b>	Non	?	Washout avant la grossesse
<b>Anti-TNF <math>\alpha</math></b>	Non	Non	Information



tiel de suivre de près la patiente après l'accouchement pour éviter un délai dans la reprise du traitement.

Finalement, avant de commencer un traitement de fond chez une patiente en âge de procréer, il est important de discuter avec elle et son partenaire d'un éventuel désir de grossesse pour débiter le cas échéant un traitement compatible. En effet, certains médicaments, comme le méthotrexate ou le léflunomide, sont tératogènes et nécessitent leur arrêt préalable, voire un *washout*. Lors de la prescription de ces médicaments, une contraception efficace est indispensable. ■

### Implications pratiques

- La polyarthrite rhumatoïde s'améliore dans 75% des cas durant la grossesse
- Les patientes récidivent après l'accouchement et doivent être revues rapidement et systématiquement
- La prescription de méthotrexate et de léflunomide doit s'accompagner obligatoirement d'une contraception efficace, ces médicaments étant tératogènes
- Les AINS sont contre-indiqués dès la 33<sup>ème</sup> semaine de grossesse à cause du risque de diminution de la fonction rénale et de fermeture prématurée du canal artériel chez l'enfant. Leur utilisation durant la période de conception peut être responsable d'une diminution de la fécondité

### Bibliographie

- 1 Nelson JL, Koepsell TD, Dugowson CE, et al. Fecundity before disease onset in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993;36:7-14.
- 2 \* Nelson JL, Østensen M. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:195-212.
- 3 Bowden AP, Barrett JH, Fallow W, et al. Women with inflammatory polyarthritis have babies of lower birth weight. *J Rheumatol* 2001;28:355-9.
- 4 Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, et al. Breast-feeding and post-partum relapse in women with rheumatoid and inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1010-5.
- 5 Østensen M, Fuhrer L, Mathieu R, et al. A prospective study of pregnant patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis using validated clinical instruments. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1212-7.
- 6 Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: Determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:707-22.
- 7 Oka M, Vainio U. Effect of pregnancy on the prognosis and serology of rheumatoid arthritis. *Acta Rheum Scand* 1966;12:47-52.
- 8 Drossaers-Bakker KW, Zwiderman AH, van Zeben D, et al. Pregnancy and oral contraceptive use do not significantly influence outcome in long term rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:405-8.
- 9 \*\* Gordon C. Pregnancy and autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:359-79.
- 10 \* Østensen M. Rheumatological disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15:953-69.
- 11 Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy and lactation. *Arch Intern Med* 2000;160:610-9.
- 12 \* Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: Population based cohort study. *BMJ* 2003;327:368-72.
- 13 \* Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TM. The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age: A survey of practice patterns and pregnancy outcomes. *J Rheumatol* 2003;30:241-6.
- 14 Katz JA, Lichtenstein GR, Keenan GF, et al. Outcome of pregnancy in women receiving Remicade (infliximab) for the treatment of Crohn's disease or rheumatoid arthritis (abstract). *Gastroenterology* 2001;120:A69.

\* à lire

\*\* à lire absolument