



**HAL**  
open science

# Impact des adaptations mécaniques et immunologiques liées à la grossesse chez les patientes porteuses de spondyloarthrites

Chloé Bernardy

► **To cite this version:**

Chloé Bernardy. Impact des adaptations mécaniques et immunologiques liées à la grossesse chez les patientes porteuses de spondyloarthrites. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03338885

**HAL Id: dumas-03338885**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03338885>**

Submitted on 9 Sep 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2021

# **IMPACT DES ADAPTATIONS MECANIQUES ET IMMUNOLOGIQUES LIÉES À LA GROSSESSE CHEZ LES PATIENTES PORTEUSES DE SPONDYLOARTHRISES**

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

SPÉCIALITÉ : RHUMATOLOGIE

Par Chloé BERNARDY

*[Données à caractère personnel]*

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 03/09/2021

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le Professeur Philippe GAUDIN

Membres :

M. le Professeur Athan BAILLET (directeur de thèse)

M. le Professeur Thierry DEBILLON

M. le Docteur Xavier ROMAND

*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2020-2021

**ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE**

CORPS	NOM-PRENO	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOU Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	RECHE Fabian	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérard	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers  
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers  
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale  
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale  
PR Ass. Méd. : Professeur des Universités Associé de Médecine  
PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale  
MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

# Remerciements

*Je souhaite tout d'abord remercier chaleureusement les membres de mon jury :*

-Le Professeur **Philippe Gaudin**, merci pour la vision si vivante de la rhumatologie que vous transmettez à des générations d'internes grenoblois. Merci pour votre sens pédagogique, notamment en salle interventionnelle, je compte encore bien en profiter !

-Le Professeur **Athan Baillet**, depuis la deuxième semaine de mon internat tu as su me plonger dans la recherche, la rédaction d'article ...et me faire aimer ça ! Merci pour ta disponibilité et ton implication dans ma formation d'interne. Merci pour nos débats semi-philosophiques sur tes tenues monochromes hors pair.

-Le Professeur **Thierry Debillon**, merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse, votre vision du sujet est précieuse.

-Le Docteur **Xavier Romand**, que dire ... ! Beaucoup d'aventures ensemble : la team réparateurs d'incubateur cellulaire, les journées filtrage/pipetage, les soirées cytométrie en flux ... sans oublier nos discussions sérieuses sur les dossiers de patients, tu es toujours d'une perspicacité remarquable. Spécial dédicace à cette fameuse phrase prononcée il y a 1,5 ans maintenant « Dis j'ai une idée pour ta thèse ... ». J'ai hâte de débiter mon assistanat à tes cotés !

*Merci à l'ensemble des équipes médicales de mon parcours, vous avez chacun à votre niveau participé à ma formation :*

- Merci au Dr **Marine Clay**, ma première assistante, merci pour ta patience (suprême), ton sens de la pédagogie et de l'investissement que tu as mis dans la formation des internes. Tu es devenue une bonne copine et je vous souhaite tout le bonheur du monde avec Dan et Olivia.

-Merci au Docteur **Mélanie Gilson**, la qualité de tes prises en charge font de toi un modèle pour la jeune médecin que je suis.

-Merci au Docteur **Laurent Grange** pour ta bonne humeur constante et assortie aux lacets du jours ! Merci de ta confiance lors des semestres en HDJ.

-le Docteur **Romain Gastaldi**, créateur (et animateur !) du staff d'HDJ, merci de tes bons conseils.

-Merci au Dr **Delphine Frappat**, le rayon de soleil d'Uriage, merci pour ta confiance et ta bonne humeur. Il fallait au moins ça pour m'emmener jusqu'aux crêtes !

-Merci au Dr **Franck Sageloli**, c'est un peu tout grâce à toi quand même ! Depuis ce jour d'aout 2016 en post-concours d'internat où je cherchais désespérément un rhumatologue avec qui passer une journée. J'ai aimé cette spécialité à travers la pratique que tu en avais et je ne regrette absolument pas mon choix ! J'en profite pour remercier **Léonie**, ma petite poulette, avec toi la vie semble si facile. Une vrai copine, merci pour les rigolades et les bons repas avec ou sans gluglu.

-Merci au Dr **Roch Mader**, pour ta vision chirurgicale et les innombrables cafés.

-Merci aux médecins du service de médecine interne et d'oncologie de la clinique mutualiste, et spécialement aux **Dr Violaine Cheilan, Dr Joseph Lambert, Dr Jean-Rémi Bargin** (PS : Joseph, je n'ai pas oublié que tu me dois une boîte de Ferrero Rocher).

-Merci aux médecins du service de radiologie ostéo-articulaire pour avoir accueilli une moldue dans le monde des images. En particulier merci au **Dr Alexis Mounier** (#moumoune), pour ta grande pédagogie et pour les fous rires...Han solo en 1ere position (et de loin !).

- Merci à toute l'équipe médicale et paramédicale du service des urgences traumatologiques de l'hôpital sud : je n'aurai jamais pensé tirer sur des os cassés ou remettre des épaules en place !

Merci au **Dr Jean-jacques Banihachemi** pour votre accueil et l'animation musicale matinale de qualité, Dr **Adrien De Massias** pour ton calme et tes délicieux pancakes, Dr **Elliott Viprey** pour ta pédagogie et ta confiance dans ma prise en charge des fractures vertébrales

ostéoporotiques, Dr **Alexandre Faure** pour ta poisse intergalactique mais qui au moins nous fait réduire des luxations de chevilles de l'espace !

Je remercie également l'ensemble du service de rhumatologie du CHU de Grenoble : infirmières, kiné, aide soignantes, ASH, secrétaires... Merci à « mes » premières infirmières, **Babette, Léa, Manon, Nadine, Roseline, Danièle, Marie-Liliane**. Merci à **Sabrina, Sylvie** et toute l'équipe des secrétaires pour votre aide et votre sourire constant. Merci à **Sébastien** pour tes petits dessins qui aiguayaient mes journées. Merci à **Christine**, tu as sauvé ma thèse !  
Merci à **Anna**, la meilleure cadre que j'ai connu !

*Merci à mes co-internes qui ont accompagné ces quatre années grandioses en souvenirs :*

-**Mélodie**, mon dieu que tu me faisais peur le 1<sup>er</sup> jour, mais au final je suis tellement contente que l'on se soit rencontrées, tu es une vraie copine comme on n'en fait plus. J'aurai toujours une bière (pas d'IPA on est d'accord) et quelques pistaches de dispo pour toi (ok ok je range mon saucisson).

-**Guillaume (#guigui)**, Merci pour ces éclats de rires pendant nos 3 semestres ensemble, du duo papillon/militaire aux soirées lecture d'IRM en passant par les courses sur les sommets d'Uriage (bon, tu cours vite mais c'est uniquement grâce à tes chaussures orange-qui-vont-vite).

-les vieux de la vieille : **Jason, Julien, Margot, Mélanie, Céline** et les moins vieux : **Marie-Charlotte, Tiphaine, Charlotte, Sarah**.

*Merci aux copains de médecine, par ce que ça fait du bien de partager nos galères avec ceux qui les comprennent :*

-**Inès et Antoine**, depuis la P2 vous êtes toujours dispo (mais pas forcément à l'heure ;) ) pour une soirée discussion/ film/ discussion. Nos débriefings de stage ont été précieux, il y aura de quoi faire pour l'assistantat !

- **Marie et Mathieu** merci pour les soirées boissons/discussion/boissons qui font des sacrés souvenirs ! Préparez-vous aux appels pour avis infectieux/médecine interne ;)

- Sophie et Jo, Quentin et Léa et les autres ... pour nos week-ends à la montagne et nos soirées arrosées.

*Merci aux copines de mon enfance, **Mathilde, Lise et Marion**, je suis tellement contente que notre bande de 4 soit restée si unie au cours des années, quel que soit le pays on se trouve toujours du temps l'une pour l'autre. C'est une vraie chance pour moi de vous avoir.*

*Merci à ma belle-famille : **Yasmine, Nayeli et Alain** pour les virées parisiennes et les discussions médicales enflammées.*

*Merci à toute ma famille pour être si joyeusement unie, viva la familia !*

-Merci à **Roland et Sylvie** pour vos accueils dans le Sud et votre gentillesse autour des barbecues.

-Merci à **Olivier et Mireille** pour les sensations en via ferrata qui nous font oublier les tracas de la semaine.

- Merci à mes cousins : **Laura, Robin, Julie, Lionel, Julian et Hugo**. Je suis la plus grande mais presque dernière diplômée ;). Ce soir on se fend le front !

-Merci à **ma mamie Monique**, férue de science nat' comme tu dis, tu m'as transmis la passion des sciences et le gout du savoir. Prends soins de toi.

-Merci à **mon Mimi**, mon grand-père, pour ta patience et ton aide dans tout mon parcours scolaire, des cours de maths aux leçons de français/philo en passant par la relecture de tous mes manuscrits (même celui-ci !).

-Merci à ma **mamie Simone** pour les bons gouters, les promenades et les histoires sur tous les habitants du village commençant inéluctablement par « c'est une cousine germaine au 3<sup>ème</sup> degré de la sœur de ma mère... ».

-Merci à **mon papi Raymond**, même si tu n'es plus là depuis de nombreuses années, la soif de comprendre ce qu'il t'était arrivé a été un moteur dans le début de mes études médicales. Je ne garde que les bons souvenirs de vélo, de ski et de saucissons.

- Merci à **mes parents, Catherine et Thierry**, pour votre soutien inconditionnel et pour votre amour qui m'ont porté jusqu'ici aujourd'hui. *Je vous aime tant*. Merci à ma maman pour ta présence et tes bons conseils. Tu m'as transmis le besoin du travail bien fait à travers la grande conscience professionnelle qui te caractérise. Merci à mon papa pour être toujours là (surtout quand un voyant étrange s'allume sur mon compteur ou que je fais disjoncter mon appartement), je suis admirative de la façon dont ton esprit d'ingénieur décortique les problèmes pour arriver à la solution.

-Merci à **Malik-Alexandre, mon amour**, 13 ans déjà à tes côtés, merci d'être toujours là pour moi, avec ton calme et ta patience, tu me complètes si bien. Ta présence tout au long de ces études de médecine a été un vrai roc, je n'y serai pas arrivée sans toi. J'ai trouvé ma moitié, le meilleur est à venir !

# Table des matières

<b>Remerciements</b> .....	<b>6</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>12</b>
<b>1-Introduction</b> .....	<b>13</b>
<b>2-Les spondyloarthrites</b> .....	<b>15</b>
<b>2.1 Définition</b> .....	<b>15</b>
<b>2.2 Histoires des spondyloarthrites</b> .....	<b>16</b>
<b>2.3 Epidémiologie</b> .....	<b>19</b>
<b>2.4 Physiopathologie</b> .....	<b>20</b>
2.4.1 Génétique .....	20
2.4.2 Dysbiose intestinale et lien avec les SpA.....	22
2.4.3 Immunité de type 3 et SpA .....	23
2.4.4 Spondyloarthrites : pathologies auto-immunes ou auto-inflammatoires ? .....	25
2.4.5 Polarisation macrophagique et SpA .....	27
2.4.6 Rôle du stress mécanique sur l'enthésite.....	29
2.4.7 Résumé du modèle physiopathologique des SpA .....	31
<b>2.5 Signes cliniques</b> .....	<b>32</b>
2.5.1 Symptomatologie rhumatologique .....	32
2.5.2 Symptomatologie extra-rhumatologique.....	35
<b>2.6 Eléments diagnostics et critères de classification</b> .....	<b>37</b>
<b>3- Aspects immunologiques de la grossesse à l'état physiologique</b> .....	<b>39</b>
<b>3.1 L'implantation fœtale : une phase pro-inflammatoire</b> .....	<b>39</b>
<b>3.2 La croissance fœtale : une phase pro-tolérologène</b> .....	<b>41</b>
<b>3.3 La phase de travail : le retour de l'inflammation</b> .....	<b>42</b>
<b>3.4 La grossesse : une immunité plastique</b> .....	<b>44</b>
<b>4. Objectifs et études personnelles</b> .....	<b>45</b>
<b>5- Partie 1 : Revue systématique de la littérature sur les spondyloarthrites et la grossesse</b> .....	<b>46</b>
<b>6-Partie 2: Pregnancy outcomes and neonatal complications in spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis</b> .....	<b>62</b>
<b>7- Discussion</b> .....	<b>87</b>
<b>7.1 Les SpA, un rhumatisme quiescent durant la grossesse ?</b> .....	<b>87</b>
<b>7.2 Une grossesse à risque ?</b> .....	<b>90</b>
7.2.1 Impact de la césarienne sur le système immunitaire .....	91
7.2.3 Liens entre dysimmunité et complications de la grossesse dans les SpA .....	92
<b>8-Conclusion et perspectives</b> .....	<b>94</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>96</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>101</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>102</b>
Annexe 1.....	102
Annexe 2.....	108
<b>Serment d'Hippocrate</b> .....	<b>120</b>
<b>Résumé</b> .....	<b>121</b>

## Liste des abréviations

**ASAS** : ASsessment in Ankylosing Spondylitis international Society

**HLA-B27** : Human Leucocyte Antigen B27

**IFN  $\gamma$**  : Interféron  $\gamma$

**IL-1, IL-4, IL-6, IL-12, IL-13, IL-17, IL-22, IL-23** : interleukine

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique

**LIF** : Leukemia inhibitory factor

**Lymphocyte NK** : Lymphocyte Natural Killer

**MMP** : Métalloprotéases Matricielles

**NO** : Monoxyde d'azote

**RIC** : Rhumatisme Inflammatoire Chronique

**SA** : spondylarthrite ankylosante

**SpA** : Spondyloarthrites

**TCR** : T Cell Receptor

**TGF  $\beta$**  : Transforming Growth Factor  $\beta$

**TNF  $\alpha$**  : Tumor Necrosis Factor  $\alpha$

**VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor

# 1-Introduction

Les spondyloarthrites (SpA) sont le deuxième rhumatisme inflammatoire le plus fréquent (1). Ces pathologies sont caractérisées par une atteinte inflammatoire et secondairement ossifiante du rachis et les articulations sacro-iliaques à l'origine d'une ankylose rachidienne et pelvienne. Dans un certain nombre de cas, des manifestations extra-rhumatologiques telles que l'uvéite, le psoriasis ou des maladies inflammatoires de l'intestin peuvent y être associées. La physiopathologie exacte n'est pas connue mais le rôle du système immunitaire, et notamment du système immunitaire inné, apparaît central.

Initialement considéré comme un cadre nosologique plutôt masculin, l'utilisation des critères de classification du groupe ASAS (ASsessment in Ankylosing Spondylitis international Society) de 2009 (2), et notamment l'apport de l'IRM des articulations sacro-iliaques dans le diagnostic, montre aujourd'hui que la prévalence des SpA est équivalente entre l'homme et la femme.

La grossesse, considérée d'un point de vue immunologique, est une greffe semi-allogénique puisque le fœtus présente des antigènes de sa mère et de son père. Par ailleurs la grossesse et l'accouchement sont à l'origine d'un stress mécanique important sur le rachis et les articulations sacro-iliaques de la mère.

Dans d'autres rhumatismes inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus érythémateux systémique (3), il existe des données permettant d'avancer une amélioration de l'activité du rhumatisme pendant la grossesse avec en revanche des complications néonatales telles que la prématurité ou l'éclampsie (4).

Sur les dernières années de nombreux articles sur les liens entre grossesse et SpA sont parus dans la littérature permettant d'enrichir nos connaissances sur ce sujet. Deux questions

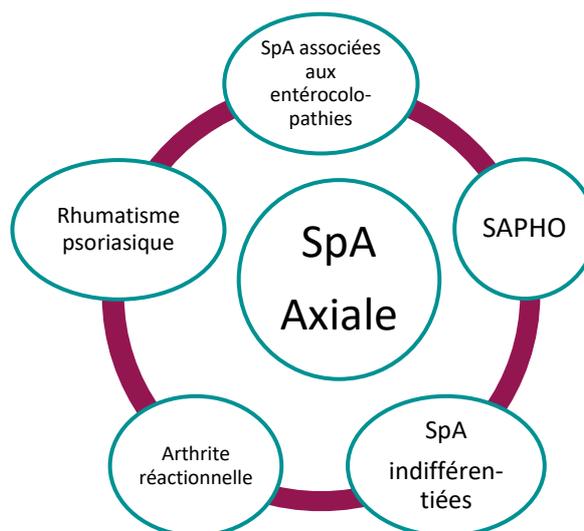
apparaissent centrales : la première est celle de l'impact des adaptations immunitaires et mécaniques durant la grossesse sur l'activité du rhumatisme, la deuxième est le retentissement d'un terrain dysimmunitaire sur les issues maternelles et néonatales de la grossesse.

Nous commencerons ce travail par un rappel des bases historiques et cliniques des SpA. Le modèle physiopathologique et notamment les modifications immunitaires liées aux SpA seront abordées. L'adaptation physiologique du système immunitaire lors d'une grossesse sera ensuite détaillée. Par la suite nous présenterons notre premier article réalisant une revue systématique de la littérature sur les liens entre grossesse et SpA. Puis un deuxième article exposant les résultats de notre méta-analyse sur les issues maternelles et néonatales des grossesses chez les patientes porteuses une SpA sera présenté.

## 2-Les spondyloarthrites

### 2.1 Définition

Les spondyloarthrites (SpA) regroupent un ensemble hétérogène de rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) qui sont caractérisées par une atteinte rhumatologique axiale (rachis et articulations sacro iliaques) plus ou moins associée à une atteinte périphérique sous la forme d'arthrite ou d'enthésite. L'enthésopathie est caractéristique de la maladie et se manifeste par une atteinte inflammatoire de la jonction entre tendon et os aboutissant à une ossification secondaire. La présentation clinique peut se compléter de manifestations extra articulaires (cutanée, ophtalmologique, digestive). Le terrain génétique est marqué par la fréquente présence du HLA-B27.



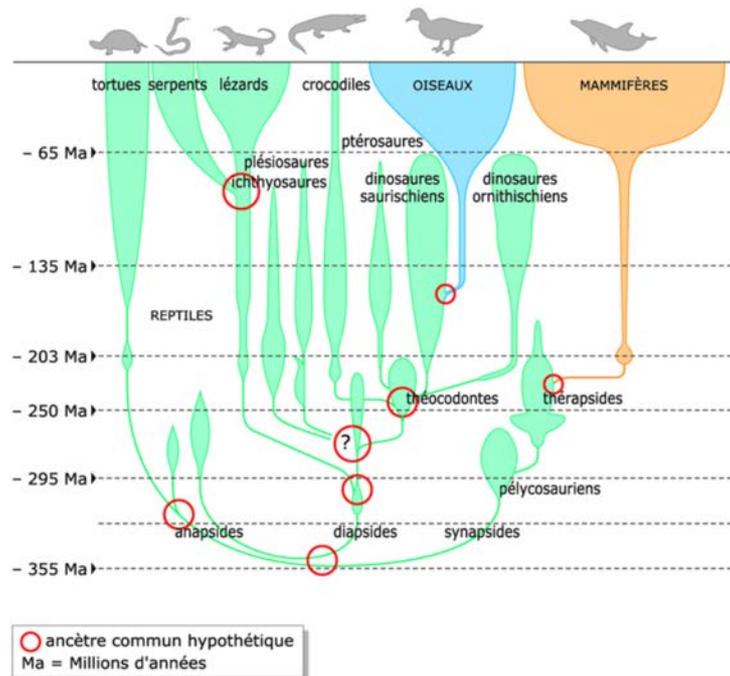
**Figure 1 : Le groupe des spondyloarthrites**

*(SAPHO : syndrome Synovite Acné Pustulose Hyperostose Ostéite)*

Ce groupe de rhumatisme inflammatoire inclus la spondyloarthrite axiale, les spondyloarthrites associées aux entérocolopathies, le rhumatisme psoriasique, les arthrites réactionnelles, le syndrome Synovite Acné Pustulose Hyperostose Ostéite et les spondyloarthrites indifférenciées.

Il est actuellement proposé une classification plus phénotypique : spondyloarthrites axiale, radiographique ou non radiographique, spondyloarthrites périphérique arthritique ou enthésitique, avec pour chaque forme, la possibilité de manifestations extra articulaires.

## 2.2 Histoires des spondyloarthrites



La surface des figurés est proportionnelle au nombre d'espèces

**Figure 2 : Arbre phylogénétique des espèces vertébrées** (source :

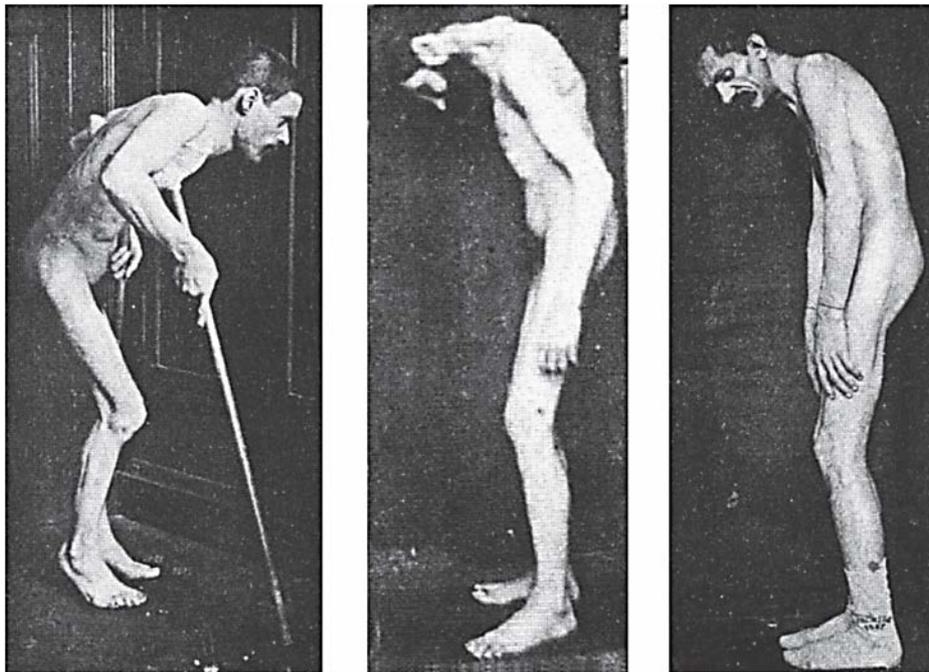
[https://www.assistancescolaire.com/enseignant/elementaire/ressources/base-documentaire-en-sciences/l-arbre-phylogenetique-des-reptiles-oiseaux-et-mammiferes-t\\_1101i02](https://www.assistancescolaire.com/enseignant/elementaire/ressources/base-documentaire-en-sciences/l-arbre-phylogenetique-des-reptiles-oiseaux-et-mammiferes-t_1101i02), visité le 12/07/2021)

Il est intéressant de noter que parmi tous les vertébrés possédant un squelette osseux, les SpA ont une nette prédominance pour les mammifères euthériens (placentaires) touchant jusqu'à 25% des ours, 35% des rhinocéros ou 6% des lamas (5). Ces pathologies sont non connues chez les oiseaux et les reptiles. La distribution phylogénétique de la maladie suggère une origine commune ancienne.

L'étude de fossiles montre des cas d'ankylose rachidienne pouvant correspondre aux spondylarthrites chez des mammifères (6, 7) datant du Paléocène, il y a 65-35 millions d'années.

Chez les Humains les descriptions de squelettes porteurs de stigmates pouvant correspondre aux SpA datent de -5000 ans avant JC en Amérique du Nord (8), les plus connues sont toutefois celles des momies des pharaons Ramses II et son fils Meremptah des 8<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> dynasties égyptiennes (1550 avant JC) (9).

La première description très fidèle d'un squelette humain ayant une fusion complète des sacro-iliaques et des 15 dernières vertèbres ainsi que des articulations costo-vertébrales a été faite par Bernard Connor (10) (1666-1698). Mais il faut attendre le 19<sup>ème</sup> siècle pour avoir des descriptions de patients vivants avec une symptomatologie évocatrice de SpA, comme ce patient décrit par Sir Benjamin Collins Brodie (1783-1862) souffrant de douleurs lombaires avec atteinte des articulations coxo-fémorales et inflammation oculaire occasionnelle aboutissant après plusieurs années d'évolution à une immobilité de la majeure partie de sa colonne vertébrale (11).



**Figure 3 : Première photographie de patient porteur de SpA par Pierre Marie en 1906**

Puis par Pierre Marie qui a publié la 1<sup>ère</sup> photographie d'un patient atteint de SpA, appelé à l'époque « spondylose rhizomélique », associé à une description clinique de la maladie très exacte (12).

Le lien entre symptomatologie clinique et l'ankylose rachidienne a été facilité par l'utilisation des radiographies à partir de 1901. Ainsi Schlayer a été le premier à présenter des radiographies montrant des syndesmophytes chez un patient vivant porteur d'une spondylarthrite ankylopoetica (13).

Le lien entre manifestations rhumatologiques et extra-rhumatologique a été décrit dès 1930 pour les atteintes valvulaires (14) et digestives (15) puis en 1933 pour les atteintes ophtalmologiques (16). La distinction entre syndesmophytes et ostéophytes (retrouvés dans l'arthrose) a été établie par le Dr Jacques Forestier (17) en 1934.

Le terme spondylarthrite ankylosante (AS) a été adopté officiellement en 1963 par la société américaine de rhumatologie aux dépens de la spondylarthrite rhumatoïde devant la négativité des auto-anticorps chez ces patients.

La découverte de l'allèle de prédisposition génétique, HLA B27, en 1973 par deux équipes indépendantes (18, 19) a permis l'expansion du concept de spondylarthrites.

## 2.3 Epidémiologie

Il existe peu de données fiables concernant la prévalence de ces pathologies du fait de l'hétérogénéité de leurs présentations, de la variabilité des critères diagnostiques retenus et de variations démographiques et géographiques.

Une revue systématique de la littérature fait état d'une prévalence variant de 0.01% à 2.5% selon les populations ethniques et les critères diagnostiques utilisés (20). Il faut noter une plus faible prévalence de la maladie dans les populations asiatiques et africaines. La prévalence des SpA, et notamment celle de la SA, est corrélée avec l'expression du HLA-B27 dans la population cible. Ainsi 8% de la population caucasienne est porteuse de cet antigène alors que celui-ci est retrouvé chez 3% de la population africaine et 1-6% de la population asiatique.

En France, et de façon globalement équivalente dans les pays européens (21), la prévalence des SpA est habituellement estimée autour de 0,3% de la population (1).

L'âge moyen au diagnostic est de 26ans et il est le plus souvent porté entre la deuxième et la quatrième décennie. Toutefois il faut noter l'existence de formes juvéniles (22) et de formes à début tardif (23), plus rares. Les SpA affectent donc des sujets en âge de procréer.

La question du sex-ratio de ces pathologies a évolué au décours des dernières années. Historiquement décrite dans sa forme ankylosante avec une prédominance masculine de l'ordre de 3:1, il semblerait que les formes non radiologiques soient plus fréquentes chez les femmes amenant à un sex-ratio global de 1 :1 (24).

## 2.4 Physiopathologie

La physiopathologie exacte des SpA est partiellement connue. L'intrication d'une susceptibilité génétique, de facteurs environnementaux, du microbiote et du stress mécanique est aujourd'hui le modèle physiopathologique retenu.

### 2.4.1 Génétique

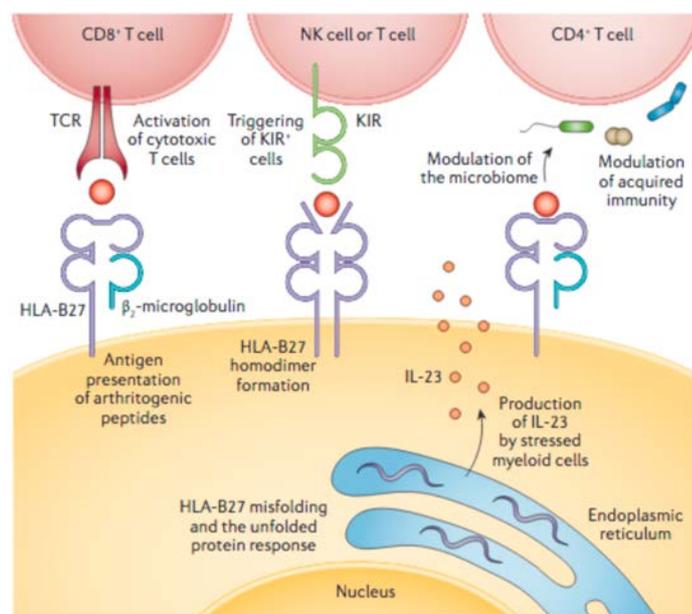
Une origine génétique a été suspectée très précocement dans l'histoire des SpA du fait de l'agrégation de cas familiaux. Ainsi les études sur jumeaux monozygotes retrouvent une concordance de la maladie de 70% (25). Le poids de l'héritabilité génétique de la maladie est estimé à 90% dont 50% est porté par l'allèle HLA-B27. Les personnes porteuses du HLA-B27 et apparentées à un cas de SpA ont un risque de développer la maladie 5 à 16 fois plus grand que les personnes uniquement porteuses du HLA-B27 (26).

Le HLA-B27 est un antigène de surface appartenant au complexe majeur d'histocompatibilité de type 1, exprimé sur toutes les cellules nucléées dont le but est la présentation de peptides aux cellules du système immunitaire. Plus de 105 sous type de HLA-B27 ont été identifiés dont la plupart augmentent la susceptibilité aux SpA. L'association entre SpA et HLA-B27 est l'une des plus fortes connues en médecine avec un risque relatif supérieur à 200.

Plusieurs hypothèses, non mutuellement exclusives, sur la pathogénie du HLA-B27 ont été formulées (27):

- la théorie du peptide arthritogène dans laquelle le HLA-B27 présenterait aux lymphocytes T CD8 un peptide du soi créant une réponse auto-immune,

- la théorie du stress du réticulum endoplasmique causée par un mauvais repliement du HLA-B27 orientant vers une réponse immunitaire pro-inflammatoire avec la production d'IL-23 par les cellules de la lignée myéloïde,
- l'homodimérisation des chaînes lourdes du HLA-B27 formant des complexes reconnus par les natural killer (NK) à l'origine d'une réponse pro-inflammatoire avec sécrétion d'IL-17,
- le rôle du HLA-B27 dans la modulation du microbiote intestinal et cutané en favorisant la persistance de certains pathogènes intra-cellulaires comme *Yersinia spp.* ou *Salmonella spp.*



**Figure 4 : Implication du HLA-B27 dans la pathogénie des SpA d'après Sieper *et al*(27)**

L'expression du HLA-B27 n'est toutefois ni nécessaire ni suffisante pour développer la maladie, seulement 2% des sujets porteurs développent une SpA.

D'autres gènes ont été mis en évidence sur des études d'association pangénomique dont plusieurs gènes impliqués dans l'immunité innée, la présentation antigénique ou la voie de l'IL-23.

## 2.4.2 Dysbiose intestinale et lien avec les SpA

Les SpA peuvent être décrites comme des pathologies des barrières physiques (peau, muqueuses) du système immunitaire. L'arthrite réactionnelle en est le prototype avec l'exposition à un pathogène comme *Chlamydia trachomatis* au niveau de la muqueuse génitale résultant en une inflammation articulaire et parfois oculaire et génitale, qui dans la moitié des cas peut passer à la chronicité notamment en cas de présence du HLA-B27.

L'inflammation de la muqueuse intestinale est retrouvée chez plus de la moitié des patients porteur de SpA, y compris chez ceux asymptomatiques sur le plan digestif, sous la forme d'une infiltration de celle-ci par des cellules mononuclées et des neutrophiles (28). Cette inflammation persistante entraîne une moins bonne fonction de la barrière intestinale (moins de mucus et plus grande perméabilité inter-épithéliale). Des études ont ainsi retrouvé au niveau sanguin la présence d'antigènes alimentaires et de débris issus du microbiote chez des patients porteurs de SpA (29). L'augmentation de la perméabilité intestinale induit le recrutement de cellules pro-inflammatoires et la sécrétion de cytokines de l'axe IL-17/IL-23 au sein de la muqueuse digestive.

La cause de cette inflammation intestinale chez les patients porteurs de SpA n'est pas entièrement connue, mais elle est un exemple de l'intrication entre imputabilité génétique et facteurs environnementaux. Les modèles animaux, bien qu'imparfaits, démontrent que les micro-organismes jouent un rôle essentiel à la genèse de la pathologie puisque dans un modèle murin surexprimant l'antigène HLA-B27 humain, l'environnement stérile prévenait le développement de maladie inflammatoire proche de la SpA (30). Plusieurs travaux montrent que le microbiote est altéré dans les SpA avec une raréfaction de sa diversité (31, 32). La simple présence du HLA-B27 a également été liée avec une dysbiose intestinale (33).

Certaines espèces bactériennes pourraient jouer un rôle dans la genèse des SpA comme les bactéries intestinales segmentées filamenteuses (SFB) qui induisent au niveau intestinal une réponse IgA et Th17 (34).

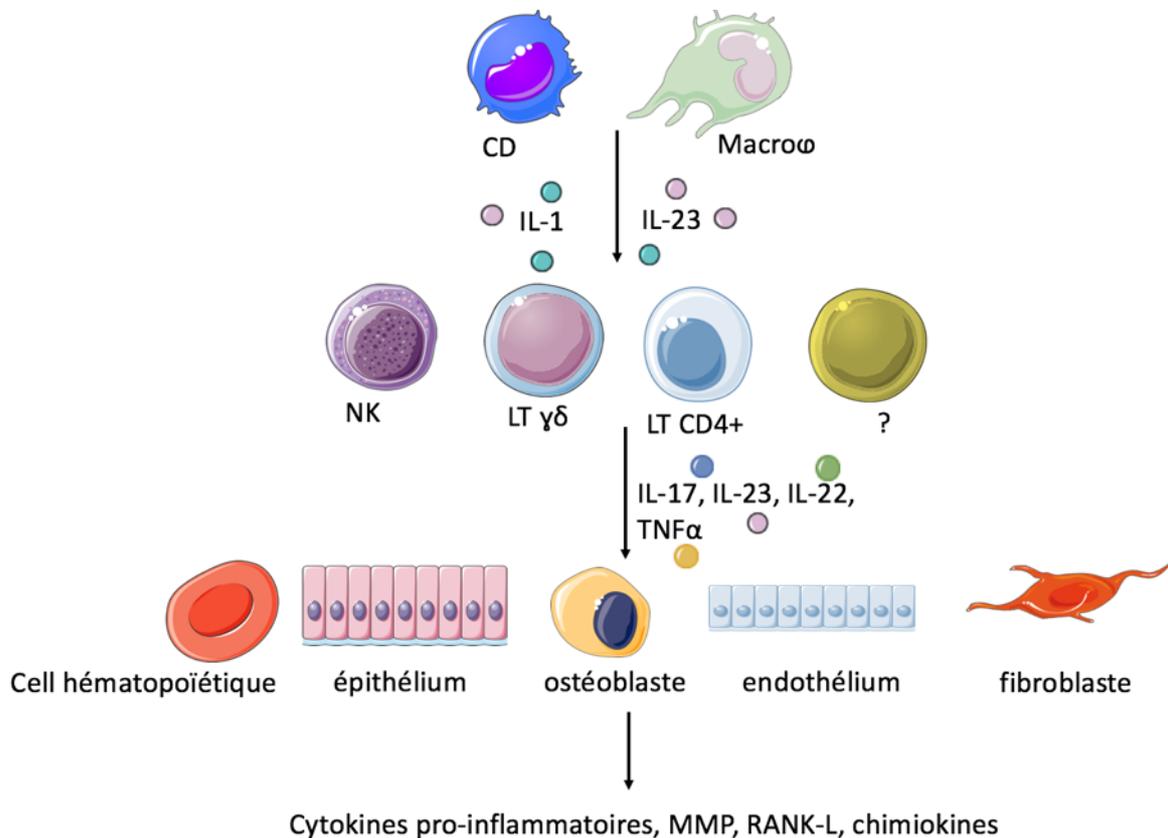
### 2.4.3 Immunité de type 3 et SpA

Il existe plusieurs façons de segmenter le système immunitaire, la plus fréquente est celle le divisant en système immunitaire inné et adaptatif. Une autre segmentation utilise la classe de pathogènes visés par les différentes sous-unités effectrices.

Ainsi l'immunité de type 1 est dirigée contre les bactéries intra-cellulaires et les virus. Elle est caractérisée par une réponse impliquant les lymphocytes natural killer (NK), les lymphocytes T CD8+ et les lymphocytes T Helper et marquée par une sécrétion importante d'IFN gamma et l'IL-12. L'immunité de type 2 est dirigée contre les infections à helminthes. Elle est caractérisée par la sécrétion d'IL-4 et d'IL-13 par les lymphocytes T CD4 Th2. L'immunité de type 3 est dirigée contre les bactéries extra-cellulaires et les champignons. Les macrophages, les neutrophiles et les lymphocytes Th 17 en sont les principaux effecteurs et sécrètent du TNF alpha, de l'IL-17 et de l'IL-23.

La voie Th17 correspond à une voie de différenciation terminale des lymphocytes T CD4+ caractérisée par la production notamment d'IL-17 et particulièrement active dans la lutte contre les pathogènes extracellulaires (35). Brièvement, suite à l'activation des Toll Like Receptor (TLR) par les Pathogen-associated molecular patterns (dont les lipopolysaccharides bactériens) les cellules de l'immunité innée (notamment cellules dendritiques, macrophages) vont sécréter de l'IL-23, du TGFβ qui vont activer le lymphocyte T CD4+ immature et le faire entrer dans une voie de différenciation dite Th17 avec production d'IL-17, d'IL-6, d'IL-22, de TGFβ et d'IL-23 (permettant une boucle d'amplification).

Ces cytokines, pro-inflammatoires, vont notamment déclencher une libération de métalloprotéases par les fibroblastes, les ostéoblastes et les chondrocytes aboutissant à la destruction de la matrice extra-cellulaire, et par la sécrétion de RANK-L activant l'ostéoclaste (érosion osseuse).



**Figure 5 : Axe IL-23/Th17, d'après Miossec *et al.*(35)**

*NK: natural killer, LT: lymphocytes T, IL : interleukine, MMP : metalloprotéases, RANK-L: receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*

Il existe plusieurs arguments pour dire que l'immunité de type 3 est altérée dans les SpA.

D'une part les études pangénomiques retrouvent des altérations dans les gènes codant pour l'IL-1R, pour la voie du TNF alpha, de l'IL-23R, TYK2 et JAK2 (36).

D'autre part de nombreux travaux relèvent l'importance de l'axe IL-17 /IL-23 puisque ces cytokines sont surexprimées dans l'intestin, le sang, la membrane synoviale et les enthèses de patients porteurs de SpA (37-39).

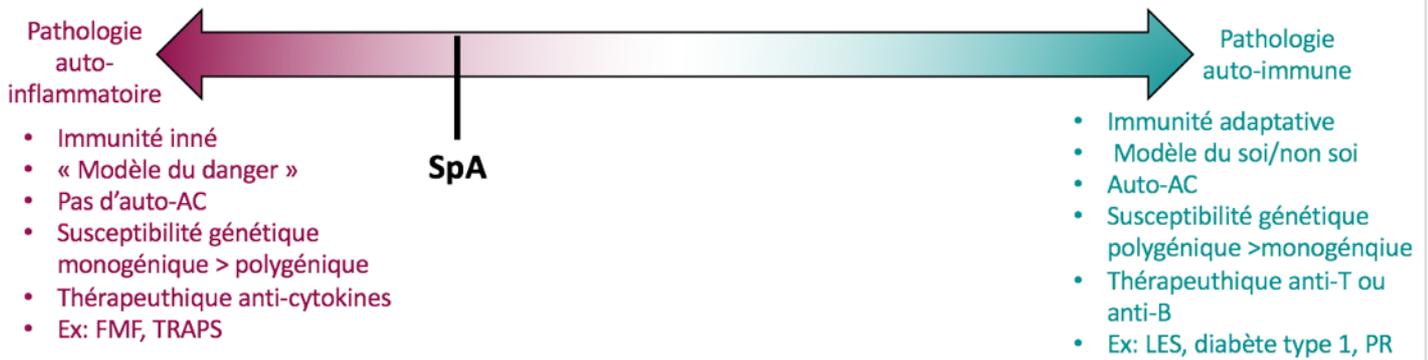
Ainsi des biopsies d'enthèses réalisées chez des sujets porteurs d'une SpA a montré une forte infiltration en cellules myéloïdes (cellules dendritiques et macrophages) et en lymphocytes Th17. Cette infiltration semble spécifique de la SpA dans une étude contrôlée contre sujets arthrosiques (40). L'immunohistochimie permet de caractériser les cellules composant cet infiltrat comme des populations de lymphocytes T mais également de macrophages sécrétant de l'IL-17, de l'IL-23 et du TNF alpha et ce jusque dans l'os sous chondral.

D'autres travaux ont montré que les tenosynoviocytes (fibroblastes spécialisés des enthèses) sont sensibles à l'IL-17 (41) qui faciliterait l'inflammation tendineuse alors que l'ossification serait plutôt sous la dépendance de l'IL-22 (42).

#### 2.4.4 Spondyloarthrites : pathologies auto-immunes ou auto-inflammatoires ?

Parmi les maladies inflammatoires à médiation immunitaire McGonagle *et al* (43) ont proposé une classification allant de maladie auto-immune à maladie auto-inflammatoire. Le prototype de la maladie auto-immune est une pathologie à prédominance féminine, caractérisée par des auto-anticorps témoignant d'une réactivité lymphocytaire B ou T à des auto-antigènes à l'instar du lupus érythémateux systémique ou de la polyarthrite rhumatoïde. Le système immunitaire adaptatif est donc central dans l'étiologie de ces pathologies.

A l'autre bout de la classification se trouvent les pathologies auto-inflammatoires dans lesquelles il n'existe pas de prédominance féminine, ni d'auto-anticorps mais une anomalie génétique unique affectant une voie cytokinique précise comme la fièvre méditerranéenne familiale ou le syndrome de fièvre récurrente liée au récepteur du facteur de nécrose tumorale (TRAPS). Le système immunitaire inné est plus souvent impliqué dans ces pathologies.



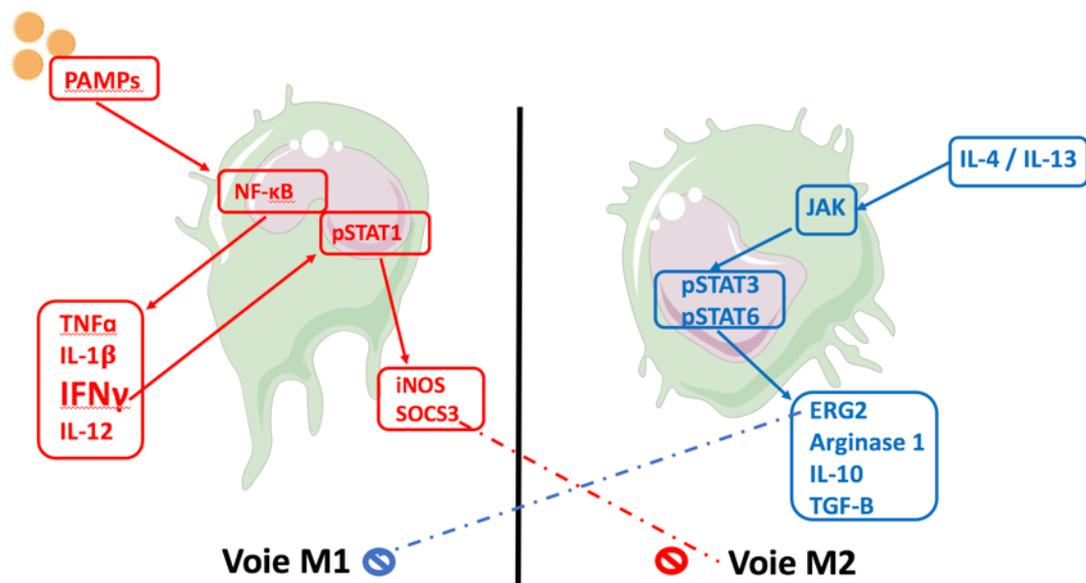
**Figure 6 : Représentation de la continuité entre maladie auto-immune et auto-inflammatoire selon McGonagle et al (43)**

*Modèle du Danger selon Matzinger et al, AC : anticorps, FMF : fièvre méditerranéenne familiale, TRAPS : syndrome de fièvre récurrente liée au récepteur du facteur de nécrose tumorale, LES : lupus érythémateux systémique, PR : polyarthrite rhumatoïde*

Les SpA sont des pathologies dans lesquelles le sexe ratio n'a pas de prédominance féminine, il n'existe aucun auto-anticorps, les mutations génétiques retrouvées affectent des voies cytokiniques appartenant au système immunitaire inné (IL-1, TNFalpha, IL-23). L'hypothèse initiale du peptide arthritogène présenté par le HLA-B27 au lymphocytes T CD8+ a été mis à mal par plusieurs équipes (44). Dans un modèle murin de rat transgénique HLA-B27/hβ2m l'absence de lymphocytes T CD8+ ne prévenait pas l'apparition de la maladie (45). Enfin les thérapeutiques modulant le système immunitaire adaptatif (Abatacept, Rituximab) n'ont pas montré d'efficacité dans ces pathologies (42, 46, 47). Du fait de ces caractéristiques, au sein d'un continuum entre maladies auto-inflammatoires et auto-immunes, les SpA seraient donc plutôt à positionner vers les pathologies auto-inflammatoires. La place du système immunitaire inné et notamment des cellules dendritiques et des macrophages apparaît donc centrale dans la pathogénie des SpA.

## 2.4.5 Polarisation macrophagique et SpA

Les macrophages sont des cellules du système immunitaire inné présents dans tous les types tissulaires. Leur rôle dans l'homéostasie tissulaire et immunitaire est complexe. D'une part le macrophage joue un rôle important dans l'immunité innée de par sa capacité de phagocytose des pathogènes et de présentation des antigènes aux cellules du système immunitaire adaptatif (lymphocytes T et B). D'autre part le macrophage a un rôle important dans l'homéostasie tissulaire, la résolution de l'inflammation et l'intégrité tissulaire par la phagocytose de débris cellulaires et de cellules sénescents.



**Figure 7 : Représentation schématique des voies cellulaires en fonction du profil de polarisation macrophagique.**

*PAMPs: Pathogen Associated Molecular Patterns, IL: interleukine, iNOS: inductible oxide nitrique synthase, SOCS3 : suppressor of cytokine signaling 3, INF : interféron, TNFα : tumor necrosis factor, STAT : Signal Transducers and Activators of Transcription, JAK: just another kinase, TGF: Transforming growth factor*

Le concept de polarisation macrophagique s'inspire des travaux de Mosman *et al* (48) en 1986 à propos des lymphocytes murins en définissant des lymphocytes T helper, Th1, Th2.

A ce jour il est admis qu'en fonction des conditions micro-environnementales le macrophage est capable d'adapter son fonctionnement : la polarisation dite « classique » ou M1 et la voie dite « alternative » ou M2. Au niveau transcriptomique de nombreux gènes sont régulés par la

polarisation M1 ou M2. De cela découle l'expression de marqueurs membranaires, la synthèse d'enzymes et la production de cytokines différentes permettant au macrophage de moduler sa fonctionnalité selon son environnement (49). In vivo la polarisation macrophagique est probablement plus le reflet d'un continuum d'états fonctionnels que d'une véritable dualité fonctionnelle démontrant la plasticité de cette cellule.

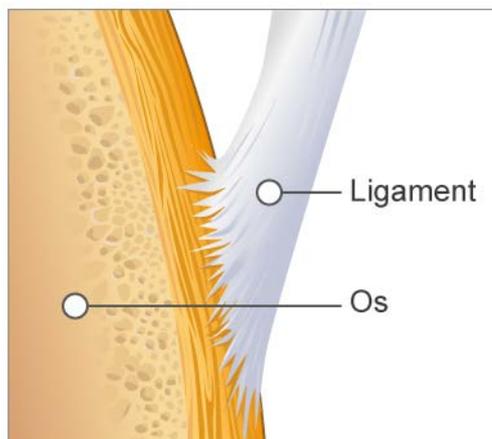
La polarisation macrophagique joue un rôle important dans de nombreuses pathologies humaines. Un déséquilibre de la balance M1/M2 est observé dans l'asthme, la bronchopathie chronique obstructive, les cancers, les infections bactériennes et les maladies auto-immunes (50).

Des données suggèrent qu'il existe chez l'homme une polarisation préférentielle M2 dans la spondylarthrite ankylosante. En effet l'analyse de tissu synovial provenant d'arthrites chez des patients porteurs de SpA et de polyarthrite rhumatoïde (PR) a montré un infiltrat en cellules immunitaire différent : une nette prédominance macrophagique était retrouvée dans la SpA versus une infiltration lymphocytaire T et neutrophilique dans la PR (51).

De plus la polarisation macrophagique était plutôt de type M2 dans la SpA (52, 53). Le taux de macrophage M2 corrélait avec l'activité de la maladie (54) et l'efficacité du traitement (55). Enfin il a été montré que la présence de macrophage M2 altérait l'activation des lymphocytes dans la synovite des patients porteurs d'une SpA (56). Une invasion de la muqueuse intestinale par les macrophages M2 (57) a également été mise en évidence dans la SpA, la maladie de Crohn ou la rectocolite-hémorragique.

Des preuves formelles de l'implication de cette polarisation macrophagique dans la pathogénie de la SpA sont nécessaires, et notamment du lien entre polarisation M2 et production d'IL-23, une cytokine pro-inflammatoire.

## 2.4.6 Rôle du stress mécanique sur l'enthésite



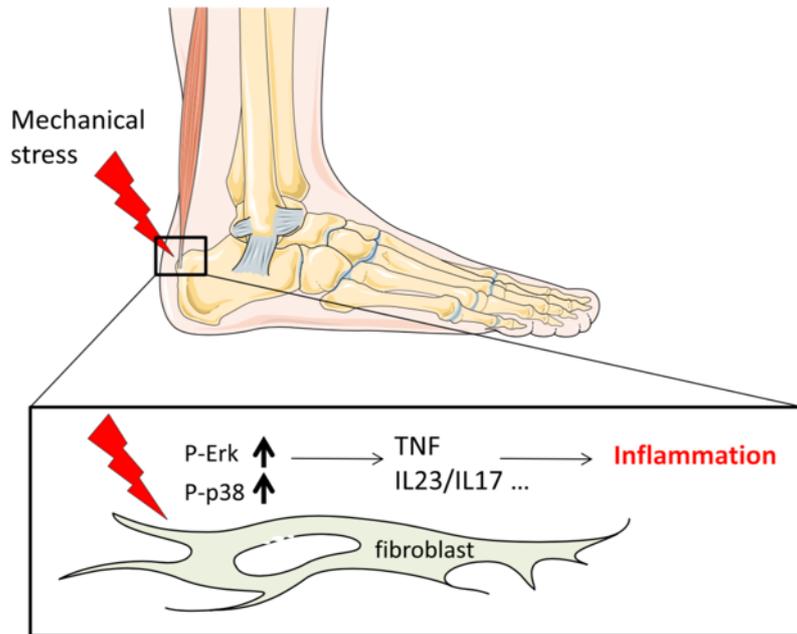
**Figure 8 : Représentation schématique d'une enthèse**

(source : <https://public.larhumatologie.fr/une-enthese-normale>, visité le 12/07/2021)

L'enthèse désigne la zone d'insertion des structures fibreuses (tendons, ligaments, capsules articulaires et fascias) dans l'os permettant un ancrage stable. Elles sont constituées de fibrocartilage, tissu riche en fibroblastes et en chondrocytes, produisant une matrice fibreuse et cartilagineuse. Le fibrocartilage est progressivement minéralisé à proximité d'un tissu osseux poreux et riche en vaisseaux sanguins émergeant de la moelle osseuse voisine.

Comme précédemment mentionné l'enthésite est la lésion centrale des SpA. L'inflammation de l'enthèse va entraîner dans un premier temps des érosions osseuses. Dans un second temps, un processus de « cicatrisation » conduit à son ossification progressive.

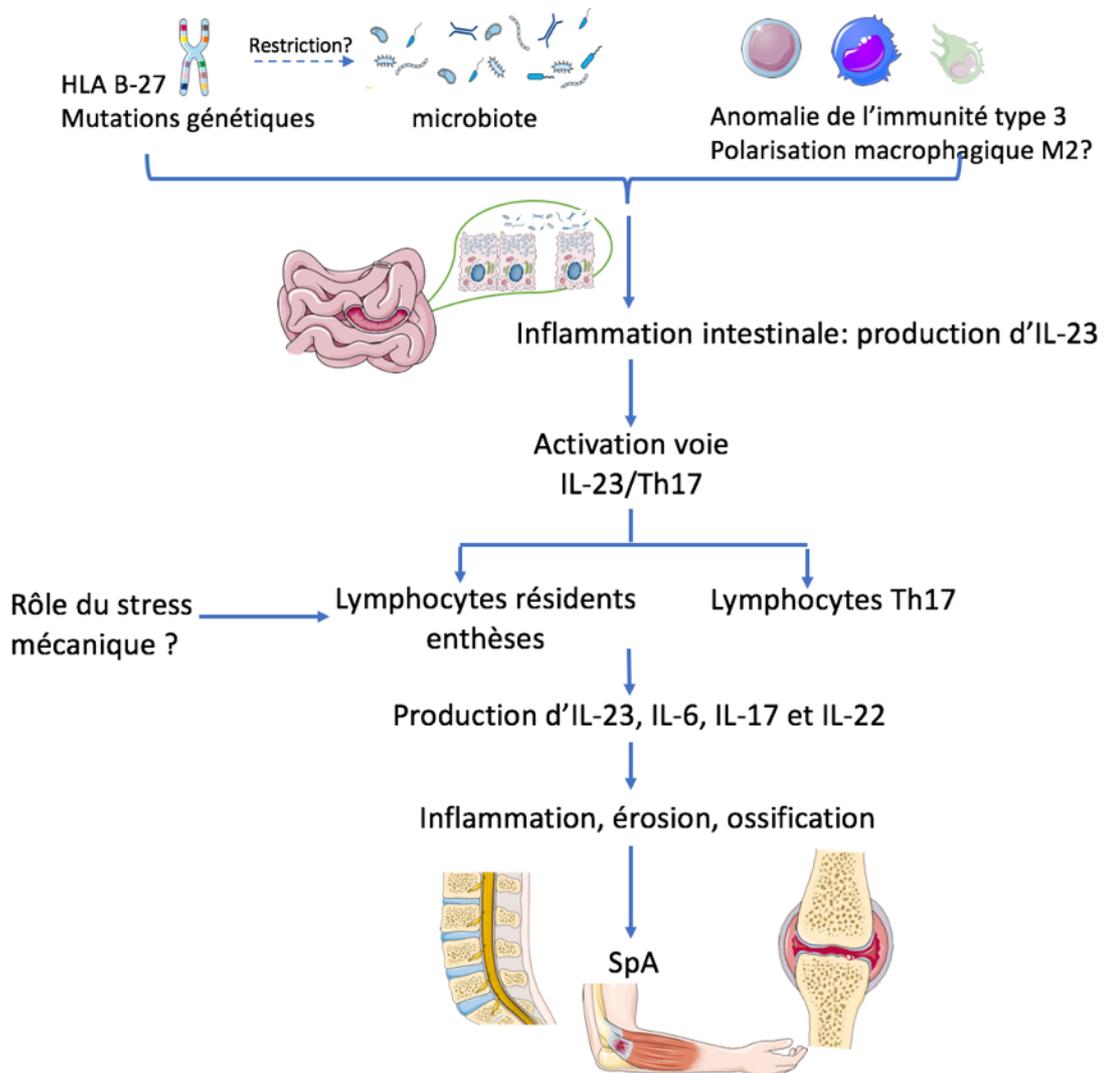
Les observations cliniques suggèrent que le stress mécanique pourrait être impliqué dans la physiopathologie de l'enthésite. Comme en témoigne l'atteinte plus fréquente des enthèses des membres inférieurs exposées à des contraintes mécaniques plus importantes que les enthèses des membres supérieurs (58). Un modèle animal a montré que la mise en décharge diminuait l'occurrence des enthèses achilléennes chez la souris (59). Le lien physiopathologique exact reliant le stimulus mécanique à la production de cytokines pro-inflammatoire n'est pas clairement connu.



**Figure 9 : Lien entre contraintes mécanique et inflammation selon Jacques *et al.*(60)**

Les travaux de Jacques *et al* (60) suggèrent un lien direct entre stress mécanique et activation de kinases des cellules lymphoïdes résidentes des enthèses et productrices d'IL-23.

## 2.4.7 Résumé du modèle physiopathologique des SpA



**Figure 10 : Résumé du modèle physiopathologique actuel**

Au total, le modèle physiopathologique actuel retient un terrain de prédisposition génétique composé de mutations affectant certaines voies cytokiniques et du HLA-B27 qui pourrait avoir un rôle de restriction du microbiote intestinal favorisant ainsi une inflammation de la muqueuse digestive. La perméabilité en résultant occasionnerait une exposition chronique du système immunitaire à des pathogènes amenant à la sécrétion locale d'IL-23 par les cellules mononuclées résidentes. Une polarisation Th17 des lymphocytes circulants et de lymphocytes résidents des enthèses associée au stress mécanique expliquerait alors la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-17 et l'IL-22 amenant à l'enthésite. Le rôle exact de la polarisation macrophagique M2 reste à définir.

## 2.5 Signes cliniques

### 2.5.1 Symptomatologie rhumatologique

#### 2.5.1.1 Atteinte axiale

La symptomatologie axiale regroupe les rachialgies et les pygalgies. Les rachialgies inflammatoires sont le symptôme le plus fréquent des SpA puisque plus de 75% des patients le rapporte. Les rachialgies prédominent au rachis thoraco-lombaire avec un rythme inflammatoire caractérisé par une raideur matinale supérieure à 30 minutes, des réveils nocturnes, notamment en fin de nuit, et une amélioration par l'activité physique. Des critères ont été développés pour caractériser le rythme des rachialgies : les plus récents sont les critères ASAS (61).

**Table 2** Inflammatory back pain (IBP) parameters, according to experts

Parameter	Criteria
1	Age at onset <40 years
2	Insidious onset
3	Improvement with exercise
4	No improvement with rest
5	Pain at night (with improvement upon getting up)

Sensitivity 77.0% and specificity 91.7% if at least four out of five parameters are present. Note that sensitivity and specificity refer to the presence of IBP, not to diagnosis.

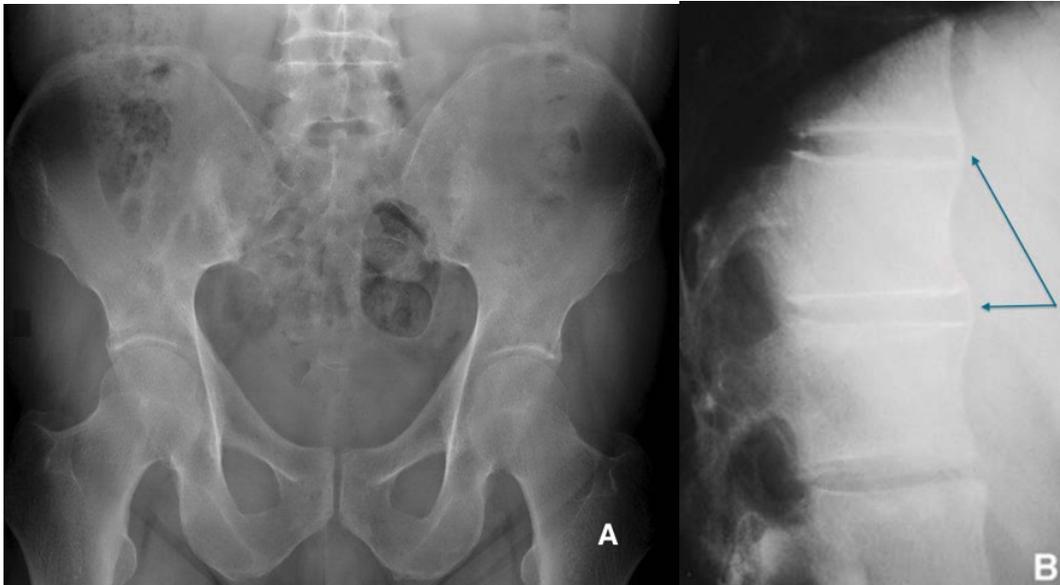
**Figure 11 : Critères ASAS pour les rachialgies inflammatoires selon Sieper *et al* (61).**

Au niveau du rachis thoracique peuvent s'ajouter des douleurs postéro-latérales majorées à l'inspiration profonde liées à des arthrites costo-transversaire ou des douleurs de la paroi thoracique antérieure liées à des arthrites costo-sternale.

Les pygalgies se manifestent par des douleurs de la région fessière latéralisées et irradiant volontiers jusqu'en face postérieure de cuisse. Elles traduisent une inflammation de l'articulation sacro-iliaque unilatérale, bilatérale ou à bascule.

Il faut noter que les rachialgies inflammatoires ne sont pas spécifiques des SpA puisqu'elles peuvent être retrouvées dans les spondylodiscites infectieuses, les localisations néoplasiques

rachidiennes ou les discopathies inflammatoires de type MODIC par exemple. De plus le rythme des douleurs est parfois difficile à caractériser en clinique ce qui peut expliquer le manque de sensibilité de ce symptôme en pratique.



**Figure 12 : Image A : fusion complète des sacro-iliaques, Image B : syndesmophytes vertébraux (flèches)**

Les douleurs évoluent par cycles avec des accalmies entrecoupées de poussées douloureuses. Avec le temps il peut survenir une ossification progressive des ligaments longitudinaux vertébraux (syndesmophytes), des articulations costo-transversaires, costo-sternales et sacro-iliaques aboutissant à une ankylose rachidienne, moins douloureuse mais responsable de handicap fonctionnel du fait d'une diminution des amplitudes des différents segments rachidiens.

**Figure 13 : Progression de l'ankylose chez un patient. En 1972 pose de deux prothèses de hanches permettant un redressement. D'après Little H, Swinson DR, Cruikshank B. Am J Med 1976; 60:279-285**



### 2.5.1.2 Atteinte périphérique

L'arthrite est un symptôme relativement fréquent des SpA, touchant environ 25% des patients. Le tableau est volontiers celui d'une oligo-arthrite asymétrique des moyennes à grosses articulations telles que le genou, les chevilles, les coudes. L'atteinte de la hanche est souvent bilatérale et considérée comme grave car amenant potentiellement à un remplacement prothétique chez des sujets jeunes aggravant le handicap fonctionnel de ces patients.

Il faut noter la présentation particulière du rhumatisme psoriasique sous la forme d'une polyarthrite distale touchant les petites articulations, notamment inter-phalangiennes proximales et distales.

Les enthésites, inflammation des enthèses, surviennent volontiers aux membres inférieurs notamment au niveau du tendon d'Achille ou de l'aponévrose plantaire. D'autres sites sont par exemple, les épicondylites ou les tendinopathies des moyens fessiers sur leur insertion trochantérienne. Ces enthésites sont bien visualisées en échographie sous la forme d'une perte de l'architecture tendineuse associée à une néo-vascularisation dans la zone d'insertion (typiquement à moins de 2mm de la corticale osseuse). Ceci les différencie des tendinites mécaniques, communes, présentant une atteinte plus à distance de la zone d'insertion osseuse, dans le « corps » du tendon.



**Figure 14 : Radiographie du calcanéum de profil montrant une ossification débutante de l'aponévrose plantaire**

(Source : <http://www.diapothèque.lecofer.org/picture.php/1214/search/3847>, visité le 12/07/2021)

L'évolution de l'enthésite peut se faire vers l'ossification de celle-ci plus ou moins associée à des érosions de la zone d'insertion initiale visible sur des radiographies classiques.

Une présentation particulière dite du « doigt en saucisse » ou dactylite est également à rechercher. Elle combine, sur un même doigt, arthrite enthésite et ténosynovite.



**Figure 15 : Exemple de dactylite du 3eme rayon de la main**

### 2.5.2 Symptomatologie extra-rhumatologique

L'uvéite antérieure est le symptôme extra-rhumatologique le plus fréquent, touchant jusqu'à 30% des patients. Elle se caractérise par un œil rouge douloureux avec baisse de l'acuité visuelle durant plus de 48 heures, sa prévalence est liée au HLA-B27. Il faut particulièrement la rechercher dans les formes juvéniles de la maladie. Traitée, elle régresse habituellement sans séquelles.

Le psoriasis cutané est également relativement fréquent, touchant environ 10% des patients. Dans les SpA axiale et périphérique il est volontiers discret, touchant le cuir chevelu, les ongles ou le plis inter-fessier. Dans le rhumatisme psoriasique il peut avoir une distribution plus large, touchant les faces d'extension des membres et le tronc.



**Figure 16 : Psoriasis unguéal**

Source : CRI (Club Rhumatismes et Inflammation, <http://www.cri-net.com>)

Les symptômes digestifs de type diarrhée, douleur abdominale évoquant des entéropathies inflammatoires doivent également être recherchés à l’interrogatoire. L’atteinte digestive précède souvent l’atteinte rhumatologique.

L’atteinte cardiaque est rare, des descriptions d’insuffisance aortique ou de bloc de conduction ont été rapportées dans la littérature. L’atteinte pulmonaire est également exceptionnelle, et dominée par un syndrome restrictif du fait de l’ankylose thoracique antérieure et postérieure.

Enfin il ne faut pas négliger les comorbidités présentées par ces patients responsables d’une surmortalité. Il s’agit notamment d’une majoration du risque cardio-vasculaire, d’ostéoporose et de dépression.

SC	Maladie	AxSpA	SpA périphérique	Arthrite réactionnelle	Rhumatisme psoriasique	SpA associée aux MICI
Atteinte axiale		++++	+	-	++	++
Enthésite/arthrite		+	++++	++++	++++	++
Uvéite		+++	+	-	+	+
Psoriasis			+	-	++++	+
MICI		+	+	-	+	++++
Urétrite/conjonctivite		-	-	++++	-	-
Insuffisance aortique		+	+	+	-	+

**Figure 17 : Tableau récapitulatif des symptômes cliniques en fonction du sous type de SpA**

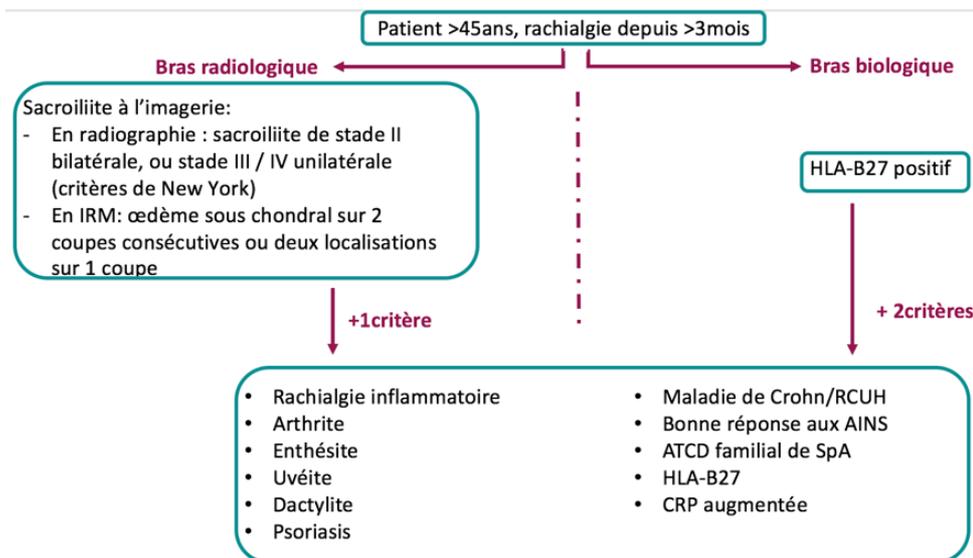
## 2.6 Éléments diagnostics et critères de classification

Comme abordé dans les précédents sous chapitres, les SpA sont des pathologies très hétérogènes dans leur présentation. Il n'existe pas de test unique permettant de poser le diagnostic de façon certaine.

Le terrain, la symptomatologie présentée par le patient, les arguments retrouvés sur les imageries (IRM sacro-iliaques, radiographies, échographie) et la biologie (syndrome inflammatoire, présence du HLA-B27) constituent autant de faisceaux amenant au diagnostic du clinicien. Seule la conviction du rhumatologue permet, à ce jour, de poser ce diagnostic de maladie chronique impliquant bien souvent un suivi au long cours avec des traitements innovants.

A des fins de recherche, des critères de classifications des SpA ont été établis par différentes sociétés savantes. Ces derniers sont également utilisés aujourd'hui en pratique clinique pour la classification des patients.

En 2009 la société savante ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) à mis à jour ses critères de classification pour les SpA axiales dans le but d'éviter l'évolution vers l'ankylose rachidienne en permettant une identification plus précoce des patients (2). Ceci étant permis par l'utilisation de l'IRM dans la détection précoce des atteintes inflammatoires rachidiennes. En effet jusqu'alors la classification des patients reposait sur l'atteinte radiographique, tardive, générant un délai diagnostique de plus de dix ans.



**Figure 18 : Critères ASAS de 2009 pour la classification des SpA axiales**

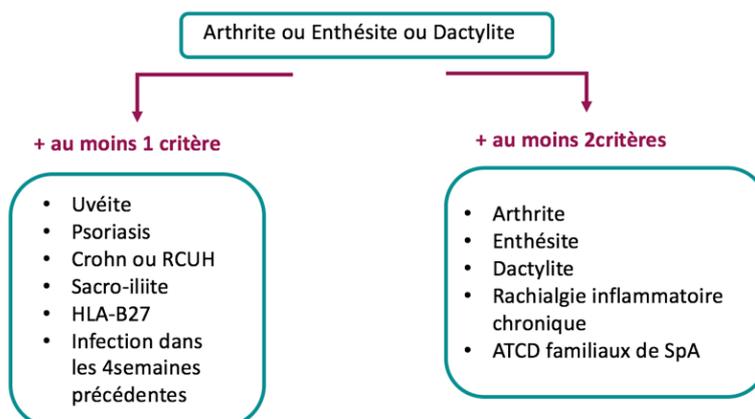
Ces critères sont applicables en cas de patients de moins de 45ans présentant une rachialgie de rythme inflammatoire depuis plus de 3mois. Il existe donc deux « bras » de classification :

-un bras dit « radiologique » dans lequel le diagnostic est supporté par une atteinte soit radiographique (syndesmophytes rachidien ou atteinte sacro-iliaque selon les critères de New York) auquel cas la spondylarthrite est étiquetée comme ankylosante, soit une atteinte magnétique définie comme un œdème sacro-iliaque répondant aux critères ASAS.

-un bras dit « biologique » dans lequel le diagnostic est supporté par la présence du HLA-B27.

Dans les deux bras des éléments cliniques sont également nécessaires pour permettre la classification en SpA axiale.

Il existe également des critères ASAS permettant de classer la SpA comme périphérique.



**Figure 19 : Critères ASAS de classification de SpA périphérique**

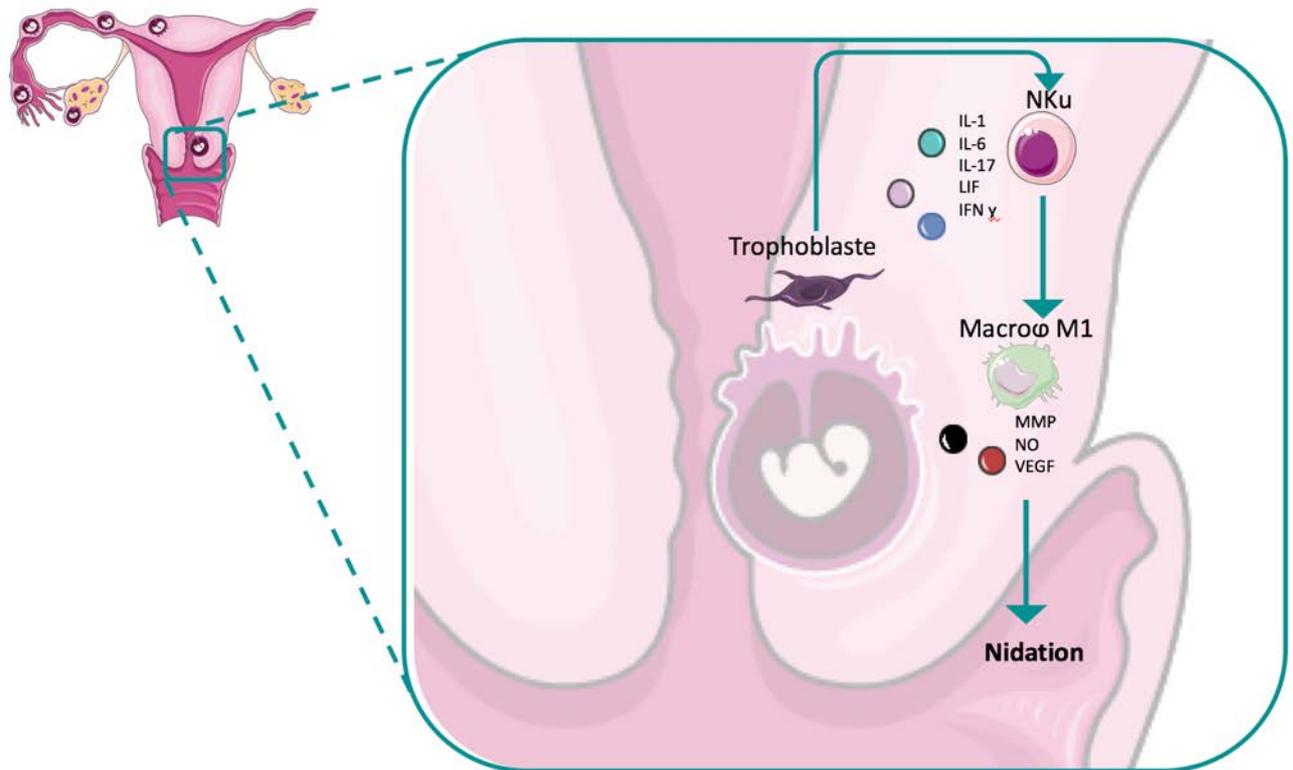
### **3- Aspects immunologiques de la grossesse à l'état physiologique**

Chez les mammifères il existe une cohabitation entre la mère et son fœtus, génétiquement différents, durant 9 mois. A ce titre la grossesse est considérée comme une greffe semi-allogénique. Durant cette période le système immunitaire maternel doit à la fois être combatif vis-à-vis des infections et tolérer la présence du fœtus afin de permettre son développement. Ces mécanismes d'adaptation du système immunitaire maternel ont surtout lieu dans le placenta, zone d'interface entre la mère et le fœtus.

Schématiquement il est admis 3 phases immunologiques dans une grossesse « normale » (62): la phase d'implantation et la phase du travail toutes deux sous tendues par un environnement pro-inflammatoire et séparées par la phase de croissance fœtale plutôt caractérisée par un environnement pro-tolérologène.

#### **3.1 L'implantation fœtale : une phase pro-inflammatoire**

L'implantation est préparée précocement par la présence dans le liquide séminal, de cytokines, de prostaglandines et de molécules soluble de HLA paternel (63). Ces antigènes paternels sont ensuite présentés par les cellules dendritiques utérines aux lymphocytes T résidents dans les ganglions lymphatiques de drainage. Il en résulte la prolifération de lymphocytes T régulateurs spécifiques des antigènes paternels permettant de préparer un environnement tolérologène pour l'implantation du blastocyste via la sécrétion de chimiokines et cytokines. Par chimiotactisme de nombreux lymphocytes Natural Killer (NK) sont attirés au sein de la muqueuse endométriale.



**Figure 20 : Représentation de l'implantation du blastocyste**

*NKu* : lymphocyte natural killer utérin, *macroph M1* : macrophage pro-inflammatoire, *VEGF* : Vascular Endothelial Growth Factor, *MMP*: metalloproteases, *NO* : monoxide d'azote, *LIF* : leukemia inhibitory factor

L'implantation est caractérisée par l'adhésion du blastocyste sur les cellules épithéliales de l'endomètre maternel. L'adhésion est facilitée par la sécrétion locale d'IL-1, du facteur d'inhibition de la leucémie (LIF). Il s'en suit une phase d'invasion pseudo-tumorale de l'endomètre par les trophoblastes, permettant la nidation, facilitée par un environnement pro-inflammatoire (64):

- L'expression par les cellules trophoblastique du HLA-G permettant de réprimer la cytotoxicité des lymphocytes NK utérins
- La sécrétion par les lymphocytes NK utérine de nombreuses cytokines pro-inflammatoire (l'IL-1, IL-6, l'IFN gamma ou l'IL-17) participant à la dégradation de la matrice extracellulaire de l'endomètre

- La sécrétion par des macrophages utérins polarisés en M1 (pro-inflammatoires) de métalloprotéines, de NO et de VEGF participant également à la dégradation de la matrice extracellulaire de l'endomètre (65)

Cet environnement pro-inflammatoire et pro-angiogénique est le garant de la bonne nidation puis de la formation de l'unité placentaire effective.

### 3.2 La croissance fœtale : une phase pro-tolérologène

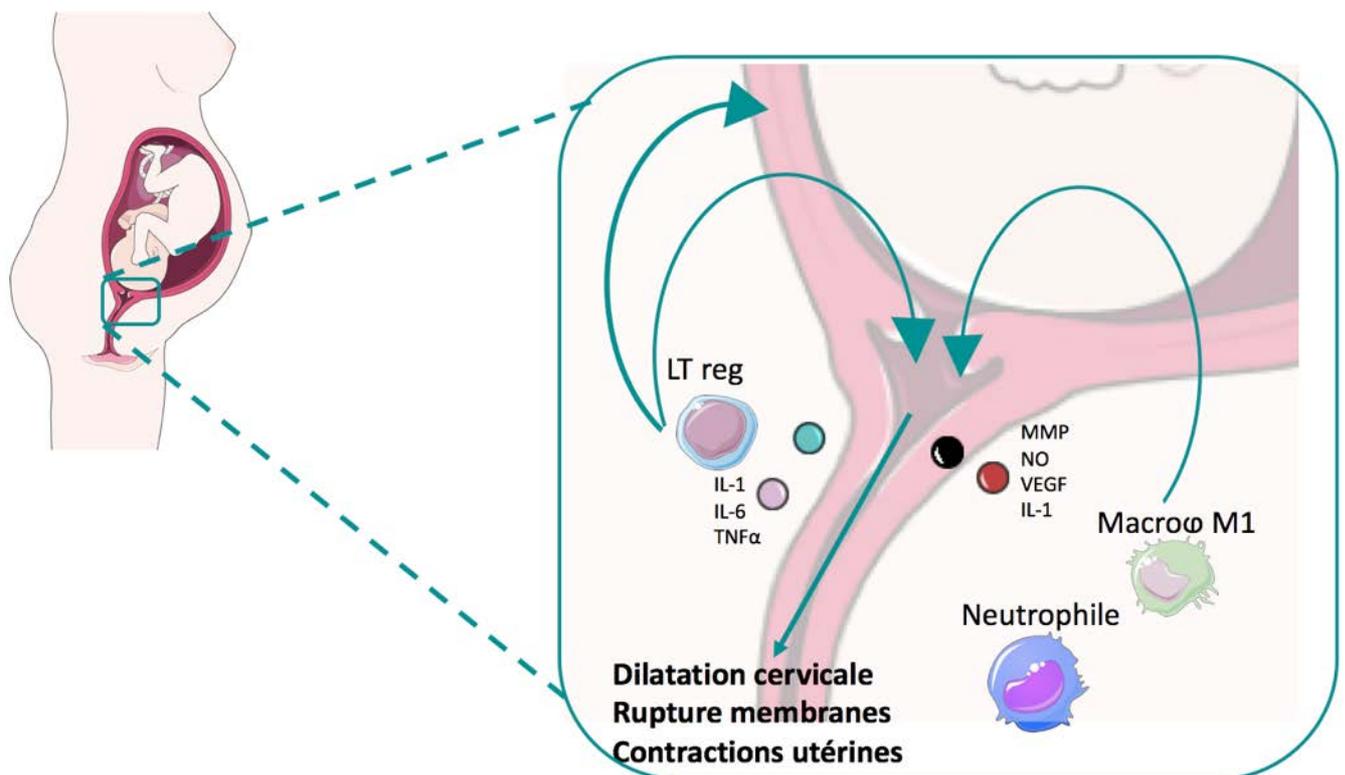
Les principes clefs permettant la modulation pro-tolérologène du système immunitaire durant la grossesse sont (62):

- la disparité du HLA : à l'inverse de la greffe où la compatibilité HLA doit être la plus proche possible, durant la grossesse un mécanisme de dialogue se met en place entre des cellules porteuses de HLA différents permettant d'acquérir l'immunotolérance. Ainsi la compatibilité HLA entre la mère et son fœtus est associée aux fausses couches précoces et au risque de pré-éclampsie (66),
- la glycosylation (modification de la protéine après la transduction qui affecte ses propriétés fonctionnelles) des immunoglobulines sous l'impulsion de l'HCG, des œstrogènes et de l'IL-6 durant la grossesse altérant leur fonctionnalité (67),
- l'adaptation du système immunitaire inné : plus de 90% des cellules du système immunitaire présentes dans le placenta appartiennent au système immunitaire inné. La principale population est celle des lymphocytes NK utérin, représentant 70% des cellules, peu cytotoxiques. Les macrophages utérins polarisés en M2 représentent 20% des cellules immunitaires utérines.
- la modulation du système immunitaire adaptatif : durant la grossesse des médiateurs circulants, tels que le cortisol, les œstrogènes et l'HCG, répriment l'activité des lymphocytes T. L'analyse du transcriptome durant la grossesse montre que les voies de signalisation liées au TCR sont ainsi réprimées. En revanche les sous populations de lymphocytes T  $\gamma\delta$  et T régulateurs s'accumulent dans le placenta et sont également retrouvées dans la circulation

sanguine maternelle. Concernant les lymphocytes B : ils ne sont que peu présents dans le placenta, la seule sous population présente étant une population de lymphocytes B sécrétant de l'IL-10 sous l'impulsion de l'HCG. Au niveau circulant il existe, durant la grossesse, une lymphopénie B relative. Par ailleurs il existe des récepteurs solubles circulant du TNF $\alpha$  et des antagonistes du récepteur de l'IL-1.

Ces différents éléments suggèrent que durant la grossesse le système immunitaire inné joue un rôle particulièrement important pour l'établissement d'un profil pro-toléro-gène.

### 3.3 La phase de travail : le retour de l'inflammation



**Figure 21 : Représentation de l'initiation du travail**

*Macroph M1 : macrophage pro-inflammatoire, LT reg: lymphocyte T régulateur, MMP: metalloproteases, NO : monoxide d'azote*

Le travail est un processus inflammatoire mimant la physiologie d'une réaction de réponse au stress. L'utérus, les membranes fœtales et le liquide amniotique sont alors envahis par des cellules de type pro-inflammatoires (65, 68, 69) :

-les neutrophiles et les macrophages M1 envahissent le col utérin et les membranes fœtales. Ils secrètent des métalloprotéines permettant le remodelage et l'ouverture du col et la rupture des membranes,

- les macrophages M1 secrètent également des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 permettant l'attraction d'autres médiateurs de l'immunité,

- les lymphocytes T régulateurs maternels secrètent de l'IL-1, de l'IL-6 et du  $TNF\alpha$ ,

- des études suggèrent que les lymphocytes T fœtaux sont également activés durant le travail

Au final l'ambiance pro-inflammatoire permet de créer les conditions optimales pour la survenue des contractions utérines.

### 3.4 La grossesse : une immunité plastique

Selon le modèle actuel il existe donc 3 phases immunologiques durant la grossesse : deux phases plutôt pro-inflammatoire permettant l'implantation et la nidation puis le déclenchement du travail séparé par une phase plutôt pro-toléro-gène durant laquelle le fœtus grandit. Il existe donc deux basculements de la polarisation de l'immunité au cours d'une grossesse normale témoignant de la plasticité des cellules impliquées.

Les conséquences d'éventuelles anomalies de l'immunité innée ou de la polarisation immunologique sur le bon déroulement d'une grossesse seront abordés dans la suite du manuscrit.

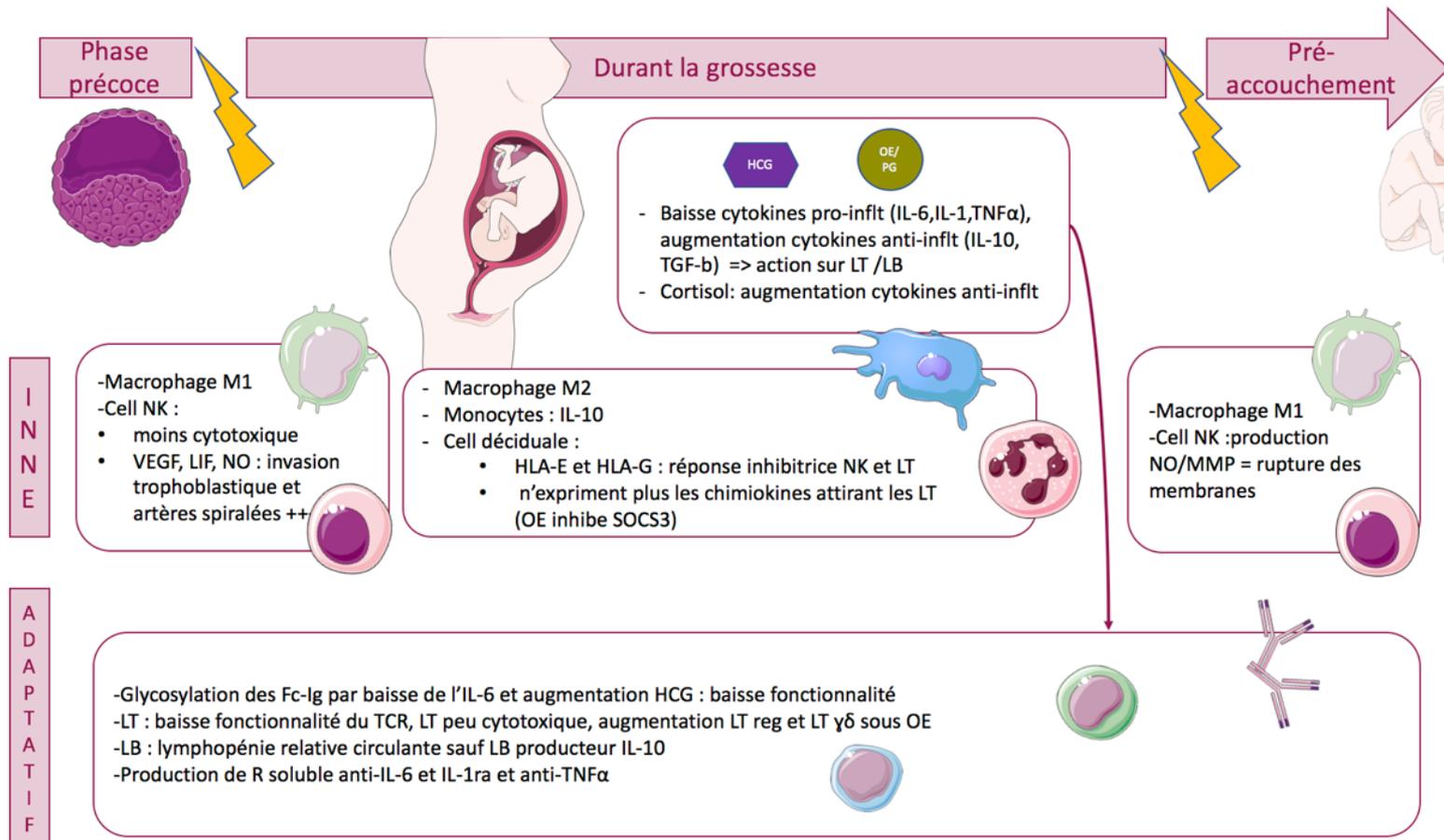


Figure 22 : Résumé des adaptations immunitaires physiologiques durant la grossesse

## 4. Objectifs et études personnelles

Les SpA sont donc des maladies affectant le rachis axial, et notamment les articulations sacro-iliaques, avec une ankylose progressive lors de l'évolution de la maladie. Comme discuté plus haut le modèle physiopathologique actuel retient la mise en jeu d'un terrain dysimmunitaire avec un rôle central de l'immunité innée et du stress mécanique. Par ailleurs il s'agit de pathologies affectant les femmes en âge de procréer.

La grossesse est un moment unique d'adaptations immunologiques permettant la greffe semi-allogénique du fœtus. Les adaptations mécaniques du rachis axial en rapport avec les modifications corporelles de la femme durant cette période sont également importantes à souligner.

Le premier objectif de notre travail était donc de rechercher l'impact de la grossesse sur l'évolution de la SpA chez les patientes, nous avons donc conduit une analyse systématique de la littérature qui sera présentée dans le premier article (p46-51).

Le second objectif de notre travail était de rechercher d'éventuelles complications néonatales et maternelles de la grossesse chez ces patientes, nous avons donc conduit une méta-analyse qui sera présentée dans le deuxième article (p52-76).

## 5- Partie 1 : Revue systématique de la littérature sur les spondyloarthrites et la grossesse

**Résumé :** Les spondyloarthrites sont des rhumatismes inflammatoires touchant les sujets jeunes. Les formes non radiologiques de spondyloarthrite prédominant chez la femme mettent en évidence la problématique de la gestion de grossesses dans les spondyloarthrites. Nous aborderons dans cette revue, les données de la littérature concernant la fertilité dans la spondyloarthrite. Nous détaillerons les complications observées pendant la grossesse des patientes avec une spondyloarthrite et notamment le risque accru d'accouchement par césarienne dans cette population. Nous présenterons également les données de l'impact de la grossesse sur l'activité du rhumatisme, et notamment le risque de poussée. De plus nous développerons l'effet de la grossesse sur l'imagerie des articulations sacro-iliaques, pierre angulaire, du diagnostic de spondyloarthrite.

**Abstract :** Spondyloarthritis is a chronic inflammatory rheumatic disease of the young subject. Non-radiological forms have a much more balanced sex ratio than ankylosing spondylitis, so the issue of pregnancy management in Spondyloarthritis arises more and more frequently. In this review, we will discuss data from the literature regarding fertility and pregnancy complications of patient with Spondyloarthritis. We will also present data on the impact of pregnancy on disease activity, including the odds of relapse. Finally, we develop the effect of pregnancy on the imaging of sacroiliac joints, a cornerstone, of Spondyloarthritis diagnosis.

## I. Introduction

La spondyloarthrite (SpA) est une maladie inflammatoire affectant le squelette axial et en premier lieu les articulations sacro-iliaques avec une prévalence de 0,5% de la population caucasienne [1] et de 0,3% pour la forme radiologique des SpA, la spondylarthrite ankylosante (SA). La SpA se complique de lésions structurelles et de manifestations extra-rhumatologiques telles que les uvéites, le psoriasis et les maladies inflammatoires de l'intestin avec des conséquences fonctionnelles et psychologiques majeures. De plus il existe fréquemment des comorbidités dont les principales sont : l'ostéoporose (13%), les problèmes gastro-entérologiques (11 %), l'atteinte cardio-vasculaire, l'obésité, le diabète, l'infection, et les néoplasies [2].

Initialement considéré comme un cadre nosologique principalement masculin, depuis l'avènement de l'Imagerie par résonance magnétique (IRM) dans la stratégie diagnostique la prévalence de la SpA axiale non radiologique est similaire chez l'homme et chez la femme [3].

Par ailleurs, la SpA atteint l'adulte jeune en âge de procréer. Environ 80 % des patients décrivent l'apparition des premiers symptômes avant l'âge de 30 ans et pour moins de 5 %, après 45 ans si bien que la question de l'impact de la SpA sur la grossesse est apparue centrale ces dernières années amenant à un enrichissement des connaissances depuis les premières descriptions de 1948 [4].

## II. Physiopathologie

### 2.1. Immunologie et grossesse

Durant la grossesse, afin d'éviter le rejet du fœtus, des mécanismes immunologiques de tolérance impliquant à la fois le système immunitaire inné et adaptatif sont mis en place. Cet environnement tolérogène, créé notamment par des modifications hormonales (œstrogènes, progestérone), entraîne une balance lymphocyte T régulateur/ $T_H17$  favorable anti-inflammatoire. Une augmentation des concentrations de l'antagoniste du récepteur de l'interleukine (IL)-1 (IL-1 Ra) et du récepteur soluble du Tumor Necrosis Factor (TNF) survient au 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse dans la SA [5] ce qui pourrait inhiber ces cytokines pro-inflammatoires [6]. La production de cytokines pro-inflammatoires [7] telle que le  $TNF\alpha$ ,  $IFN\gamma$  ou IL-17A, des lymphocytes  $T\gamma\delta$ , est peu modifiée par la grossesse contrairement à ce qui est observé dans la polyarthrite rhumatoïde. Les lymphocytes T régulateurs durant la grossesse sécrètent de faible quantité d'IL-10 et suppriment faiblement la sécrétion de Tumor Necrosis Factor (TNF) $\alpha$  et  $IFN\gamma$  des lymphocytes T effecteurs  $CD4^+CD25^-$  [8]. Enfin les modifications

de répartition des contraintes mécaniques sur les différentes enthèses du bassin et du rachis associées à l'hyperlaxité ligamentaire induite par la grossesse stimulent la polarisation immunitaire pro-inflammatoire responsable de l'enthésite [6]. Ces données immunologiques, néanmoins limitées et parfois contradictoires, peuvent expliquer l'absence de mise en évidence d'amélioration de l'activité dans la SpA axiales pendant la grossesse (cf. §IV).

## **2.2 Microbiote, SpA et grossesse**

Depuis une dizaine d'année, le nombre de publication sur les liens existant entre microbiote intestinal et pathologies chroniques a considérablement augmenté dans de nombreux cadres nosologiques [9]. Dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, tels que les SpA, il existe une raréfaction de la diversité du microbiote intestinal similaire avec celle décrite au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Un nombre croissant d'étude indique que la composition et la fonction du microbiote, notamment les métabolites dérivés de bactéries, ont un impact sur le système immunitaire des muqueuses et périphérique ainsi que sur le métabolisme de l'hôte [10]. En effet, les protéines de danger produites par le microbiote et les immuno-métabolites dérivés de bactéries agissent sur les cellules immunitaires.

La survenue de la SA est influencée par le microbiote intestinal. L'étude métagénomique des jumeaux de la cohorte TwinsUK, a montré des associations entre le microbiote et le génotype Human Leucocyte Antigen (HLA)-B27, suggérant une restriction du microbiote par l'allèle de prédisposition [11]. Un autre déterminisme de la composition du microbiote est l'allaitement. Dans une étude ayant inclus 203 SA HLA-B27 positives et 293 apparentés au premier degré frères et sœurs en bonne santé, l'allaitement a réduit la prévalence familiale du rhumatisme [12]. Les changements induits par le HLA-B27 dans le microbiote intestinal peuvent être un intermédiaire clé dans le développement de SpA [13]. Des preuves récentes suggèrent que l'activation immunitaire innée et l'expansion de lymphocytes Th17 peuvent précéder le développement de la dysbiose et de l'inflammation intestinale chez les rats transgéniques HLA-B27 [13].

La délivrance par césarienne est associée avec un surrisque de maladie métabolique et dysimmunitaire comme l'arthrite chronique juvénile, les maladies inflammatoires de l'intestin ou l'asthme chez l'enfant [14]. Cette observation suggère un rôle de la colonisation du microbiote vaginal de la mère lors du passage de la filière génitale sur le l'homéostasie du système immunitaire du nouveau-né. Ainsi le microbiote d'un enfant est en grande partie déterminé par le passage de la filière génitale lors de l'accouchement [15] si bien que plusieurs équipes pratiquent le transfert du microbiote vaginal maternel chez les nouveau-nés par césarienne. L'influence de cette pratique sur la composition du microbiote de l'enfant a été

étudiée dans une analyse métagénomique chez 7 enfants nés par césarienne, 7 enfants nés par voie basse et 4 enfants ayant bénéficié d'un transfert de microbiote vaginal dans les 30 premiers jours de vie. Cette étude a montré que les enfants naissant par voie basse et par césarienne avec transfert de microbiote ont un microbiome ressemblant bien plus à celui de la mère que les enfants nés par césarienne sans transfert de microbiote [16]. Dans un éditorial de 2016 du *British Medical Journal*, Aubrey J. Cunnington *et al.* soulignaient le manque de données sur la possibilité d'infection par streptocoque transmise par cette technique ainsi que sur sa pertinence clinique [17]. De ce fait, le transfert de microbiote vaginal n'est à ce jour pas recommandé par les sociétés savantes d'obstétrique. Deux études en cours devraient nous renseigner prochainement (ClinicalTrials.gov NCT03567707 et NCT03298334).

### III. Fertilité

#### 3.1. Fertilité masculine et SpA

Des études précliniques suggéraient un impact des anti-inflammatoires non stéroïdiens sur la spermatogénèse sans que ces données n'aient été confirmées chez les hommes. Le diclofenac administré chez le rat avait un effet délétère dose dépendant sur l'anatomie et la microarchitecture testiculaire [18] (**Tableau 1**).

Une analyse systématique de la littérature [19] a retrouvé, 4 articles évaluant la fertilité masculine de 77 patients avec une SA [1, 20-22]. Près d'un tiers des patients déclaraient des troubles de l'érection ou une baisse de la libido sans anomalie significative du spermogramme ni d'impact majeur sur la fertilité. Ces résultats ont été confirmés par une méta-analyse [23] qui retrouvait une altération significative de la libido et de la fonction érectile chez les hommes avec une SpA. Par ailleurs le rôle des AINS dans la dysfonction érectile a été évoqué [24].

Les données d'une étude rétrospective, sur un nombre restreint de patients traités par infliximab, suggèrent peu d'effet de l'anticorps (Ac) anti-TNF sur la spermatogénèse [21]. Cette étude n'a pas mis en évidence de troubles de la fertilité chez les hommes avec une SpA traités par Ac anti-TNF. Une étude comparative [22] renforce ces données chez 20 SpA, pour lesquelles aucune différence des fonctions endocrines testiculaires n'a été mise en évidence par rapport aux témoins. En revanche les auteurs ont noté plus de varicocèles chez les patients sous Ac anti-TNF (40% vs. 8%,  $p=0,027$ ). La pertinence clinique de ce résultat reste incertaine. Enfin, une diminution de la fonction érectile réversible est décrite chez des hommes traités par methotrexate pour un psoriasis cutané [25] alors que la sulfasalazine peut entraîner une oligo-asthénospermie réversible.

### 3.2. Fertilité féminine et SpA

En ce qui concerne les femmes atteintes de SpA, la fertilité est considérée comme similaire à la population générale [26]. Des données contradictoires existent sur le délai pré-conceptionnel qui pourrait être allongé chez les patientes atteintes de SpA possiblement du fait d'une baisse de la fécondité [27] (rapports sexuels diminués à cause des douleurs, fatigue, baisse de la libido) ainsi que sur l'imputabilité des AINS qui pourraient affecter l'ovulation [28]. Dans la cohorte DESIR montrent une probabilité d'accomplir une grossesse chez les patientes atteintes de SpA supérieure à 70%, comparable à celle de la population française sans impact détectable des bDMARD. En revanche, l'usage des AINS était associé avec un sur risque de prématurité (OR=2.5 [95%IC 1.1-5.0], p=0.02). Les précédentes études soulignaient l'impact bien plus important de la grossesse sur la qualité de vie des patients dans la SpA que dans PR [29].

Très peu de données sont disponibles sur l'imputabilité des AINS sur la fertilité féminine dans la SpA. Il n'y a pas de lien fermement démontré entre hypofertilité féminine et AINS [30] dans la population générale.

#### IV. Grossesse

Contrairement à la polyarthrite rhumatoïde, où une diminution de l'activité du rhumatisme voire une rémission est constatée pendant la grossesse, dans la SpA l'impact de la grossesse sur l'activité du rhumatisme est moins clair. Les études antérieures aux années 2000 montraient une amélioration des symptômes périphériques (enthésite, arthrites) ou extra-rhumatologiques (psoriasis, maladies inflammatoires de l'intestin, uvéite) [31]. En effet les arthrites périphériques évoluent de façon favorable pendant la grossesse dans environ 2/3 des cas (en dehors du contexte de rhumatisme psoriasique où environ 40% d'aggravation peut être notée), le psoriasis cutané semble amélioré par la grossesse dans plus de la moitié des cas, les uvéites sont moins fréquentes, enfin en ce qui concerne les pathologies inflammatoires intestinales seule la rectocolite hémorragique est liée à une sur-risque de poussée durant la grossesse [29].

En revanche, l'évolution de l'atteinte axiale de la SpA pendant la grossesse est plus difficile d'interprétation. Les études plus récentes évoquent plutôt la survenue de poussées au niveau du squelette axial au 2ème trimestre [32]. Dans l'étude d'Ursin *et al.* [33], 166 patientes enceintes porteuses d'une SpA (validant les critères ASAS) ont été incluses. Au 2ème trimestre le Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) moyen était significativement plus haut que celui du post-partum (3,97 versus 3,46, p =0,005) et 40% des femmes avaient un BASDAI supérieur à 2. Lui *et al.* [34] ont comparé 35 patientes enceintes porteuses d'une SpA avec 77 patientes enceintes sans SpA : les patientes avec une SpA déclaraient significativement

plus de douleurs lombaires que la population témoins (83% versus 61%,  $p=0,029$ ). Par ailleurs 51% des SpA rapportaient une amélioration de la douleur et de la raideur rachidienne au cours de la grossesse et 26% une aggravation. Aucune poussée périphérique n'était notée. Les douleurs de la ceinture pelvienne, comprenant les douleurs des sacro-iliaques, et les douleurs lombaires sont très fréquentes durant la grossesse en population générale : leur prévalence varie entre 25% et 90% selon les études et le terme de la grossesse [35] et surviennent en général à partir de la 24<sup>ème</sup> semaine de gestation. Ces douleurs peuvent prendre un horaire inflammatoire avec une aggravation nocturne. Leur étiologie est méconnue mais plusieurs hypothèses sont avancées notamment des facteurs mécaniques liés au gain de poids, au déplacement du centre de gravité vers l'avant augmentant la contrainte sur le rachis lombaire bas par hyperlordose, la perte de tonus musculaire au niveau abdominal et l'hyperlaxité ligamentaire favorisée par la sécrétion d'hormones comme la relaxine. Ainsi, les patientes porteuses d'une SpA sont, touchées par des douleurs d'origine multi factorielle (mécanique, hormonale...) si bien qu'il s'avère souvent difficile de discriminer une poussée axiale de la maladie et une lombalgie liée aux contraintes mécaniques de la femme enceinte d'autant plus que les scores d'activité utilisés (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index et Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) ne sont pas validés chez la femme enceinte et qu'il n'y a pas de syndrome inflammatoire chez près de 50% des SpA.

## V. Accouchement et complication

Peu de complications ont été rapportées par les études épidémiologiques les plus anciennes, dont les effectifs étaient restreints. Depuis, plusieurs études basées sur l'analyse de registres (Suède, Danemark, Canada et Corée du Sud) ont identifié un risque accru de complications au cours de la grossesse chez les patientes avec une SpA (**Tableau 2**) [36-45].

Les données concernant le surrisque de diabète gestationnel, de pré-éclampsie, de prématurité ou de souffrance périnatale sont hétérogènes ;

Aucun risque de malformation au cours de la grossesse ou de souffrance fœtale lors de l'accouchement ne sont rapportés. Quelques études sont en faveur d'une plus grande fréquence d'enfant petit pour leur âge gestationnel chez les SpA (**Tableau 2**).

Les patientes avec un psoriasis ont un risque de développement de diabète et d'hypertension gestationnelle augmenté, d'autant plus que le psoriasis est sévère laissant suggérer aux auteurs l'intérêt de consultations et de conseils pré-conceptionnels afin d'améliorer la santé maternelle et le déroulement de la grossesse [46].

En revanche, une augmentation du risque de césarienne (en urgence ou planifiée), est observée dans les SpA. L'analyse des 124 grossesses de la cohorte DESIR ne suggère pas de surrisque de délivrance prématurée chez les patientes SpA. Cependant les raisons précises motivant l'obstétricien à pratiquer une césarienne ne peuvent être extraites de ce type d'étude. La sévérité de la sacroiliite, évaluée par radiographie, n'est pas associée à un sur-risque de césarienne [37]. Un niveau d'activité élevé de la maladie (ASDAS >2.1) ou une protéine C réactive (CRP) élevée pendant le 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> trimestre de gestation ne sont pas associés non plus avec la survenue d'une césarienne. La seule association retrouvée est la présence d'une CRP élevée au cours du 2<sup>ème</sup> trimestre et un sur-risque de prématurité (Odds Ratio=13,8 (1,33-143,94)) [43]. D'autres études sont nécessaires afin de pouvoir mieux analyser les causes d'augmentation du nombre de césarienne dans cette pathologie.

## VI. Post partum

### 6.1. Risque de poussées de SpA dans le post-partum

Le risque de poussée de SpA en post-partum est classiquement admis notamment dans les 6 mois suivant l'accouchement [31, 47]. Toutefois ces études sont basées sur un nombre restreint de femmes et évaluent des critères subjectifs (douleur et raideur rachidienne).

Le stress mécanique que génère le passage du fœtus dans la filière génitale lors d'un accouchement par voie basse sur les articulations sacro-iliaques est évident. Les douleurs pelvi-rachidiennes en post-partum sont fréquentes dans la population générale [48], pouvant même prendre un rythme inflammatoire [49].

### 6.2. Place de l'IRM dans le post-partum

La question d'une origine mécanique des douleurs pelvi-rachidiennes dans le post-partum chez les patientes atteintes de SpA est donc légitime. Des études récentes réalisées [49-52] chez des femmes sans SpA montrent que l'œdème sacro iliaque en post-partum est très fréquent, pouvant même valider les critères ASAS. Une première étude de Eshed *et al.* [53], portant sur 56 femmes dans les 6 mois d'un accouchement par voie basse retrouve 46% d'œdème osseux des sacro-iliaques, surtout des régions inférieures de l'articulation, sachant que 71% des femmes rapportaient des douleurs lombo-pelviennes. Aucune anomalie structurale (ankylose, érosion) n'étaient décrites en dehors de plage de sclérose chez 26% des femmes. Une deuxième étude de Renson *et al.* [49] a inclus 35 femmes en post partum ayant bénéficié d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) à J5, M6 et M12. A J5 77% des femmes présentaient un œdème de l'articulation sacro-iliaque dont 60% validant les critères Assessment of SpondyloArthritis

international Society (ASAS) avec notamment 20% ayant un œdème intense et 9% un œdème profond (plus de 1cm). Des douleurs lombaires inflammatoires validant les critères ASAS étaient retrouvées chez 31% des femmes. L'œdème des articulations sacro-iliaques persistait dans le temps puisqu'il était toujours présent chez 15% et 4% des femmes, respectivement, 6 et 12 mois après l'accouchement. Un total de 15% des patientes développaient même des modifications structurales de type transformation graisseuse 6 mois après l'accouchement. Aucune érosion ou ankylose n'était observée. Les auteurs notaient par ailleurs qu'un travail rapide et l'absence d'anesthésie épidurale étaient associés à plus d'œdème des articulations sacro-iliaques.

Au total l'œdème des sacro iliaques des femmes saines dans le *post partum* n'est pas différentiable d'un œdème entrant dans le cadre d'une poussée authentique de SpA puisqu'il peut être persistant dans le temps, étendu, intense et profond : critères habituellement décrits comme spécifiques de la SpA en poussée.

Les auteurs s'accordent pour dire qu'il faut être prudent avant de poser un diagnostic de SpA en post-partum puisque l'œdème sacro iliaque, la douleur (même d'horaires inflammatoire) sont peu spécifiques. Ils suggèrent de pratiquer une IRM au moins 6 mois à 1 an après l'accouchement [49, 50]. Une ankylose et/ou des érosions sacro-iliaques sont retrouvées chez 2% des femmes saines et 34% des femmes porteuses de SpA dans le post-partum [50].

En conclusion, en dehors de poussée de la maladie évidente notamment extra-rachidienne comme l'arthrite ou l'uvéïte, le diagnostic de poussée de SpA axiale dans le post partum semble difficile à poser avec un haut degré de certitude.

#### **IV. Thérapeutique dans la SpA et grossesse**

Les données de tératogénicité des traitements de fond synthétiques et des biothérapies sont traitées dans d'autres articles de la monographie. Les sociétés savantes insistent sur le fait qu'il n'est pas recommandé d'utiliser les biothérapies Ac anti-IL-17 et Ac anti-IL-23 durant la grossesse [54]. Les recommandations de l'European League Against Rheumatism suggèrent pour l'ustekinumab, de ne prescrire la molécule que si aucune autre alternative satisfaisante permet de contrôler la pathologie maternelle. Les données sont encore trop peu nombreuses pour le secukinumab et l'ixekizumab. Concernant l'allaitement, le passage dans le lait maternel de ces médicaments n'est pas connu (**Tableau 3**). L'impact des traitements rhumatologiques dont les traitements ciblés est détaillée dans deux autres articles de cette monographie.

Tableau 1. **Spondylarthrite ankylosante et fertilité masculine**

Etude	Année	Population	Résultats	Conclusion
Gordon et al. [20]	1986	33 SA et 95 témoins	- Taux testostérone, FSH et LH normaux - 13% impuissance / 39% baisse de la libido	SA affecte la libido sans anomalie gonadique endocrine
Paschou et al. [21]	2009	4 SA sous infliximab	- Aucun problème de procréation	Pas d'effet de l'Ac anti-TNF sur la fertilité
Nukumizu et al. [22]	2012	20 SA et 24 témoins	- 40% de varicocèle chez les SA varicocèle - Tératospermie plus fréquente chez les SA avec varicocèles 13.5 % (2-27) que sans varicocèle 22% (10-33)%, p = 0.049	Varicocèle est fréquente et peut être responsable d'une tératospermie
Almeida et al. [1]	2013	20 SA et 24 témoins	- Taux testostérone, FSH et LH normaux - Spermogrammes normaux	Pas d'anomalie gonadique endocrine ou exocrine sous Ac anti-TNF

**Ac = anticorps ; SA = spondylarthrite ankylosante; FSH = follicle-stimulating hormone ; LH = Luteinizing Hormone ; TNF = tumor necrosing factor.**

Tableau 2. Influence de la spondyloarthrite sur la grossesse

Etudes	Césarienne	Diabète gestationnel	Pré-éclampsie	Prématurité	PAG	Souffrance périnatale
Keeling SO. <i>et al.</i> 2020 [36]	29,1% (SpA) vs. 28,4% (Ctrl)	6,6% (SpA) vs. 6,0% (Ctrl)	aOR=1,07 (0,92-1,25)	7,4% (SpA) vs. 7,1% (Ctrl)	aOR=0,97 (0,85-1,1)	NE
Park EH. <i>et al.</i> 2019 [37]	<b>aOR=1,56 (1,39-1,74)</b>	NE	aOR=1,56 (0,91-2,67)	aOR=1,05 (0,54-1,68)	NE	NE
Mørk S. <i>et al.</i> 2019 [38]	<b>aOR=1,29 (1,16- 1,43)</b>	NE	aOR=1,22 (0,99-1,50)	<b>aOR=1,55 (1,33-1,80)</b>	aOR=1,09 (0,97-1,23)	aOR=0,98 (0,63-1,52)
Remaeus K. <i>et al.</i> 2019 [39]	<b>aOR=1,52 (1,21- 1,91)</b>	aOR=1,26 (0,54-2,94)	aOR=1,21 (0,78-1,88)	<b>aOR=1,63 (1,17-2,28)</b>	aOR= 1,06 (0,61-1,84)	aOR = 1,07 (0,51-2,25)
Smith C. <i>et al.</i> 2019 SA* [40]	aRR=1,19 (0,88-1,61)	aRR= 0,49 (0,18-1,34),	aRR=0,63 (0,19-2,04)	aRR=1,51 (0,81-2,82)	NE	NE
Smith C. <i>et al.</i> 2019 Rhum Pso* [40]	<b>aRR=1,63 (1,26-2,12)</b>	aRR=1,41 (0,70-2,87)	aRR=2,22 (0,98-4,54)	aRR=1,69 (0,94-3,03)	NE	NE
Strouse J. <i>et al.</i> 2019 [41]	NE	NE	NE	OR=1,09 (0,61-1,94)	<b>OR=2,06 (1,28-3,30)</b>	NE
Polachek A. <i>et al.</i> 2018 [42]	NE	<b>4% (SpA) vs. 0% (Ctrl)</b>	<b>1% (SpA) vs. 7% (Ctrl)</b>	NE	NE	NE
Zbinden A. <i>et al.</i> 2018 [43]	aOR=1,8 (0,89-3,63)	7,1% (SpA) vs 1,4% (Ctrl)	2,9% (SpA) vs. 0% (Ctrl)	<b>aOR=8,4 (1,03, 69,18)</b>	<b>aOR=8,7 (1,07- 70,72)</b>	NE
Jakobson G. <i>et al.</i> 2015 [44]	<b>aOR=1,91 (1,39, 2,63)</b>	NE	aOR=1,56 (0,80, 3,05)	<b>aOR=1,82 (1,10-3,01)</b>	aOR=1,96 (0,92-4,20)	aOR=0,98 (0,37, 2,59)
Timur H. <i>et al.</i> 2015 [45]	55% (SpA) vs. 55% (Ctrl)	NE	NE	20% (SpA) vs. 7,5% (Ctrl)	NE	NE

La souffrance périnatale est définie par un score d'Appgar < 7 à 5 minutes de vie, prématurité : naissance avant 37 semaines d'aménorrhée, PAG : petit pour son âge gestationnel, SpA : spondyloarthrite. Ctrl : Contrôle, \*présentation séparée des résultats du même article pour les patientes avec une spondylarthrite ankylosante (SA) et un rhumatisme psoriasique (Rhum Pso). aOR : Odds Ratio ajusté, aRR : Risque Relatif ajusté, OR : Odds Ratio non ajusté, NE : non évalué. aOR, OR et aRR sont le résultat de la comparaison entre des patientes enceintes avec spondyloarthrite comparé à des femmes enceintes contrôles. Les données en gras sont statistiquement significatives (p < 0.05)



**Tableau 3.** Grossesse et anticorps anti-IL17/23\*Centre de référence des agents tératogènes, \*\*Club du rhumatisme et de l'inflammation. RCP= résumé des caractéristiques ; **Ac = anticorps**

	Données cliniques	Données du CRAT*	Recommandations CRI**
Secukinumab Ac monoclonal IgG1 anti-IL17A ; ½vie moyenne de 27 jours (min 18 – max 46 jours)	Parmi les 291 grossesses exposées, le taux de fausse couche spontanée et d'anomalies congénitales sont similaires à ceux de la population générale [55].  Passage transplacentaire très probable à partir du 2 <sup>ème</sup> trimestre de grossesse.	Molécule non tératogène mais chez laquelle il existe un passage transplacentaire chez le singe. Chez l'homme, le passage transplacentaire n'est pas connu.	Arrêt 20 semaines avant la conception
		En vue d'une future grossesse, il est préférable de substituer le sécukinumab par le certolizumab (Ac anti-TNF pégylé) pour lequel il y a plus de données chez la femme enceinte. Durant la grossesse, si le recours au secukinumab est indispensable à la prise en charge de la pathologie, et que les alternatives thérapeutiques ne peuvent être utilisées, une dernière injection peut être programmée au plus tard à 22 semaines d'aménorrhée. Le fœtus est considéré comme <b>immunodéprimé pendant 4,5 mois après la dernière injection maternelle.</b>	
Ixekizumab Ac monoclonal IgG1, anti-IL17A ; ½vie moyenne de 13 jours (sans précision sur les extrêmes)	Absence de données clinique publiées.  L'ixekizumab pourrait activement traverser le placenta en fin de grossesse.	Absence de données.	Absence de données
Ustekinumab Ac monoclonal IgG1, Ac anti-IL-12/23 ; ½vie de 21 jours (min 15 et 32 max jours)	Parmi 176 grossesses exposées, 122 dont l'issue était normale et 31 fausses couches ou morts fœtales [56].  Passage transplacentaire démontré [57].	A partir de la 14 <sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée la molécule traverse le placenta et les concentrations plasmatiques fœtales sont supérieures à celles de la mère.  Le risqué infectieux pour le fœtus est majoré.	Arrêt 15 semaines avant la conception
		Dans la mesure du possible, on préférera une alternative mieux connue dans la perspective d'une grossesse.	

## Références

1. Almeida BP, Saad CG, Souza FH, Moraes JC, Nukumizu LA, Viana VS, et al. Testicular Sertoli cell function in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2013;32:1075-9.
2. Molto A, Etcheto A, van der Heijde D, Landewe R, van den Bosch F, Bautista Molano W, et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1016-23.
3. van den Berg R, van Gaalen F, van der Helm-van Mil A, Huizinga T, van der Heijde D. Performance of classification criteria for peripheral spondyloarthritis and psoriatic arthritis in the Leiden Early Arthritis cohort. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1366-9.
4. Steinberg CL. Ankylosing spondylitis and pregnancy. *Ann Rheum Dis*. 1948;7:209-15.
5. Ostensen M, Forger F, Nelson JL, Schuhmacher A, Hebisch G, Villiger PM. Pregnancy in patients with rheumatic disease: anti-inflammatory cytokines increase in pregnancy and decrease post partum. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:839-44.
6. Gracey E, Burssens A, Cambre I, Schett G, Lories R, McInnes IB, et al. Tendon and ligament mechanical loading in the pathogenesis of inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:193-207.
7. Tham M, Schlor GR, Yerly D, Mueller C, Surbek D, Villiger PM, et al. Reduced pro-inflammatory profile of gammadeltaT cells in pregnant patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:26.
8. Forger F, Villiger PM, Ostensen M. Pregnancy in patients with ankylosing spondylitis: do regulatory T cells play a role? *Arthritis Rheum*. 2009;61:279-83.
9. Rahman MA, Thomas R. The SKG model of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31:895-909.
10. Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic Immunity and the Microbiota. *Immunity*. 2017;46:562-76.
11. Asquith M, Sternes PR, Costello ME, Karstens L, Diamond S, Martin TM, et al. HLA Alleles Associated With Risk of Ankylosing Spondylitis and Rheumatoid Arthritis Influence the Gut Microbiome. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:1642-50.
12. Montoya J, Matta NB, Suchon P, Guzian MC, Lambert NC, Mattei JP, et al. Patients with ankylosing spondylitis have been breast fed less often than healthy controls: a case-control retrospective study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:879-82.
13. Gill T, Asquith M, Brooks SR, Rosenbaum JT, Colbert RA. Effects of HLA-B27 on Gut Microbiota in Experimental Spondyloarthritis Implicate an Ecological Model of Dysbiosis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:555-65.
14. Sevelsted A, Stokholm J, Bonnelykke K, Bisgaard H. Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics*. 2015;135:e92-8.
15. Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, Grigoryan Z, Dominguez-Bello MG. The infant microbiome development: mom matters. *Trends Mol Med*. 2015;21:109-17.
16. Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, Cox LM, Amir A, Gonzalez A, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med*. 2016;22:250-3.
17. Cunnington AJ, Sim K, Deierl A, Kroll JS, Brannigan E, Darby J. "Vaginal seeding" of infants born by caesarean section. *BMJ*. 2016;352:i227.
18. Vyas A, Purohit A, Ram H. Assessment of dose-dependent reproductive toxicity of diclofenac sodium in male rats. *Drug Chem Toxicol*. 2019;42:478-86.

19. Tiseo BC, Cocuzza M, Bonfa E, Srougi M, Silva CA. Male fertility potential alteration in rheumatic diseases: a systematic review. *Int Braz J Urol.* 2016;42:11-21.
20. Gordon D, Beastall GH, Thomson JA, Sturrock RD. Androgenic status and sexual function in males with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Q J Med.* 1986;60:671-9.
21. Paschou S, Voulgari PV, Vrabie IG, Saougou IG, Drosos AA. Fertility and reproduction in male patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *J Rheumatol.* 2009;36:351-4.
22. Nukumizu LA, Goncalves Saad C, Ostensen M, Almeida BP, Cocuzza M, Goncalves C, et al. Gonadal function in male patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 2012;41:476-81.
23. Fan D, Liu L, Ding N, Liu S, Hu Y, Cai G, et al. Male sexual dysfunction and ankylosing spondylitis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol.* 2015;42:252-7.
24. Shiri R, Koskimaki J, Hakkinen J, Tammela TL, Auvinen A, Hakama M. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drug use on the incidence of erectile dysfunction. *J Urol.* 2006;175:1812-5; discussion 5-6.
25. Theodosiou G, Svensson A. Methotrexate-associated Sexual Dysfunction: Two Case Reports. *Acta Derm Venereol.* 2017;97:1132-3.
26. Ostensen M, Romberg O, Husby G. Ankylosing spondylitis and motherhood. *Arthritis Rheum.* 1982;25:140-3.
27. Skomsvoll JF, Ostensen M, Schei B. Reproduction in women reporting chronic musculoskeletal disorders. *Scand J Rheumatol.* 2000;29:103-7.
28. Pall M, Friden BE, Brannstrom M. Induction of delayed follicular rupture in the human by the selective COX-2 inhibitor rofecoxib: a randomized double-blind study. *Hum Reprod.* 2001;16:1323-8.
29. Giovannopoulou E, Gkasdaris G, Kapetanakis S, Kontomanolis E. Ankylosing Spondylitis and Pregnancy: A Literature Review. *Curr Rheumatol Rev.* 2017;13:162-9.
30. Jukic AMZ, Padiyara P, Bracken MB, McConnaughey DR, Steiner AZ. Analgesic use at ovulation and implantation and human fertility. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222:476 e1- e11.
31. Ostensen M, Husby G. A prospective clinical study of the effect of pregnancy on rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1983;26:1155-9.
32. van den Brandt S, Zbinden A, Baeten D, Villiger PM, Ostensen M, Forger F. Risk factors for flare and treatment of disease flares during pregnancy in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis patients. *Arthritis Res Ther.* 2017;19:64.
33. Ursin K, Lydersen S, Skomsvoll JF, Wallenius M. Disease activity during and after pregnancy in women with axial spondyloarthritis: a prospective multicentre study. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57:1064-71.
34. Lui NL, Haroon N, Carty A, Shen H, Cook RJ, Shanmugarajah S, et al. Effect of pregnancy on ankylosing spondylitis: a case-control study. *J Rheumatol.* 2011;38:2442-4.
35. Vleeming A, Albert HB, Ostgaard HC, Sturesson B, Stuge B. European guidelines for the diagnosis and treatment of pelvic girdle pain. *Eur Spine J.* 2008;17:794-819.
36. Keeling SO, Bowker SL, Savu A, Kaul P. A Population-level Analysis of the Differing Effects of Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis on Peripartum Outcomes. *J Rheumatol.* 2020;47:197-203.
37. Park EH, Lee JS, Kim YJ, Lee SM, Jun JK, Lee EB, et al. Pregnancy outcomes in Korean women with ankylosing spondylitis. *Korean J Intern Med.* 2019. DOI : 10.3904/kjim.2019.144

38. Mork S, Voss A, Moller S, Bliddal M. Spondyloarthritis and outcomes in pregnancy and labor: A nationwide register-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019. DOI : doi: 10.1002/acr.24111.
39. Remaeus K, Stephansson O, Johansson K, Granath F, Hellgren K. Maternal and infant pregnancy outcomes in women with psoriatic arthritis: a Swedish nationwide cohort study. *BJOG*. 2019;126:1213-22.
40. Smith CJF, Bandoli G, Kavanaugh A, Chambers CD. Birth Outcomes and Disease Activity During Pregnancy in a Prospective Cohort of Women With Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72:1029-37.
41. Strouse J, Donovan BM, Fatima M, Fernandez-Ruiz R, Baer RJ, Nidey N, et al. Impact of autoimmune rheumatic diseases on birth outcomes: a population-based study. *RMD Open*. 2019;5:e000878.
42. Polachek A, Polachek Shlomi I, Spitzer K, Pereira D, Ye JY, Chandran V, et al. Outcome of pregnancy in women with psoriatic arthritis compared to healthy controls. *Clin Rheumatol*. 2019;38:895-902.
43. Zbinden A, van den Brandt S, Ostensen M, Villiger PM, Forger F. Risk for adverse pregnancy outcome in axial spondyloarthritis and rheumatoid arthritis: disease activity matters. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57:1235-42.
44. Jakobsson GL, Stephansson O, Askling J, Jacobsson LT. Pregnancy outcomes in patients with ankylosing spondylitis: a nationwide register study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1838-42.
45. Timur H, Tokmak A, Turkmen GG, Ali Inal H, Uygur D, Danisman N. Pregnancy outcome in patients with ankylosing spondylitis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29:2470-4.
46. Broms G, Haerskjold A, Granath F, Kieler H, Pedersen L, Berglind IA. Effect of Maternal Psoriasis on Pregnancy and Birth Outcomes: A Population-based Cohort Study from Denmark and Sweden. *Acta Derm Venereol*. 2018;98:728-34.
47. Ostensen M, Ostensen H. Ankylosing spondylitis--the female aspect. *J Rheumatol*. 1998;25:120-4.
48. Casagrande D, Gugala Z, Clark SM, Lindsey RW. Low Back Pain and Pelvic Girdle Pain in Pregnancy. *J Am Acad Orthop Surg*. 2015;23:539-49.
49. Renson T, Depicker A, De Craemer AS, Deroo L, Varkas G, de Hooge M, et al. High prevalence of spondyloarthritis-like MRI lesions in postpartum women: a prospective analysis in relation to maternal, child and birth characteristics. *Ann Rheum Dis*. 2020. DOI : 10.1136/annrheumdis-2020-217095
50. McGonagle D, Stockwin L, Isaacs J, Emery P. An enthesitis based model for the pathogenesis of spondyloarthropathy. additive effects of microbial adjuvant and biomechanical factors at disease sites. *J Rheumatol*. 2001;28:2155-9.
51. de Winter J, de Hooge M, van de Sande M, de Jong H, van Hooft L, de Koning A, et al. Magnetic Resonance Imaging of the Sacroiliac Joints Indicating Sacroiliitis According to the Assessment of SpondyloArthritis international Society Definition in Healthy Individuals, Runners, and Women With Postpartum Back Pain. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:1042-8.
52. Seven S, Ostergaard M, Morsel-Carlsen L, Sorensen IJ, Bonde B, Thamsborg G, et al. Magnetic Resonance Imaging of Lesions in the Sacroiliac Joints for Differentiation of Patients With Axial Spondyloarthritis From Control Subjects With or Without Pelvic or Buttock Pain: A Prospective, Cross-Sectional Study of 204 Participants. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:2034-46.

53. Eshed I, Miloh-Raz H, Dulitzki M, Lidar Z, Aharoni D, Liberman B, et al. Peripartum changes of the sacroiliac joints on MRI: increasing mechanical load correlating with signs of edema and inflammation kindling spondyloarthropathy in the genetically prone. *Clin Rheumatol.* 2015;34:1419-26.
54. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:795-810.
55. Wu JJ, Merola JF, Feldman SR, Menter A, Lebwohl M. Treatment of Psoriasis with Secukinumab in Challenging Patient Scenarios: A Review of the Available Evidence. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2020;10:351-64.
56. Gerosa M, Argolini LM, Artusi C, Chighizola CB. The use of biologics and small molecules in pregnant patients with rheumatic diseases. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018;11:987-98.
57. Rowan CR, Cullen G, Mulcahy HE, Keegan D, Byrne K, Murphy DJ, et al. Ustekinumab Drug Levels in Maternal and Cord Blood in a Woman With Crohn's Disease Treated Until 33 Weeks of Gestation. *J Crohns Colitis.* 2018;12:376-8.

## 6-Partie 2: Pregnancy outcomes and neonatal complications in spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis

*Cet article a été présenté sous la forme d'un poster électronique au congrès de la Société Française de rhumatologie de 2020 puis publié sous la forme d'une lettre à l'éditeur dans la revue Seminars in arthritis and rheumatism (voir Annexes).*

### **ABSTRACT**

**Objectives:** Spondyloarthritis (SpA) often affects women of childbearing age, which raises the question of the impact of SpA on pregnancy and the newborn. We performed a systematic review and meta-analysis of the current literature to compare prevalence of pregnancy and neonatal complications between SpA patients and healthy women.

**Methods:** Controlled studies evaluating pregnancies outcomes in adult patients with SpA were searched in Medline, Embase and Cochrane databases. Outcomes regarding obstetrical complications (pre-eclampsia, gestational diabetes, method of delivery, elective and emergency caesarean, pre-term, moderate and very-preterm delivery and stillbirth) and neonatal complications (weight at birth and adjusted for gestational age, fetal distress defined by an Apgar score < 7 at 5 minutes, perinatal mortality and congenital anomaly) were extracted. Pooled Odds Ratio (OR) with 95% confidence intervals (95%CI) were estimated using the inverse variance approach.

**Results:** 12 studies (7,300 pregnant patients with SpA and 1,052,457 control patients) were included in the meta-analysis. A significant increased risk of pre-eclampsia (OR 1.39 95%CI [1.11; 1.75]), delivery by caesarean (OR 1.52 95%CI [1.28; 1.80]) and preterm birth (OR 1.51 CI 95% [1.36, 1.67]) was found amongst women with SpA. Interestingly elective caesareans were also more frequent (OR 1.62 95%CI [1.29, 2.03]) whereas emergency caesareans were not. Neonatal complications were not significantly different.

**Conclusion:** Pregnant patients with SpA are more likely to have caesarean, pre-eclampsia and preterm birth than healthy women. Fetal complications are not increased in newborns of patients with SpA. More prospective studies are needed to improve pregnancy management of SpA women.

## 1. INTRODUCTION

Spondyloarthritis (SpA) is a group of chronic inflammatory rheumatic diseases including ankylosing spondylarthritis (AS), psoriatic arthritis (PsA), reactive arthritis (ReA), and spondylarthritis associated with inflammatory bowel diseases. The symptomatology embraces both rheumatological and extra-rheumatological manifestations such as psoriasis, gut inflammation and anterior uveitis. Axial rheumatological involvement include spine and sacroiliac joint inflammation whereas peripheral involvement includes asymmetric arthritis of medium to large joints, dactylitis and enthesitis. Inflammation of the sacroiliac joint can lead to structural damage and fusion which strongly impact the quality of life [1].

As global prevalence ranges between 0.1 to 1.4% of the population depending on the studies, SpA are the second most prevalent rheumatic inflammatory diseases [2]. Disease onset occurs predominantly between 20 and 30 years. Historically described as predominantly affecting men, SpA is now more diagnosed in women due to the higher prevalence of magnetic lesions in the later [3].

As a consequence, SpA is often affecting women of childbearing age. Its impact on pregnancy and the newborn is a frequent and clinically relevant issue since other inflammatory conditions like inflammatory bowel diseases and rheumatoid arthritis display a risk of prematurity and low birth weight [4, 5]. The disruption of the fragile immunological balance set during pregnancy by pro-inflammatory cytokine secretion in those pathologies could explain these pregnancy and neonatal outcomes. Hence, maternal and neonatal complication of pregnancy could be expected in SpA patients.

Previous data regarding such complications in SpA were reassuring but based on small observatory studies [6]. Recently new data based on large cohort studies were published with conflicting results [7-17].

We assessed a systematic review and meta-analysis of the current literature to compare prevalence of pregnancy outcomes and neonatal complications in SpA patients compared to healthy women.

## 2. METHODS

This systematic review and meta-analysis were conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement and the Cochrane collaboration guidelines [18, 19].

### 2.1. Systematic literature review

Two independent researchers (CB, XR) systematically reviewed articles written in English or French of controlled studies evaluating pregnancies outcomes in adult patients with SpA (ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, spondyloarthritis, reactive arthritis) regardless of disease duration or activity, age or treatment published up to August 5th 2020 in Pubmed, Embase and Cochrane library databases. The search strategy in Pubmed was as follow: ("pregnancy"[TIAB] OR "Pregnancy"[Mesh] OR "cesarean"[TIAB] OR "preeclampsia"[TIAB] OR "gestational diabetes "[TIAB] OR "pre-term birth"[TIAB] OR "stillbirth"[TIAB] OR "pregnancy disorder"[TIAB] OR "Delivery, Obstetric"[Mesh] OR "Pregnancy Complications"[Mesh]) AND ("Spondylarthropathies"[Mesh] OR "spondyla\*" [TIAB] OR "spondyloa\*" [TIAB] OR "spondylitis"[TIAB] OR "ankylosing"[TIAB] OR ("psoria\*" [TIAB] AND "arthriti\*" [TIAB])) with no limit on date of publication. In addition, the reference lists of relevant articles detected were hand searched to identify additional eligible studies.

The studies were selected on the basis of their titles and abstracts and then on their full text.

Duplicates were removed.

## **2.2. Study Selection**

We included all studies that were (i) controlled studies (ii) including adult patients with SpA (AS, PsA, spondyloarthritis, ReA) (iii) assessing pregnancy outcomes (iv) written in English or in French.

Studies were excluded if data on pregnancy or fetal outcomes were lacking or could not be extracted for SpA patients.

No disagreements occurred between the two readers. In addition, the reference lists of articles detected where manually searched to identify additional relevant articles.

## **2.3. Data extraction and quality assessment**

Data on the study design, sample size, country, subtype of SpA included in the study, number of patients included in the control group and in the SpA group, number of delivery, demographic data such as weight or smoking status, obstetrical and neonatal outcomes were collected using a pre-defined form.

Pregnancy complications such as pre-eclampsia (defined by blood pressure above 140/90 mmHg and proteinuria), gestational diabetes, method of delivery (caesarean or vaginal), elective and emergency caesarean, pre-term delivery (defined by live birth before than 37 weeks), very preterm birth (defined by live birth before 32 weeks), stillbirth and neonatal complications such as weight and height at birth and adjusted for gestational age, fetal distress according to an Apgar score < 7 at 5minutes after birth, perinatal mortality and congenital anomaly were extracted from full-text articles. Interobserver agreement was almost perfect (kappa=0.922, 95%CI [0.814;1.00]). Disagreement between XR and CB was resolved after discussion to obtain a consensus. The consultation of a third reviewer was not necessary.

#### **2.4. Methodological quality assessment of included studies**

An assessment of the quality of the information provided by the study was performed to assess the potential risk of bias in the results. All studies were evaluated independently by two authors (XR and CB) for quality using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) consisting to coding manual for case-controls studies selection (0-4 points), comparability (0-2 points) and exposure (0-3 points) of cases and controls. A higher score indicated a better methodologic quality ( $\leq 4$  indicated a very high risk of bias, 5-6 a mild risk of bias and  $\geq 7$  a low risk of bias) [20].

#### **2.5. Sensitivity analysis, publication bias and heterogeneity assessments**

A sensitivity analysis was conducted to evaluate the robustness of the meta-analysis by assessing the influence of an individual study on the overall odds ratio (OR). We therefore examined the effect of removing each study individually from the meta-analysis.

Publication bias was assessed using funnel plot analysis, Begg's test and Egger's test.

To explore heterogeneity, we combined studies according to the trial design (register study versus other types of studies) or to the main subtype of SpA included (PsA versus other SpA).

In this analysis we used, when available in the article, data from subgroup of SpA.

Heterogeneity between subgroups was tested using a chi-square test. A p-value  $<0.05$  was considered statistically significant.

## 2.6. Data synthesis and analysis

Pooled OR with 95% confidence intervals (95% CI) were estimated using the inverse variance approach. To increase understanding of results we decided to calculate a weighted pooled prevalence whenever pooled OR showed an increased risk. Forest plots are shown for each outcome studied. For continuous outcome, a pooled standard mean difference (SMD) with 95% CI was calculated using the inverse of variance statistical method. Statistical heterogeneity of studies was estimated by the chi-squared test and the  $I^2$  statistic, with high values indicating heterogeneity. A p-value < 0.1 was considered statistically significant for heterogeneity analysis [19]. All meta-analyses involved a random effect model in case of significant heterogeneity ( $I^2 > 25\%$ ). In other circumstance, a fixed effect analysis model was applied. A p-value < 0.05 was considered statistically significant. Review Manager 5.4 (Cochrane) and StatsDirect 3.3.4 were used for statistical analysis.

### 3. RESULTS

#### 3.1. Systematic literature review

The literature search identified 811 potentially relevant articles, 12 were included after full reading into the meta-analysis (**Figure 1**). This systematic review included 7,300 pregnant patients with SpA and 1,052,457 control patients. **Table 1** provides an overview of studies selected for meta-analysis and patient's demographic characteristics. Amongst these 12 studies, 3 were case control studies [11, 12, 14] and 9 were cohort studies [7-10, 13, 15-17] (including 5 retrospective studies based on register [7-10, 13]). Park EH et al. presented in their article the results of two separate studies: one study based on data from the Korean Health Insurance Review and Assessment Service claims database and one case-control study based on a retrospective hospital-based cohort. Data were available for both studies separately. We therefore decided to include both studies separately into the meta-analysis.

Briefly average age of SpA patients was between 30.2 years and 46.5 years, the average body mass index (BMI) was between 24.3kg/m<sup>2</sup> and 26.5 kg/m<sup>2</sup>. All subtypes of SpA were represented. AS was the most frequent subtype included in selected studies. Demographic data such as disease activity, mean disease duration or HLA B27 positivity were respectively assessed in 3 (25%), 3 (25%) and 5 (40%) studies.

The methodological quality was at low risk of bias for 2 studies [10, 13], at high risk of bias for 8 studies [7, 8, 11, 12, 15-17] and at very high risk of bias for 2 studies [9, 14]. No publication bias was highlighted (**supplementary Figure 1, see Annexe 2**).

### 3.2. Pregnancy outcomes

Data regarding preterm term birth, very preterm birth, pre-eclampsia, way of delivery, gestational diabetes and stillbirth were reported in respectively 9 studies (6,610 SpA patients and 1,262,013 controls), 4 studies (4,903 SpA patients and 1,238,625 controls), 8 studies (6,452 SpA patients and 1,251,922 controls), 10 studies (8,933 SpA patients and 1,560,951 controls), 5 studies (3,477 SpA patients and 350,913 controls) and 5 studies (1,171 SpA patients and 42,320 controls) included in the meta-analysis (**Figures 2 and 3**).

An increased risk of pre-eclampsia was found in female SpA patients compared to controls (OR 1.39 95%CI [1.11; 1.75]). Weighted pooled pre-eclampsia prevalence was 3.1% in SpA group versus 2.5% in control group.

Similarly, a significant risk for caesarean delivery was found in female patients with SpA (OR 1.52 95%CI [1.28; 1.80]). Weighted pooled caesarean prevalence was 32% in SpA group versus 24% in control group. However, no increased risk was found for assisted vaginal delivery (OR 0.98 95%CI [0.88, 1.10]).

Due to the increased risk of cesarean in the female patients with SpA we decided to focus on grounds for such way of delivery. Caesarean were performed either because of elective reason (without any emergency situation for the mother or the child) or because of emergency situation. Electives cesarean were significantly more frequent in patient with SpA compared to controls (OR 1.62 95%CI [1.29, 2.03]) whereas no difference was found regarding emergency cesarean between patients and controls (OR 1.16 95%CI [0.97, 1.39]). Weighted pooled elective caesarean prevalence was 15% in SpA group versus 9.5% in control group.

Both risk of preterm term and very preterm births were more frequent amongst newborn from female SpA patients (respectively OR 1.51 CI 95% [1.36, 1.67] and OR 1.50 CI95% [1.16, 1.95]). Weighted pooled preterm birth and very pre term birth prevalence were respectively 4.5% in SpA group versus 3.2% and 1.2% in SpA group versus 0.8% in control group.

Risk of gestational diabetes and stillbirth was similar in female SpA patients and controls (respectively OR 1.19 95%CI [0.85, 1.66] and OR 1.38 95%CI [0.50, 3.81]).

### **3.3. Neonatal complications**

Data regarding perinatal mortality, fetal distress, congenital abnormality, small for gestational age and mean weight at birth were reported in respectively 5 studies (6,894 SpA patients and 1,546,039 controls), 4 studies (4,684 SpA patients and 1,238,016 controls), 4 studies (2,717 SpA patients and 309,360 controls), 7 studies (7,512 SpA patients and 1,557,319 controls), and 5 studies (6,373 SpA patients and 1,505,135 controls) were included in the meta-analysis (**Figure 4**).

Risk for neonatal complications was similar in both populations: perinatal mortality (OR 1.31 CI95% [0.95, 1.81]), fetal distress (OR 1.02 CI95% [0.75, 1.40]), congenital abnormality (OR 1.15 CI95% [0.88, 1.51]), prevalence of small for gestational age (OR 1.15 CI95% [0.94, 1.40]) and mean weight at birth (SMD -0.04 [-0.15, 0.07]).

### **3.4. Heterogeneity and sensitivity analysis**

Heterogeneity analysis according to the trial design revealed that pre-eclampsia was supported by data from retrospective register-based cohort studies (**Supplementary Figure 2, see Annexe 2**). Heterogeneity analysis according to the nature of SpA (psoriasis arthritis versus other SpA) revealed no differences (**Supplementary Figure 3, see Annexe 2**).

Sensitivity analyses showed that the ORs and 95%CIs were not substantially altered by removing any study (**Supplementary Figure 4, see Annexe 2**).

#### 4. DISCUSSION

Female patients with SpA display a 50% increased risk of delivering by caesarean section. In our meta-analysis  $\frac{1}{4}$  pregnancy ended by caesarean in the control group which is consistent with data found in literature [21]. For SpA patient pregnancy ended by caesarean in  $\frac{1}{3}$  of cases because of an increased prevalence of elective caesarean whereas the prevalence of emergency caesarean was similar for SpA patients and controls. An increased prevalence of caesarian was previously described in many other chronic inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis or inflammatory bowel diseases [22, 23].

Elective caesarian section may be required in case twin pregnancy, macrosomia, placenta praevia, breech position or anterior use of caesarian. Most of the data included in this meta-analysis were extract from register database in which medical indication for elective caesarian section was not reported. Nevertheless, such information was available in the prospective study conducted by Park EH et al. [12]. Authors did not find any statistical difference between SpA patients and controls for medical indication of elective caesarian delivery suggesting other reason for such use. Furthermore, in their study the sur-risk persisted even after adjustment on BMI and age, two factors often linked in general population with a higher use of elective caesarian. Jakobsson et al. [11] also point out that fetal presentation was normal in 72% of pregnancy ended by elective caesarian.

The way of delivery appears to be chosen depending on obstetrician 's and patient's beliefs outside of any emergency medical indication. Anatomical reasons such as concerns regarding ankylosed sacroiliac joint or difficulties to perform epidural analgesia in SpA patients leading to general anesthesia during elective caesarean have been reported in the literature [24]. One needs to remind that ankylosing phenotype is less found in women (compared to men) in SpA [1]. As a consequence, pelvic mobility during vaginal delivery is most likely to be unaffected

by ankylosed sacro-iliac joints. In Park EH *et al.* study, sacroiliac joint damage was not correlated with elective caesarian use.

Concerns regarding post-partum sacroiliac flare up triggered by vaginal birth could also lead the patient or the obstetrician to use elective caesarian. To our best knowledge no studies are available in literature concerning the impact of disease activity on way of delivery (caesarean versus vaginal). Post-partum flare up in SpA is often suspected if lumbar or pelvic inflammatory pain is present in the 6 months following delivery. In some case clinician even perform magnetic resonance imaging (MRI) to assess bone marrow oedema in sacro-illiac joint. Inflammatory pelvic girdle pain is extremely frequent in general population during post-partum [25]. Recent studies using MRI have demonstrated that bone marrow oedema is frequently found in post-partum in general population outside of any inflammatory rheumatic diseases even with characteristics thought to be specific to inflammatory conditions such as depth superior to 1 cm or inferior location [26, 27]. Pointing out that mechanical stress on sacro iliac joint occurring during labor is important in SpA patient but also in healthy subject. Axial post-partum flare up of SpA is difficult to diagnose due to absence of clinical, biological or imaging specific signs and therefore should not have any impact on choosing the way of delivery.

Large prospective studies are needed on indication for elective caesarian in SpA. A close collaboration between rheumatologist and obstetrician could be beneficial to the global care of SpA women.

In this meta-analysis, there was a 40% sur-risk of pre-eclampsia in SpA patient. Premature birth and very premature birth were also significantly more frequent in SpA with an increased risk of 50%.

Even if pre-eclampsia remains a rare event both in control group and SpA group (prevalence of 2.5% versus 3.1%), it is the second cause of peri-partum maternal death in Europe and represent

10% of maternal death worldwide [28]. Pre-eclampsia is a systemic pathology marked by an endothelial dysfunction which is responsible for severe mother and neonatal outcomes. Pathophysiological explanations are pointing out a poor trophoblastic invasion of uterine artery occurring in a pro-inflammatory environment [29].

Prematurity is a major burden in child morbi-mortality [30]. In our meta-analysis prematurity prevalence was higher in SpA group (4,5% versus 3,2% in the control group). There is an incomplete knowledge of the sequence and timing of events leading to the spontaneous onset of preterm delivery either via contractions (preterm labor) or preterm rupture of membranes [31]. Many risk factors are hypothesized, and subclinical intra-amniotic inflammation (outside of any infection) is one of the leading cause of premature birth. Reasons for such inflammation are not fully understood.

Zbinden *et al.* [15] noted that Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-C reactive protein (ASDAS-CRP) was above 2.1 in 78% of their SpA patient during pregnancy, meaning that the disease was active, even-if ASDAS-CRP score was not validate during pregnancy. In their study pre-eclampsia was founded to be more frequent even after adjustment on smoking status, weight and parity. Prematurity was more frequent whereas Timur *et al.* [14] recorded no active diseases (according to ASDAS-CRP) and no prematurity sur-risk was noted. Underlining that local and systemic inflammation is probably important for pregnancy outcomes.

Pregnancy is an allograph lasting 9 months in which a fragile, yet evolving, immune balance needs to be reached. Innate immune cells are key players in this immune adaptation as they represent the vast majority of immune cells present in the uterus. The process of implantation is accomplished in a pro-inflammatory milieu consisting in interferon (IFN), IL-6, IL-1, Vascular Endothelial growth factor and Leukaemia Inhibitory Factor (LIF). IL-23<sup>+</sup>pro-inflammatory macrophages, which are increase in SpA patients [32], have a central role in implantation. Early placentation depends on spiral artery remodeling facilitated by LIF, and

Natural Killer cells. At the end of pregnancy pro-inflammatory macrophage and neutrophils invade the decidua and secrete Nitric Oxide, IL-6 and IL-1 and matrix metalloproteinases facilitating labor [33]. Pre-eclampsia and preterm birth have been linked to innate immune system disturbance in general population [34, 35]. Innate immune system anomalies exist in SpA patients: dendritic cells displaying altered functional capacity [36], anti-inflammatory macrophagic polarization in synovitis [37], lack of IFN response for example.

Hence, we can assume that SpA women have higher prematurity and pre-eclampsia risks because of trouble regarding the immune system and their ability to set a pro-tolerogen environment during pregnancy. A better understanding of physiological immune adaptations could lead to new therapeutic approach in the future.

There is an increasing interest for management of rheumatic conditions during pregnancy. The European League Against Rheumatism (EULAR) Task Force recently defined a core set of data to be collected during pregnancy to improve research in this field [38].

Recently Pons *et al.* published an article on the French prospective cohort DESIR. Over 6 year of follow up 124 pregnancies were included amongst axSpA patient [39]. Even if full delivery was the most frequent pregnancy outcome, the probability to present an unfavorable pregnancy outcome (miscarriage, medical termination or pre-term delivery) was 20%.

Unlike other inflammatory conditions [40], no other fetal complications such as low birth weight or congenital anomaly reached significance in this meta-analysis.

This meta-analysis has some limitations: 5 studies included were based on registers which allows a large number of participants but implies a limited access to clinical data. For example, we had poor information on disease activity, general information about SpA duration or treatment. Adjusting maternal and neonatal outcomes to such parameters could have been interesting. For example, looking at the caesarean outcome heterogeneity between studies was

high. Sub-group analysis indicated that heterogeneity was brought by register-based studies probably due to the different profile of patient included in those studies.

Another meta-analysis has recently been published elsewhere with different conclusions regarding pre-term birth and pre-eclampsia risks [41]. According to the Cochrane guidelines for meta-analysis this article suffers from major drawbacks in study selection, data collection and analysis affecting their results.

In this meta-analysis, pre-eclampsia, pre-term birth, cesarean and in particular elective caesarean were found to be more frequent in SpA patients. Fetal complications were not increase in SpA. The reason leading to use of elective caesaren in SpA patients remains to be investigated in future research.

## 5. REFERENCES

- [1] Zink A, Braun J, Listing J, Wollenhaupt J. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis--results from the German rheumatological database. German Collaborative Arthritis Centers. *J Rheumatol* 2000;27:613-22.
- [2] Bakland G, Nossent HC. Epidemiology of spondyloarthritis: a review. *Curr Rheumatol Rep* 2013;15:351.
- [3] Rusman T, van Vollenhoven RF, van der Horst-Bruinsma IE. Gender Differences in Axial Spondyloarthritis: Women Are Not So Lucky. *Curr Rheumatol Rep* 2018;20:35.
- [4] Norgaard M, Larsson H, Pedersen L, Granath F, Askling J, Kieler H, et al. Rheumatoid arthritis and birth outcomes: a Danish and Swedish nationwide prevalence study. *J Intern Med* 2010;268:329-37.
- [5] Getahun D, Fassett MJ, Longstreth GF, Koebnick C, Langer-Gould AM, Strickland D, et al. Association between maternal inflammatory bowel disease and adverse perinatal outcomes. *J Perinatol* 2014;34:435-40.
- [6] Ostensen M, Ostensen H. Ankylosing spondylitis--the female aspect. *J Rheumatol* 1998;25:120-4.
- [7] Keeling SO, Bowker SL, Savu A, Kaul P. A Population-level Analysis of the Differing Effects of Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis on Peripartum Outcomes. *J Rheumatol* 2020;47:197-203.
- [8] Mork S, Voss A, Moller S, Bliddal M. Spondyloarthritis and outcomes in pregnancy and labor: A nationwide register-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019.
- [9] Polachek A, Polachek Shlomi I, Spitzer K, Pereira D, Ye JY, Chandran V, et al. Outcome of pregnancy in women with psoriatic arthritis compared to healthy controls. *Clin Rheumatol* 2019;38:895-902.
- [10] Remaeus K, Stephansson O, Johansson K, Granath F, Hellgren K. Maternal and infant pregnancy outcomes in women with psoriatic arthritis: a Swedish nationwide cohort study. *BJOG* 2019;126:1213-22.
- [11] Jakobsson GL, Stephansson O, Askling J, Jacobsson LT. Pregnancy outcomes in patients with ankylosing spondylitis: a nationwide register study. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1838-42.
- [12] Park EH, Lee JS, Kim YJ, Lee SM, Jun JK, Lee EB, et al. Pregnancy outcomes in Korean women with ankylosing spondylitis. *Korean J Intern Med* 2019.
- [13] Strouse J, Donovan BM, Fatima M, Fernandez-Ruiz R, Baer RJ, Nidey N, et al. Impact of autoimmune rheumatic diseases on birth outcomes: a population-based study. *RMD Open* 2019;5:e000878.
- [14] Timur H, Tokmak A, Turkmen GG, Ali Inal H, Uygur D, Danisman N. Pregnancy outcome in patients with ankylosing spondylitis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:2470-4.
- [15] Zbinden A, van den Brandt S, Ostensen M, Villiger PM, Forger F. Risk for adverse pregnancy outcome in axial spondyloarthritis and rheumatoid arthritis: disease activity matters. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:1235-42.
- [16] Smith CJF, Bandoli G, Kavanaugh A, Chambers CD. Birth Outcomes and Disease Activity During Pregnancy in a Prospective Cohort of Women With Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020;72:1029-37.

- [17] Ostensen M, Husby G. A prospective clinical study of the effect of pregnancy on rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1983;26:1155-9.
- [18] Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ* 2016;354:i4086.
- [19] Maxwell L, Santesso N, Tugwell PS, Wells GA, Judd M, Buchbinder R. Method guidelines for Cochrane Musculoskeletal Group systematic reviews. *J Rheumatol* 2006;33:2304-11.
- [20] Lo CK, Mertz D, Loeb M. Newcastle-Ottawa Scale: comparing reviewers' to authors' assessments. *BMC medical research methodology* 2014;14:45.
- [21] Vogel JP, Betrán AP, Vindevoghel N, Souza JP, Torloni MR, Zhang J, et al. Use of the Robson classification to assess caesarean section trends in 21 countries: a secondary analysis of two WHO multicountry surveys. *Lancet Glob Health* 2015;3:e260-70.
- [22] Sharaf AA, Nguyen GC. Predictors of Cesarean Delivery in Pregnant Women with Inflammatory Bowel Disease. *J Can Assoc Gastroenterol* 2018;1:76-81.
- [23] Wallenius M, Salvesen KA, Daltveit AK, Skomsvoll JF. Rheumatoid arthritis and outcomes in first and subsequent births based on data from a national birth registry. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93:302-7.
- [24] Vaghadia H, Germain G, Tang R. Epidural analgesia in parturients with ankylosing spondylitis: a role for ultrasound surveillance and ultrasound-guided placement. *Can J Anaesth* 2013;60:206.
- [25] Vleeming A, Albert HB, Ostgaard HC, Stureson B, Stuge B. European guidelines for the diagnosis and treatment of pelvic girdle pain. *Eur Spine J* 2008;17:794-819.
- [26] Renson T, Depicker A, De Craemer AS, Deroo L, Varkas G, de Hooge M, et al. High prevalence of spondyloarthritis-like MRI lesions in postpartum women: a prospective analysis in relation to maternal, child and birth characteristics. *Ann Rheum Dis* 2020;79:929-34.
- [27] de Winter J, de Hooge M, van de Sande M, de Jong H, van Hoeven L, de Koning A, et al. Magnetic Resonance Imaging of the Sacroiliac Joints Indicating Sacroiliitis According to the Assessment of SpondyloArthritis international Society Definition in Healthy Individuals, Runners, and Women With Postpartum Back Pain. *Arthritis Rheumatol* 2018;70:1042-8.
- [28] Say L, Chou D, Gemmill A, Tuncalp O, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2:e323-33.
- [29] Faas MM, De Vos P. Innate immune cells in the placental bed in healthy pregnancy and preeclampsia. *Placenta* 2018;69:125-33.
- [30] Manuck TA, Rice MM, Bailit JL, Grobman WA, Reddy UM, Wapner RJ, et al. Preterm neonatal morbidity and mortality by gestational age: a contemporary cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:103 e1- e14.
- [31] Cobo T, Kacerovsky M, Jacobsson B. Risk factors for spontaneous preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2020;150:17-23.
- [32] Zeng L, Lindstrom MJ, Smith JA. Ankylosing spondylitis macrophage production of higher levels of interleukin-23 in response to lipopolysaccharide without induction of a significant unfolded protein response. *Arthritis Rheum* 2011;63:3807-17.
- [33] Förger F, Villiger PM. Immunological adaptations in pregnancy that modulate rheumatoid arthritis disease activity. *Nature reviews Rheumatology* 2020;16:113-22.

- [34] Vogel I, Grove J, Thorsen P, Moestrup SK, Uldbjerg N, Moller HJ. Preterm delivery predicted by soluble CD163 and CRP in women with symptoms of preterm delivery. *BJOG* 2005;112:737-42.
- [35] Kronborg CS, Knudsen UB, Moestrup SK, Allen J, Vittinghus E, Moller HJ. Serum markers of macrophage activation in pre-eclampsia: no predictive value of soluble CD163 and neopterin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:1041-6.
- [36] Talpin A, Costantino F, Bonilla N, Leboime A, Letourneur F, Jacques S, et al. Monocyte-derived dendritic cells from HLA-B27+ axial spondyloarthritis (SpA) patients display altered functional capacity and deregulated gene expression. *Arthritis Res Ther* 2014;16:417.
- [37] Baeten D, Kruithof E, De Rycke L, Boots AM, Mielants H, Veys EM, et al. Infiltration of the synovial membrane with macrophage subsets and polymorphonuclear cells reflects global disease activity in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R359-69.
- [38] Meissner Y, Fischer-Betz R, Andreoli L, Costedoat-Chalumeau N, De Cock D, Dolhain R, et al. EULAR recommendations for a core data set for pregnancy registries in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2020.
- [39] Pons M, Dougados M, Costedoat-Chalumeau N, Briot K, Goupille P, Roux C, et al. Pregnancy rates and outcomes in early axial spondyloarthritis: An analysis of the DESIR cohort. *Joint bone spine* 2020:105075.
- [40] He WR, Wei H. Maternal and fetal complications associated with systemic lupus erythematosus: An updated meta-analysis of the most recent studies (2017-2019). *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e19797.
- [41] Maguire S, O'Dwyer T, Mockler D, O'Shea F, Wilson F. Pregnancy in axial spondyloarthritis: A systematic review & meta-analysis. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2020;50:1269-79.

Study	Design	Disease	Number of patient (number of pregnancy)		Age, years		BMI, kg/m <sup>2</sup>		SpA characteristic	Quality of study (NOS scale)
			SpA	Control	SpA	Control	SpA	Control		
Mørk <i>et al.</i> 2019 [8]	Cohort study (Danish Medical Birth Register (MBR)) Denmark	AS, PsA, ReA, SpA with IBD, and uSpA	2479 (3728)	693084 (1195882)	31	30.5	24.5	24.3	ND	3/0/3
Remaeus K <i>et al.</i> 2019 [10]	Cohort study (Nationwide Swedish registers) Sweden	PsA	330 (541)	25594 (40944)	ND	ND	ND	ND	ND	3/1/3
Keeling SO <i>et al.</i> 2020 [7]	Cohort study (Alberta Pregnancy- Birth cohort) Canada	AS, PsA	2461 (ND)	308989 (ND)	30.5	20.3	ND	ND	ND	3/0/3
Polachek A. <i>et al.</i> 2018 [9]	Cohort study (university of Toronto) Canada	PsA	74 (151)	74 (193)	46.5	46.1	ND	ND	Age at PsA onset: 24.9 years	3/0/1
Zbinden <i>et al.</i> 2018 [15]	Cohort study (prospective) Switzerland	axSpA	70 (78)	70 (70)	32	32	ND	ND	68% HLA B27 positive 78% patient with active disease during pregnancy (ASDAS-CRP > 2.1) Medication during pregnancy: 40% none, 30% NSAID, 20% corticosteroid, 10% TNF-inhibitor	3/1/2
Jakobsson G. <i>et al.</i> 2015 [11]	Case-control study (Swedish National Patient Register and Medical Birth Register) Sweden	AS	301 (388)	698 (1082)	ND	ND	24.9	24.5	ND	3/0/3

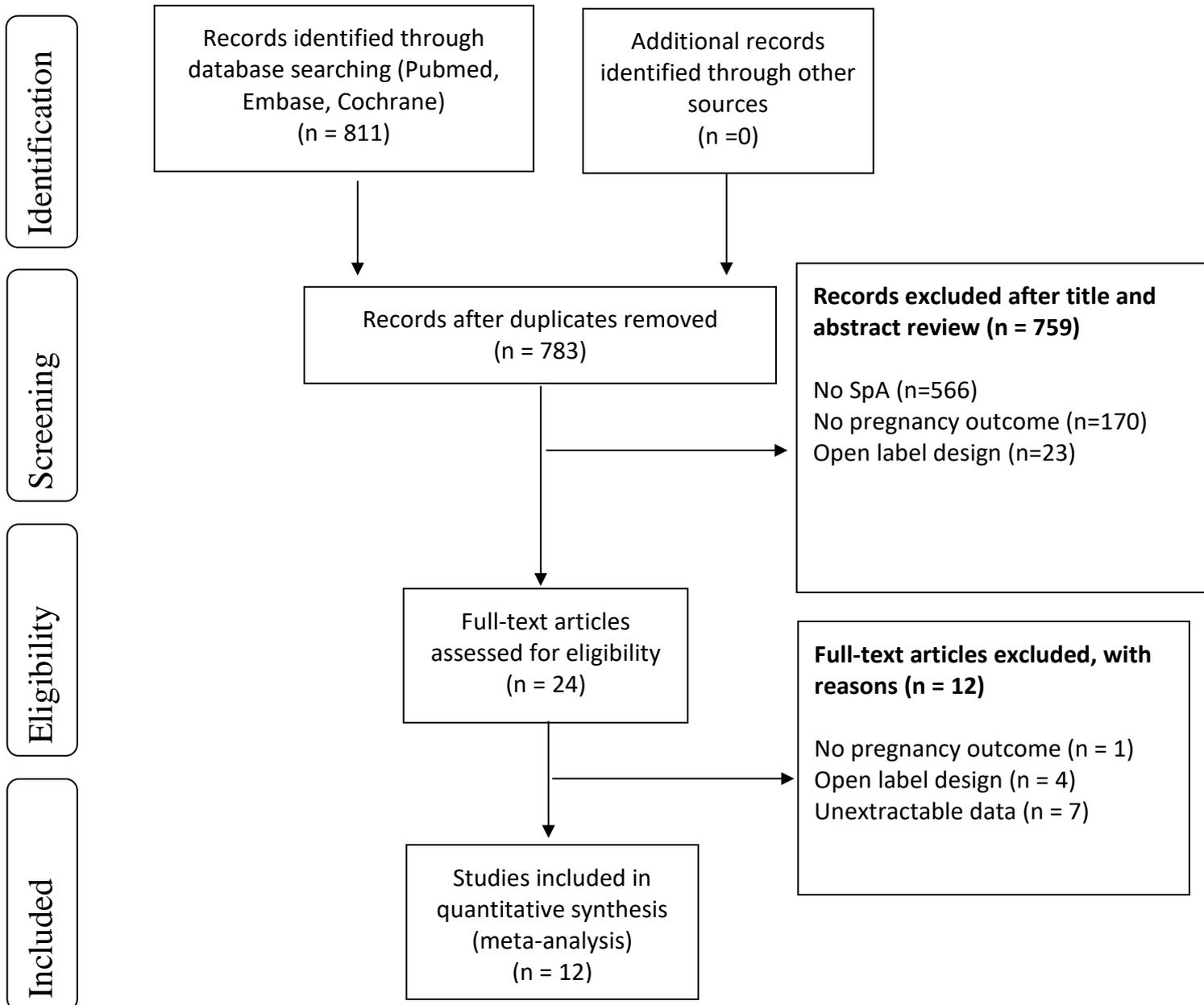
Timur <i>et al.</i> 2015 [14]	Case-control study Turkey	AS	ND (20)	ND (40)	30.2	27	26.5	27.9	Duration of disease: 2/0/2 6.2+/-2.1 years ASDAS-CRP pre- pregnancy/ pregnancy: no variation 30%, decreased (70%). Medication during pregnancy: 20% NSAID, 35% corticosteroid, 15% colchicine, 25% sulfasalazine, 30% none
Smith C <i>et al.</i> 2019 [16]	Prospective cohort study USA	AS, PsA	246 (ND)	717 (ND)	32.6	32.2	24.3	24.5	-In the AS group: 3/0/3 6.1 years since diagnosis. 49% of active disease at enrollment according to RAPID3 score. 81% of patients using bDMARDs and 24% using NSAID at enrollment. 59% still using bDMARDs throughout pregnancy -In the PsA group: 7.8 years since diagnosis. 42% of active disease at enrollment according to RAPID3 score. 87% of patients using bDMARDs and 17% using NSAID at enrollment. 62% still using bDMARDs

									throughout pregnancy.	
	Cohort study (Health Insurance Review and Assessment Service (HIRA))	AS	996 (1293)	12916 (12916)	32	32	ND	ND	ND	3/0/3
Park EH <i>et al.</i> 2019 [12]	South Korea Case-control study South Korea	AS	21 (27)	ND (108)	32.3	32.3	ND	ND	85% HLA B-27 positive. Before conception: 28% taking bDMARDs. 100% taking NSAID	3/1/2
Strouse. J <i>et al.</i> 2019 [13]	Cohort study (California Office of Statewide Health Planning and Development) USA	AS, PsA	289 (ND)	10244 (ND)	ND	ND	ND	ND		3/2/3
Ostensen. M <i>et al.</i> 1983 [17]	Prospective cohort study Norway	axSpA	13 (13)	31 (31)	28	26.3	ND	ND	axSpA fulfilling the New York criteria. 92% HLAB27 positive. Disease duration 7.2 years	3/0/3

**TABLE 1.** Studies characteristics and demographic patient's profile

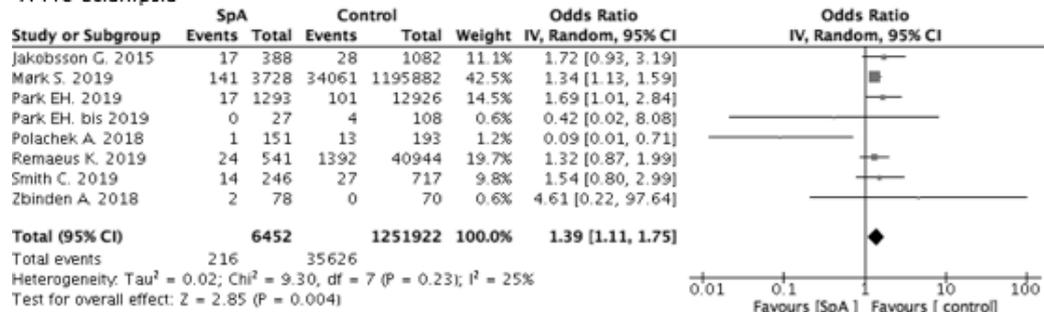
Abbreviation: AS: ankylosing spondylitis, PsA: psoriatic arthritis, axSpA : axial spondylarthritis, ReA: reactive arthritis, IBD: inflammatory bowel disease, uSpA: undifferentiated spondylarthritis, BMI: Body Mass index, NOS: Newcastle-Ottawa Scale, TNF: tumor necrosis factor, ASDAS-CRP: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with C-reactive protein, ND: not defined, OR: Odds ratio, bDMARDs: biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug, NSAID : non-steroidal anti-inflammatory drug, RAPID3: routine assessment of patient index data 3.

**FIGURE 1.** Flow chart

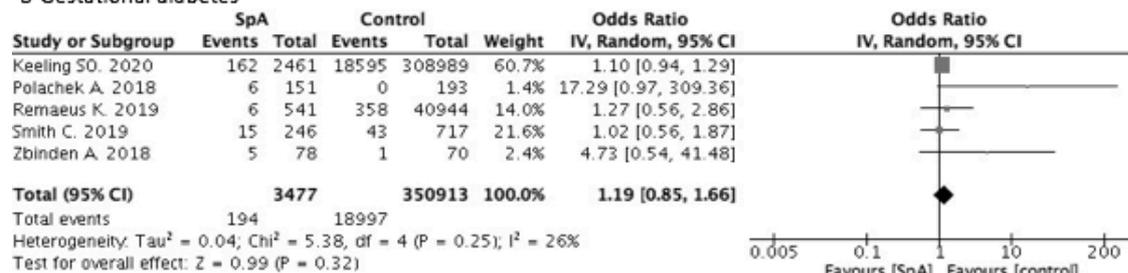


**FIGURE 2.** Pre-eclampsia, gestational diabetes and caesarean risks in spondyloarthritis patients versus controls. SpA: Spondyloarthritis

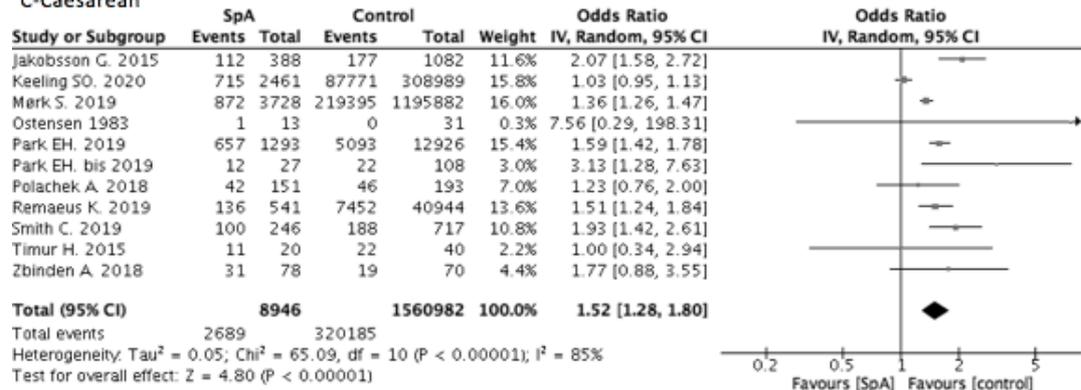
**A-Pre-eclampsia**



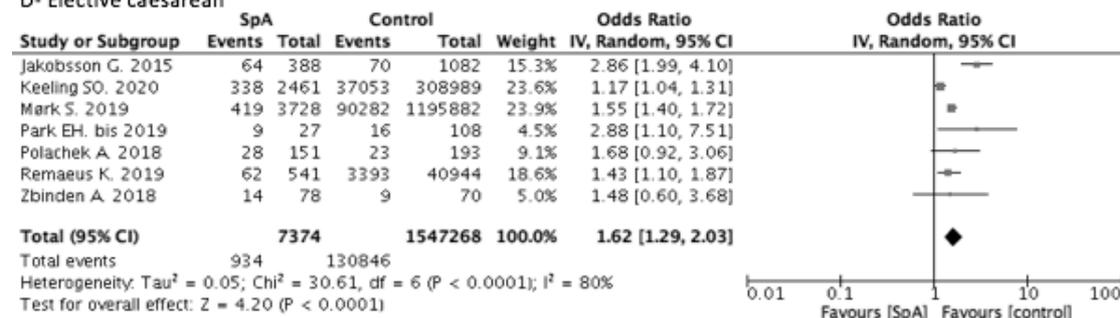
**B-Gestational diabetes**



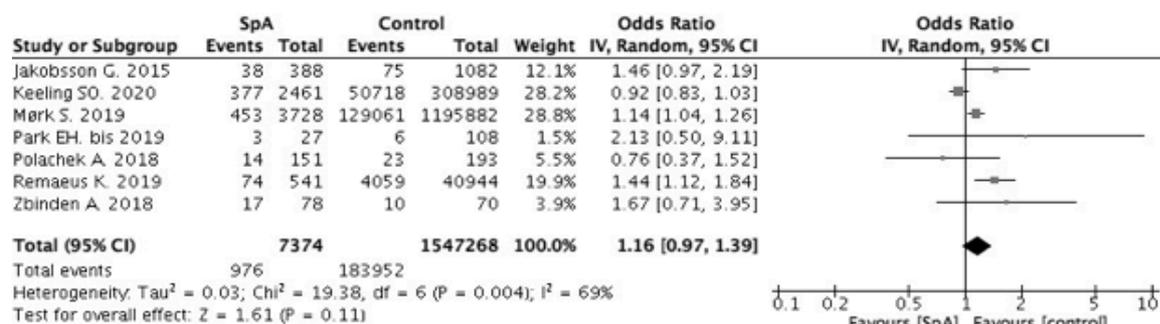
**C-Caesarean**



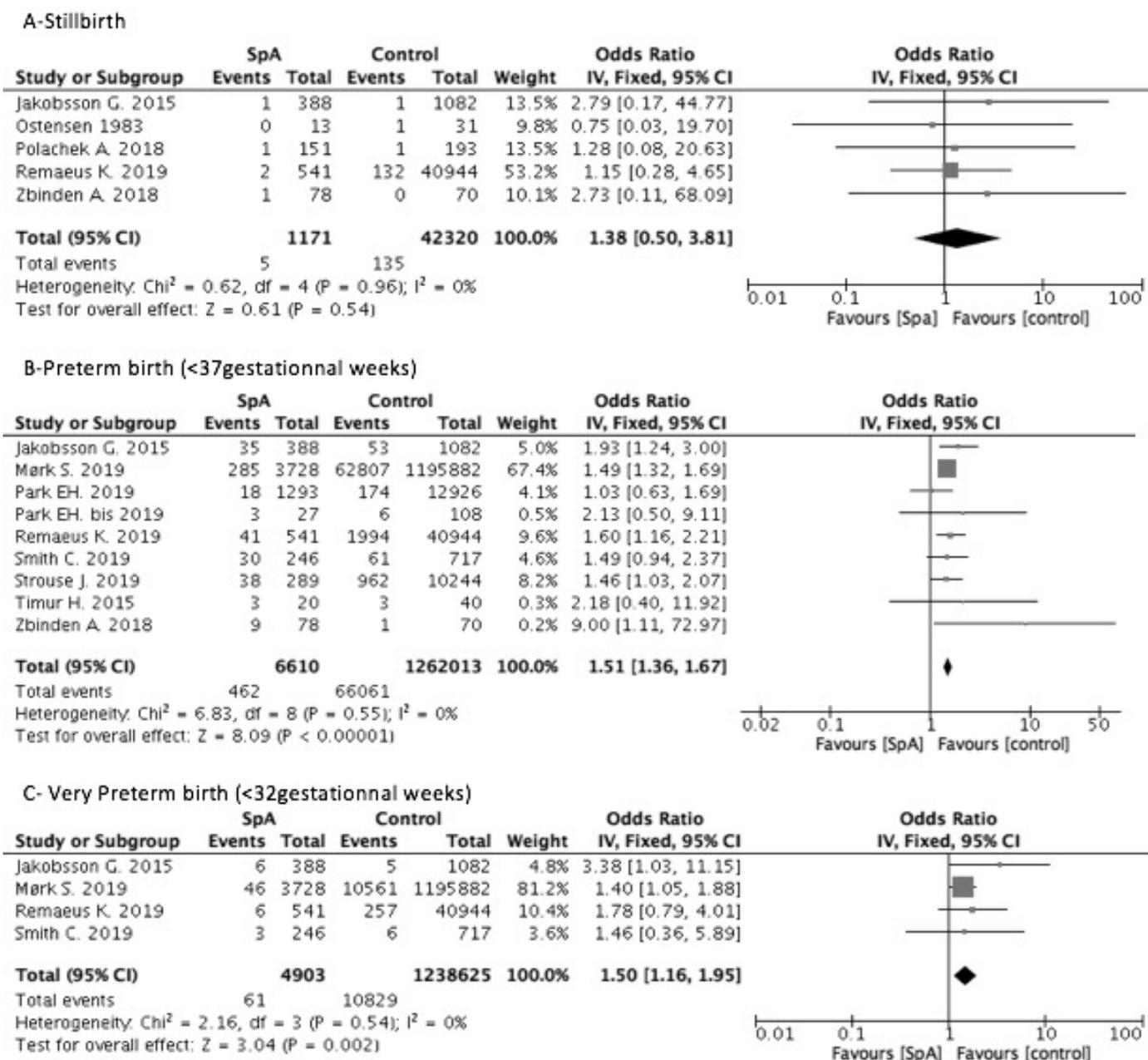
**D- Elective caesarean**



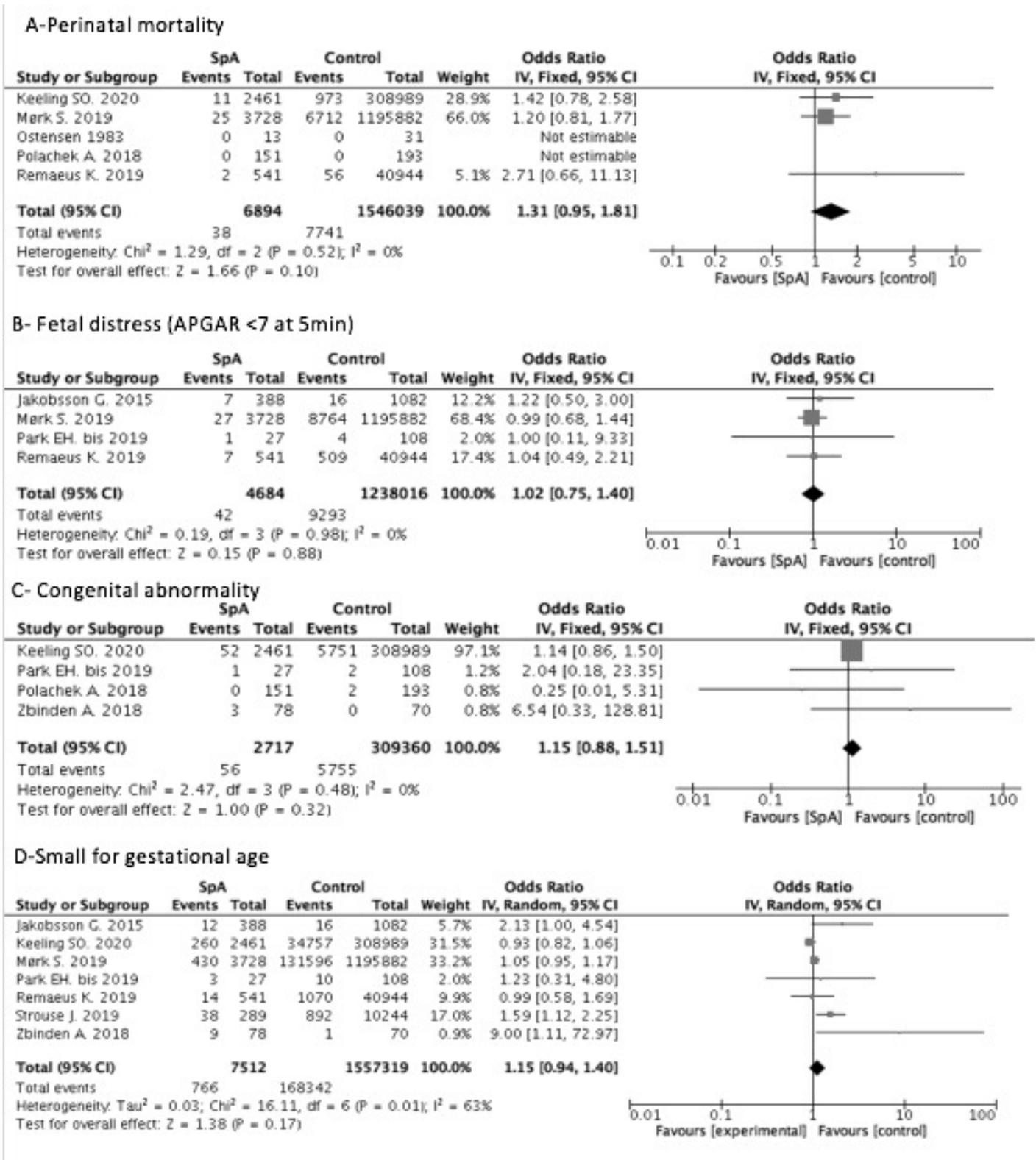
**E- Emergency caesarean**



**FIGURE 3.** Preterm birth and stillbirth risks in spondyloarthritis patients versus controls.  
SpA: Spondyloarthritis.



**FIGURE 4.** Neonatal outcomes in children of spondyloarthritis female patients.  
SpA : Spondyloarthritis



## 7- Discussion

Notre travail retrouve une tendance à l'absence d'impact de la grossesse sur l'activité des SpA avec en revanche un risque plus élevé de pré-éclampsie, de naissance pré-terme et d'utilisation de la césarienne, notamment programmée. Aucune majoration de risque n'a été mise en évidence pour les nouveau-nés.

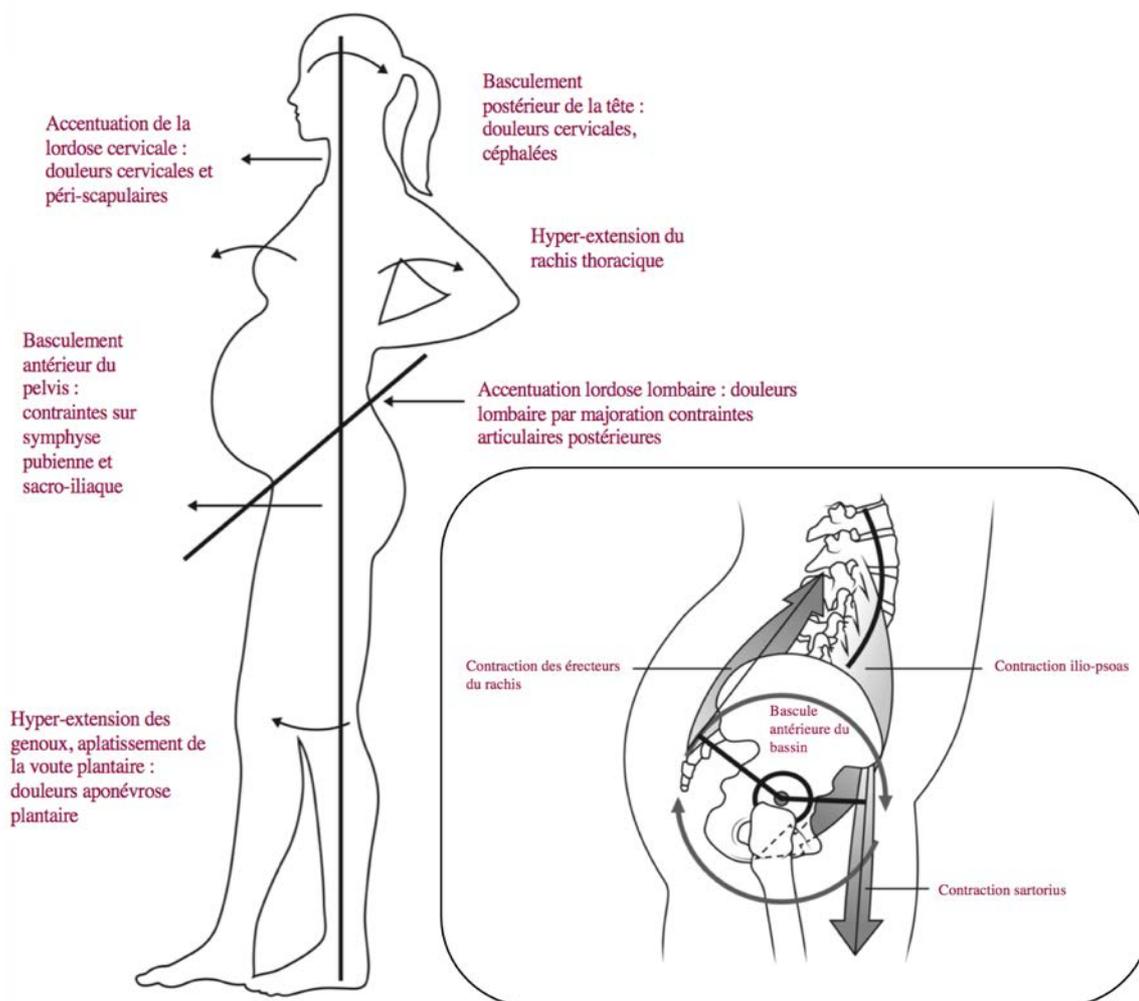
### 7.1 Les SpA, un rhumatisme quiescent durant la grossesse ?

L'analyse systématique de la littérature concernant l'activité de la SpA durant la grossesse et le post-partum met en évidence la difficulté de répondre simplement à cette question. En effet le taux de poussée de la maladie varie de 25% à 83% selon les études, le principal facteur de risque identifié étant l'arrêt des thérapeutiques à l'annonce de la grossesse. Cette forte variabilité est probablement multifactorielle.

Tout d'abord, une multitude de critères a été utilisée pour définir une poussée de la maladie, ceci étant inhérent à l'absence de score validé durant la grossesse. Les études utilisant les critères les plus stricts (Van den Brandt *et al* (70), définissent une poussée comme la majoration de l'ASDAS-CRP de 0,6 point associé à une majoration de la CRP) retrouvent le plus faible risque de poussée alors que les études utilisant des critères plus permissifs (Lui *et al* (71), définissent une poussée selon l'échelle numérique de douleur et de raideur de la patiente) retrouvent un risque plus élevé.

De plus il n'existe pas d'élément clinique spécifique permettant de définir une poussée axiale de la maladie. Il faut rappeler que, en dehors de toute pathologie rhumatologique, les douleurs lombaires et de la ceinture pelvienne sont communes durant la grossesse et le post-partum, touchant jusqu'à 75% des femmes (72). Ces douleurs peuvent prendre un rythme dit inflammatoire. Des recommandations européennes (73) pour leur diagnostic et leur prise en charge ont été publiées en 2008. L'étiologie suspectée de ces douleurs est liée à la majoration

des contraintes mécaniques antérieures. En effet le gain de poids abdominal durant la grossesse entraîne des modifications de la statique rachidienne afin de préserver le centre de gravité. Ces adaptations sont possible grâce à la sécrétion d'hormones telles que la relaxine permettant d'augmenter la laxité des ligaments.



**Figure 23 : Adaptation mécanique du rachis durant la grossesse, adapté de Casagrande *et al*(72)**

Il faut noter toutefois qu'une activité périphérique du rhumatisme pourrait être facilement authentifiable sous la forme d'une arthrite ou d'une enthésite. Ces données sont rarement présentes dans les études, et semblent très peu fréquentes.

Il n'existe pas non plus d'élément objectif biologique, comme la CRP, pouvant être utilisé pour suspecter une activité inflammatoire de la maladie. En effet la CRP n'est ni sensible, ni spécifique d'une poussée de la SpA. De plus la CRP est d'interprétation difficile dans le contexte de la grossesse, puisqu'elle est physiologiquement augmentée (74).

Enfin la radiologie ne peut être un outil utilisé avec certitude dans ce contexte précis pour s'enquérir de l'activité inflammatoire de la maladie au niveau des articulations sacro-iliaques. Durant la grossesse les techniques d'imagerie sont réservées aux situations d'urgences maternelles et/ou fœtales autorisant leur emploi du fait d'un rapport bénéfice/risque favorable. En ce qui concerne le post-partum, comme développé dans l'analyse systématique de la littérature, de plus en plus d'études bien construites viennent démontrer que l'œdème sacro-iliaque n'est pas spécifique d'une poussée de la maladie durant cette période. Il est retrouvé des années après un accouchement par voie basse et devient donc d'interprétation difficile dans ce contexte.

Toutefois, ce manque d'éléments clinique, biologique, radiologique objectifs d'activité des SpA durant la grossesse ne doit pas nous faire conclure à la quiescence du rhumatisme. *« L'absence de preuve n'est pas la preuve de l'absence » (Gérald Bronner).*

Sur le plan physiopathologique il ne nous apparaît pas illogique de considérer que la contrainte mécanique engendrée par la grossesse et l'accouchement sur les sacro-iliaques puisse servir de stimulus, sur un terrain dysimmunitaire préexistant, à une poussée inflammatoire authentique.

Une réflexion entre rhumatologue et gynécologues-obstétriciens sur une définition validée de la poussée de la maladie durant la grossesse puis son application dans des études bien conduites de grande ampleur pourraient permettre de statuer sur la question.

## 7.2 Une grossesse à risque ?

La méta-analyse des issues maternelles et néonatales de la grossesse chez les patientes porteuses d'une SpA retrouve un risque augmenté d'accouchement par césarienne, et notamment par césarienne programmée, de pré-éclampsie et de naissance pré-terme.

Il n'y avait pas de majoration des risques néonataux.

Il nous apparaît important de souligner qu'aucune conclusion quant à l'étiologie de ces complications ne peut être tirée à l'issue de cette méta-analyse. La principale raison étant liée à l'inclusion majoritaire d'études de registre dans lesquelles très peu de données cliniques sont renseignées. Les facteurs confondants tels que le statut tabagique ou les comorbidités, le niveau d'activité de la maladie, le traitement en cours, la raison de l'emploi de la césarienne notamment en cas de césarienne programmée ou encore sur l'étiologie suspectée de la naissance pré-terme ne sont donc pas disponibles. L'emploi de ces études de registre pour l'analyse des issues maternelles et néonatale chez les patientes porteuses de rhumatismes inflammatoire a d'ailleurs été questionné par Polachek *et al* (75). Les auteurs soulignent la nécessité d'études de cohortes prospectives bien conduites permettant le recueil de ces variables cliniques. Des recommandations européennes de la société EULAR (European League Against Rheumatism) de 2020 (76) vont dans ce sens en standardisant les 51 informations cliniques, paracliniques et thérapeutiques à relever durant la grossesse des patientes porteuses de rhumatismes inflammatoires.

Toutefois en dehors de ces éléments venant pondérer notre réflexion, il nous apparaît intéressant de discuter la surutilisation de la césarienne chez ces patientes et d'envisager une cause commune à l'augmentation du risque de pré-éclampsie et de naissance pré-terme.

### 7.2.1 Impact de la césarienne sur le système immunitaire

L'utilisation de la césarienne programmée est exponentielle au 21<sup>ème</sup> siècle y compris dans les grossesses dites normales (77), et reste débattue au niveau international. Dans les SpA son utilisation peut être expliquée par un choix maternel et/ou obstétrical devant la crainte d'une baisse de la mobilité des sacro-iliaques, de douleurs du bassin durant l'accouchement ou encore de poussée de la maladie dans le post-partum. Des études spécifiques sur les raisons menant au choix d'un accouchement par césarienne programmée seraient intéressantes.

D'un point de vue immunologique, le fœtus est dans un environnement stérile durant toute la grossesse. Le système immunitaire maternel a une relation de symbiose avec son propre microbiote. L'accouchement par voie basse constitue le premier contact entre le fœtus et le microbiote maternel. Les immunoglobulines maternelles, transmises de façon transplacentaire au fœtus le prépare ainsi à l'exposition puis à l'adoption du microbiote maternel. La césarienne interfère avec ce processus et entraîne une colonisation avec des germes environnementaux. L'utilisation fréquente d'une antibioprophylaxie peropératoire altère d'autant plus cette colonisation. Des maladies causées par un terrain dysimmunitaire telles que le diabète de type 1 ou la maladie cœliaque sont plus fréquentes chez les nouveaux nés issus de césariennes versus ceux issus d'un accouchement par voie basse (78). Comme présenté plus haut, dans la situation particulière des SpA, le microbiote et l'éducation du système immunitaire apparaissent centraux dans l'étiopathogénie. Ainsi l'utilisation de la césarienne, en dehors des situations de nécessité médicales peut poser question. Une information des patientes sur les conséquences potentielles de l'utilisation de la césarienne programmée pourrait conduire à un choix éclairé.

### 7.2.3 Liens entre dysimmunité et complications de la grossesse dans les SpA

Dans notre méta-analyse il existait également un risque augmenté de pré-éclampsie et de naissance pré-terme. Bien que rares, respectivement 5% et 7,4% en France (79), ces deux complications ont un impact important sur la morbi-mortalité foetale et maternelle, et génèrent des coûts de santé non négligeables notamment du fait de handicaps séquellaires (80). Il est intéressant de remarquer que la pré-éclampsie et l'initiation du travail correspondent aux phases dite pro-inflammatoires de la grossesse telles que décrite plus haut (paragraphe 3).

La pré-éclampsie est définie comme la survenue d'une hypertension artérielle (supérieure à 140/90mmHg) à partir de la 20<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée. Elle est la 2<sup>ème</sup> cause de mortalité maternelle en France. La pré-éclampsie est considérée comme une insuffisance placentaire liée à une mauvaise invasion de l'endomètre par le trophoblaste. En résulte des artères utérines contractiles de petit diamètre, responsables d'une hypoxie placentaire qui s'installera avec la croissance foetale. Cette hypoxie foetale va générer la sécrétion par le placenta de facteurs pro-inflammatoires et pro-angiogéniques à l'origine du syndrome endothélial maternel caractérisé par l'activation disséminée de la coagulation associé à des lésions vasculaires (81). Pour rappel, l'implantation du blastocyste se fait dans un environnement pro-inflammatoire et met en jeu de nombreuses cytokines telles que l'IL-1 et des cellules du système immunitaire inné comme le macrophage. Parmi les facteurs de risque de pré-éclampsie communément admis il existe bien évidemment l'hypertension artérielle préexistante, le diabète, la présence d'une maladie auto-immune mais également la nulliparité et l'insuffisance d'exposition au sperme paternel (81). Ces deux derniers éléments illustrent bien la nécessité d'une éducation préalable du système immunitaire maternel aux antigènes paternels permettant une meilleure implantation du blastocyste dans la muqueuse endométriale.

Le rôle du système immunitaire inné et notamment d'un défaut de polarisation pro-inflammatoire de ce dernier a été mis en évidence dans la pré-éclampsie : lien entre macrophage peu inflammatoire et mauvaise invasion artères utérines par les cellules trophoblastiques (82),

mauvais dialogue entre cellules de Hofbauer (macrophages primitifs fœtaux) et macrophages utérins (83). Dans la SpA des données suggèrent une polarisation préférentielle M2 (discuté au paragraphe 2.4.5), un défaut de passage d'une polarisation M2 à une polarisation M1 lors de l'implantation pourrait expliquer en partie le sur-risque de pré-éclampsie.

La prématurité est définie comme la naissance avant la 37<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée et la grande prématurité comme la naissance avant la 32<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée. Environ la moitié des naissances prématurées sont provoquées sur décision médicale par une pathologie maternelle ou fœtale (pré-éclampsie, diabète gestationnel, hématome retro-placentaire, infection maternelle, restriction de croissance fœtale...). L'autre moitié des naissances prématurées survient de façon spontanée en raison de contractions prématurées avec ou sans rupture des membranes. Des études (84, 85) ont montré des lésions histologiques correspondant à une inflammation des villosités placentaires ou une chorioamniotite chronique dans 30 à 60% des cas de naissance prématurée spontanées, en dehors de toute infection caractérisée (culture du liquide amniotique stériles). Il a été montré, dans ces cas, une invasion des membranes par des lymphocytes T CD8 activés et des macrophages pro-inflammatoires (86). Dans les SpA un emballement pro-inflammatoire du système immunitaire, similaire à celui observé sur le plan rhumatologique, pourrait participer à l'inflammation chronique des membranes aboutissant à la naissance prématurée.

Des études spécifiques, notamment sur des modèles animaux, seraient intéressantes afin de mieux expliquer les déterminismes immunologiques de ces complications de la grossesse chez ces patientes.

## 8-Conclusion et perspectives

Notre travail retrouve une tendance à l'absence d'impact de la grossesse sur l'activité des SpA avec en revanche un risque plus élevé de pré-éclampsie, de naissance pré-terme et d'utilisation de la césarienne, notamment programmée. Aucune majoration de risque n'a été mise en évidence pour les nouveau-nés.

Afin de mieux accompagner nos patientes, il nous apparaît primordial d'engager une réflexion conjointe avec les gynécologue-obstétriciens dans le but de mieux définir la poussée de la spondylarthrite dans ce contexte particulier et d'informer sur la possibilité de naissance pré-terme et la survenue de pré-éclampsie chez ces patientes. Enfin les conditions menant à l'utilisation accrue de la césarienne programmée chez ces patientes sont à investiguer.

THÈSE SOUTENUE PAR : CHLOE BERNARDY

TITRE :

IMPACT DES ADAPTATIONS MECANQUES ET IMMUNOLOGIQUES LIÉES À LA GROSSESSE CHEZ LES PATIENTES PORTEUSES DE SPONDYLOARTHrites

CONCLUSION :

Notre travail retrouve une tendance à l'absence d'impact de la grossesse sur l'activité des SpA avec en revanche un risque plus élevé de pré-éclampsie, de naissance pré-terme et d'utilisation de la césarienne, notamment programmée. Aucune majoration de risque n'a été mise en évidence pour les nouveau-nés.

Afin de mieux accompagner nos patientes, il nous apparait primordial d'engager une réflexion conjointe avec les gynécologue-obstétriciens dans le but de mieux définir la poussée de la spondylarthrite dans ce contexte particulier et d'informer sur la possibilité de naissance pré-terme et la survenue de pré-éclampsie chez ces patientes. Enfin les conditions menant à l'utilisation accrue de la césarienne programmée chez ces patientes sont à investiguer.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le :

LE DOYEN

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pr. Patrice MORAND

Pr. Phillipe GAUDIN



le 21/07/2021

*Service des thèses : medecine-these@univ-grenoble-alpes.fr*

## Bibliographie

1. Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(10):1431-5.
2. Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):770-6.
3. Jethwa H, Lam S, Smith C, Giles I. Does Rheumatoid Arthritis Really Improve During Pregnancy? A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2019;46(3):245-50.
4. He WR, Wei H. Maternal and fetal complications associated with systemic lupus erythematosus: An updated meta-analysis of the most recent studies (2017-2019). *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(16):e19797.
5. Rothschild B. Transcending human spondyloarthritis: Implications of the ecologic record from the Permian to the present. *Rheumatology Research*. 2017;2:45-50.
6. Bjorkengren AG, Sartoris DJ, Shermis S, Resnick D. Patterns of paravertebral ossification in the prehistoric saber-toothed cat. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;148(4):779-82.
7. Rothschild B, Helbling M, 2nd, Miles C. Spondyloarthropathy in the Jurassic. *Lancet*. 2002;360(9344):1454.
8. Jayson MI. Leonard Trask: the wonderful invalid: the first American description of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(3):612-3.
9. Braunstein EM, White SJ, Russell W, Harris JE. Paleoradiologic evaluation of the Egyptian royal mummies. *Skeletal Radiology*. 1988;17(5):348-52.
10. Blumberg BS, Blumberg JL. Bernard Connor (1666-1698): And His Contribution to the Pathology of Ankylosing Spondylitis. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*. 1958;13(3):349-66.
11. Brodie B. Pathological and surgical observations on the diseases of the joints. 5th ed. / with alterations and additions. ed. London: London : Longman, Brown, Green, and Longmans; 1850.
12. Marie P. La spondylose rhizomélique. *Nouvelle Iconographie . Clin Maladies Syst Nerveux* 1906:19-32.
13. Magnus-Levy A. Über die chronische Steifigkeit der Wirbelsäule. *Mitt ad Grenzgeb d Med u Chir*. 1902;9.
14. Fischer A, Vontz O. Klinik der Spondylarthritis ankylopoetica. *Mitt Grenzgebiete Med Chir*. 1930;32(42):586.
15. Wright V, Moll JMH. Seronegative polyarthritis: Elsevier Science & Technology; 1976.
16. Benedek TG. History of the rheumatic diseases. *Primer on the rheumatic diseases*. 1997:1-5.
17. Forestier J, Robert P. Ostéophytes et syndesmophytes. *Gaz Med Fr(Suppl Radiol)* p. 1934;192.
18. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med*. 1973;288(14):704-6.
19. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet*. 1973;1(7809):904-7.
20. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(3):441-76.
21. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017;390(10089):73-84.

22. Tse SM, Laxer RM. New advances in juvenile spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(5):269-79.
23. Toussirot É. Diagnosis and Management of Late-Onset Spondyloarthritis: Implications of Treat-to-Target Recommendations. *Drugs Aging*. 2015;32(7):515-24.
24. Dougados M, d'Agostino MA, Benessiano J, Berenbaum F, Breban M, Claudepierre P, et al. The DESIR cohort: a 10-year follow-up of early inflammatory back pain in France: study design and baseline characteristics of the 708 recruited patients. *Joint Bone Spine*. 2011;78(6):598-603.
25. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum*. 1997;40(10):1823-8.
26. Brown MA, Laval SH, Brophy S, Calin A. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(11):883-6.
27. Sieper J, Braun J, Dougados M, Baeten D. Axial spondyloarthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15013.
28. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, Helenius P, Seppälä K. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1994;37(1):23-31.
29. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke JD, Serino M, et al. Intestinal permeability--a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:189.
30. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, Simmons WA, Zhou M, Fernández-Sueiro JL, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med*. 1994;180(6):2359-64.
31. Breban M, Tap J, Leboime A, Said-Nahal R, Langella P, Chiocchia G, et al. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1614-22.
32. Costello ME, Ciccia F, Willner D, Warrington N, Robinson PC, Gardiner B, et al. Brief Report: Intestinal Dysbiosis in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(3):686-91.
33. Asquith M, Sternes PR, Costello ME, Karstens L, Diamond S, Martin TM, et al. HLA Alleles Associated With Risk of Ankylosing Spondylitis and Rheumatoid Arthritis Influence the Gut Microbiome. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(10):1642-50.
34. Lécuyer E, Rakotobe S, Lengliné-Garnier H, Lebreton C, Picard M, Juste C, et al. Segmented filamentous bacterium uses secondary and tertiary lymphoid tissues to induce gut IgA and specific T helper 17 cell responses. *Immunity*. 2014;40(4):608-20.
35. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(9):888-98.
36. Ellinghaus D, Jostins L, Spain SL, Cortes A, Bethune J, Han B, et al. Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci. *Nat Genet*. 2016;48(5):510-8.
37. Wendling D, Cedoz JP, Racadot E. Serum and synovial fluid levels of p40 IL12/23 in spondyloarthropathy patients. *Clin Rheumatol*. 2009;28(2):187-90.
38. Bridgewood C, Watad A, Russell T, Palmer TM, Marzo-Ortega H, Khan A, et al. Identification of myeloid cells in the human enthesis as the main source of local IL-23 production. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(7):929-33.

39. Wendling D, Cedoz JP, Racadot E, Dumoulin G. Serum IL-17, BMP-7, and bone turnover markers in patients with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2007;74(3):304-5.
40. Appel H, Maier R, Bleil J, Hempfing A, Loddenkemper C, Schlichting U, et al. In situ analysis of interleukin-23- and interleukin-12-positive cells in the spine of patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(6):1522-9.
41. Millar NL, Akbar M, Campbell AL, Reilly JH, Kerr SC, McLean M, et al. IL-17A mediates inflammatory and tissue remodelling events in early human tendinopathy. *Sci Rep*. 2016;6:27149.
42. El-Zayadi AA, Jones EA, Churchman SM, Baboolal TG, Cuthbert RJ, El-Jawhari JJ, et al. Interleukin-22 drives the proliferation, migration and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells: a novel cytokine that could contribute to new bone formation in spondyloarthropathies. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(3):488-93.
43. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med*. 2006;3(8):e297.
44. May E, Dorris ML, Satumtira N, Iqbal I, Rehman MI, Lightfoot E, et al. CD8 alpha beta T cells are not essential to the pathogenesis of arthritis or colitis in HLA-B27 transgenic rats. *J Immunol*. 2003;170(2):1099-105.
45. Taurog JD, Dorris ML, Satumtira N, Tran TM, Sharma R, Dressel R, et al. Spondylarthritis in HLA-B27/human beta2-microglobulin-transgenic rats is not prevented by lack of CD8. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):1977-84.
46. Mease P, Genovese MC, Gladstein G, Kivitz AJ, Ritchlin C, Tak PP, et al. Abatacept in the treatment of patients with psoriatic arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Arthritis Rheum*. 2011;63(4):939-48.
47. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, Listing J, Appel H, Braun J, et al. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naïve patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(5):1290-7.
48. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol*. 1986;136(7):2348-57.
49. Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(11):723-37.
50. Chinetti-Gbaguidi G, Staels B. Macrophage polarization in metabolic disorders: functions and regulation. *Curr Opin Lipidol*. 2011;22(5):365-72.
51. Fonseca JE, Edwards JC, Blades S, Goulding NJ. Macrophage subpopulations in rheumatoid synovium: reduced CD163 expression in CD4+ T lymphocyte-rich microenvironments. *Arthritis Rheum*. 2002;46(5):1210-6.
52. Vandooren B, Noordenbos T, Ambarus C, Krausz S, Cantaert T, Yeremenko N, et al. Absence of a classically activated macrophage cytokine signature in peripheral spondylarthritis, including psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):966-75.
53. Baeten D, Demetter P, Cuvelier CA, Kruithof E, Van Damme N, De Vos M, et al. Macrophages expressing the scavenger receptor CD163: a link between immune alterations of the gut and synovial inflammation in spondyloarthropathy. *J Pathol*. 2002;196(3):343-50.
54. Baeten D, Kruithof E, De Rycke L, Boots AM, Mielants H, Veys EM, et al. Infiltration of the synovial membrane with macrophage subsets and polymorphonuclear cells reflects global disease activity in spondyloarthropathy. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(2):R359-69.

55. Haringman JJ, Gerlag DM, Zwinderman AH, Smeets TJ, Kraan MC, Baeten D, et al. Synovial tissue macrophages: a sensitive biomarker for response to treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(6):834-8.
56. Baeten D, Møller HJ, Delanghe J, Veys EM, Moestrup SK, De Keyser F. Association of CD163+ macrophages and local production of soluble CD163 with decreased lymphocyte activation in spondylarthropathy synovitis. *Arthritis Rheum*. 2004;50(5):1611-23.
57. Ciccia F, Alessandro R, Rizzo A, Accardo-Palumbo A, Raimondo S, Raiata F, et al. Macrophage phenotype in the subclinical gut inflammation of patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(1):104-13.
58. MA DA, Palazzi C, Olivieri I. Enthesal involvement. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(4 Suppl 55):S50-5.
59. Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, Pauwels E, Kollias G, Armaka M, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):437-45.
60. Jacques P, McGonagle D. The role of mechanical stress in the pathogenesis of spondyloarthritis and how to combat it. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28(5):703-10.
61. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):784-8.
62. Förger F, Villiger PM. Immunological adaptations in pregnancy that modulate rheumatoid arthritis disease activity. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(2):113-22.
63. Robertson SA, Sharkey DJ. The role of semen in induction of maternal immune tolerance to pregnancy. *Semin Immunol*. 2001;13(4):243-54.
64. Vacca P, Chiossone L, Mingari MC, Moretta L. Heterogeneity of NK Cells and Other Innate Lymphoid Cells in Human and Murine Decidua. *Front Immunol*. 2019;10:170.
65. Yao Y, Xu XH, Jin L. Macrophage Polarization in Physiological and Pathological Pregnancy. *Front Immunol*. 2019;10:792.
66. Triche EW, Harland KK, Field EH, Rubenstein LM, Saftlas AF. Maternal-fetal HLA sharing and preeclampsia: variation in effects by seminal fluid exposure in a case-control study of nulliparous women in Iowa. *J Reprod Immunol*. 2014;101-102:111-9.
67. Zenclussen AC, Gentile T, Kortebani G, Mazzolli A, Margni R. Asymmetric antibodies and pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2001;45(5):289-94.
68. Gomez-Lopez N, StLouis D, Lehr MA, Sanchez-Rodriguez EN, Arenas-Hernandez M. Immune cells in term and preterm labor. *Cell Mol Immunol*. 2014;11(6):571-81.
69. Luciano AA, Yu H, Jackson LW, Wolfe LA, Bernstein HB. Preterm labor and chorioamnionitis are associated with neonatal T cell activation. *PLoS One*. 2011;6(2):e16698.
70. van den Brandt S, Zbinden A, Baeten D, Villiger PM, Østensen M, Förger F. Risk factors for flare and treatment of disease flares during pregnancy in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):64.
71. Lui NL, Haroon N, Carty A, Shen H, Cook RJ, Shanmugarajah S, et al. Effect of pregnancy on ankylosing spondylitis: a case-control study. *J Rheumatol*. 2011;38(11):2442-4.
72. Casagrande D, Gugala Z, Clark SM, Lindsey RW. Low Back Pain and Pelvic Girdle Pain in Pregnancy. *J Am Acad Orthop Surg*. 2015;23(9):539-49.
73. Vleeming A, Albert HB, Ostgaard HC, Sturesson B, Stuge B. European guidelines for the diagnosis and treatment of pelvic girdle pain. *Eur Spine J*. 2008;17(6):794-819.

74. Watts DH, Krohn MA, Wener MH, Eschenbach DA. C-reactive protein in normal pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1991;77(2):176-80.
75. Polachek A, Eder L. Pregnancy Outcome in Inflammatory Arthropathies - Are Population Database Studies the Right Tool? *J Rheumatol.* 2020;47(2):161-3.
76. Meissner Y, Fischer-Betz R, Andreoli L, Costedoat-Chalumeau N, De Cock D, Dolhain R, et al. EULAR recommendations for a core data set for pregnancy registries in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2020.
77. Boerma T, Ronsmans C, Melesse DY, Barros AJD, Barros FC, Juan L, et al. Global epidemiology of use of and disparities in caesarean sections. *Lancet.* 2018;392(10155):1341-8.
78. Cho CE, Norman M. Cesarean section and development of the immune system in the offspring. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(4):249-54.
79. HAS. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. 2007.
80. Hao J, Hassen D, Hao Q, Graham J, Paglia MJ, Brown J, et al. Maternal and Infant Health Care Costs Related to Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2019;134(6):1227-33.
81. Vial F. Prééclampsie, éclampsie EMC - Anesthésie-Réanimation. 2020;40.
82. Faas MM, De Vos P. Innate immune cells in the placental bed in healthy pregnancy and preeclampsia. *Placenta.* 2018;69:125-33.
83. Zulu MZ, Martinez FO, Gordon S, Gray CM. The Elusive Role of Placental Macrophages: The Hofbauer Cell. *J Innate Immun.* 2019;11(6):447-56.
84. Cobo T, Kacerovsky M, Jacobsson B. Risk factors for spontaneous preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;150(1):17-23.
85. Kim CJ, Romero R, Kusanovic JP, Yoo W, Dong Z, Topping V, et al. The frequency, clinical significance, and pathological features of chronic chorioamnionitis: a lesion associated with spontaneous preterm birth. *Mod Pathol.* 2010;23(7):1000-11.
86. Bonney EA, Johnson MR. The role of maternal T cell and macrophage activation in preterm birth: Cause or consequence? *Placenta.* 2019;79:53-61.

## Liste des figures

**Figure 1** : Le groupe des spondyloarthrites

**Figure 2** : Arbre phylogénétique des espèces vertébrées

**Figure 3** : 1ere photographie de patient porteur de SpA par Pierre Marie en 1906

**Figure 4** : L'implication du HLA-B27 dans la pathogénie des SpA

**Figure 5** : Axe IL-23/Th17, d'après Miossec et al.

**Figure 6** : Représentation de la continuité entre maladie auto-immune et auto-inflammatoire selon McGonagle *et al.*

**Figure 7** : Le macrophage possède plusieurs profils de polarisation. Représentation schématique des voies cellulaires en fonction du type de macrophage et de son profil de polarisation.

**Figure 8** : Représentation schématique d'une enthèse

**Figure 9** : Lien entre contraintes mécanique et inflammation selon Jacques *et al.*

**Figure 10** : Résumé du modèle physiopathologique actuel

**Figure 11** : Critères ASAS pour les rachialgies inflammatoires selon Sieper *et al*

**Figure 12** : Image A : fusion complète des sacro-iliaques, Image B : syndesmophytes vertébraux

**Figure 13** : Progression de l'ankylose chez un patient. En 1972 pose de deux prothèses de hanches permettant un redressement. *D'après Little H, Swinson DR, Cruikshank B. Am J Med 1976; 60:279–285*

**Figure 14** : Radiographie du calcanéum de profil montrant une érosion liée à une aponévrosite plantaire (A) et une ossification débutante de celle-ci (B)

**Figure 15** : Exemple de dactylite du 3eme rayon de la main

**Figure 16** : Psoriasis unguéal

**Figure 17** : Tableau récapitulatif des symptômes clinique en fonction du sous type de SpA

**Figure 18** : Critères ASAS de 2009 pour la classification des SpA axiales

**Figure 19** : Critères ASAS de classification de SpA périphérique

**Figure 20** : Représentation de l'implantation du blastocyste

**Figure 21** : Représentation de l'initiation du travail

**Figure 22** : Résumé des adaptations immunitaires physiologiques durant la grossesse

**Figure 23** : Adaptation mécanique du rachis durant la grossesse, adapté de Casagrande *et al*

## Annexes

### Annexe 1

#### **COMMENT ON THE ARTICLE BY MAGUIRE *et al.* PREGNANCY IN AXIAL SPONDYLOARTHROPATHY: A SYSTEMATIC REVIEW & META-ANALYSIS.**

Chloe Bernardy<sup>1,2</sup>, Athan Baillet<sup>1,2</sup>, Philippe Gaudin<sup>1,2</sup>, Xavier Romand<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Univ. Grenoble Alpes, GREPI TIMC UMR 5525, Grenoble, France

<sup>2</sup> Department of Rheumatology, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France

Corresponding author: Chloe BERNARDY, rheumatology department, CHU Grenoble Alpes, 19 Avenue de Kimberley, 38130 Échirolles, FRANCE, cbernardy@chu-grenoble.fr

**FUNDING:** No specific funding was received from any bodies in the public, commercial or not-for-profit sectors to carry out the work described in this article.

**AUTHORS' CONTRIBUTION:** CB drafted the manuscript, CB and XR interpreted data, PG, AB and XR revised the manuscript, CB, PG, AB and XR give final approval of the version to be submitted and any revised version.

**CONFLICT OF INTEREST:** authors report no conflict of interest.

We read with great interest the article from Maguire *et al.* about pregnancy outcomes in axial spondylarthritis (axSpA) women [1]. This meta-analysis reports an increased risk of cesarean sections, with an especially high prevalence of elective cesarean sections in axSpA patient. The risk of pre-eclampsia and preterm birth were not statistically increased in axSpA patients.

We were surprised by such results having previously performed a similar meta-analysis (**Supplementary Figure 1**) with narrower inclusion criteria providing lower heterogeneity. Indeed, we also observed an increased risk of cesarean sections (OR 1.64, 95% CI [1.50-1.79],  $I^2=0\%$ ) and elective cesarean sections (OR 2.36, 95% CI [1.97-2.83],  $I^2=0\%$ ) but we also found increased risk of pre-term birth (OR 1.42 95% CI [1.17; 1.73]) with low heterogeneity ( $I^2=20\%$ ) and a tendency toward increased risk of pre-eclampsia (OR 1.34 95% CI [1.00; 1.80]) with low heterogeneity ( $I^2=4\%$ ), as shown in **Figure 1**.

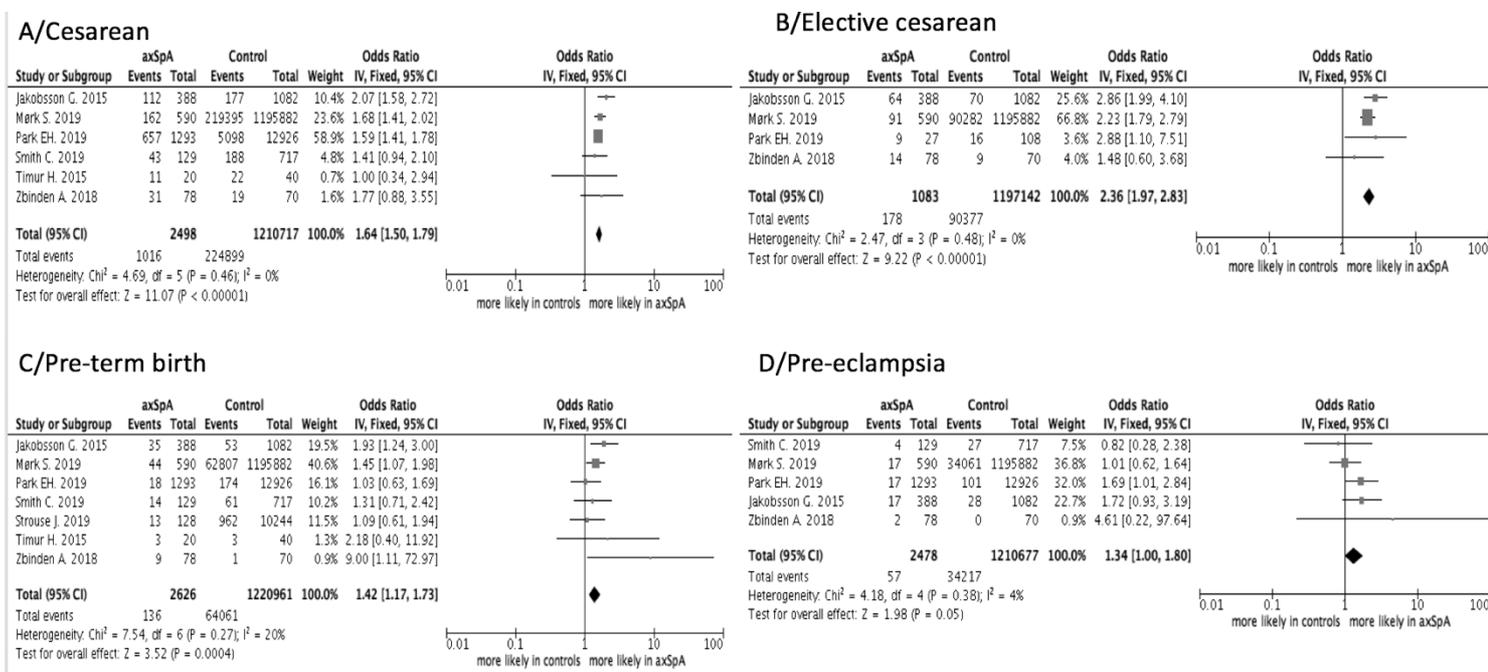
Meta-analysis is the cornerstone of medical literature and provides guidance to every practitioner daily [2]. The Cochrane recommendation for meta-analysis, provide guidance to address heterogeneity in order to avoid bias in meta-analysis conclusions [3]. Exploration of heterogeneity in meta-analysis should include analysis of study selection criteria and data extraction errors which represent major drawbacks in meta-analysis [4].

We detected several data extraction errors from Maguire *et al.* meta-analysis leading to incorrect odds ratio for pre-term birth, pre-eclampsia and elective cesarean section risks. Second, Maguire *et al.* included two studies with patients with psoriasis or other musculoskeletal diseases as controls [5]. We think that including these articles could lead to wrong conclusions. Indeed, women with psoriasis should not be considered as a “healthy” control because of increased risks of elective and emergency caesarean, pre-eclampsia and gestational diabetes in this population [6].

Instead, authors [1] excluded data from Park *et al.* [7] which brings appropriate information, to improve homogeneity of data for pre-eclampsia and preterm birth outcomes.

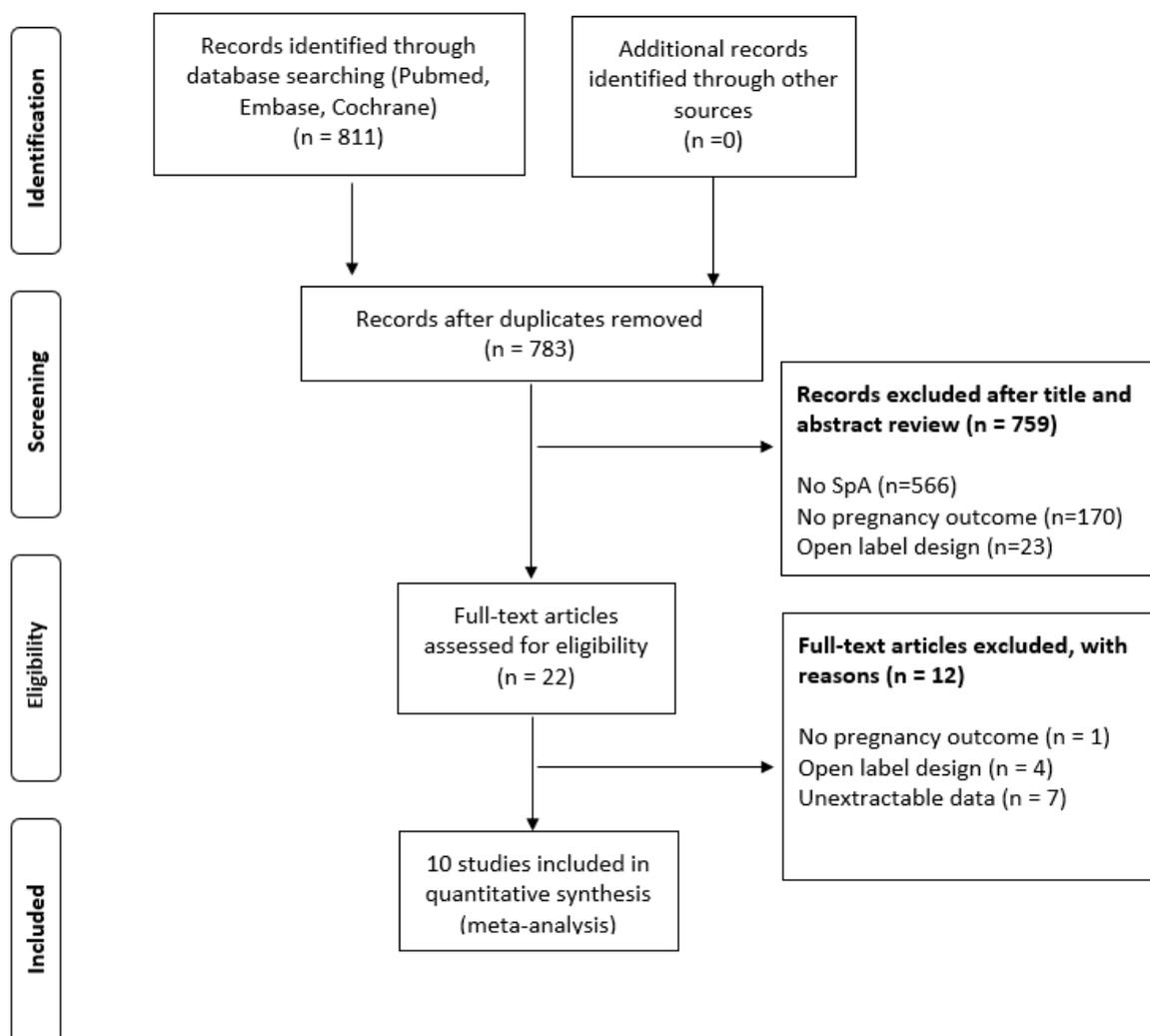
After correction of data extractions errors in studies included by Maguire *et al.* (Supplementary Figure 2) we found an increased risk of preterm birth (OR 1.34 (1.05-1.70)  $I^2=26\%$ , versus published OR 0.84 (0.39-1.81)  $I^2=93\%$ ) and a tendency toward increased risk of pre-eclampsia (OR 1.34, 95%CI [1.00-1.80],  $I^2=4\%$ , versus published OR 1.74, 95%CI [0.85-3.54],  $I^2=81\%$ ) in axSpA patients.

To conclude axSpA patient seems to bear an increased risk of giving birth prematurely by cesarean section.



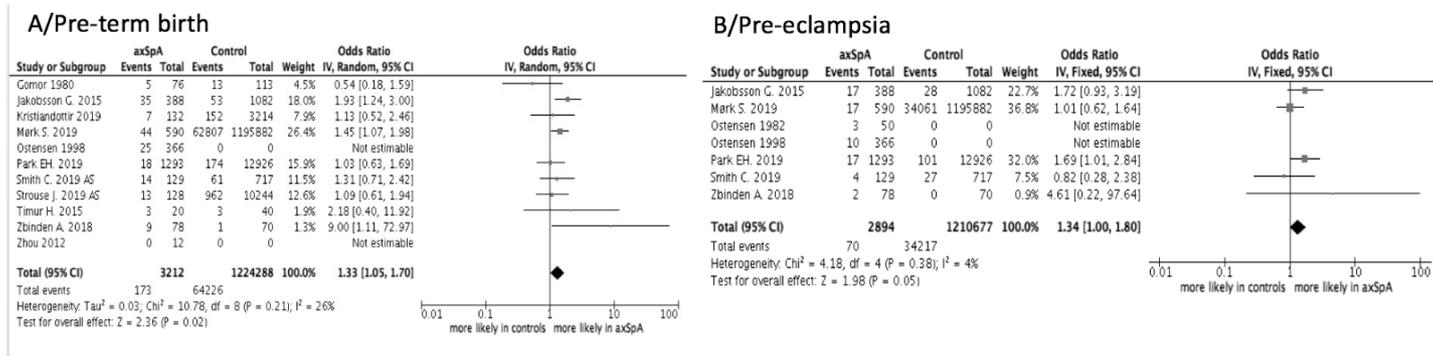
**Figure 1. Pregnancy outcomes in axSpA and controls from Bernardy *et al.***

Pre-term birth: date of birth before 37 weeks of amenorrhea, axSpA: axial spondyloarthritis

Supplementary Figure 1: Flow chart from Bernardy *et al.*

The search strategy was made on 5<sup>th</sup> of august 2020 as follow: "pregnancy"[TIAB] OR "Pregnancy"[Mesh] OR "cesarean"[TIAB] OR "preeclampsia"[TIAB] OR "Delivery, Obstetric"[Mesh] OR "Pregnancy Complications"[Mesh] AND ("Spondylarthropathies"[Mesh] OR "spondyla\*" [TIAB] OR "spondyloa\*" [TIAB] OR ("psoria\*" [TIAB] AND "arthriti\*" [TIAB])) with no limit on date of publication.

**Supplementary Figure 2. Pre-term birth and pre-eclampsia risks in axSpA pregnancy versus control after correction of data extraction errors from Maguire *et al.***



Pre-term birth: date of birth before 37 weeks of amenorrhea, axSpA: axial spondyloarthritis

**REFERENCES**

- [1] Maguire S, O'Dwyer T, Mockler D, O'Shea F, Wilson F. Pregnancy in axial spondyloarthritis: A systematic review & meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2020;50:1269-79. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.08.011>.
- [2] Haidich AB. Meta-analysis in medical research. *Hippokratia* 2010;14:29-37.
- [3] Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021), <https://www.training.cochrane.org/handbook>. 2021. [accessed 6 April 2021].
- [4] Mathes T, Klassen P, Pieper D. Frequency of data extraction errors and methods to increase data extraction quality: a methodological review. *BMC Med Res Methodol* 2017;17:152. <https://doi.org/10.1186/s12874-017-0431-4>.
- [5] Lui NL, Haroon N, Carty A, Shen H, Cook RJ, Shanmugarajah S, et al. Effect of pregnancy on ankylosing spondylitis: a case-control study. *J Rheumatol* 2011;38:2442-4. <https://doi.org/10.3899/jrheum.101174>.
- [6] Broms G, Haerskjold A, Granath F, Kieler H, Pedersen L, Berglind IA. Effect of Maternal Psoriasis on Pregnancy and Birth Outcomes: A Population-based Cohort Study from Denmark and Sweden. *Acta Derm Venereol* 2018;98:728-34. <https://doi.org/10.2340/00015555-2923>.
- [7] Park EH, Lee JS, Kim YJ, Lee SM, Jun JK, Lee EB, et al. Pregnancy outcomes in Korean women with ankylosing spondylitis. *The Korean journal of internal medicine* 2019. <https://doi.org/10.3904/kjim.2019.144>.

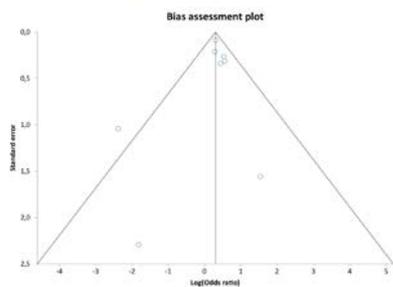
## Annexe 2

### Pregnancy outcomes and neonatal complications in spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis, Supplementary Figures

**Supplementary Figure 1:** Publication bias assessment: funnel Plot, Egger's and Begg's tests

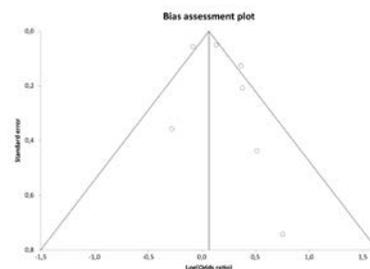
#### Pre-eclampsia:

Begg-Mazumdar: Kendall's  $\tau$  = -0,071429 P = 0,7195  
 Egger: bias = -0,34663 (95% CI = -1,387434 to 1,194174) P = 0,6010  
 Harbord-Egger: bias = -0,518697 (92,5% CI = -2,374486 to 1,337092) P = 0,5697



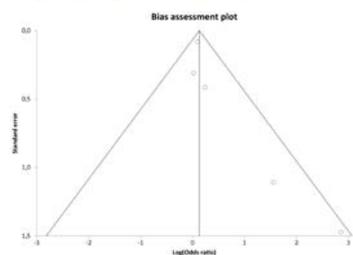
#### Emergency caesarean:

Begg-Mazumdar: Kendall's  $\tau$  = -0,238095 P = 0,3813  
 Egger: bias = 1,016728 (95% CI = -1,646325 to 3,679781) P = 0,3715  
 Harbord-Egger: bias = 1,143657 (92,5% CI = -1,154936 to 3,44225) P = 0,3153



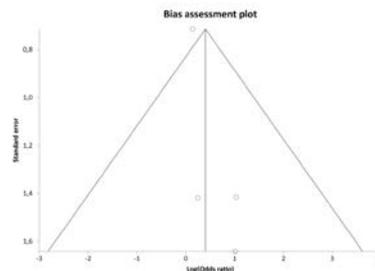
#### Gestational diabetes:

Begg-Mazumdar: Kendall's  $\tau$  = 0,0167  
 Egger: bias = 1,094356 (95% CI = -0,580737 to 2,705439) P = 0,1194  
 Harbord-Egger: bias = 1,34423 (92,5% CI = -0,53742 to 3,25879) P = 0,1554



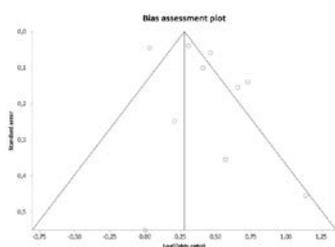
#### Stillbirth:

Begg-Mazumdar: Kendall's  $\tau$  = 0,333333 P = 0,75  
 Egger: bias = 0,807729 (95% CI = -0,552593 to 2,568049) P = 0,187  
 Harbord-Egger: bias = 0,916129 (92,5% CI = -0,679811 to 2,512069) P = 0,1868



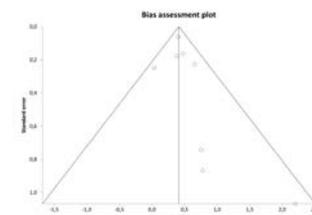
#### Caesarean

Begg-Mazumdar: Kendall's  $\tau$  = -0,155556 P = 0,6843  
 Egger: bias = 1,704771 (95% CI = -2,205106 to 4,544648) P = 0,2137  
 Harbord-Egger: bias = 1,819325 (92,5% CI = -0,849359 to 4,43208) P = 0,2998



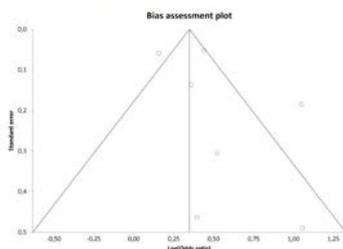
#### Pre-term birth:

Begg-Mazumdar: Kendall's  $\tau$  = 0,428571 P = 0,1789  
 Egger: bias = 0,576627 (95% CI = -0,684477 to 1,79978) P = 0,2925  
 Harbord-Egger: bias = -0,539511 (92,5% CI = -0,694763 to 1,773788) P = 0,3834



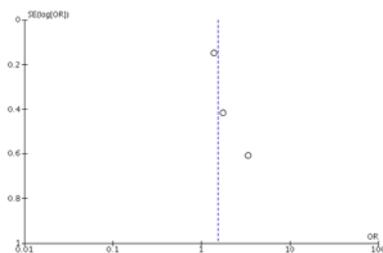
#### Elective caesarean

Begg-Mazumdar: Kendall's  $\tau$  = 0,142857 P = 0,7726  
 Egger: bias = 1,47727 (95% CI = -1,312676 to 4,807213) P = 0,2135  
 Harbord-Egger: bias = 1,656016 (92,5% CI = -1,614368 to 4,9264) P = 0,3077



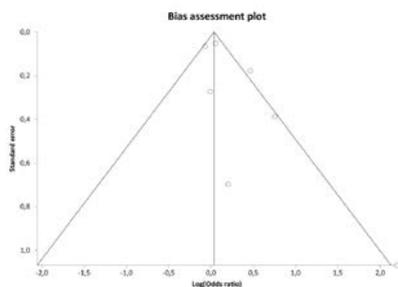
#### Very pre-term birth:

Begg-Mazumdar: Kendall's  $\tau$  <too few strata> P = \*  
 Egger: bias = \* (95% CI = \* to \*) P = \*  
 Harbord-Egger: bias = 1,592547 (92,5% CI = -3,336008 to 6,521102) P = 0,2235



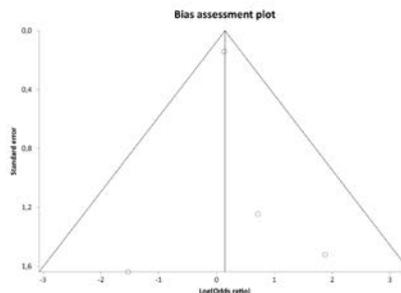
### Short for gestational age (SGA):

Begg-Mazumdar: Kendall's  $\tau$  = 0.238095  $P = 0.5619$   
 Egger: bias = 1.450852 (95% CI = -0.414967 to 3.316672)  $P = 0.1021$   
 Harbord-Egger: bias = 1.606692 (92.5% CI = -0.056802 to 3.270185)  $P = 0.0826$



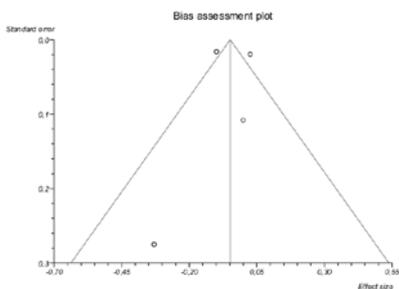
### Congenital abnormality:

Begg-Mazumdar: Kendall's  $\tau$   $P = 0.75$   
 Egger: bias = 0.216189 (95% CI = -2.871812 to 3.304191)  $P = 0.7917$   
 Harbord-Egger: bias = 0.229949 (92.5% CI = -2.047692 to 3.107589)  $P = 0.809$



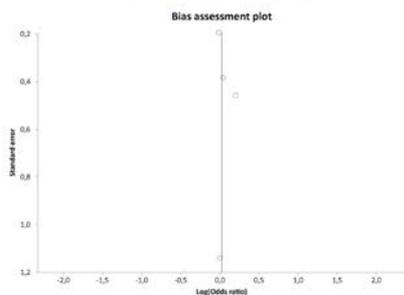
### Birth weight:

Begg-Mazumdar: Kendall's  $\tau = 0$   $P = 0.75$  (low power)  
 Egger: bias = 0.089116 (95% CI = -11.944278 to 12.122511)  $P = 0.9775$



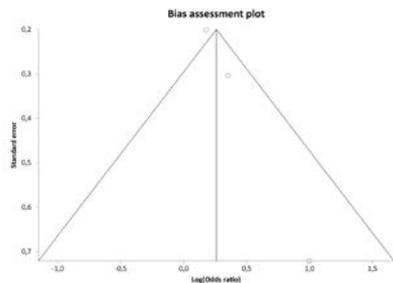
### APGAR <7 at 5min:

Begg-Mazumdar: Kendall's  $\tau$  = 0.333333  $P = 0.75$   
 Egger: bias = -0.231748 (95% CI = -0.892963 to 1.356459)  $P = 0.4688$   
 Harbord-Egger: bias = 0.237173 (92.5% CI = -0.64073 to 1.115076)  $P = 0.4505$



### Perinatal mortality:

Begg-Mazumdar: Kendall's  $\tau$  too few strata  $P = *$   
 Egger: bias = \* (95% CI = \* to \*)  $P = *$   
 Harbord-Egger: bias = 1.570561 (92.5% CI = 1.52008 to 1.621043)  $P = 0.0024$



**Supplementary Figure 2: Heterogeneity exploration according to trial design.**

Odds ratio (OR) or standard mean difference (\*), 95% Confidence Interval (95%CI) with fixed or random-effect method and p-value for subgroup differences (Chi<sup>2</sup> test) are presented.  
NE : *Not estimable*

Outcomes	Register based cohort studies (OR, 95%CI)	Other type of studies (OR, 95%CI)	P-value	I <sup>2</sup> (%)
Preterm birth	1.50 [1.35; 1.66]	2.93 [1.10; 7.80]	0.18	44
Preeclampsia	1.38 [1.20; 1.60]	0.72 [0.15; 3.58]	0.43	0
Caesarean	1.44 [1.18; 1.76]	1.71 [1.28; 2.27]	0.34	0
Emergency caesarean	1.16 [0.96; 1.42]	1.19 [0.64; 2.24]	0.94	0
Elective caesarean	1.51 [1.19; 1.91]	1.68 [1.17; 2.41]	0.63	0
Perinatal mortality	1.31 [0.95; 1.81]	NE	NE	NE
Apgar <7 at 5min	1.02 [0.75; 1.41]	1.00[0.11; 9.33]	0.98	0
Congenital anomalies	1.14[0.86; 1.50]	1.59 [0.28; 8.94]	0.71	0
Gestational diabetes	1.11 [0.95; 1.29]	2.82 [0.54; 14.85]	0.27	17
Small for gestational age	1.12 [0.93; 1.34]	2.82 [0.41; 19.37]	0.35	0
Birth weight	-0.04 [-0.16; 0.09]*	-0.07 [-0.33; 0.19]*	0.84	0

**Supplementary Figure 3: Heterogeneity exploration according to type of spondyloarthritis.**

Odds ratio (OR), 95% Confidence Interval (95%CI) with fixed or random-effect method and p-value for subgroup differences (Chi<sup>2</sup> test) are presented. Other SpA: Spondyloarthritis (ankylosing spondylitis, reactive arthritis, spondyloarthritis with inflammatory bowel disease and undifferentiated spondyloarthritis) other than Psoriatic Arthritis (PsA).

Outcomes	Other SpA (OR, 95%CI)	PsA (OR, 95%CI)	P-value	I <sup>2</sup> (%)
Preterm birth	1.46 [1.23, 1.73]	1.67 [1.34, 2.08]	0.35	0
Preeclampsia	1.40 [1.20, 1.64]	1.32 [0.94, 1.86]	0.76	0
Caesarean	1.58 [1.36, 1.84]	1.57 [1.13, 2.17]	0.95	0
Emergency caesarean	1.17 [1.07, 1.29]	1.14 [0.78, 1.67]	0.90	0
Elective caesarean	2.04 [1.32, 3.14]	1.45 [1.16, 1.82]	0.17	46
Perinatal mortality	1.17 [0.77, 1.76]	2.71 [0.66, 11.13]	0.26	20
Apgar <7 at 5min	1.02 [0.71, 1.46]	0.99 [0.48, 2.05]	0.95	0
Congenital anomalies	1.54 [0.68, 3.47]	0.92 [0.39, 2.17]	0.39	0
Gestational diabetes	1.25 [0.14, 10.80]	1.67 [0.83, 3.36]	0.80	0
Small for gestational age	1.67 [0.98, 2.86]	1.17 [0.85, 1.61]	0.26	20
Stillbirth	1.89 [0.32, 11.05]	1.17 [0.34, 4.09]	0.67	0

**Supplementary figure N°4: Sensitivity analysis (excel file).** Odds ratio (OR) Mean difference (MD), 95% Confidence Interval (95%CI) with fixed or random-effect method after removing each study are presented. w/o: without.

Outcomes	Study removed	Random-effect method					Fixed-effect method				
		OR (Random effect)	95% CI	Weight (%)	Z <sup>2</sup> I <sup>2</sup>	p-value (overall effect)	OR (Fixed effect)	95% CI	Weight (%)	Z <sup>2</sup> I <sup>2</sup>	p-value (overall effect)
Preeclampsia	<b>All studies included</b>	<b>1.39</b>	<b>[1.15, 1.75]</b>	<b>100.0</b>	<b>2.85</b>	<b>0.004</b>					
	w/o Jakobsson G. 2015	1.36	[1.04, 1.77]	11.1	1.24	0.03					
	w/o Mork S. 2019	1.41	[1.04, 2.04]	42.5	1.83	0.07					
	w/o Park EH. 2019	1.35	[1.12, 1.77]	14.5	2.13	0.03					
	w/o Park EH. Bis 2019	1.41	[1.18, 1.78]	0.6	2.80	0.005					
	w/o Polach A. 2018	1.39	[1.20, 1.60]	1.2	4.55	<0.0000					
	w/o Remaues K. 2019	1.41	[1.03, 1.94]	19.7	2.15	0.03					
	w/o Smith C. 2019	1.38	[1.01, 1.81]	9.8	2.30	0.02					
	w/o Zbinden A. 2018	1.39	[1.06, 1.76]	0.6	2.68	0.007					
	<b>All studies included</b>	<b>1.19</b>	<b>[0.85, 1.66]</b>	<b>100.0</b>	<b>0.99</b>	<b>0.32</b>					
Gestational diabetes	w/o Keeling	1.54	[0.73, 3.26]	60.7	1.12	0.26					

	SO. 2020 w/o Polache k A. 2018 w/o Remaeu s K. 2019 w/o Smith C. 2019 w/o Zbinden A. 2018	1.11 1.25 1.44 1.13	3.2 6] [0.9 5, 1.2 9] [0.7 6, 2.0 4 6] [0.7 7, 2.6 4 9] [0.8 6, 1.5 1 0]	1.4 0 14.0 3 21.6 3 2.4 8	0 1.33 0.18 0.86 0.39 1.15 0.25 0.86 0.39	
Caesare an	<b>All studies include d</b> w/o Jakobss on G. 2015 w/o Keeling SO. 2020 w/o Mork S. 2019 w/o Park EH. 2019 w/o ParK EH. Bis 2019 w/o Polache k A. 2018 w/o Remaeu s K. 2019	1.52 1.45 1.59 1.57 1.51 1.48 1.54 1.52	<b>[1.2 8, 1.8 100. 8 0] 0</b> [1.2 2, 1.7 11.6 8 2] [1.4 0, 1.8 15.8 5 1] [1.2 5, 1.9 16.0 8 8] [1.2 4, 1.8 15.4 8 3] [1.2 5, 1.7 3.0 8 5] [1.2 9, 1.8 7.0 8 6] [1.2 6, 1.8 13.6 8 4]	<b>8 5 4.80 1</b> 3 4.24 <0.0001 5 7.15 1 6 3.83 0.0001 3 4.20 <0.0001 5 4.54 1 6 4.75 1 6 4.35 <0.0001	<b>&lt;0.0000 1</b> <0.0001 <0.0000 0.0001 <0.0001 <0.0000 1 <0.0000 1 <0.0001	

	w/o Smith C. 2019	1.47	[1.23, 1.75]	10.8	8	5	4.28	<0.0001
	w/o Timur H. 2015	1.53	[1.29, 1.82]	2.2	8	6	4.83	<0.0000
	w/o Zbinden A. 2018	1.51	[1.26, 1.79]	4.4	8	6	4.59	<0.0000
	w/o Ostensen 1983	1.51	[1.27, 1.79]	0.3	8	6	4.75	<0.0000
Elective caesarean	<b>All studies included</b>	<b>1.54</b>	<b>[1.26, 1.88]</b>	<b>100.8</b>	<b>8</b>	<b>2</b>	<b>4.22</b>	<b>&lt;0.0001</b>
	w/o Jakobsson G. 2015	1.38	[1.17, 1.64]	15.0	7	1	3.75	0.0002
	w/o Keeling SO. 2020	1.67	[1.36, 2.05]	22.9	5	9	4.90	<0.0000
	w/o Mork S. 2019	1.60	[1.18, 2.16]	23.1	8	1	3.04	0.002
	w/o ParK EH. Bis 2019	1.50	[1.22, 1.84]	6.1	8	4	3.88	0.0001
	w/o Polachek A. 2018	1.54	[1.24, 1.91]	9.5	8	4	3.93	<0.0001
	w/o Remaues K. 2019	1.59	[1.25, 2.02]	18.1	8	5	3.81	0.0001
	w/o Zbinden A. 2018	1.55	[1.26, 1.91]	5.3	8	5	4.10	<0.0001
Emergency caesarean	<b>All studies included</b>	<b>1.16</b>	<b>[0.97, 1.39]</b>	<b>100.6</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>1.61</b>	<b>0.11</b>

	w/o Jakobsson G. 2015	1.12	[0.93, 1.36]	12.1	1	1.20	0.23		
	w/o Keeling SO. 2020	1.25	[1.07, 1.46]	28.2	5	2.75	0.006		
	w/o Mork S. 2019	1.20	[0.91, 1.61]	28.8	0	1.23	0.22		
	w/o ParK EH. Bis 2019	1.15	[0.96, 1.38]	1.5	3	1.50	0.13		
	w/o Polachek A. 2018	1.19	[0.94, 1.44]	5.5	3	1.83	0.07		
	w/o Remaues K. 2019	1.09	[0.91, 1.32]	19.9	3	0.94	0.35		
	w/o Zbinden A. 2018	1.14	[0.95, 1.38]	3.9	3	1.42	0.16		
Stillbirth	<b>All studies included</b>	<b>1.38</b>	<b>[0.50, 3.81]</b>	<b>100.0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0.61</b>	<b>0.54</b>	<b>1.38</b>
	w/o Jakobsson G. 2015	1.23	[0.41, 3.69]	13.5%	0	0.37	0.71	1.23	1.23
	w/o Polachek A. 2018	1.39	[0.46, 4.16]	13.5%	0	0.59	0.56	1.39	1.39
	w/o Remaues K. 2019	1.69	[0.38, 7.50]	53.2%	0	0.69	0.49	1.69	1.69
	w/o Zbinden A. 2018	1.27	[0.43, 3.73]	10.1%	0	0.44	0.66	1.27	1.27
	w/o Ostensen 1983	1.47	[0.50, 4.30]	9.8%	0	0.70	0.48	1.47	1.47

Preterm Birth	<b>All studies included</b>	<b>1.51</b>	<b>[1.3 6, 1.6 7]</b>	<b>100.0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>7.91</b>	<b>1</b>	<b>&lt;0.0000</b>	<b>1.51</b>	<b>[1.3 6, 1.6 7]</b>	<b>100.0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>7.91</b>	<b>1</b>	<b>&lt;0.0000</b>
	w/o Jakobsson G. 2015	1.49	[1.3 4, 1.6 5]	5.3	0	0	7.45	1	<0.0000	1.49	[1.3 4, 1.6 5]	5.3	0	0	7.45	1	<0.0000
	w/o Mork S. 2019	1.54	[1.2 8, 1.8 6]	70.7	1	1	4.53	1	<0.0000	1.54	[1.2 8, 1.8 6]	70.7	1	1	4.53	1	<0.0000
	w/o Park EH. 2019	1.53	[1.3 8, 1.7 0]	4.3	0	0	8.06	1	<0.0000	1.53	[1.3 8, 1.7 0]	4.3	0	0	8.06	1	<0.0000
	w/o ParK EH. Bis 2019	1.51	[1.3 3, 1.7 2]	0.5	9	9	6.31	1	<0.0000	1.51	[1.3 6, 1.6 7]	0.5	9	9	7.86	1	<0.0000
	w/o Remaues K. 2019	1.50	[1.2 9, 1.7 5]	10.0	1	0	5.32	1	<0.0000	1.50	[1.3 5, 1.6 7]	10.0	1	0	7.38	1	<0.0000
	w/o Strouse J. 2019	1.53	[1.3 1, 1.7 8]	8.6	1	2	5.48	1	<0.0000	1.51	[1.3 6, 1.6 8]	8.6	1	2	7.62	1	<0.0000
	w/o Timur H. 2015	1.51	[1.3 3, 1.7 2]	0.4	1	0	6.27	1	<0.0000	1.51	[1.3 6, 1.6 7]	0.4	1	0	7.87	1	<0.0000
	w/o Zbinden A. 2018	1.50	[1.3 6, 1.6 6]	0.2	0	0	7.82	1	<0.0000	1.50	[1.3 6, 1.6 6]	0.2	0	0	7.82	1	<0.0000
Moderate preterm birth	<b>All studies included</b>	<b>1.52</b>	<b>[1.3 5, 1.7 1]</b>	<b>100.0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>6.91</b>	<b>1</b>	<b>&lt;0.0000</b>	<b>1.52</b>	<b>[1.3 5, 1.7 1]</b>	<b>100.0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>6.91</b>	<b>1</b>	<b>&lt;0.0000</b>
	w/o Jakobsson G. 2015	1.51	[1.3 3, 1.7 0]	6.2	0	0	6.55	1	<0.0000	1.51	[1.3 3, 1.7 0]	6.2	0	0	6.55	1	<0.0000
	w/o Mork S. 2019	1.62	[1.2 3, 2.1 4]	82.0	0	0	3.38	0.0007		1.62	[1.2 3, 2.1 4]	82.0	0	0	3.38	0.0007	
	w/o Remaues K. 2019	1.52	[1.3 4, 1.7 2]	11.8	0	0	6.43	1	<0.0000	1.52	[1.3 4, 1.7 2]	11.8	0	0	6.43	1	<0.0000

Very preterm birth	<b>All studies included</b>	<b>1.54</b>	<b>[1.1, 2.1]</b>	<b>100.0</b>	<b>7</b>	<b>2.68</b>	<b>0.007</b>	<b>1.50</b>	<b>[1.1, 1.9]</b>	<b>100.0</b>	<b>7</b>	<b>2.99</b>	<b>0.003</b>	
	w/o Jakobsson G. 2015	1.44	[1.0, 1.8]	6.8	0	2.61	0.009		1.44	[1.0, 1.8]	5.0%	0	2.61	0.009
	w/o Mork S. 2019	2.18	[1.1, 4.2]	79.1	0	2.27	0.02		2.18	[1.1, 4.2]	84.2%	0	2.27	0.02
	w/o Remaues K. 2019	1.79	[0.8, 3.8]	14.1	4	1.48	0.14		1.47	[1.1, 1.9]	10.8%	4	2.68	0.007
SGA	<b>All studies included</b>	<b>1.15</b>	<b>[0.9, 1.4]</b>	<b>100.6</b>	<b>0</b>	<b>1.38</b>	<b>0.17</b>							
	w/o Jakobsson G. 2015	1.10	[0.9, 1.3]	5.7	6	0.98	0.33							
	w/o Keeling SO. 2020	1.33	[0.9, 1.8]	31.5	5	1.77	0.08							
	w/o Mork S. 2019	1.32	[0.9, 1.9]	33.2	6	1.44	0.15							
	w/o ParK EH. Bis 2019	1.15	[0.9, 1.4]	2.0	6	1.36	0.17							
	w/o Remaues K. 2019	1.18	[0.9, 1.4]	9.9	6	1.48	0.14							
	w/o Strouse J. 2019	1.05	[0.8, 1.2]	17.0	5	0.55	0.58							
	w/o Zbinden A. 2018	1.11	[0.9, 1.3]	0.9	5	1.18	0.24							
LGA	<b>All studies included</b>	<b>1.08</b>	<b>[0.9, 1.2]</b>	<b>100.3</b>	<b>0</b>	<b>1.24</b>	<b>0.21</b>	<b>1.08</b>	<b>[0.9, 1.2]</b>	<b>100.3</b>	<b>0</b>	<b>1.24</b>	<b>0.21</b>	

	w/o Jakobsson G. 2015	1.10	[0.97, 1.25]	3.8	0	1.42	0.16		1.10	[0.97, 1.25]	3.8%	1.42	0	0.16
	w/o Keeling SO. 2020	1.04	[0.65, 1.66]	89.4	2	9	0.15	0.88	1.06	[0.72, 1.56]	89.4%	0.27	2	9
	w/o Remaues K. 2019	1.07	[0.92, 1.24]	6.8	2	0.86	0.39		1.07	[0.94, 1.22]	6.8%	1.03	2	0.30
	<b>All studies included</b>	<b>1.02</b>	<b>[0.75, 1.40]</b>	<b>100.0</b>	<b>0</b>	<b>0.15</b>	<b>0.88</b>		<b>1.02</b>	<b>[0.75, 1.40]</b>	<b>100.0</b>	<b>0.15</b>	<b>0</b>	<b>0.88</b>
Apgar < 7 5min	w/o Jakobsson G. 2015	1.00	[0.71, 1.40]	12.2	0	0.01	0.99		1.00	[0.71, 1.40]	12.2	0	0.01	0.99
	w/o Mork S. 2019	1.11	[0.63, 1.93]	68.4	0	0.35	0.72		1.11	[0.63, 1.93]	68.4	0	0.35	0.72
	w/o ParK EH. Bis 2019	1.02	[0.75, 1.41]	2.0	0	0.15	0.88		1.02	[0.75, 1.41]	2.0	0	0.15	0.88
	w/o Remaues K. 2019	1.02	[0.72, 1.44]	17.4	0	0.11	0.91		1.02	[0.72, 1.44]	17.4	0	0.11	0.91
Perinatal mortality	<b>All studies included</b>	<b>1.31</b>	<b>[0.95, 1.81]</b>	<b>100.0</b>	<b>0</b>	<b>1.66</b>	<b>0.10</b>		<b>1.31</b>	<b>[0.95, 1.81]</b>	<b>100.0</b>	<b>1.66</b>	<b>0</b>	<b>0.10</b>
	w/o Keeling SO. 2020	1.34	[0.77, 2.35]	28.9	1	6	1.03	0.30	1.27	[0.87, 1.85]	28.9	1	6	1.23
	w/o Mork S. 2019	1.57	[0.90, 2.71]	66.0	0	1.60	0.11		1.57	[0.90, 2.71]	66.0	0	1.60	0.11
	w/o Polachek A. 2018	1.26	[0.91, 1.61]	5.1	0	1.38	0.17		1.26	[0.91, 1.61]	5.1	0	1.38	0.17

	s K. 2019		1.7 5]						1.7 5]						
Congenital anomaly	<b>All studies included</b>	<b>1.15</b>	<b>[0.8 8, 1.5 100. 1]</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1.00</b>	<b>0.32</b>		<b>1.15</b>	<b>[0.8 8, 1.5 100. 1]</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1.00</b>	<b>0.32</b>	
	w/o Keeling SO. 2020	1.59	[0.2 8, 8.9 4]	97.1	1	3	0.52	0.60	1.60	[0.3 2, 7.9 6]	97.1	1	3	0.57	0.57
	w/o ParK EH. Bis 2019	1.16	[0.5 4, 2.5 0]	1.2	1	1	0.38	0.71	1.14	[0.8 7, 1.5 0]	1.2	1	1	0.95	0.34
	w/o Polache k A. 2018	1.16	[0.8 9, 1.5 3]	0.8		0	1.09	0.28	1.16	[0.8 9, 1.5 3]	0.8		0	1.09	0.28
	w/o Zbinden A. 2018	1.13	[0.8 6, 1.4 9]	0.8		0	0.89	0.37	1.13	[0.8 6, 1.4 9]	0.8		0	0.89	0.37

Outcomes	Study removed	MD (Random effect)	95% CI	Weight (%)	Z	overall effect	p-value (overall effect)
Birth weight	<b>All studies included</b>	<b>-24,21</b>	<b>[-84,03,35.61]</b>	<b>100.0</b>	<b>8.8</b>	<b>0.79</b>	<b>0.43</b>
	w/o Keeling SO. 2020	-55,78	[-74,65,36.91]	38.8	0	5.79	<0.00001
	w/o Mørk S. 2019	12,66	[-11,84,37.16]	39.2	2	1.01	0.31
	w/o Polache k A. 2018	-30,08	[-98,79,38.64]	17.9	9	0.86	0.39

w/o Timur H. 2015	-17,25	[ 78. 24, 43. 74]	4.2	$\frac{9}{2}$	0.55	0.58
-------------------------	--------	-------------------------------	-----	---------------	------	------

## Serment d'Hippocrate

### Le serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

**“ Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

”

## Résumé

### IMPACT DES ADAPTATIONS MECANIQUES ET IMMUNOLOGIQUES LIÉES À LA GROSSESSE CHEZ LES PATIENTES PORTEUSES DE SPONDYLOARTHRISES

Les spondyloarthrites (SpA) sont le deuxième rhumatisme inflammatoire le plus fréquent et affectent des patients en âge de procréer. Les formes non radiologiques prédominant chez la femme mettent en évidence la problématique de la gestion de la grossesse sur ce terrain dysimmunitaire.

Dans un premier temps nous avons conduit une analyse systématique de la littérature qui retrouve une tendance à l'absence d'impact de la grossesse ou du post-partum sur l'activité du rhumatisme et soulève la question de la définition de la poussée de la maladie dans ce contexte particulier.

Dans un deuxième temps nous avons conduit une méta-analyse pour comparer la prévalence des complications néonatales et maternelles chez les patientes porteuses d'une SpA versus patientes contrôles. 12 études contrôlées ont été incluses dans la méta-analyse, rassemblant 7300 patientes porteuses de SpA. Une augmentation du risque de pré-éclampsie (OR 1.39 95%CI [1.11; 1.75]), d'accouchement par césarienne (OR 1.52 95%CI [1.28; 1.80]), et notamment de césarienne programmée (OR 1.62 95%CI [1.29, 2.03]), et de naissances prématurées (OR 1.51 CI 95% [1.36, 1.67]) ont été retrouvés. Aucune majoration du risque de complication néonatale n'a été retrouvé. Une implication des anomalies touchant le système immunitaire pourrait être avancée dans la majoration du risque de pré-éclampsie et de naissance pré-terme. La question de l'utilisation accrue de la césarienne doit amener à une réflexion conjointe avec les gynécologue-obstétriciens.