



HAL
open science

Polyarthrite rhumatoïde : étude de l'évolution et des thérapeutiques médicamenteuses chez la femme enceinte

Delphine Jourdan

► To cite this version:

Delphine Jourdan. Polyarthrite rhumatoïde : étude de l'évolution et des thérapeutiques médicamenteuses chez la femme enceinte. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-04051148

HAL Id: dumas-04051148

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04051148>

Submitted on 5 Apr 2023

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

THESE PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MONTPELLIER

Le 19 Septembre 2022

Par :

Mme **JOURDAN DELPHINE**

Née le 21 Avril 1995 à Orange (84100)

Sujet de THESE D'EXERCICE :

**Polyarthrite Rhumatoïde : étude de l'évolution et des thérapeutiques
médicamenteuses chez la femme enceinte**

En vue d'obtenir le diplôme d'état de :

DOCTEUR EN PHARMACIE

Membres du jury :

Président du jury et Directeur de thèse : Monsieur Poucheret Patrick (Professeur des
Universités – Docteur en Pharmacie)

Assesseurs :

- Madame Benfodda Zohra (Maître de Conférences – Enseignante chercheuse en chimie à l'université de Nîmes)
- Monsieur Evrard Alexandre (Professeur des Universités – Praticien hospitalier – Docteur en Pharmacie)

Montpellier – Faculté de Pharmacie – 15 Avenue Charles Flahault – 34090 Montpellier, France

Tél. : +33 (0)4 11 75 93 00

REMERCIEMENTS

À **Mr Patrick Poucheret**, merci pour votre implication lors de vos enseignements à la faculté, vos cours sont des plus utiles pour notre profession. Vous êtes un exemple pour tous les étudiants, ne changez rien. Je vous remercie infiniment d'avoir accepté la direction de cette thèse et de m'avoir accordé beaucoup de votre temps pour la réalisation de celle-ci.

À **Mme Zohra Benfodda**, merci de m'avoir prise en stage en seconde au sein de votre laboratoire de recherche et de m'avoir conforté dans le choix de faire pharmacien. Merci de répondre toujours présente 9 ans après. Aujourd'hui c'est avec honneur et plaisir que je vous compte parmi les membres de mon jury et j'espère que mon travail ne vous décevra pas.

À **Mr Alexandre Evrard**, merci pour toute votre rigueur dans les enseignements menés à la faculté, je garde un excellent souvenir de votre accompagnement en tant que professeur référant lors du stage à l'hôpital de 5^{ème} année. J'espère que mon travail vous apportera satisfaction et je suis heureuse de vous compter parmi les membres mon jury.

À **mes parents**, merci pour tout. Merci maman pour cette détermination dans le travail que tu me démontres chaque jour. Merci papa pour toute la patience et la précision que tu m'enseignes. Vous êtes d'un soutien et d'un amour inépuisable, je vous aime.

À **Mamie et Papi**. Merci mamie Yvette de m'avoir toujours dit de viser le plus haut. Je me souviens des cahiers de vacances que tu nous achetais et que tu corrigeais avec attention, j'admirais ta rigueur. Merci papi Raymond, toi aussi tu souffrais de la PR mais tu ne montrais que le meilleur, j'admirais ton courage. Que j'aurais aimé partager ce travail avec vous, en tout cas j'espère vous avoir rendu fiers.

À mes amies de toujours, merci d'être ce noyau de bonheur. À **Marie**, pour son amour inconditionnel et sa gentillesse, à **Estelle** pour sa force et sa persévérance, à **Margaux** pour son soutien et sa bonne humeur rayonnante et à **Audrey** pour sa folie et ses péripéties !

À mes plus belles rencontres de la fac que je compte aujourd'hui comme amies. À **Léa**, pour balader en bord de plage et rêver d'un monde plus écolo. À **Clémentine**, avec qui j'espère un jour travailler dans une petite pharmacie pleine d'amour et d'animaux. À **Joséphine**, pour boire une bière et refaire le monde allonger dans un transat. À **Noémie**, pour partager une balade à cheval. Merci pour votre gentillesse et pour tous ces moments si simples mais si chers à mon cœur.

Aux **copains de la fac**, indus et officine (car apparemment je suis acceptée dans les deux camps) merci à tous pour tous les bons moments partagés des bancs de la fac jusqu'au cargo.

À **Sarah** et **Arnaud**, merci d'être restés les mêmes que lors de notre rencontre en PACES.

Aux **copains de Montpellier**, merci pour ces belles soirées, ces vacances, ces repas de vieux comme on aime se les faire car on a plus l'âge des soirées P.

Aux **copains d'Orange**, de trop loin mais toujours de très près dans le cœur.

À la **team Delpharm Gaillard**, je n'oublierais jamais cette première expérience en industrie. Que de bons moments passés à vos côtés, que ce soit au travail ou en montagne autour d'une bonne fondue.

À la **team pharmacie du Centre**, une équipe en or qui a m'a de suite intégrée. Je remercie Edouard pour m'avoir fait confiance dès le premier jour et sans qui rien n'aurait été possible. Je remercie aussi mes rayons de soleil : Alix, Carla, Emilie, Pascale et Valérie pour toute leur bienveillance et leur bonne humeur débordante au quotidien.

Et au meilleur pour la fin, à mon **Dimitri**, ma moitié, mon binôme de vie et d'aventures. Merci de me soutenir dans tout ce que j'entreprends, je t'aime.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
TABLE DES MATIERES	4
LISTE DES ABBREVIATIONS	7
DEFINITIONS	9
LISTE DES FIGURES	12
LISTE DES TABLEAUX	13
1. INTRODUCTION	14
2. LA PATHOLOGIE : POLYARTHRITE RHUMATOIDE	15
2.1. Définition.....	15
2.2. Epidémiologie.....	17
2.2.1. Incidence de la PR	17
2.2.2. Prévalence de la PR.....	17
2.2.3. Age moyen des personnes atteintes de PR	18
2.2.4. Prédominance féminine.....	18
2.2.5. Invalidité et mortalité	18
2.3. Etiologie	20
2.3.1. Facteurs génétiques	20
2.3.1.1. Prédisposition génétique	20
2.3.1.2. Gènes codant pour des molécules impliquées dans la signalisation intracellulaire	23
2.3.1.3. Gènes codant pour des facteurs de transcription	24
2.3.1.4. Gènes codant pour la costimulation et les récepteurs membranaires	25
2.3.1.5. Bilan sur les facteurs génétiques	26
2.3.2. Facteurs environnementaux	26
2.3.2.1. Influence de l'environnement.....	26
2.4. Physiopathologie.....	33
2.4.1. Phase de déclenchement de la maladie	33
2.4.2. Phase d'inflammation de la membrane synoviale.....	34
2.4.2.1. Trouble de la régulation des cytokines	34
2.4.2.2. Migration cellulaire du sang vers l'articulation	34
2.4.2.3. Acteurs cellulaires et mécanismes mis en jeu dans la synovie.....	35
2.4.3. Phase d'érosion et de destruction articulaire.....	39
2.4.3.1. Acteurs et mécanismes mis en jeu dans la synovie puis dans l'articulation	39
2.4.4. Point sur la chronicité	40
2.4.4.1. Lien entre gènes de susceptibilité et anticorps anti-CCP.....	40

2.4.4.2. Auto entretien de la cascade inflammatoire	40
2.4.5. Bilan sur la physiopathologie	41
2.5. Clinique	42
2.5.1. Polyarthrite rhumatoïde en phase débutante	42
2.5.1.1. Manifestations ostéoarticulaires de la phase débutante	42
2.5.1.2. Autres manifestations de la phase débutante	43
2.5.2. Polyarthrite rhumatoïde en phase d'état	43
2.5.2.1. Manifestations articulaires de la phase d'état	43
2.5.2.2. Manifestations extra-articulaires.....	46
2.6. Diagnostic.....	49
2.6.1. Un diagnostic précoce en plusieurs étapes	49
2.6.1.1. L'examen clinique	49
2.6.1.2. L'examen biologique	50
2.6.1.3. Examen du liquide synovial.....	52
2.6.1.4. Examen d'imagerie médicale	52
2.6.1.5. Critères de classification	53
2.6.1.6. Diagnostic différentiel.....	53
2.7. Evaluation et suivi de la PR	55
2.7.1. Evaluation de la PR.....	55
2.7.1.1. Les outils d'évaluation de la PR.....	55
2.7.1.2. Facteurs pronostic de sévérité de la maladie	56
2.7.2. Suivi de la PR	57
2.7.2.1. Suivi clinique	57
2.7.2.2. Suivi biologique	57
2.7.2.3. Suivi radiologique.....	57
2.8. Objectif de rémission	58
2.9. Bilan sur la maladie	59
3. INFLUENCES RESPECTIVES ET EVOLUTION DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE ET DE LA GROSSESSE	60
3.1. La conception	60
3.1.1. Effets de la polyarthrite rhumatoïde sur la capacité à concevoir.....	60
3.1.1.1. Généralités sur la fertilité et la fécondité	60
3.1.1.2. Nombre d'enfants	60
3.1.2. Effets de la polyarthrite rhumatoïde sur le délai de conception	60
3.2. La grossesse	62
3.2.1. Différents stades d'une grossesse	62

3.2.2. Effets de la polyarthrite rhumatoïde sur la grossesse	62
3.2.2.1. Généralités sur la polyarthrite rhumatoïde en cours de grossesse	62
3.2.2.2. Polyarthrite rhumatoïde et risques pour le fœtus.....	63
3.3. Evolution de la polyarthrite rhumatoïde pendant la grossesse.....	64
3.3.1. Amélioration de la maladie.....	64
3.3.1.1. Premières observations	64
3.3.1.2. Etudes sur l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde	64
3.3.2. Acceptation du fœtus et modifications immunitaires.....	66
3.3.2.1. L'immunomodulation à l'interface placentaire	66
3.3.2.2. Disparité HLA materno-fœtale.....	66
3.3.2.3. Modifications hormonales et immunologiques systémiques.....	66
3.4. Evolution de la PR en post partum.....	71
3.4.1. Mécanismes immunitaires et systémiques impliqués	71
3.4.1.1. Modifications hormonales en post-partum.....	71
3.5. Grossesse et traitements	72
3.5.1. Bilan pré-conceptionnel.....	72
3.5.1.1. Evaluation de l'activité de la PR.....	72
3.5.1.2. Suivi biologique.....	72
3.5.1.3. Identification des traitements de la PR.....	72
3.5.2. Evaluation des traitements médicamenteux.....	73
3.5.2.1. Objectifs des traitements médicamenteux.....	73
3.5.2.2. Amélioration de la prise en charge par les traitements médicamenteux	73
3.5.2.3. Généralités sur la prise de médicaments en cours de grossesse	73
3.5.2.4. Prise de médicaments en cours de grossesse et risques pour la progéniture	75
3.5.3. Traitements de la crise et traitements de fond	77
3.5.3.1. Traitements de la crise.....	78
3.5.3.2. Traitements de fond	82
3.5.4. Conclusion sur les traitements.....	118
4. CONCLUSION.....	119
ANNEXES	121
BIBLIOGRAPHIE	122

LISTE DES ABBREVIATIONS

- 6-MP** : 6-Mercaptopurine
6-TGN : 6-Thioguanine nucléotide
6-TGTP : Tri-phosphorylé 6-thioguanine triphosphate
AFPRIC : Association Française des Polyarthritiques et des Rhumatismes Inflammatoires Chroniques
AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien
AIS : Anti-inflammatoire stéroïdien
ALD : Affection Longue Durée
ANA : Anticorps anti-nucléaire
ANSM : Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARNm : Acide Ribo Nucléique messenger
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
BAV : Bloc Atrioventriculaire
BCR : B-Cell Receptor (Récepteur des Lymphocytes B)
CMV : Cytomégalovirus
CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène
CRAT : Centre de Référence pour les Agents Tératogènes
CRP : C Reactive Protein (Protéine C reactive)
b DMARD : biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (Médicament antirhumatismal biologique modificateur de la maladie)
bs DMARD : biosimilar Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (Médicament antirhumatismal biosimilaire conventionnel modificateur de la maladie)
cs DMARD : conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (Médicament antirhumatismal synthétique conventionnel modificateur de la maladie)
ts DMARD : targeted synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (Médicament antirhumatismal synthétique de synthèse ciblée modificateur de la maladie)
EPO : Erythropoïétine
EULAR/ACR : European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology
Fc : Fragment cristallizable (Fragment cristallisable : région constante)
Fab : Fragment antigen binding (Fragment de liaison à l'antigène : région variable)
FR : Facteur Rhumatoïde
GC : Glucocorticoïde
G6PD : Glucose-6-déshydrogénase
I-CAM 1 : Inter cellular Adhesion Molecule (Protéine d'adhésion intercellulaire 1)
IL x : Interleukines x
INF γ : Interféron gamma
IVG : Interruption volontaire de grossesse
JAK : Janus Kinases
LB : Lymphocyte B
LT : Lymphocyte T
NK : Natural Killer
PAF : Platelet Activating Factor (Facteur d'Activation Plaquettaire)
PEG : Polyéthylène Glycol
PIBF : Progesterone Induced-Blocking Factor (Facteur de Blocage Induit par la Progestérone)

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SA : Semaine d'Aménorrhée

SG : Semaine de Grossesse

STAT : Transducteur de Signal et Activateur de Transcription

TCR : T-Cell Receptor (Récepteur des Lymphocytes T)

TGF β : Transforming Growth Factor (Facteur de Croissance Transformant)

TNF α : Tumor Necrosis Factors (Facteurs de Nécrose Tumorale)

TYK2 : Tyrosine Kinase 2

V-CAM 1 : Vascular Cells Adhesion Molecule (Protéine d'adhésion aux cellules vasculaires 1)

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor (Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire)

VS : Vitesse de sédimentation

DEFINITIONS

Anamnios : Absence de liquide amniotique.

Angiogenèse : Processus de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants.

Apoptose : Processus par lequel des cellules déclenchent leur autodestruction en réponse à un signal (appelée aussi mort cellule programmée).

Asthénospermie : Selon les valeurs seuils définies par l'OMS, un sperme normal doit contenir au moins 32 % de spermatozoïdes à mobilité progressive ou plus de 40 % à mobilité normale. En dessous de ce seuil c'est une asthénospermie.

Biosimilaire (médicament) : médicament produit à partir d'une cellule, d'un organisme vivant ou dérivé de ceux-ci, comme tout médicament biologique. Son efficacité et ses effets indésirables sont équivalents à ceux de son médicament biologique de référence. Il est possible de changer un médicament biologique par un autre figurant sur la liste des médicaments biosimilaires, ce qui définit l'interchangeabilité.

Carcinogène : Qui cause ou peut causer le cancer.

Chimère : Organisme formé de deux (ou plus) populations de cellules génétiquement distinctes.

Chimiokine : Cytokines chimiotactiques produites par des leucocytes et d'autres types de cellules. Elles permettent de recruter des leucocytes sur les sites infectieux et jouent un rôle dans la recirculation des lymphocytes.

Chimiotaxie : Mouvement non orienté d'une cellule ou d'un organisme en réponse à un stimulus chimique.

Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) : Les protéines du CMH sont les protéines HLA chez l'Homme (Human Leucocyte Antigen). Ces protéines participent très activement aux réactions immunitaires. Leur fonction essentielle est de présenter des antigènes peptidiques aux lymphocytes T. Elles sont codées chez l'Homme par plusieurs groupes de gènes dont les gènes de classe I (HLA-A, -B, -C) et les gènes de classe II (HLA-DP, -DQ et -DR). L'ensemble de ces gènes est regroupé au niveau du chromosome 6p21. Ces gènes sont extrêmement polymorphes, c'est à dire qu'il existe un très grand nombre d'allèles pour chacun d'entre eux. Les protéines du CMH de classe I sont présentes sur toutes les cellules nucléées de l'organisme alors que les molécules du CMH de classe II ne sont exprimées qu'à la surface de certaines cellules, les CPA (lymphocytes B, macrophages, cellules dendritiques par exemple).

Congénital : Qui est présent à la naissance.

Connectivite : Ensemble de maladies caractérisées par une production démesurée d'anticorps dirigés contre des éléments du corps humain (auto-anticorps).

Cytokine : Substance élaborée par le système immunitaire qui permet la communication et la prolifération cellulaire en agissant localement ou à distance.

Endothélium : Monocouche cellulaire qui tapisse l'ensemble des vaisseaux de l'organisme. Organe à part entière qui contrôle le tonus vasomoteur, le trafic cellulaire et macromoléculaire, qui maintient la fluidité sanguine et les processus d'angiogénèse.

Épitope partagé : Séquences particulières des gènes codant pour la région de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité, intervenant dans la présentation de l'antigène aux cellules LT CD4.

Facteur Rhumatoïde (FR) : Auto-anticorps de type IgM (plus rarement IgA ou IgG) anti IgG humaine. Son dosage est utilisé dans le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde.

Fausse couche : Mort spontanée et/ou l'expulsion d'un embryon ou d'un fœtus de l'utérus involontairement avant la 20ème semaine de grossesse. C'est l'avortement spontané.

Génotoxique : Susceptible d'entraîner un dysfonctionnement ou une altération du génome en endommageant l'ADN, le matériel génétique des cellules.

Hyperlipidémie : Augmentation du taux de cholestérol dans le sang.

Immunodépresseur : Qui diminue l'activité du système immunitaire.

Immunomodulation : Modulation du système immunitaire.

Immunosénescence : Phénomène de perte marquée d'efficacité du système immunitaire (immunité innée et/ou adaptative), induite par le vieillissement de l'individu (chez l'Homme ou d'autres espèces).

Incidence (d'une maladie) : Nombre de cas apparus pendant une année au sein d'une population.

Locus : Localisation précise d'un gène sur un chromosome.

Ménarche : Premières règles.

Mésenchyme : Tissu conjonctif embryonnaire (mésoderme) à l'origine du tissu conjonctif adulte, des cartilages, des os et des muscles.

Microbiote : Entité constituée par l'ensemble des micro-organismes qui colonisent le corps humain.

Mutagène : Capable de provoquer des mutations (au niveau de l'ADN).

Néonatal : Se produit quelques heures à quelques jours après la naissance.

Nullipare : Caractérise une femme qui n'a jamais eu d'enfant.

Oligoamnios : Quantité de liquide amniotique insuffisante.

Péricardite : Inflammation de la membrane qui enveloppe le cœur.

Périnatalité : Ensemble des processus liés à la naissance, depuis la contraception jusqu'aux premiers mois de la vie du nourrisson, en passant par le désir d'enfant, le diagnostic anténatal, la grossesse, l'interruption volontaire de grossesse, l'accouchement ou l'allaitement.

Pharmacodynamie : Partie de la pharmacologie qui a pour objet l'étude de l'action exercée par les médicaments sur l'organisme.

Polyarthrose : Maladie dégénérative caractérisée par l'altération de plusieurs articulations, accompagnée de plusieurs lésions et par la destruction du cartilage ainsi que la production de tissus osseux supplémentaires.

Post-partum : Période qui suit l'accouchement.

Prééclampsie : Pathologie de la grossesse caractérisée par une élévation de la pression artérielle se produisant au plus tôt au milieu du second trimestre (après vingt semaines d'aménorrhée). Elle s'accompagne d'une élévation de la quantité de protéines présente dans les urines.

Prévalence (d'une maladie) : Proportion de personnes malades à un instant donné.

Rémission : Si aucune activité de sa maladie n'est retrouvée à l'interrogatoire, à l'examen physique et sur les marqueurs biologiques de l'inflammation.

Risque relatif (RR) : D'une personne pour une maladie donnée, il correspond à la variation du risque par rapport au risque standard de la population. Cette variation peut être causée par des facteurs de risque (ou protecteurs) génétiques ou environnementaux. Par exemple, un individu porteur de l'allèle HLA DR4 a 4,2 fois plus de risque d'être atteint de polyarthrite rhumatoïde que la population générale. On dit que cet individu a un risque relatif de 4,2. Le risque relatif peut correspondre à une augmentation du risque ($RR > 1$) mais aussi à une diminution du risque ($RR < 1$) - l'individu est alors partiellement « protégé » de ce risque.

Sclérite : Inflammation de la sclère de l'œil.

Tératogène : Capable de provoquer des malformations fœtales.

Trophoblaste : Couche externe de cellules qui entoure l'embryon.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Composants d'une articulation	15
Figure 2 : Comparaison articulation saine et articulation enflammée	16
Figure 3 : Comparaison des fréquences des maladies chroniques dans la population mondiale	17
Figure 4 : Résultats de l'enquête EPIRHUM-2 et comparaison aux données de l'Assurance Maladie	18
Figure 5 : Facteurs déclenchant une auto-immunité	20
Figure 6 : Présentation antigénique par les protéines HLA aux lymphocytes T	22
Figure 7 : Effet du gène PTPN 22 et du gène PTPN 22 muté sur la réponse lymphocytaire	23
Figure 8 : Différenciation des LTCD4+ en fonction de la voie de signalisation	25
Figure 9 : Stress, système nerveux autonome, axe corticotrope et inflammation	30
Figure 10 : Activation des Lymphocytes T	33
Figure 11 : Différents types de macrophages	34
Figure 12 : Migration cellulaire dans la synovie	35
Figure 13 : Différenciation des LTCD4+	36
Figure 14 : Résorption ostéoclastique dans la PR	40
Figure 15 : Liens possibles entre les anticorps spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde, les anticorps anti-peptides citrullinés et les facteurs génétiques associés à la polyarthrite rhumatoïde	41
Figure 16 : Acteurs cellulaires dans la PR	41
Figure 17 : Os du pied	42
Figure 18 : Os de la main	42
Figure 19 : Déformations en boutonnière et col-de-cygne	43
Figure 20 : Styloïde ulnaire en "touche de piano"	44
Figure 21 : Quintus varus	44
Figure 22 : Cubitus valgus	45
Figure 23 : Anomalies des axes des genoux	45
Figure 24 : Sites de nodules rhumatoïdes fréquents	46
Figure 25 : Réaction de déimination dans la synoviale et formation d'Anticorps anti-peptides citrullinés	51
Figure 26 : Pincement de l'interligne articulaire du genou	52
Figure 27 : Erosions articulaires métacarpo-phalangiennes (MCP)	52
Figure 28 : Recommandations de la Société Française de Rhumatologie pour la prise en charge de la PR	53
Figure 29 : Les 28 articulations du score DAS 28	55
Figure 32 : Taux d'hormones en fonction du stade de la grossesse	67
Figure 33 : Contribution des œstrogènes et de la progestérone sur l'amélioration de la PR chez la femme enceinte	68
Figure 34 : Rôles des différentes cytokines aux différents stades de grossesse	69
Figure 35 : Rééquilibrage des facteurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires pendant la grossesse	70
Figure 30 : Placenta : lien entre la mère et le fœtus	74
Figure 31 : Risques pour l'enfant en fonction de la période de la grossesse	76
Figure 36 : Mécanisme d'action du Méthotrexate	83
Figure 37 : Effet de l'inhibition de la synthèse de novo de la pyrimidine sur les lymphocytes	88
Figure 38 : Mécanismes moléculaires potentiels de l'hydroxychloroquine au cours de l'auto-immunité.	91
Figure 39 : Mécanisme d'action de la ciclosporine	96
Figure 40 : Structure schématique des anticorps monoclonaux anti-TNF	98
Figure 41 : Inhibition du TNF α par les anti-TNF	99
Figure 42 : Mécanisme d'action de l'abatacept	103
Figure 43 : Mécanisme d'action du rituximab	106
Figure 44 : Mécanisme d'action du tocilizumab	109
Figure 45 : Mécanisme d'action du sarilumab	109
Figure 46 : Exemple de mécanisme d'action pour les inhibiteurs de JAK : le baricitinib	112
Figure 47 : JAK et facteurs pro-inflammatoires associés	113
Figure 48 : Mécanisme d'action de l'Anakinra	115

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Pourcentage de patients positifs au facteur rhumatoïde en fonction de la maladie _____ 50
Tableau 2 : Demi-vie d'élimination en fonction de la molécule d'anti-TNF _____ 101

1. INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde est la plus fréquente des maladies rhumatismales inflammatoires chroniques. En 2019 en France, 299 900 personnes sont prises en charge pour une PR (ou pour une maladie apparentée) et 72% sont des femmes. L'âge moyen de cette maladie est de 50 ans mais elle peut toucher toute la population. (1)

Le point de départ de ce travail consiste à étudier la pathologie dans sa globalité afin d'en comprendre tous les mécanismes immunologiques. L'étude se fera tout d'abord sur son épidémiologie, ses multiples origines, ses aspects cliniques, son évolution, son diagnostic et pour finir, la manière dont est réalisée son suivi.

Considérant que toute la population peut être touchée par cette maladie, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes peuvent également être concernées.

La grossesse est un état particulier dans lequel les hormones et le système immunologique interagissent pour accepter le fœtus et assurer sa croissance. L'étude de ces bouleversements physiologiques permettra de comprendre l'évolution de la maladie dans ce contexte qu'est la grossesse.

Quelles vont être les conséquences de la maladie sur la grossesse ? Réciproquement, comment la grossesse va-t-elle faire évoluer la maladie ? Ces questions vont être au centre de la réflexion sur l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde chez la femme enceinte.

Enfin, au-delà de la compréhension de son mécanisme, il est essentiel d'évaluer les différents traitements disponibles pour la prise en charge de la PR. Il existe un large arsenal thérapeutique qui permet de contrôler et de limiter les effets néfastes de la maladie. En revanche ils ne sont pas tous utilisables chez la femme enceinte car ils peuvent entraîner des complications lors de la conception et de la grossesse. Ainsi, une balance bénéfices/risques doit être réalisée au regard des traitements administrés ou à administrer à la patiente désireuse de grossesse ou à la patiente enceinte.

En se basant sur des données pré-cliniques et cliniques, l'initiation ou la poursuite d'une grossesse sous traitement peut être alors plus facilement anticipée.

Finalement, l'objectif est d'avoir une connaissance précise de l'effet de la grossesse sur l'activité de la PR afin de maintenir les traitements qui permettent, à la fois, de limiter l'évolution de la maladie, de gérer la grossesse au mieux et de prévenir les risques sur l'enfant.

2. LA PATHOLOGIE : POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

2.1. Définition

Le terme « rhumatisme » désigne différentes affections osseuses, articulaires ou périarticulaires. Plus de 150 maladies sont concernées. Elles présentent différentes causes, évolutions et conséquences. Ces maladies touchent l'appareil locomoteur au niveau des os et des articulations. Lorsque ce sont les articulations qui sont touchées, le terme de maladie articulaire ou « arthropathie » est employé.

Les maladies rhumatismales peuvent être :

- Sous formes inflammatoires comme pour la polyarthrite.
- Sous formes non inflammatoires comme pour l'arthrose. (2)

L'arthrite est donc un rhumatisme articulaire inflammatoire. Dans le cas de la polyarthrite, toutes articulations peuvent être touchées, d'où le terme de maladie polyarticulaire. Les douleurs inflammatoires peuvent être aiguës (d'apparition brutale et d'évolution rapide) ou chroniques (qui perdurent dans le temps). Associées à ces douleurs, les articulations sont raides, rouges, chaudes et gonflées. (3)

Les articulations font la jonction entre au moins deux os. Par la compression des os, les articulations fixes ou semi-mobiles assurent le maintien de la posture. Par le glissement des os, les articulations mobiles (genoux, hanches, épaules, chevilles, poignets etc...) permettent des mouvements étendus et une grande flexibilité. Le cartilage recouvrant l'extrémité des os favorise la mobilité des os les uns contre les autres et amorti les chocs lors des mouvements. De plus, en évitant leur frottement, le cartilage protège les os. (4)

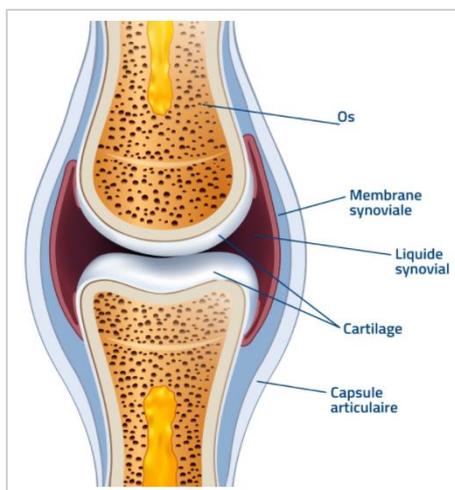


Figure 1 : Composants d'une articulation

Source : Comprendre les articulations « Qu'est-ce qu'une articulation ? », www.flexofytol.fr

La capsule articulaire (ou cavité articulaire) entoure et délimite ces articulations. Elle est tapissée sur sa face interne (comme tous les autres tissus fibreux : tendons et ligaments) par la membrane synoviale. Les cellules de la membrane synoviale (les synoviocytes) sécrètent le liquide synovial aussi appelé « synovie ».

Ce liquide a pour but :

- La lubrification des articulations, grâce à la présence d'acide hyaluronique ce qui limite les frictions osseuses et permet d'amortir les chocs.
- La fourniture en nutriments de type glucose et dioxygène, nécessaire aux chondrocytes (cellules cartilagineuses qui évoluent dans un environnement non vascularisé).
- L'élimination des produits métaboliques (lactate, gaz carbonique) provenant du cartilage articulaire. (5)

Dans le cas de la PR, il y a en premier lieu une inflammation de la membrane et de la capsule synoviale des articulations. Cette inflammation est appelée « synovite » et elle se chronicise. Ensuite, il y a une hypertrophie de la membrane synoviale avec la multiplication des cellules immunitaires : lymphocytes, macrophages/monocytes, cellules dendritiques et polynucléaires neutrophiles ainsi que des vaisseaux sanguins. Enfin, un épaissement du tissu conjonctif synovial en nodule inflammatoire se forme. Il est appelé « pannus ». (6)

Le liquide synovial s'infiltré dans l'articulation et ceci se traduit cliniquement par un gonflement, une douleur et une diminution de la mobilité de l'articulation.

Si l'inflammation persiste, le pannus entraîne l'érosion progressive des os et du cartilage. Il peut également être à l'origine de lésions des tendons et des ligaments autour de l'articulation. (6)

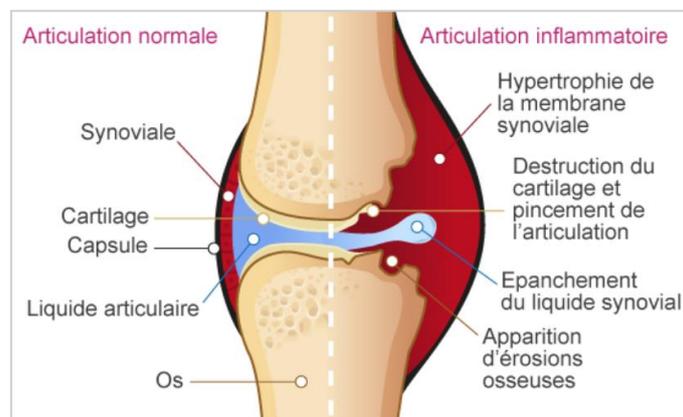


Figure 2 : Comparaison articulation saine et articulation enflammée
Source : « Qu'est-ce que la Polyarthrite Rhumatoïde ? », 2019, Public.larhumatologie.fr

Ces érosions entraînent une déformation voire une destruction irréversible du cartilage et des os. Dans les cas graves, ces destructions sont responsables d'une impotence fonctionnelle (impossibilité d'utilisation du membre) voire d'un handicap.

La PR est une maladie immunitaire et systémique car elle peut toucher tous les organes. Elle peut être à l'origine d'atteintes extra-articulaires telles que des atteintes pulmonaires, cardiaques, neurologiques, hématologiques, dermatologiques ou ophtalmiques. (6)

2.2. Epidémiologie

Bien que présente dans toute la population (femmes et hommes) et à tous les âges (enfants, adolescents, adultes et personnes âgées) cette maladie n'est pas la plus fréquente des maladies chroniques.

Maladies	Fréquence de la maladie dans la population
PR	0,5 %
Spondyloarthrite	0,3%
Spondylarthrite ankylosante	0,2%
Rhumatisme psoriasique	0,2%
Arthrites réactionnelles	Rare
Entérocolopathies inflammatoires	0,3%
Lombalgie	10 à 20 %
Ostéoporose	
- Femme de plus de 50 ans	25 %
Diabète	4,4%
Maladie d'Alzheimer	
- Moins de 65 ans	5 %
- Plus de 80 ans	20 %
Hypertension artérielle	
- Moins de 45 ans	5 %
- Plus 75 ans	59 %

Figure 3 : Comparaison des fréquences des maladies chroniques dans la population mondiale
Source : « Qui est touché par la Polyarthrite Rhumatoïde ? », 2016, Public.larhumatologie.fr

En revanche, la PR est la plus fréquente des maladies rhumatismales inflammatoires chroniques. (1)

2.2.1. Incidence de la PR

L'incidence annuelle pour la population entre 18 et 34 ans est de 8,7 cas pour 100 000 et de 36,2 cas pour 100 000 entre 35 et 44 ans. (7) L'incidence de la PR chez les femmes a augmenté entre 1995 et 2007 possiblement liée à une imprégnation de l'environnement (tabagisme, obésité, alcool). (8)

2.2.2. Prévalence de la PR

La prévalence de la PR dans la population adulte Française est estimée entre 0,3 et 0,5%. (9) A l'échelle internationale, elle est estimée entre 0,3 % et 1 %. (10)

Cette prévalence varie selon les études et les populations.

En 2001, l'estimation de la prévalence de la PR en France s'est faite par une enquête téléphonique EPIRHUM, confirmée par un expert rhumatologique dans chaque région.

La prévalence standardisée sur le territoire a été estimée à 0,31% [0,20 – 0,45] avec 0,51% pour les femmes contre 0,09% chez les hommes. Le sexe ratio est de 5,66.

La prévalence par âge est plus élevée dans la tranche d'âge des 65 à 74 ans. (11)

Les données de l'Assurance Maladie ont permis de sélectionner l'ensemble des patients en « affection longue durée » pour une PR évolutive et grave. (12) En 2005, l'étude EPIRHUM-2 a montré une faible prévalence dans la région Nord-Pas-de-Calais (0,13 %) et une prévalence plus importante en région PACA (0,66 %) par rapport à la prévalence nationale (0,31 %). (13)

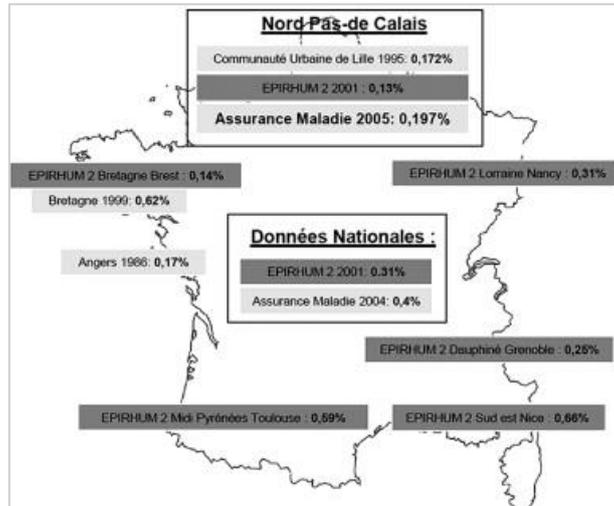


Figure 4 : Résultats de l'enquête EPIRHUM-2 et comparaison aux données de l'Assurance Maladie
Source : « Une prévalence faible et stable de la polyarthrite rhumatoïde dans le Nord-Pas-de-Calais, une singularité régionale en France et en Europe ? », 2009, Revue du Rhumatisme, volume 76, Issue 9, Pages 869-872

En France, cette différence démontre l'existence d'un gradient croissant Nord-Sud. A l'inverse, le schéma de prévalence au niveau Européen démontre un gradient décroissant Nord-Sud. Au-delà des facteurs environnementaux et génétiques rapportés pour étudier l'étiologie de la pathologie, l'âge plus avancé dans le Sud de la France et dans les pays du Nord de l'Europe semble être un facteur expliquant ces différences. (11)

Entre 2015 et 2019, le taux de croissance annuel moyen des effectifs des personnes prises en charge pour la PR et les autres maladies apparentées est de 5,59%. (1) La prévalence est donc en augmentation.

2.2.3. Age moyen des personnes atteintes de PR

La PR se déclare aux environs des 50 ans avec un pic de fréquence situé entre 30 et 60 ans. (14) Cependant, elle peut aussi survenir à tout âge et présenter des formes juvéniles (avant 16 ans) et des formes à début tardif (après 65 ans). (15)

2.2.4. Prédominance féminine

Cette maladie, comme la plupart des autres maladie auto-immunes (16), est à prédominance féminine. En effet, la PR est trois à quatre fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes dans les pays développés. Ce sexe ratio diminue au-delà de 70 ans. (9)

Finalement, la PR touche en majorité les femmes jeunes.

2.2.5. Invalidité et mortalité

Dans la population, la gravité de la PR diminue au cours du temps. En effet, il y a une diminution générale de l'activité de la maladie, une raréfaction des manifestations extra-articulaires et un recours moins important à la chirurgie dans le cadre des destructions articulaires.

Le taux de mortalité diminue donc depuis les années 2000. (17)

En revanche, 10 ans après la découverte d'une PR chez un sujet, environ 50 % des malades se retrouvent dans l'incapacité d'occuper un emploi à temps plein. (10)

En 2019, l'âge moyen du décès des personnes prises en charge pour une PR ou une autre maladie apparentée est de 82 ans. (1) Cet âge est similaire à l'âge dans la population générale calculé à 82,65 ans à la même année. (18) Par contre, il existe un vieillissement accéléré au cours de la PR, qui correspond à un phénomène d'immunosénescence globale. (17)

2.3. Etiologie

La PR est une pathologie auto-immune dont l'origine est encore mal connue. Son étiologie résulte de l'interaction entre différents facteurs. Ces facteurs dérèglent le système immunitaire de la personne et entraînent la survenue de la maladie, son expression et son évolution. Les facteurs de risques sont génétiques et environnementaux. (19) Le degré d'implication de chacun de ces facteurs n'est pas connu mais il fait l'objet d'actuelles recherches. Pris individuellement, chaque facteur n'augmente que très peu le risque de développer une PR. A l'inverse, si plusieurs facteurs sont présents conjointement, ce risque est fortement multiplié. (20)

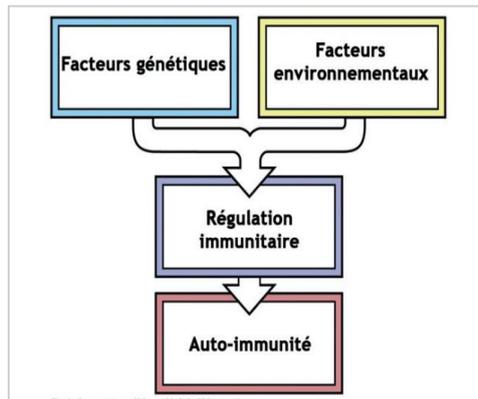


Figure 5 : Facteurs déclenchant une auto-immunité
Source : Autoimmunité et maladies : clés de compréhension, 2009, INSERM

2.3.1. Facteurs génétiques

2.3.1.1. Prédisposition génétique

Le patrimoine génétique humain compte environ 30 000 gènes disposés de la même façon sur l'ADN. Tous les gènes sont en double exemplaire. Une moitié est héritée de la mère et l'autre moitié du père. Ces gènes sont conservés toute la vie et transmis à la descendance.

Chaque gène peut se décliner sous plusieurs formes : les allèles ou « variants génétiques ». Plusieurs allèles prédisposent au développement de maladies dites « auto-immunes » telle que la polyarthrite rhumatoïde.

Ces allèles de prédisposition (appelés aussi allèles de susceptibilité) favorisent le déclenchement de la PR dans 30% des cas mais ne sont donc pas les seuls responsables. Il faut aussi prendre en compte les facteurs environnementaux.

En effet, ces allèles sont retrouvés chez les personnes malades mais également dans 20 à 30% de la population saine. Il est donc impossible d'associer l'apparition d'une PR à la simple présence de ces variants génétiques. De plus, la présence de ces marqueurs chez la population saine entraîne l'impossibilité de les utiliser comme outil diagnostique ou prédictif du risque de développer la maladie. (3)

Dans cette prédisposition génétique, c'est la combinaison de plusieurs allèles de prédisposition qui détermine une susceptibilité à développer la PR. Il existe plus de 30 facteurs génétiques impliqués dans la PR. Le plus connu est le gène codant pour le complexe HLA (Human Leukocyte Antigen).

Plusieurs étapes sont nécessaires pour estimer la part de génétique dans le déclenchement de la PR. (21)

2.3.1.1.1. Preuve de l'existence familiale

2.3.1.1.1.1. Etude sur l'hérédité

Une maladie familiale est une maladie retrouvée chez plusieurs membres d'une famille, sur plusieurs générations. Ce n'est pas toujours une maladie génétique héréditaire.

Les apparentés du 1^{er} degré des malades (parents, frères et sœurs, enfants) sont plus fréquemment touchés par la maladie que les personnes de la population générale (de même âge, sexe, ethnies). (21)

Une étude a montré que la PR présente dans une famille, accroît sa présence chez la descendance ainsi que l'apparition d'autres maladies auto-immunes. Certains gènes tels que STAT-4 et PTPN22 (*cf parties 2.3.1.2.1 et 2.3.1.2.2*) sont liés à présence de la PR mais aussi de lupus érythémateux disséminé, de diabète de type I ou encore de la maladie de Crohn.

Une étude sur plus de 448000 patients a permis d'évaluer le risque de développer une maladie auto-immune chez un enfant dont au moins un des deux parents était atteint de PR. Le risque de développer une maladie auto-immune chez un enfant dont au moins un des deux parents est atteint de PR est de 55%. Par exemple, le risque de développer une spondylarthrite ankylosante était multiplié par 2,96, celui du syndrome de Sjögren était multiplié par 2,25 ou encore celui de lupus par 2,13. Pour l'hypothyroïdie, le risque était multiplié par 1,54 et l'asthme par 1,32.

Le risque de PR était multiplié par 3,02 lorsque l'un des deux parents était atteint, par 6,48 si c'était un jumeau et par 9,31 lorsque la PR touchait un parent et un membre de la fratrie. (22)

Le caractère héréditaire de la PR est confirmé. Il augmente plus le degré de parenté est faible. Par contre, aucune différence au niveau du sexe n'a été démontrée.

2.3.1.1.1.2. Risque de transmission

Une enquête de l'AFPRIC montre que même si la grossesse n'est pas considérée comme à risque dans la PR, elle majore la crainte des futurs parents. D'autre part, 45% des personnes de l'étude déclarent avoir peur de transmettre la maladie à leur enfant.

Le risque de transmission de la PR par la mère ou le père atteint de PR à ses enfants reste faible. En effet, malgré que la composante génétique soit présente, certains gènes favorisant cette maladie favorisent également d'autres maladies auto-immunes. En moyenne, seules 10% des PR sont d'origines familiales. De plus, les polyarthrites à caractère familial ne sont pas plus sévères que les autres et il n'y a pas d'aggravation au fil des générations. (23)

2.3.1.1.2. Preuve de l'existence d'une composante génétique

Pour avoir la preuve de l'existence d'une composante génétique il faut étudier deux jumeaux homozygotes (« vrais » jumeaux) en les séparant dès la naissance de façon à ce qu'ils évoluent dans un environnement différent. S'ils ont la même maladie, le caractère génétique pourra être mis en avant car il n'y aura pas de divergence au niveau des facteurs environnementaux. Le taux de concordance désigne le taux de similarité pour une même maladie chez les paires de jumeaux atteintes sur la totalité des paires de jumeaux d'une étude. (21)

En pratique, il est impossible de séparer des jumeaux à la naissance. La recherche de la composante génétique se fait entre les vrais et les faux jumeaux. Qu'ils soient « vrais » ou « faux » les jumeaux partagent le même environnement. Par contre les faux jumeaux n'ont en moyenne que 50% de leurs gènes en commun contre 100% chez les vrais jumeaux. Les différences de taux de concordance observées entre les vrais et faux jumeaux sont, en théorie, d'origine génétique. Les jumeaux homozygotes sont plus souvent concordants pour la PR (15 à 30 %) que les jumeaux dizygotes (5 à 10 %). (24) Ainsi, plus cette différence de taux de concordance est grande, plus la part de la génétique dans la pathogénie de la maladie est grande. Un taux de concordance chez des jumeaux monozygotes différent de 100% rend compte de l'implication de facteurs environnementaux, c'est le cas dans les maladies multifactorielles comme la PR. (25)

2.3.1.1.3. Identification des gènes (allèles) de prédisposition

Les gènes les plus fréquemment impliqués dans la PR sont les gènes HLA (Human Leucocyte Antigen). Ils sont situés au niveau du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II. Ces gènes codent pour des protéines situées en surface des cellules présentatrices de peptides antigéniques. (21)

Le locus HLA de classe II code pour les chaînes $\alpha\beta$ des molécules DP, DQ, DR. Les protéines exprimées sont donc HLA-DP, HLA-DQ et HLA-DR. Comme les gènes du système HLA sont très polymorphes, chaque individu exprime différents types de protéines HLA. Chaque allèle HLA est désigné par un numéro associé à la lettre correspondant au locus désigné : HLA-DR3, HLA-DP1 etc...

La présentation aux Lymphocytes T des peptides antigéniques se fait donc par le biais de ces protéines HLA. La capacité de réponse des lymphocytes T à la présentation antigénique dépend du polymorphisme de la protéine. Certaines protéines HLA vont donc se mettre à présenter des auto-antigènes aux lymphocytes T. De plus, les allèles HLA ont un rôle dans l'établissement du répertoire du récepteur des lymphocytes T : le TCR.

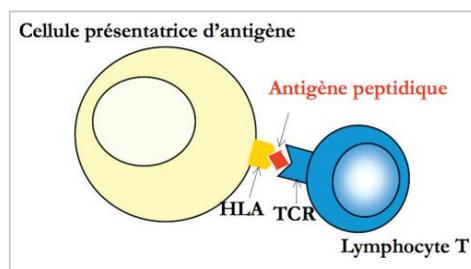


Figure 6 : Présentation antigénique par les protéines HLA aux lymphocytes T
Source : Autoimmunité et maladies : clés de compréhension, 2009, INSERM

Une association génétique entre des gènes localisés dans la région HLA-DR codant pour les antigènes DR4 et DR1 et la susceptibilité à développer une PR est démontrée.

Le séquençage en particulier du locus HLA-DRB1 (chaîne DR β 1) permet d'expliquer la présence d'un épitope partagé. En effet, certains allèles de susceptibilité codent pour une séquence équivalente d'acides aminés dans la troisième région hypervariable du premier domaine de la chaîne HLA-DR. Les allèles majoritaires qui partagent cette séquence d'acides aminés sont :

- **DRB1*0401 et 0404** pour la spécificité DR4.
- **DRB1*0101 et 0102** pour la spécificité DR1.

Cet épitope partagé d'acides aminés se situe dans la région impliquée dans la liaison des molécules du CMH aux antigènes pour leur présentation aux LT. Ceci suggère leur implication dans le développement de la PR. (21)

L'allèle HLA-DR1 est présent chez 30% des personnes atteintes de PR et l'allèle HLA-DR4 est présent chez 70% des personnes atteintes de PR mais aussi chez 30% des sujets sains. Cet allèle de susceptibilité n'est donc pas nécessaire au déclenchement de la maladie ni suffisant et il ne donne également pas lieu à un dépistage génétique de la maladie puisqu'il y a des porteurs sains et malades. En revanche, le risque relatif d'apparition de la maladie en portant l'allèle HLA-DR4 est de 4,2% donc c'est un facteur de risque. A contrario, la présence de l'allèle HLA-DR2 est un facteur protecteur pour le déclenchement de cette maladie. (21)

2.3.1.2. Gènes codant pour des molécules impliquées dans la signalisation intracellulaire

2.3.1.2.1. Gène *PTPN22*

Le gène protéine tyrosine phosphatase non récepteur de type 22 (*PTPN22*) est localisé sur le chromosome 1p 13.3 – 13.1. Il code pour la protéine phosphatase cytoplasmique lymphoïde spécifique (*Lyp*) : inhibiteur de l'activation des LT. Un des domaines de *Lyp* (motifs terminaux riches en proline : P1, P2, P3, P4) le P1 se lie au domaine SH3 de la tyrosine kinase *Csk*. Ce domaine est un important régulateur négatif du récepteur de l'antigène des LT : le TCR. La régulation négative se fait donc par l'interaction de *Lyp* et *Csk*. Il y a un blocage de la transmission du signal intracellulaire et un contrôle l'activation des lymphocytes T.

Un polymorphisme au niveau du gène *PTPN22* existe. Il correspond au remplacement d'une cystéine (C) par une tyrosine (T) en position 1858 (1858 C/T). Cette variation nucléotidique se traduit au niveau protéique par le remplacement d'une arginine par un tryptophane en position 620 (R620W). La région dans laquelle se situe cette substitution correspond au domaine de liaison entre la Phosphatase (au niveau de P1) et la Kinase *Csk* (au niveau de SH3). Les deux protéines n'interagissent plus et la Kinase n'est donc plus inhibée. En restant active, la *Csk* active de façon anormale et constante les LT. Il y a une altération de la régulation négative lymphocytaire T et cela peut entraîner des réponses immunitaires auto-antigéniques et la formation d'auto-anticorps.

Ce variant allélique de *PTPN22* est surtout associé aux PR avec facteur rhumatoïde (FR). Il est retrouvé chez 30% des personnes atteintes de PR avec facteur rhumatoïde et chez 20% de la population générale. (26)

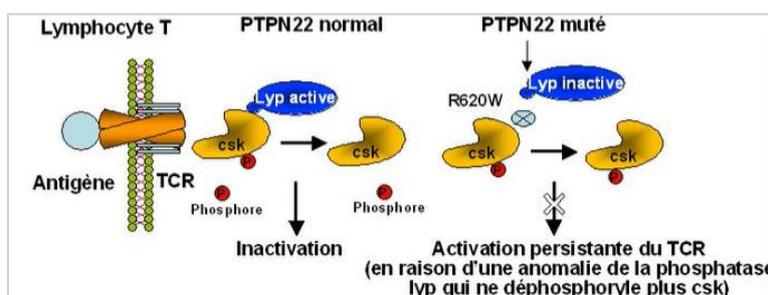


Figure 7 : Effet du gène *PTPN22* et du gène *PTPN22* muté sur la réponse lymphocytaire
Source : *Le lymphocyte T, tout ce que vous voulez savoir*, Jean Sibilia, Rhumatologie CHU Strasbourg

2.3.1.2.2. Gène C5-TRAF1

La protéine codée par C5-TRAF1 s'associe avec C5-TRAF2 au récepteur du TNF (TNFR1 ou TNFR2). Ce complexe assure la transduction du signal et joue un rôle dans la pro-survie. TRAF1 régule de façon négative la signalisation des récepteurs Toll-like et Nod-like, en séquestrant le complexe d'assemblage linéaire d'ubiquitine, LUBAC. Il limite aussi l'activation du NF κ B.

La perte de TRAF1 à partir de cellules TCD8 stimulées de manière chronique entraîne la désensibilisation de la voie de signalisation 4-1BB et l'épuisement des LT pendant l'infection chronique.

Le polymorphisme identifié sur le locus TRAF-C5 présent sur le chromosome 9 est un facteur de risque de la PR. En effet, l'inflammation est maintenue en fonction de l'augmentation des taux d'anaphylatoxines C5a dans le liquide synovial des patients.

Des études sur modèle murin montrent aussi qu'une carence en C5 entraîne une incidence plus faible et une évolution de la PR moins grave. Une activité dérégulée du composant central C5 du système du complément peut donc avoir un rôle important dans les maladies inflammatoires. (27)

2.3.1.3. Gènes codant pour des facteurs de transcription

2.3.1.3.1. IRF5

Dans les macrophages, le gène IRF5 code pour un facteur de transcription : l'Interferon Regulatory Factor (IRF5) qui est impliqué dans la signalisation des TLR. L'IRF5 agit comme un « interrupteur » de l'inflammation. En effet, il active des gènes stimulateur de la réponse inflammatoire et désactive des gènes inhibiteurs de la réponse inflammatoire. (28)

Plusieurs allèles de spécificité traduisent des polymorphismes fonctionnels de ce gène et sont des facteurs de risque de la PR. La stabilisation de l'ARNm de l'IRF5 ou l'augmentation de son expression entraîne le risque de PR.(29) A l'inverse, une étude sur modèle murin montre que l'inactivation du gène codant pour entraîne l'inactivation des voies de signalisation TLR et l'amélioration de la maladie. Les TLR3 et TLR7 situés dans l'endosome sont des récepteurs d'ARN viraux. Lorsqu'ils sont inactivés, il n'y a plus de production d'IFN de type 1 (IFN- α et IFN- β), ni d'autres cytokines inflammatoires et les fonctions tueuses des cellules ainsi que la présentation d'antigène sont inhibées. (30)

2.3.1.3.2. STAT 4

Dans les lymphocytes, le gène STAT4 code pour la protéine : Signal Transducer and Activator of Transcription 4 (STAT4), transducteur de signal et facteur de transcription dans l'activation et la différenciation des LT auxiliaires CD4+. (31)

La voie JAK/STAT est une voie de signalisation intracellulaire impliquée dans les mécanismes de l'immunité innée et de l'inflammation.

La stimulation des cytokines pro-inflammatoires sur leurs récepteurs permet d'activer la voie JAK. Ensuite, ceci induit la phosphorylation et la dimérisation du facteur STAT4. Sous forme de dimère, STAT4 peut être transloqué vers le noyau cellulaire où il agit comme activateur de transcription des protéines de l'inflammation et régule la différenciation des cellules T auxiliaires LTh1.

Des mutations de ce gène peuvent être associées à la polyarthrite rhumatoïde. (32)

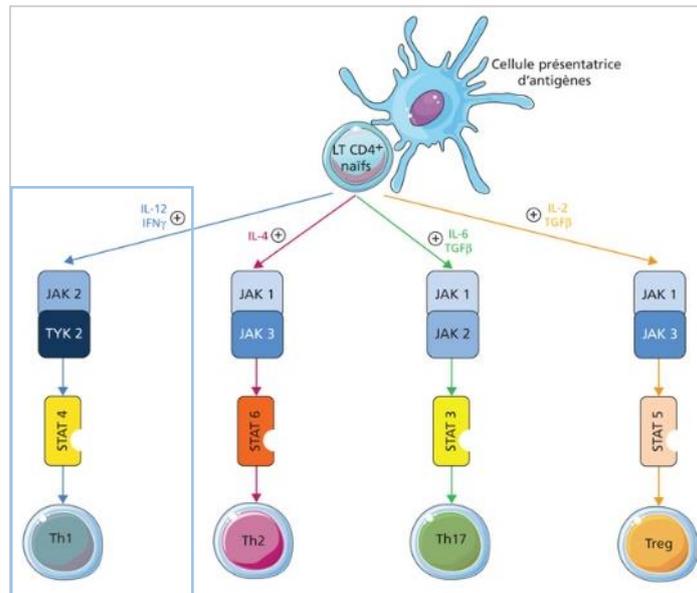


Figure 8 : Différenciation des LTCD4+ en fonction de la voie de signalisation

Source : Implication de la voie JAK-STAT dans la pathogénie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, 2019, Mini-revue Hépatogastro et Oncologie digestive, volume 26, numéro 9

2.3.1.3.3. C-rel

Le gène C-rel est un facteur de transcription du facteur nucléaire $\kappa\beta$ (NF $\kappa\beta$). Il permet de réguler la croissance et la survie des cellules lymphocytaires B et T.

Les polymorphismes mononucléotidiques de ce gène sont associés à une sensibilité à la polyarthrite rhumatoïde. (33)

2.3.1.4. Gènes codant pour la costimulation et les récepteurs membranaires

2.3.1.4.1. CTLA4

Le gène codant pour la protéine CTLA-4 (Antigène 4 du LT cytotoxique) est situé chez l'Homme sur le chromosome 2 en position 2q33. C'est l'interaction entre CD86 (exprimée par la CPA) et CD28 (exprimé par le LT) qui va générer l'activation lymphocytaire T, avec pour conséquence la prolifération et la différenciation des LT ainsi que la sécrétion d'IL2. Afin d'éviter une expansion illimitée, le LT activé exprime ensuite le CTLA4, qui interagit avec CD80 (exprimé par la CPA). Cette interaction diminue l'expression des molécules CD80 et CD86 à la surface des CPA, limite la présentation antigénique et l'activation des LT (5).

Les polymorphismes de ce gène sont associés à une sensibilité à la polyarthrite rhumatoïde. (34)

2.3.1.4.2. CD40

CD40 code pour une protéine de la famille des récepteurs du TNF (TNFRSF5). Costimulateur lymphocytaire B et T, CD40 active aussi la voie NF $\kappa\beta$, stimulant l'activation cellulaire.

Plusieurs allèles à risques de CD40 sont associés à la PR. De plus, l'expression de CD40 est influencée par le facteur de transcription c-REL. (29)

2.3.1.5. Bilan sur les facteurs génétiques

La présence de ces gènes et des polymorphismes qui leur sont associés démontre l'importance des mécanismes immunitaires innés dans la physiopathologie de cette maladie systémique auto-immune. Grâce à l'étude de ces cibles, la PR bénéficie de nombreuses voies de recherche de thérapeutiques.

2.3.2. Facteurs environnementaux

2.3.2.1. Influence de l'environnement

Les facteurs environnementaux influencent la survenue de la maladie dans 70 % des cas. Cependant, l'importance de chacun d'entre eux n'est pas connue. Pour développer l'auto-immunité présente dans la PR, il faut étudier l'interaction de ces facteurs environnementaux avec les prédispositions génétiques. Une meilleure compréhension de cette interaction permettra, à l'avenir, de détecter une PR avant les premiers signes cliniques et de pouvoir installer un traitement préventif. (35)

2.3.2.1.1. Le tabac

2.3.2.1.1.1. Actions sur le déclenchement de la PR

Le tabac est le facteur de risque le plus puissant et le mieux étudié dans la PR. Le risque d'avoir une PR est d'autant plus élevé que la personne fume beaucoup (plus de 20 paquets par an, soit plus d'une cigarette par jour (36)) et depuis longtemps.

Pour que le tabagisme ait un impact, les personnes doivent déjà être génétiquement prédisposées au risque d'avoir une PR (présence d'un épitope partagé). L'exposition du tabac augmente par exemple la présence anticorps anti-CCP (chez les patients ayant un épitope partagé). (35) (37)

De la même façon, une étude a montré que le risque de PR chez les patients à facteurs rhumatoïdes positifs avec un facteur de risque génétique lié à la présence du gène HLA-DR muté est fortement influencé par le tabac. (38) Dans le contexte de la présence de gènes HLA-DR mutés, le tabagisme peut amplifier le déclenchement des réactions immunitaires aux protéines citrullinées, spécifiques de la PR. Ainsi, il peut provoquer l'induction d'une auto-immunité spécifique.

Enfin, chez les fumeurs possédant le gène HLA-DR muté, le risque d'avoir une PR est vingt une fois supérieur par rapport aux non-fumeurs et non porteur du gène HLA-DR muté. (39)

Cependant, la consommation de tabac ne favorise pas toutes les formes de PR. Les PR dites « séropositives » (avec la présence d'anticorps anti-CCP) sont favorisées. Le gène HLA-DR muté intervient en favorisant la présentation antigénique des protéines citrullinées. Ces protéines pulmonaires subissent ensuite une modification post-translationnelle (citrullination) favorisée par le tabac. Ceci amplifie ensuite la production d'anticorps anti-protéines citrullinées induisant l'apparition d'anticorps anti-CCP. Finalement, un cas de PR sur six pourrait être directement dû au tabagisme. (39)

Pour les personnes fumeuses qui ont un déficit héréditaire en enzymes de détoxification des agents cancérogènes (la Glutathion S-transférase : GST et l'hème oxygénase 1 : HMOX 1) le risque de PR est aussi plus important. (40)

2.3.2.1.1.2. Action sur la réponse aux traitements

Une enquête épidémiologique sur la PR au centre suédois de rhumatologie a montré que les patients atteints de PR précoce qui fument sont moins susceptibles de répondre au traitement par méthotrexate et par anti-TNF α . (41)

2.3.2.1.2. Les hormones

Le fait que la PR touche plus de femmes que d'hommes suggère une implication des hormones endogènes dans son apparition et son évolution.

Plusieurs études ont démontré que certains facteurs hormonaux féminins ont une influence positive sur la survenue et l'évolution de la PR (35) :

- La prise de contraceptifs oraux pendant 7 ans ou plus avant de concevoir réduirait de 20% le risque de PR (à anticorps anti-CCP positif ou négatif). L'effet est d'avantage important que la durée de la contraception hormonale est longue. Une étude cas-témoins nommée EIRA (Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis) a observé des femmes majeures dans le but d'évaluer ce lien entre la PR et la prise de contraceptifs oraux. La limite de cette étude est l'absence de connaissances quant aux doses d'hormones présentes dans les pilules. (42)
- Certaines hormones de la grossesse influent sur les poussées d'arthrite et permettent une amélioration de la maladie chez certaines femmes. (43)
- L'augmentation de la durée de l'allaitement est associée à une diminution du risque relatif de PR. Le RR est de 1,0% pour les femmes qui allaitent 3 mois (ou moins) et il diminue jusqu'à 0,5 pour les femmes allaitent 24 mois (ou plus). Donc le risque de PR est diminué de 50% pour les femmes qui allaitent plus de 2 ans. (43)

D'autres facteurs hormonaux féminins ont des effets négatifs sur la survenue et l'évolution de la PR (35) (cf partie 3.3.2.3.1) :

- Une ménarche précoce à 10 ans ou moins est à risque de PR séropositive avec un RR de 1,6.
- La présence de cycles menstruels très irréguliers est liée à un risque accru de PR avec un RR de 1,4.
- Au post-partum, la modification hormonale fait qu'il y a souvent une recrudescence de la maladie.

2.3.2.1.3. Les infections

2.3.2.1.3.1. Le microbiote

Le microbiote et son dysfonctionnement appelé « dysbiose » sont impliqués dans de nombreuses maladies inflammatoires. Les microorganismes de la flore digestive participent à la modulation de la réponse immunitaire tout au long de la vie. Ils régulent l'équilibre entre les Lymphocytes auto-réactifs Th17 (défense anti bactérienne et anti mycotique) et les LT régulateurs (induction de la tolérance aux auto antigènes). Ce déséquilibre dans la composition habituelle du microbiote influence donc l'équilibre immunitaire. (44)

2.3.2.1.3.2. *Prevotella copri*

Prevotella copri est une bactérie commensale de la flore intestinale. Aux stades précoces de la PR, elle est retrouvée en abondance dans le tube digestif. (44) Des anticorps spécifiques (IgG et IgA) contre ce germe ont pu être mis en évidence chez les patients avec une PR, suggérant une implication dans la survenue de la maladie. (45)

Une étude a été menée afin de prouver la relation entre la présence de *Prevotella copri* et la présence de PR. Des prélèvements et un séquençage des bactéries présentes dans les selles provenant des patients atteints de PR et de témoins ont été réalisés. Les taux de *Prevotella* obtenus sont beaucoup plus élevés que les taux de *Bacteroides* et que les taux d'autres bactéries bénéfiques chez les sujets atteints de PR débutante et non traités. (46)

Une étude chez la souris SKG présentant une arthrite montre que la greffe d'un microbiote de patients atteint de PR riche en *Prevotella copri* induit une PR avec une réponse des LT autoréactifs Th17 plus importante dans l'intestin par rapport aux souris greffées avec un microbiote de sujets sains sans *Prevotella copri*. (47)

2.3.2.1.3.3. *Porphyromonas gingivalis*

Porphyromonas gingivalis est une espèce de bactérie commensale de la flore buccale. Elle est responsable d'infection dentaire et de maladies parodontales chez des personnes ayant une hygiène ou des soins dentaires insuffisants. (48)

La PR et la parodontite sont toutes deux des pathologies inflammatoires chroniques multi factorielles induisant une inflammation systémiques et entraînant des érosions osseuses.

En effet, dans l'étude OSARA sur l'état de santé bucco-dentaire, plus de 94 % des patients atteints de PR présentent une parodontite et parmi eux, 46 % sous forme sévère. (49)

Avant même le déclenchement de la PR, une réponse immunitaire est menée contre des peptides citrullinés. *Porphyromonas gingivalis* est la seule bactérie identifiée avec l'enzyme peptidylarginine déiminase (PAD) qui permet la citrullination de protéines bactériennes de l'hôte. Ces protéines sont phagocytées par les CPA et présentées aux LT pour activer la réponse immunitaire. Ce mécanisme serait favorisé chez les individus porteurs des polymorphismes codant l'épitope partagé. En favorisant la production d'anticorps contre les peptides citrullinés produits, la parodontite favorise l'initiation de la PR. (50)

Porphyromonas gingivalis, comme les humains, exprime une enzyme : l'énolase. Les anticorps ciblant l'énolase citrullinée bactérienne reconnaissent l'énolase citrullinée humaine car il y a de fortes homologues entre elles. Les complexes immuns formés parviennent jusqu'aux articulations via la circulation sanguine. Ils favorisent l'activation des ostéoclastes à l'origine de l'inflammation locale et des premières érosions osseuses. Les neutrophiles, cellules riches en PAD, sont attirées au sein de la membrane synoviale et augmentent le taux de citrullination au niveau articulaire.

Une fois la PR déclarée, la parodontite favorise l'évolution de la maladie en libérant de fortes quantités de cytokines depuis les poches parodontales soutenant l'inflammation systémique. (50)

L'étude OSARA souligne l'importance des soins dentaires pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de PR. (49)

Enfin, via l'essai contrôlé randomisé ESPERA, aucun effet clinique du traitement parodontal sur la PR n'a été identifié. En revanche, comme la parodontite et la PR sont des maladies chroniques complexes et multifactorielles, il est probable que des approches centrées sur le patient impliquant professionnels de la santé bucco-dentaire et rhumatologiques contribueraient à des soins optimaux aux patients. (51)

2.3.2.1.3.4. Bactérie A. actinomycetemcomitans

Aggregatibacter actinomycetemcomitans est une bactérie commensale de la flore buccale qui serait également à l'origine d'une hypercitrullination dans les neutrophiles via la sécrétion de la leukotoxine A. Cette toxine induirait la formation de pores dans la membrane des cellules, permettant un influx de calcium intracellulaire qui activerait les PAD. Cette activité de PAD est présente dans le fluide gingival. (52)

2.3.2.1.3.5. Virus d'Epstein-Barr (EBV)

Le virus EBV agirait, selon des études in vitro et animales, comme un adjuvant dans le développement de l'auto-immunité retrouvée dans la PR. Il stimulerait la réponse immunitaire associée. Un antigène nucléaire présent dans les lymphocytes de patients atteints d'EBV serait reconnu par les anticorps des patients atteints de PR. Cet antigène, par mimétisme, influencerait la reconnaissance des LT et/ou la production des auto-anticorps et serait impliqué dans la détermination de la PR. (53)

2.3.2.1.4. Les facteurs psychologiques

Dans 20 à 30% des cas, les facteurs psychologiques sont à l'origine du déclenchement et de l'entretien voire de l'exacerbation de la PR. (26) (54) Dans le cadre d'un évènement physique ou psychique marquant tel qu'un deuil, une séparation, un accouchement ou une intervention chirurgicale par exemple, la personne se trouve soumise à un stress. (55)

L'activation du système de réponse au stress met en relation le système nerveux central, le système nerveux autonome, le système endocrinien et le système immunitaire. La sécrétion de neurotransmetteurs (la noradrénaline, la norépinéphrine), d'hormones (le cortisol) et de cellules immunitaires est mise en place.(55) Les hormones agissent sur les cellules immunitaires, les cytokines pro-inflammatoires agissent sur les cellules nerveuses et les glandes endocrines. Tous ces systèmes interagissent donc ensemble.

Cette libération de messagers à des concentrations élevées sur de courtes durées ou à des concentrations faibles mais sur des durées plus longues auraient des effets sur les réponses immunitaires et inflammatoires. (55)

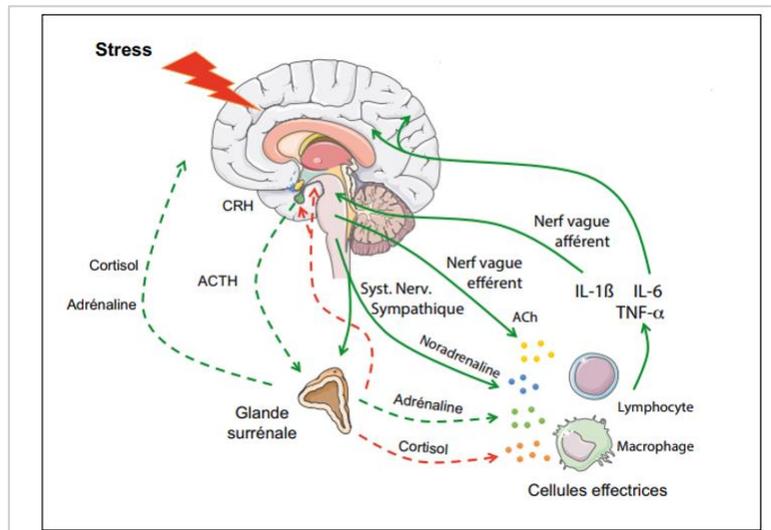


Figure 9 : Stress, système nerveux autonome, axe corticotrope et inflammation
Source : *Stress et Polyarthrite Rhumatoïde*, Mai 2018, RUMATOS, volume 15, n°135

L'apparition de PR sous ces facteurs de stress est davantage marquée en fonction du sexe de la personne. La cohorte cas-témoins suédoise EIRA étudie les événements stressants de la vie apparus dans les cinq dernières années avant le déclenchement de la PR. (42) Il se trouve que le lien est plus important chez les femmes que chez les hommes. Les événements associés à la survenue d'une PR chez les femmes étaient un conflit au travail, un changement de résidence, une mutation professionnelle et une augmentation des responsabilités au travail. (56)

Comme le stress diminue la tolérance à la douleur, il devient un véritable facteur de risque de douleur chronique. (57) Le stress peut aussi être générateur de « flambées inflammatoires » chez les patients. (58). Enfin, le stress émotionnel peut déclencher et aggraver les symptômes cliniques de l'arthrite et inversement, souffrir d'arthrite peut causer un stress émotionnel important. (59)

L'enjeu est de trouver un moyen d'identifier et de limiter rapidement les sources de stress chez le patient atteint de PR dans le but de limiter l'évolution de sa maladie. (54)

2.3.2.1.5. L'exposition à des polluants

L'exposition à certains polluants peut être un facteur de risque d'apparition de la PR. Une étude a été menée sur une population de travailleurs au contact de silice. Les personnes travaillant proches des mines, des forages de roches, des découpes de pierres, des travaux de terrassement ou utilisant du ciment sont exposés aux poussières de roches et notamment aux poussières de silice cristalline. Cette exposition combinée au tabagisme chez les hommes est associée à un risque plus élevé de développer une PR avec anticorps anti-CCP. (60)

Pour les adultes, le fait de vivre proche des autoroutes augmente également le risque de PR d'environ 30% et jusqu'à 62% chez des non-fumeurs. (61)

Ainsi, les différentes expositions aux particules inhalées sont supposées interagir dans l'étiologie de la PR.

2.3.2.1.6. L'alcool

Une consommation d'alcool diminuerait le risque de développer une PR et ceci de façon dose dépendante. En se basant sur des données prospectives de cinq études de cohorte et trois études cas-témoins, une méta-analyse évalue le lien entre la consommation d'alcool et le diagnostic de PR chez 1878 personnes. Cette méta-analyse met en avant les points suivants :

- Une consommation journalière faible à modérée d'alcool (<15 g/jour) a un effet préventif sur le développement de la PR avec un RR de 0,86 comparé à l'absence de consommation. Sur une durée maximale de 10 ans, cette étude montre que les personnes ont un risque de développer la PR diminue de 17% pour tous sexes et de 19% chez les femmes.
- Une consommation journalière importante d'alcool fait augmenter ce risque relatif. Comparé à l'absence de consommation d'alcool, le RR ajusté était de 0,93 pour 3 g d'alcool par jour, 0,86 pour 9 g/jour, 0,88 pour 12 g/jour, 0,91 pour 15 g/jour, 1,28 pour 30 g/jour, avec toujours un effet plus marqué chez les femmes.

Une consommation faible d'alcool est donc à l'origine d'un effet protecteur sur le risque d'apparition de PR par rapport à une personne qui ne consomme pas d'alcool (diminution du RR). En revanche, l'augmentation de dose journalière d'alcool signe un risque plus élevé d'apparition de PR (augmentation du RR). L'effet protecteur des petites doses d'alcool est lié à la diminution de la réponse immunitaire et la répression de la production des cytokines pro-inflammatoires lors de l'action de l'immunité innée comme IL6 et TNF α . (62) (63) L'effet protecteur de l'alcool semble être plus marqué chez les personnes porteuses du marqueur génétique de l'épitope partagé HLA-DRB1. (64)

Bien que limitant l'apparition de la maladie, ce n'est pas une conduite à tenir dans l'objectif d'un effet préventif. D'autre part, il est à nouveau démontré que c'est l'association de nombreux facteurs de risques qui est à l'origine de l'apparition d'une PR.

2.3.2.1.7. L'alimentation

Une analyse chez les femmes américaines montre que la consommation de sodas sucrés doublerait le risque de développer une PR. (65)

D'autre part, de récentes études sur modèles animaux et cellules humaines ex-vivo ont prouvé que le sodium affecterait le système immunitaire. En induisant des cellules Th17 pathogènes médiées par une kinase sensible au sel (SGK1) il entrainerait l'apparition de maladies auto-immunes. Les cellules Th17 sont présentes dans les premiers stades du développement de la maladie de PR donc l'apport alimentaire en sodium est un potentiel facteur de risque de développement de la PR.

De la même façon, une consommation plus élevée de sodium chez les fumeurs a entraîné une augmentation du développement de la PR. Une interaction entre le tabagisme et le sodium existe. (66)

Ainsi, ces résultats fournissent de nouvelles information sur l'apparition de la PR en lien avec une prise alimentaire salée et/ou sucrée excessive.

2.3.2.1.8. Bilan sur les facteurs de risques

Le développement de la PR résulte de l'interaction des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux. D'autres facteurs, intrinsèques à la personne comme un âge avancé au début de la maladie ou le sexe féminin semblent favoriser la survenue de PR. (67)

Une meilleure compréhension de ces interactions permettra de prévenir l'apparition de la PR et de développer des traitements plus ciblés.

2.4. Physiopathologie

Dans la PR, le système immunitaire est anormalement activé. Les cellules de l'immunité innée (macrophages, monocytes, polynucléaires neutrophiles et cellules dendritiques), de l'immunité adaptative (lymphocytes B et T) et les cellules mésenchymateuses articulaires (synoviocytes, ostéoclastes et chondrocytes) sont responsables du processus d'inflammation exagéré dans la membrane synoviale. Cette synovite induit la formation d'un pannus dont la chronicité entraîne la destruction de l'os et du cartilage.

Il y a trois étapes dans le processus inflammatoire et destructif de la PR :

- Une phase de déclenchement de la maladie
- Une phase d'inflammation de la membrane synoviale
- Une phase de d'érosion puis de destruction articulaire

Ces étapes peuvent être concomitantes et se réaliser au même endroit dans une articulation. (68)

2.4.1. Phase de déclenchement de la maladie

La phase de déclenchement de la maladie est soumise à l'influence des facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux vus précédemment.

D'abord, un signal de danger d'origine inconnue est reconnu par les récepteurs TLR (Toll Like Receptor) des cellules de l'immunité innée. Ces cellules sont attirées par des chimiokines (MIP- α et MIP- β par exemple) et sont retrouvées en abondance dans la synoviale. (69)

Les peptides antigéniques sont inconnus mais il est possible que ce soit des auto antigènes des cellules de l'articulation (collagène de type II, protéoglycanes, protéines de la matrice) ou encore des peptides d'origine exogène (bactérienne ou virale). Ces peptides sont reconnus car ils auraient subi des modifications post-traductionnelles comme, par exemple, la citrullination. (39)

Via leurs protéines de surface HLA du CMH de classe II (HLA-DR4 et DR1), les CPA présentent l'antigène aux récepteurs TCR des LT. C'est le signal de reconnaissance.

Par la suite, les LT interagissent via leur molécule CD28 avec les molécules B7 et CD40 de la CPA. C'est le signal de costimulation qui est nécessaire pour définir l'intolérance à l'antigène. (21)

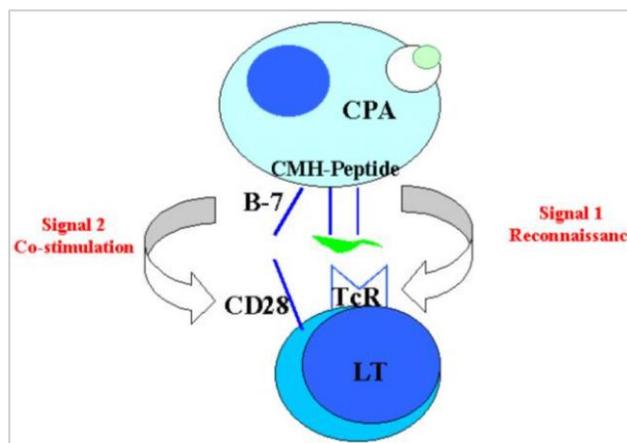


Figure 10 : Activation des Lymphocytes T

Source : Immunité à médiation cellulaire, Laboratoire d'immunologie, Faculté de Médecine Cochin-Port Royal

2.4.2. Phase d'inflammation de la membrane synoviale

2.4.2.1. Trouble de la régulation des cytokines

En parallèle du déclenchement de l'immunité innée, il y a une accumulation de monocytes et de macrophages de type M2 au niveau de l'articulation. Ces cellules produisent des cytokines pro-inflammatoires de type 1 telles que l'IL1, le TNF α et l'IL6.

En effet, il y a rapidement un déséquilibre des taux de cytokines en faveur des cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL1, IL6, IL15, IL17, IL18...). Les LT activés, les macrophages et les synoviocytes produisent en plus de ces cytokines, des facteurs de croissances, des chimiokines et des molécules d'adhésion. (15)

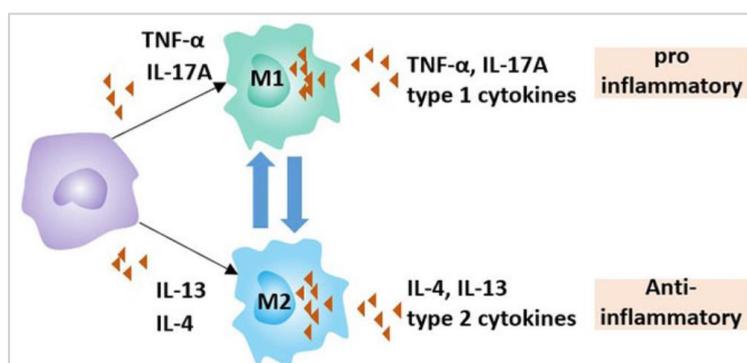


Figure 11 : Différents types de macrophages

Source : Deux types de macrophages : les macrophages M1 et M2, disponible sur : <https://www.cusabio.com/c-20938.html>

2.4.2.2. Migration cellulaire du sang vers l'articulation

Cette étape résulte de la mise en jeu de l'immunité adaptative. En effet, l'inflammation de la synoviale nécessite la présence de LT, de LB, de monocytes et de polynucléaires neutrophiles dans le sang.

La réaction inflammatoire favorise le recrutement de ces cellules dans la synoviale et favorise l'angiogenèse à l'origine d'une néovascularisation. (21)

Le processus inflammatoire est initié par les macrophages qui produisent les cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF α et l'IL1. Ces cytokines permettent le recrutement des LT, des polynucléaires neutrophiles sanguins et des macrophages activés jusqu'aux sites inflammés. Ceci est possible car elles stimulent la production de molécules d'adhésion (telles que les ICAM, les VCAM), de chimiokines pro-angiogéniques et des facteurs de croissance (tel que VEGF), par les cellules endothéliales. (70)

Les cellules circulantes expriment à leur surface des récepteurs aux chimiokines. Via un processus de diapédèse, il y a interaction entre les cellules endothéliales et les cellules circulantes permettant le passage de ces dernières à travers la membrane synoviale.

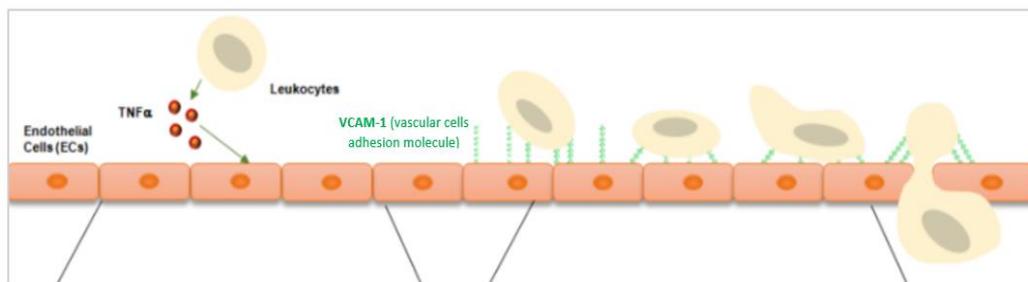


Figure 12 : Migration cellulaire dans la synovie

Source : Nouveaux rôles de la molécule d'adhésion des cellules vasculaires 1 dans les troubles immunologiques et le cancer, *International Journal of molecular Sciences*, 2018

La prolifération des cellules dans la membrane synoviale est à l'origine de son hyperplasie. La néovascularisation qui y est présente favorise la migration des LTCD4+ mémoire dont l'accumulation forme des nodules lymphoïdes périvasculaire. (69)

De plus, la membrane synoviale sécrète une quantité anormalement élevée de liquide synovial qui contient les cellules de l'immunité. Il s'accumule dans l'articulation et crée un épanchement de synovie à l'origine du gonflement.

Enfin, le tissu synovial inflammatoire et prolifératif appelé « pannus », diffuse des enzymes en direction de l'articulation, responsables de la destruction du cartilage et de l'os. (71)

2.4.2.3. Acteurs cellulaires et mécanismes mis en jeu dans la synovie

2.4.2.3.1. Les lymphocytes T

2.4.2.3.1.1. La différenciation

Les LT ont un rôle très important dans l'étape de migration cellulaire et d'inflammation. Les LT naïfs activés par la présentation d'antigène deviennent des LT auxiliaires CD4+. Ces LTCD4+ sont issus de la famille des LTh dits « LT helpers » ou des LT « mémoires » (LT ayant déjà rencontré l'antigène).

En fonction des cytokines libérées par les cellules dendritiques, les LTCD4+ vont se différencier en plusieurs sous-types de LTh. Chaque LTh est associé à l'expression d'un facteur de transcription (STAT, RORyt, IRF4...) et à la libération de cytokines particulières leur conférant différentes actions.

- Les LTh1 : Activent les LT cytotoxiques et des macrophages. Ils produisent des facteurs pro-inflammatoires et des facteurs d'induction de la prolifération des LT et des cytokines comme l'IFN γ , l'IL2 et l'IL17.
- Les LTh2 : Activent les LB et sécrètent l'IL4, l'IL5 et l'IL13.
- Les LTh17 : Sécrètent l'IL17 qui joue un rôle dans les lésions de l'os et du cartilage. Ils produisent d'autres interleukines pro-inflammatoires (l'IL21 et l'IL22) et du TNF α . De plus, ils participent au recrutement des polynucléaires neutrophiles.
- Les LThreg : Ils sont anti-inflammatoires et permettent la tolérance à l'antigène. Leur défaillance contribue à l'inflammation chez les patients atteints de PR.

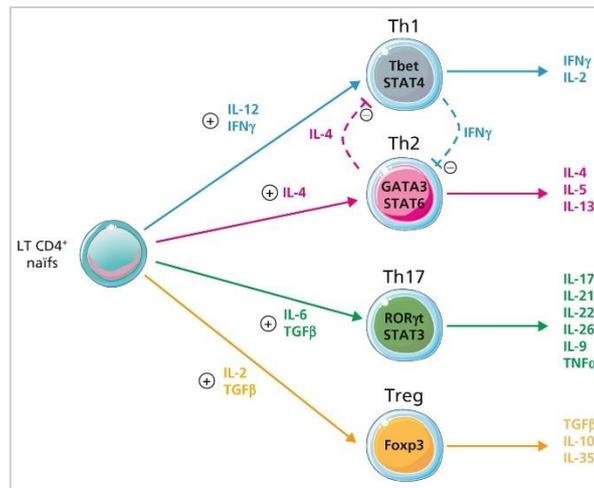


Figure 13 : Différenciation des LTCD4+

Source : Réponse immunitaire au cours de MICI, John Libbey Eurotext, 2012

2.4.2.3.1.2. Actions des LT

Les trois principales actions des LTCD4 différenciés sont :

- La sécrétion de cytokines par action directe ou par l'intermédiaire d'autres cellules (macrophages) qui amplifient l'inflammation locale et la destruction articulaire.
- L'activation des synoviocytes et des fibroblastes. En plus de l'angiogenèse, il y a une anomalie de l'apoptose des synoviocytes, notamment les fibroblastiques. En proliférant, ces cellules favorisent la formation du pannus synovial dont l'évolution est proche de celle d'une cellule tumorale.
- L'activation des LB et leur transformation en plasmocytes. Le LB va à son tour avoir plusieurs actions. (70)

Dans la PR, les deux principaux LT retrouvés sont les LTh1 et LTh2.

Sous l'influence des IFN γ , les LT vont donc se différencier en LTh1, ce qui va permettre l'activation des macrophages et des LT cytotoxiques. En effet, les cellules Th1 font partie de l'immunité à médiation cellulaire. Dans ce cas, la réponse immunitaire engendrée par un antigène implique la libération de cytokines mais ne fait pas intervenir d'anticorps.

Sous l'influence des IL4, les LT vont se différencier lymphocytes LTh2. Ces cellules interviennent dans l'activation et le maintien de la réponse immunitaire « humorale » avec sécrétion d'anticorps. Il y a dans cette voie, l'activation des LB qui sécrètent ensuite des anticorps (le FR et les anticorps anti-CCP par exemple). (21)

En plus des LTCD4+, d'autres LT interviennent dans les mécanismes de la PR. Ils sont cytotoxiques et provoquent la mort cellulaire entraînant des lésions dans la PR. Ils produisent également une grande quantité de TNF α responsable de l'inflammation chronique. (69)

- Les LT cytotoxiques (CD8+) sont capables de tuer des cellules cibles en mettant en place une synapse immunologique.

- Les LT « Natural Killers » (CD4+, CD28-) interviennent dans les manifestations extra-articulaires de la PR telles que les lésions viscérales ou les ruptures de plaques d'athérome responsable d'accidents vasculaires cérébraux.
- Les LT auto-réactifs sont capables de réagir avec les peptides du soi dans une interaction avec les protéines HLA. Due à une anomalie de la sélection thymique, les LT auto-réactifs sont plus élevés chez les patients atteints de PR. (21)

2.4.2.3.2. Les lymphocytes B

Les LB ont un rôle important dans le maintien de l'inflammation par :

- La reconnaissance d'antigène grâce à leurs récepteurs de surface BCR.
- La présentation d'antigènes aux LT par les FR à leur surface, ce qui maintient l'activation des LT.
- Leur propre activation en plasmocyte suite à l'action des LTh2, suivi de la production d'auto-anticorps tels que le facteur rhumatoïde, et les anticorps anti-peptides citrullinés par exemple. Ces immunoglobulines maintiennent un rétrocontrôle positif sur la stimulation du LB et participent au mécanisme lésionnel. Ils interviennent dans les lésions de vascularites par l'intermédiaire de dépôts de complexes immuns FR-IgG sur les parois vasculaires.
- La production de cytokines pro inflammatoire comme le TNF α , l'IL1 et l'IL6. (72)

2.4.2.3.3. Les polynucléaires neutrophiles

En réponse à l'ingestion de complexes immuns et à l'activation locale par les cytokines et les chimiokines, les polynucléaires neutrophiles sont infiltrés dans la synoviale de façon anormale. Ces cellules ont la durée de vie la plus courte (moins d'une journée) (73). Ils sécrètent des molécules pro-inflammatoires et impliquées dans l'immuno pathologie des lésions cartilagineuses. Ce sont principalement :

- Les enzymes lysosomales (élastase, collagénases...) qui agissent en détruisant le cartilage
- Les prostaglandines, leucotriène et le facteur d'activation plaquettaire (PAD) qui sont les médiateurs de l'inflammation
- Les métabolites comme le monoxyde d'azote (NO) qui favorise l'angiogenèse, la perméabilité des membranes de l'endothélium et la sécrétion d'IL1 et de TNF α . (72)

2.4.2.3.4. Acteurs protéiques : les cytokines

2.4.2.3.4.1. TNF α

Produit par les macrophages activés, le facteur de nécrose tumorale permet le recrutement local des neutrophiles et d'autres macrophages. Ceci est possible car il stimule la production des molécules d'adhésion et des chimiokines par les cellules endothéliales. (74)

Par la libération d'IL1 et d'IL6 il est pro-inflammatoire.

Enfin, il stimule la sécrétion de protéines de l'inflammation comme la CRP par le foie. (75)

2.4.2.3.4.2. Interleukines

2.4.2.3.4.2.1. IL1

L'IL1 est une cytokine pro-inflammatoire produite par les macrophages activés. Elle participe à l'activation des LT et ses actions sont similaires à celles du TNF α . (74)

2.4.2.3.4.2.2. IL2

L'IL2 est une cytokine pro-inflammatoire produite par les LTh et les LT cytotoxiques. Elle stimule la croissance des LT et LB et favorise la cytotoxicité des LT. En effet, tant que le LT est stimulé par la présentation d'un antigène, l'IL2 se lie au LT et favorise la prolifération cellulaire. (74)

2.4.2.3.4.2.3. IL4

L'IL4 est une cytokine pro-inflammatoire produite par les macrophages activés et les LTh2. Elle stimule la croissance des LTh2. (74)

2.4.2.3.4.2.4. IL5

L'IL5 est une cytokine pro-inflammatoire produite par les LTh2. Elle stimule la croissance des LB. (74)

2.4.2.3.4.2.5. IL10

L'IL10 est une cytokine anti-inflammatoire produite par les macrophages activés et les LTh2. Elle inhibe la production d'IFN γ par les LTh1, la production de cytokines par les macrophages et l'expression du CMH II. (74)

2.4.2.3.4.2.6. IL12

L'IL12 est une cytokine pro-inflammatoire produite par les macrophages activés et les cellules dendritiques. Elle stimule la production d'IFN γ et induit la différenciation des cellules LT en LTh1. De plus, elle favorise la cytotoxicité des LT NK et LT cytotoxiques. (74)

2.4.2.3.4.2.7. IL17

L'IL17 est une cytokine pro-inflammatoire produite par les LTh17. Elle amplifie la réponse du TNF α . (74)

2.4.2.3.4.3. Les interférons

2.4.2.3.4.3.1. IFN α et IFN β

L'IFN α et l'IFN β sont les interférons de type I. Ils inhibent la réplication des virus dans les cellules infectées. Ils stimulent l'expression des molécules de CMH II. Ils activent aussi les cellules NK. (74)

2.4.2.3.4.3.2. IFN γ

L'IFN γ est produite par les LT cytotoxiques et les LT NK. (74)

2.4.2.3.4.4. Les chimiokines

Les chimiokines sont produites par de nombreuses cellules et notamment par les leucocytes. Elles permettent le recrutement local des leucocytes. (74)

2.4.3. Phase d'érosion et de destruction articulaire

2.4.3.1. Acteurs et mécanismes mis en jeu dans la synovie puis dans l'articulation

C'est la dernière étape du mécanisme physiopathologique de la PR. Localement, les LT et les cytokines activent les synoviocytes. Ces derniers libèrent les métalloprotéases, enzymes qui dégradent le cartilage. Grâce aux cytokines libérées, il y a une prolifération des chondrocytes et une activation des ostéoclastes. Ces derniers entraînent des géodes, des pincements et une érosion du cartilage. (76)

2.4.3.1.1. Synoviocytes

Les synoviocytes sont activés par les LT et les anticorps. Ils sont de type A (macrophagique) ou de type B (synoviocyte fibroblastique).

Les synoviocytes fibroblastiques prolifèrent de façon anormale à cause du défaut d'apoptose. Ils envahissent et détruisent l'articulation.

Les synoviocytes macrophagiques produisent des médiateurs de l'inflammation telles que les cytokines pro-inflammatoires (IL1, IL6, IL17, TNF α), des métalloprotéases et des radicaux libres.

Ceci afin d'entretenir la réaction inflammatoire chronique.

Ils réalisent également la phagocytose et la présentation antigénique.

Les synoviocytes migrent au niveau de la capsule articulaire ce qui contribue à l'épaississement de la membrane synoviale, à l'inflammation (la synovite) et à l'épanchement de la synovie dans l'articulation qui provoque le gonflement de cette dernière. (76)

2.4.3.1.2. Chondrocytes

Dans des conditions physiologiques, les chondrocytes sont les uniques cellules du cartilage. En sécrétant du collagène et des protéoglycanes, elles assurent le renouvellement de la matrice cartilagineuse.

Dans la PR, l'hyperplasie et l'activation des chondrocytes par les cytokines pro-inflammatoires conduit à la sécrétion de prostaglandines (PGE2), de collagénase-1 (MMP-1), de stromélysine (MMP-3) clivant le protéoglycane et détruisant le cartilage. (76)

2.4.3.1.3. Ostéoclastes

Les ostéoclastes sont à l'origine des érosions osseuses et de la destruction articulaire.

Les pré ostéoclastes sont résidents de l'articulation. Via la liaison de leur récepteur transmembranaire (Rank) au ligand (Rank-L), ils sont activés et différenciés en ostéoclastes. Rank-L est exprimée à la surface des ostéoblastes, des synoviocytes fibroblastiques, des macrophages, des cellules endothéliales et des LT activés (notamment LTh17). C'est sous l'action des cytokines pro-inflammatoires (TNF α , l'IL1 et l'IL17) que ces cellules sécrètent Rank-L. Le TNF α peut aussi activer l'ostéoclaste directement. Une fois le système Rank/Rank-L activé, celui-ci entraîne par l'intermédiaire du NF κ B, l'activation cellulaire. (76)

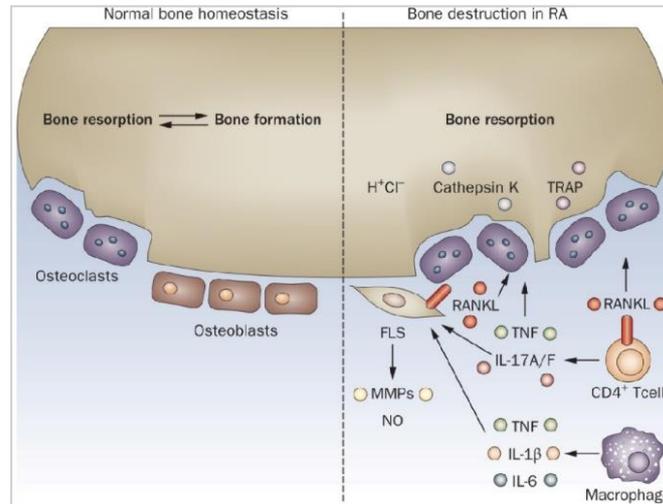


Figure 14 : Résorption ostéoclastique dans la PR

Source : Rôle des neutrophiles inflammatoires exprimant RANK dans la résorption osseuse locale pathologique de la polyarthrite rhumatoïde : démonstration à partir du modèle murin d'arthrite K / BxN, 2014, Irina Gymnino

2.4.4. Point sur la chronicité

2.4.4.1. Lien entre gènes de susceptibilité et anticorps anti-CCP

Les anticorps anti-CCP sont présents dans le liquide synovial au niveau du pannus. Leurs cibles sont les formes citrullinées des chaînes α et β de la fibrine. La PAD (enzyme pour la citrullination) existe dans les macrophages (PAD 2) et dans les granulocytes (PAD 4). Au moment de l'apoptose, ces enzymes sont libérées dans le milieu extracellulaire. Il existe un haplotype du gène codant pour la PAD 4 qui est un gène de susceptibilité de la PR. Les porteurs de ce gène produisent plus d'enzyme PAD, donc plus de protéines citrullinées et ont plus de chances de développer des anticorps anti-CCP. (77) D'autre part, il existe un lien entre la présence des allèles de HLA-DR comportant l'épitope partagé et la synthèse d'anticorps anti-CCP, tous deux présents dans le tissu synovial rhumatoïde. Les peptides citrullinés se lieraient plus facilement aux protéines HLA portant l'épitope partagé. (78)

2.4.4.2. Auto entretien de la cascade inflammatoire

La reconnaissance des protéines citrullinées par les anticorps anti protéines citrullinées permet la formation de complexes immuns. Ces complexes sont reconnus par les cellules dendritiques qui les présentent aux LT. En réponse, les LT stimulent les LB. Ces derniers produisent les anticorps anti-CCP. En parallèle, des cytokines pro inflammatoires sont produites. Elles stimulent l'infiltration d'un grand nombre de cellules immunitaires au niveau de la synoviale. Les polynucléaires neutrophiles (granulocytes) libèrent de nombreux médiateurs de l'inflammation comme des enzymes et le facteur d'agrégation plaquettaire PAD. De nouvelles protéines sont citrullinées au niveau des chaînes α et β de la fibrine, ce qui stimule à nouveau la production d'anticorps anti-CCP.

La cascade inflammatoire entretenue participe à la chronicité de la maladie. (77)

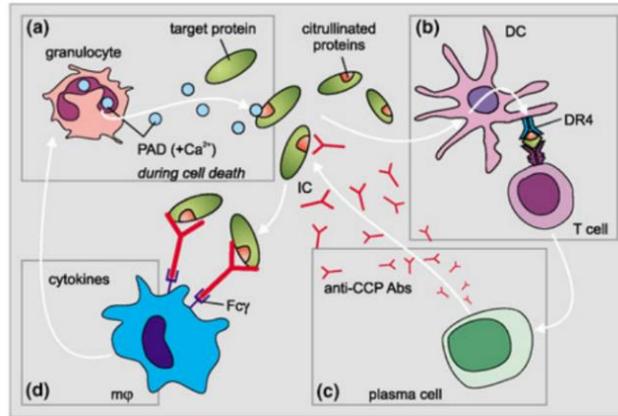


Figure 15 : Liens possibles entre les anticorps spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde, les anticorps anti-peptides citrullinés et les facteurs génétiques associés à la polyarthrite rhumatoïde
Source : La citrullination, un lien fonctionnel possible entre les gènes de susceptibilité et la polyarthrite rhumatoïde, 2003, Erik R Vossenaar 1, Albert JW Zendman, Walther J Van Venrooij

2.4.5. Bilan sur la physiopathologie

La physiopathologie de la PR est complexe. Elle met en jeu de nombreux acteurs cellulaires et protéiques.

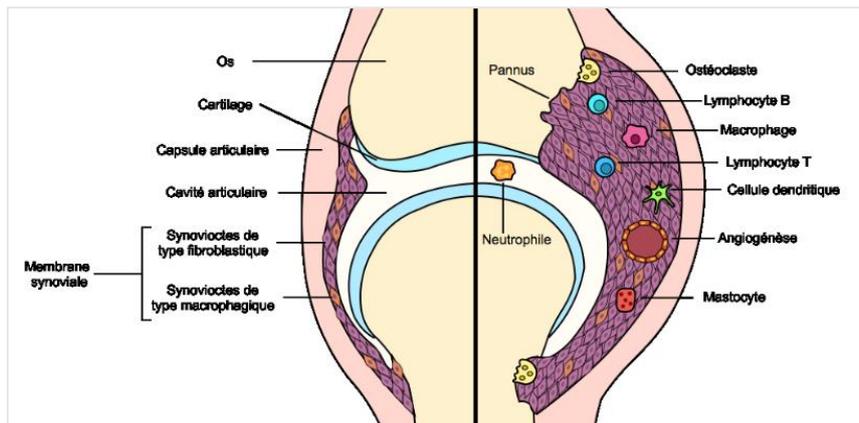


Figure 16 : Acteurs cellulaires dans la PR
Source : L'activation du PDGFR favorise le phénotype agressif des synoviocytes de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde via la formation d'invadosomes, Mai 2017, Roxane R.Lavoie, Université de Sherbrooke

Le déclenchement de la PR fait intervenir l'immunité innée qui favorise le recrutement des cellules de l'inflammation. L'immunité adaptative intervient ensuite avec l'implication des lymphocytes T et des lymphocytes B qui produisent une réponse immune plus élaborée sur un terrain génétique prédisposé.

Les cytokines pro-inflammatoires, les prostaglandines et les enzymes qui sont produites stimulent de façon excessive la réponse immunitaire adaptative lymphocytaire. Les LB produisent alors des auto-anticorps et les LT agissent par cytotoxicité. Ces conditions aboutissent au développement d'une réaction inflammatoire chronique dans la synovie.

En plus de la prolifération des macrophages et des synoviocytes articulaires, les molécules (cytokines, enzymes) produites activent les ostéoclastes et les chondrocytes ce qui favorise la dégradation articulaire. Enfin, la phase de réparation, responsable de la fibrose articulaire, a lieu parallèlement à la phase de destruction. En revanche, elle ne compense pas le processus de destruction.

2.5. Clinique

D'expression clinique polymorphe, cette maladie systémique peut associer des signes cliniques articulaires et extra-articulaires à différents stades de la maladie.

2.5.1. Polyarthrite rhumatoïde en phase débutante

La phase débutante précède la phase d'état et correspond à l'apparition des premiers signes cliniques. Dans 70% des cas, la PR débutante correspond à une atteinte bilatérale, fixe et symétrique des membres sans signe extra articulaire associé. A ce stade le diagnostic clinique précoce est fondamental. (72)

2.5.1.1. Manifestations ostéoarticulaires de la phase débutante

La synovite est le signe clinique détectable à la palpation. Il s'agit d'un gonflement articulaire résistant, parfois tendu, lié à l'épanchement synovial. Il faut le différencier des arthralgies, douleurs sans tuméfaction.

En phase débutante, l'examen clinique peut montrer une douleur à la compression latérale des métatarso-phalangiennes ou des métacarpo-phalangiennes. Le patient peut aussi exprimer la survenue de métatarsalgies bilatérales dès le premier pas le matin. Ces douleurs sont évocatrices du diagnostic de la PR débutante.

Dans 90% des cas ce sont les articulations des poignets et des doigts qui sont touchées.

La présence d'une oligo-arthrite distale entraîne des douleurs localisées au niveau des articulations métacarpo-phalangiennes (surtout 2^{ème} et 3^{ème}) et des articulations interphalangiennes proximales.

Il y a aussi une atteinte des avant-pieds au niveau des articulations métatarso-phalangiennes.

Toutes ces atteintes articulaires sont bilatérales, fixes et symétriques.

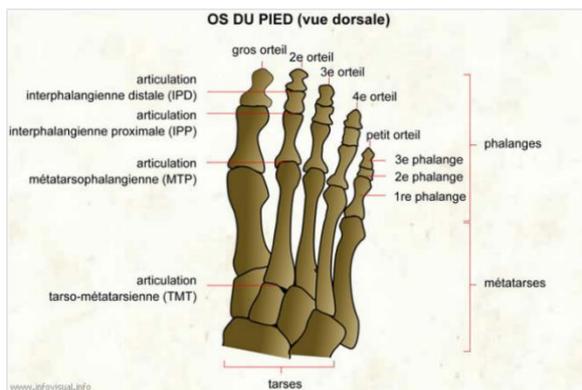


Figure 17 : Os du pied

Source : Os du pied, dictionnaire visuel, disponible sur : <https://infovisual.info/fr/corps-humain/os-du-pied>

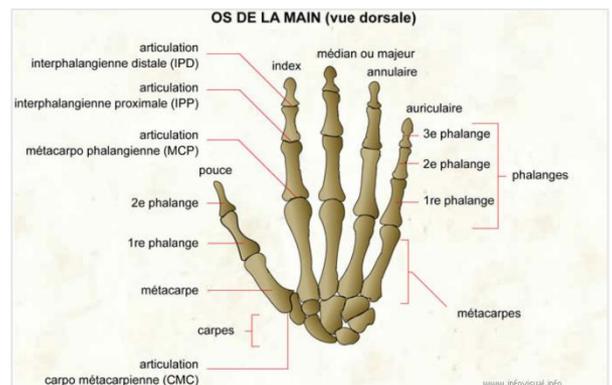


Figure 18 : Os de la main

Source : Os de la main, dictionnaire visuel, disponible sur : <https://infovisual.info/fr/corps-humain/os-de-la-main>

Les douleurs associées sont des douleurs d'horaire inflammatoire. Ce type de douleur s'installe en deuxième partie de nuit et il est responsable d'un dérouillage matinal. Ce dérouillage dure en moyenne plus de trente minutes. L'enraidissement articulaire diminue ensuite.

Outre cette raideur matinale, les signes cliniques sont plutôt discrets. (72)

2.5.1.2. Autres manifestations de la phase débutante

Dans 90% des cas, la PR débutante s'associe à un syndrome inflammatoire.

Dans 10 à 15% des cas, il y a une polyarthrite aiguë fébrile avec une fièvre supérieure à 38,5°C et une altération de l'état général.

Plus rarement (moins de 10% des cas), d'autres manifestations peuvent être révélatrices :

- Une atteinte rhizomélique qui est une atteinte majoritaire des hanches et des épaules, plus fréquemment retrouvé après 65 ans
- Un rhumatisme caractérisé par des poussées articulaires très inflammatoires de périodicité variable mais récidivantes. Elles régressent spontanément et sans séquelle en 1 à 2 jours.
- Une monoarthrite du poignet, du genou ou une ténosynovite qui évoque une arthrite septique ou une arthrite microcristalline. (72)
- Une forme arthralgique sans gonflement articulaire, dont le risque d'évolution vers une PR est d'autant plus important qu'il y a déjà un apparenté au premier degré atteint de PR. (15)

2.5.2. Polyarthrite rhumatoïde en phase d'état

La PR en phase d'état représente une PR qui évolue depuis plus d'un an sans traitement ou depuis moins d'un an après l'échec d'un premier traitement de fond. (79)

Lorsque la PR est installée, elle tend à s'aggraver et à s'étendre. La phase d'état correspond à l'apparition des déformations caractéristiques de la maladie. Les articulations sont soumises à des poussées inflammatoires évolutives plus ou moins longues, d'intensité variable et de survenue imprévisible. Ces poussées inflammatoires sont suivies de périodes de diminution des douleurs voir de rémissions. (80)

La maladie est très hétérogène. Elle peut s'exprimer de façon grave avec de destructions articulaires rapides et des manifestations extra-articulaires engageant le pronostic vital. Chez d'autres personnes, elle ne présente que peu ou pas de lésions radiographiques et elle n'implique pas de gêne fonctionnelle, c'est une PR dite « bénigne ». (72)

2.5.2.1. Manifestations articulaires de la phase d'état

Les manifestations articulaires touchent toutes les articulations sauf le rachis dorsal, lombaire et sacro-iliaque.

La déformation la plus fréquente est celle des mains. Les doigts subissent une déviation ulnaire ou « coup de vent cubital ». Il existe aussi des déformations des doigts, qui sont dits « en boutonnière », ou en « cou de cygne ». Malgré ces déformations, les fonctions de la main sont préservées.

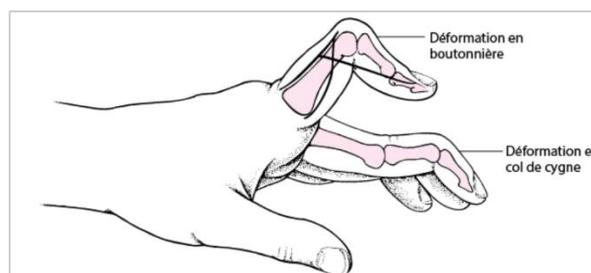


Figure 19 : Déformations en boutonnière et col-de-cygne
Source : Figures, msdmanuals.com

Une atteinte inflammatoire des gaines synoviales des tendons. Cette ténosynovite peut être à l'origine d'un syndrome du canal carpien (atteinte sensitive motrice par souffrance du nerf médian). Ce syndrome est très fréquent dans l'ensemble de la population et davantage lors de la grossesse et chez les femmes d'une cinquantaine d'année. (81)

Les poignets sont donc aussi fréquemment et précocement atteints. Ils sont souvent gonflés et douloureux. L'arthrite radio-ulnaire distale est à l'origine d'une luxation de la styloïde ulnaire en « touche de piano ». Une rupture du tendon extenseur ulnaire du carpe est possible. L'arthrite radiocarpienne est à l'origine d'une limitation de la mobilité articulaire du poignet notamment à la supination. L'arthrite médio carpienne peut évoluer vers une carpite (pincement des interlignes du carpe). L'ensemble de ces lésions contribuent à la déviation ulnaire en « coup de vent » des doigts. (15)



Figure 20 : Styloïde ulnaire en "touche de piano"

Source : campus.cerimes.fr, Université Médicale Virtuelle Francophone 2010-2011, Item 121 : Polyarthrite rhumatoïde, COFER, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie

Concernant les pieds, ce sont les articulations métatarso-phalangiennes qui sont les plus touchées. La présence d'un hallux valgus (déviation de la base du gros orteil vers l'extérieur) et d'un quintus varus (saillie sous la peau de la tête du cinquième métatarsien) peuvent être à l'origine d'une gêne à la marche et au chaussage. L'avant-pied subit une luxation dorsale au niveau des articulations métatarso-phalangiennes, une hyperextension de la première phalange et une flexion de l'articulation interphalangienne proximale avec des orteils en griffe.

En plus de la gêne occasionnée, une hyperkératose peut apparaître et se traduire par des cors, des callosités et des durillons. Parfois, une bursite (inflammation du tissu de maintien et de jonction situé entre les os et les tendons) apparaît. Enfin, ces lésions cutanées peuvent se compliquer en ulcérations cutanées perméables aux agents infectieux. (15)



Figure 21 : Quintus varus

Source : Santé.orthodsz, 2017 Dr. Khlaed Benokba, Quintus varus (bunionette)

Dans 40 % des cas, des lésions des coudes apparaissent. (72)

Ils sont à l'origine d'une gêne à l'extension. Le valgus du coude est un angle formé entre la partie supérieure du bras et l'avant-bras lorsque le bras est tendu, il est davantage présent chez les femmes. (82) Avec une PR, celui-ci peut être accentué.

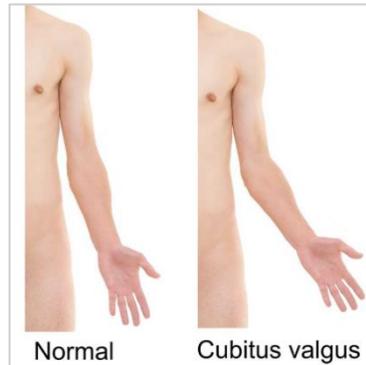


Figure 22 : Cubitus valgus

Source : Mikael Häggström, disponible sur : <https://clubmedical.icu/sante%CC%81/cubitus-valgas/>

L'atteinte des genoux est observée dans 60 % des cas, souvent avec un kyste du creux poplité avec un épanchement de liquide intra-articulaire. (72) Il existe un risque de genu valgum (genou en dedans) et de genu flessum (genou en flexion).(15)

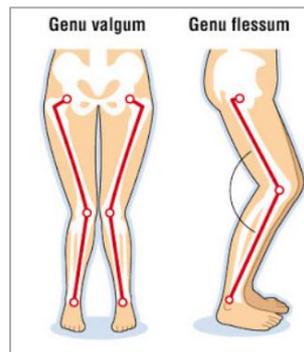


Figure 23 : Anomalies des axes des genoux

Source : E-semio.org, Iconographie, 2012, Le livre de sémiologie médicale - Université Paris Diderot/Paris 7

Dans 15% des cas, les articulations des hanches sont lésées. C'est le cas le plus grave car une intervention chirurgicale de type arthroplastie peut être nécessaire. (15) (72)

De plus, une coxite rhumatoïde peut survenir. Cette atteinte infectieuse d'origine inconnue est plus rare mais conduit à une limitation majeure de la mobilité de la coxofémorale. (15)

Concernant les épaules, 50% des patients atteints de PR ont des atteintes à ce niveau (62). Ils subissent notamment un pincement de l'interligne scapulo-huméral et des érosions de l'extrémité supérieure de l'humérus. (15)

Le rachis cervical est également atteint chez la moitié des patients mais préférentiellement chez les hommes avec une PR très érosive. (72) La région cervico-occipitale et le rachis cervical haut sont touchés en premier. A cause de la douleur engendrée, les mouvements de rotation sont limités. De plus, des troubles neurologiques sensitifs et moteurs des membres peuvent apparaître. (15)

2.5.2.2. Manifestations extra-articulaires

La PR peut donner lieu à des manifestations extra-articulaires car c'est une maladie systémique. Des atteintes notamment rénales, pulmonaires, neurologiques ou cardiaques sont le signe d'un pronostic de PR sévère. (83)

2.5.2.2.1. Etat général

Le plus souvent la PR s'accompagne d'une profonde fatigue, d'une fièvre de faible importance et de troubles du sommeil à cause des douleurs. (84) La maladie est parfois liée à un amaigrissement suite à une perte d'appétit et elle exerce une pression psychologique importante sur les patients.

2.5.2.2.2. Nodules rhumatoïdes

Présents chez 10 à 20% des patients, les nodules rhumatoïdes apparaissent après quelques années d'évolution de la maladie. Ils touchent préférentiellement les personnes atteintes de PR à facteur rhumatoïde ou à anticorps anti-CCP positifs. Ils sont sous la forme de nodules hypodermiques, fermes, indolores et très souvent mobiles. Ils se situent au niveau de la ligne cubitale de l'avant-bras sur sa face postérieure et au niveau du coude. Ils sont aussi présents à la face dorsale des doigts. Ces nodules peuvent aussi être retrouvés au niveau du tendon d'Achille, des pieds et de la hanche.

Au niveau histologique, le tissu conjonctif bordant les cellules est hypervascularisé, fibrosé et infiltré de lymphocytes et de plasmocytes. Leur évolution et leur volume est indépendante mais elle est influencée par la prise de certaines thérapeutiques. (15)

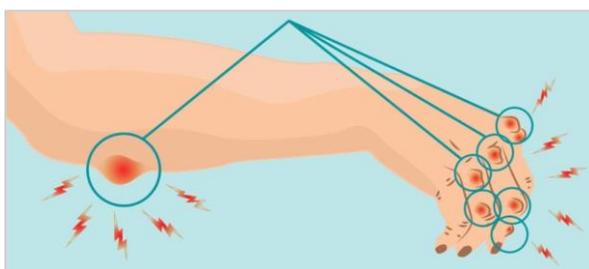


Figure 24 : Sites de nodules rhumatoïdes fréquents

Source : *Que sont les nodules rhumatoïdes ? 5 questions et réponses clés pour les patients atteints de PR*, Creakyjoints.org, Jessica Brown, 2019

Ces nodules ne sont pas caractéristiques de la PR car ils sont aussi présents dans certaines connectivites et dans la nodulite rhumatoïde. (85)

2.5.2.2.3. Maladies cardiovasculaires

La PR est un facteur de risque de développement de maladies cardiovasculaires telles que l'infarctus du myocarde, l'angine de poitrine, la phlébite ou encore l'AVC. (83)

En 2019, une étude a montré que le fait d'être en rémission était associé à une baisse de l'inflammation et de l'athérosclérose et réduisait de 80% le risque cardiovasculaire. (86)

La diminution de l'espérance de vie des patients atteints de PR est en moyenne de 5 à 10 ans par rapport à la population générale. Ceci notamment en raison de la surmortalité cardiovasculaire plus marquée chez des patients subissant des formes actives de la maladie. (15)

2.5.2.2.4. Complications cardiaques

Ce n'est pas la pathologie elle-même mais plutôt la prise de traitements médicamenteux (comme les corticoïdes) qui peut être à l'origine de complications cardiaques dont l'augmentation du risque de développer une péricardite. (83)

2.5.2.2.5. Atteintes pulmonaires

Des pneumopathies interstitielles diffuses sont fréquemment retrouvées chez les patients atteints de PR. Elles touchent préférentiellement les hommes, fumeurs avec une PR nodulaire et une forte positivité du FR et des anticorps anti-CCP. Ces atteintes pulmonaires sont graves et diminuent de l'espérance de vie des patients. (15)

En 2018, une étude a montré que la présence d'un allèle à risque (le variant rs35705950 du gène MUC5B) multiplie par trois le risque de survenue de la pneumopathie interstitielle diffuse et par six celui de pneumopathie interstitielle commune. Il existe donc des voies communes entre la fibrose pulmonaire de la PR et la fibrose pulmonaire idiopathique. (87)

2.5.2.2.6. Vascularite

La vascularite rhumatoïde représente une inflammation qui touche les petites artères et parfois les petites veines. (83) Certaines vascularites peuvent aussi aboutir à un sclérite.

Cette complication est rare, dans moins de 1 % des cas. Elle est présente chez des PR de longue évolution. (15) Elle est due à des dépôts de complexes d'anticorps sur la paroi interne des vaisseaux. La vascularite se manifeste par des tâches rouges autour des ongles, des lésions cutanées de la peau de type et des troubles circulatoires importants au niveau des doigts et des orteils. (83)

D'un point de vue neurologique, il existe quelques rares atteintes du SNC périphérique. (85)

2.5.2.2.7. Syndrome « sec »

Chez 10 à 30% des patients, un syndrome de Gougerot-Sjögren est présent. Il se caractérise par une sécheresse de nombreuses muqueuses notamment celles de la bouche et des yeux. (15)

2.5.2.2.8. Manifestations hématologiques

Fréquemment, une anémie inflammatoire est retrouvée et sa sévérité est en lien avec l'intensité de la maladie. (83)

2.5.2.2.9. Complications rénales

L'atteinte rénale est rarement directement liée à la PR. Les manifestations rénales dues au dépôt de protéines dans les reins (amylose) sont plus souvent d'origine médicamenteuse en lien avec la prise d'AINS par exemple. (15) (83)

2.5.2.2.10. Infections

Le risque d'infection est accru pour les personnes atteintes de PR. Les infections sont majoritairement bénignes et touchent la peau, les voies urinaires et les voies aériennes supérieures. Elles sont majorées par l'utilisation de certains médicaments comme les immunosuppresseurs. (15)

Une étude a montré qu'il y a bien une augmentation de la fréquence des complications infectieuses au cours de la PR et que celles-ci sont favorisées par la prise de corticoïdes mais aussi l'âge avancé du patient et l'inflammation chronique. (88)

2.5.2.2.11. Ostéoporose

La PR accélère le processus de perte osseuse, c'est un facteur de risque d'ostéoporose. Les patients atteints de PR ont un risque 1,5 fois supérieur de souffrir de fractures de fragilité par rapport à la population générale. Plus la PR est sévère, plus la structure osseuse est touchée. (89)

2.6. Diagnostic

2.6.1. Un diagnostic précoce en plusieurs étapes

La précocité du diagnostic est un élément déterminant dans la prise en charge thérapeutique de la PR avec l'instauration d'un traitement de fond. En effet, de nombreuses études ont montré que les érosions apparaissent fréquemment au cours des deux premières années et que la mise en place rapide d'un traitement de fond assure un meilleur contrôle de la maladie et une réduction des atteintes. (77)

Le diagnostic est dit précoce lorsqu'il est réalisé dans les 3 à 6 mois après les premiers symptômes. (67) Le but du diagnostic précoce est d'initier rapidement un traitement pour :

- Diminuer la douleur
- Contrôler (ralentir ou stopper) l'évolution de la maladie et d'éviter les déformations articulaires
- Conserver la qualité de vie du patient avec la possibilité de continuer ses activités. (90)

Devant les signes cliniques d'une PR un examen médical complet est conseillé. Il repose sur :

- Un examen clinique des articulations douloureuses
- Un examen biologique par une prise de sang, pour rechercher un syndrome inflammatoire et la présence d'auto-anticorps
- Un examen d'imagerie médicale comme la radiographie, l'échographie ou l'IRM.

Aucun diagnostic isolé ne peut suffire à la prédiction d'une PR. (91)

Devant une arthrite touchant au moins deux articulations avec un gonflement articulaire, des douleurs d'horaire inflammatoire, une raideur matinale et une ténosynovite, il faut évoquer le diagnostic de PR. (90)

2.6.1.1. L'examen clinique

Le diagnostic clinique de la PR est évoqué s'il existe plusieurs de ces signes cliniques :

- Une raideur/ douleur articulaire matinale de plus de 30 minutes
- Une durée d'évolution des symptômes supérieure à 6 semaines
- Une arthrite d'au moins 3 articulations touchant les poignets, les métacarpo-phalangiennes ou les inter-phalangiennes proximales des mains
- Une atteinte symétrique
- Une douleur à la compression latérale des métatarso-phalangiennes ou des métacarpo-phalangiennes

Au cours de cet examen clinique, le praticien doit également se renseigner sur les antécédents familiaux de la maladie dans la famille du patient. (90)

2.6.1.2. L'examen biologique

Il n'y a pas de marqueur spécifique à 100% de la PR car ils peuvent tous être retrouvés chez des personnes saines. Le facteur rhumatoïde et les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (Ac anti-CCP) appelés aussi anticorps anti-peptide citrullinés (ACPA) sont fréquemment associés au diagnostic d'une PR mais ne sont pas suffisants. (91)

2.6.1.2.1. Marqueurs de l'inflammation

Il y a une augmentation de la valeur de la vitesse de sédimentation du sang (VS) et de la valeur de la Protéine C Réactive (CRP). (72)

La réalisation d'un hémogramme peut montrer une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, une thrombocytose ou une anémie inflammatoire à ferritine élevée.

Cette anémie est légère à modérée et elle est le signe d'une inflammation chronique. L'inflammation induit la production d'IL6 qui entraîne l'augmentation des taux d'hepcidine. Cette molécule interagit avec la ferroportine en bloquant le transport du fer jusqu'au sang et inhibe le relargage de fer par les macrophages et les hépatocytes. L'IL6 diminue aussi le taux de production d'EPO. (92)

Un bilan normal n'écarte pas la possibilité d'être atteint de PR.

2.6.1.2.2. Recherche du facteur rhumatoïde

Le FR est une immunoglobuline, le plus souvent de classe IgM, qui a une activité anticorps dirigée contre des immunoglobulines de classe IgG.

Le FR est un marqueur de l'évolution de la maladie. Même en l'absence de signes cliniques durant plusieurs années, le FR peut être positif. En revanche, pour 70% des patients atteints de PR depuis plus de 2 ans, le FR est positif. Sa négativité n'élimine donc pas le diagnostic de PR et de ce fait, il est important de le réévaluer. (15)

Avec une sensibilité de l'ordre de 60 à 80 %, le facteur rhumatoïde permet de détecter les malades dans la population. La spécificité du FR est de 65 à 85%. Elle est plus élevée chez les patients avec un tableau clinique de PR plus développé.

Le FR peut être retrouvé dans d'autres maladies rhumatismales ou inflammatoires. (77)

Maladie	Pourcentage de malades positifs au FR
Polyarthrite Rhumatoïde (> 2 ans)	≈ 70 %
Gougerot-Sjögren	50 à 80 %
Lupus systémique	20 à 30 %
Sclérodémie systémique	10 à 20 %
Cryoglobulinémie mixte	> 90 %

Tableau 1 : Pourcentage de patients positifs au facteur rhumatoïde en fonction de la maladie

La positivité au FR est également retrouvée chez des patients atteints de maladies infectieuses bactériennes (endocardite, syphilis), virales (infections à EBV, Hépatite C), parasitaire (leishmaniose), myco bactériennes (tuberculose) ou lors d'hépatite chroniques virales, auto-immune ou encore lors de pneumoconioses (silicose, asbestose). (15)

Chez les hommes et encore plus chez les femmes « saines » le FR peut également être positif et davantage si la personne est d'âge élevé (> 65 ans). (15)

2.6.1.2.3. Recherche d'anticorps anti peptides citrullinés

Les Ac anti-CCP ou ACPA sont dirigés contre des protéines déiminées. Leurs résidus arginine ont été transformés en citrulline par l'enzyme peptidylarginine déiminase (PAD). (15) Ils sont : des anticorps anti-périnucléaires, des anticorps anti-kératine, des anticorps anti-filaggrine et des anticorps anti-fibrine citrullinée. (93)

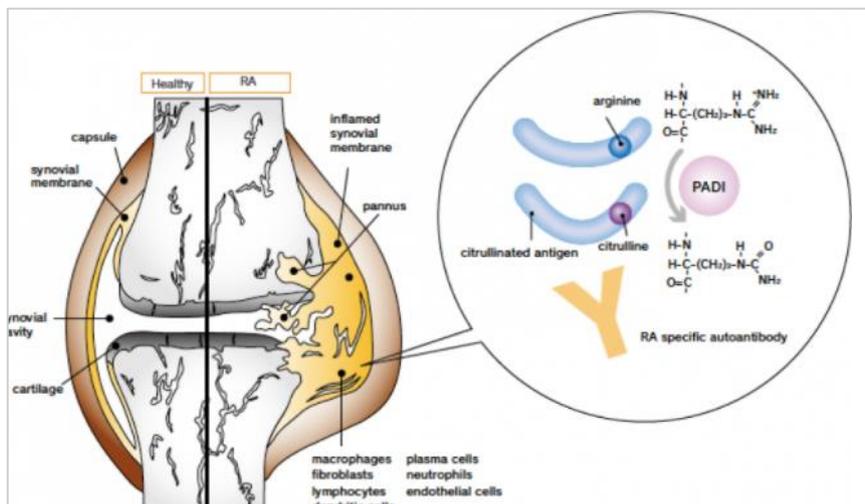


Figure 25 : Réaction de déimination dans la synoviale et formation d'Anticorps anti-peptides citrullinés

Source : Les anti-CCP un outil diagnostique hautement spécialisé, EN Biomédical, 2018

La sensibilité des Ac anti-CCP se situe entre 35 et 80% et augmente avec l'évolution de la maladie. (94) La spécificité des Ac anti-CCP est bien plus élevée que celle du FR. En effet, 90% des patients avec anti-CCP à la première consultation développent une PR dans les 3 ans contre 30% des patients sans anti-CCP. Les anti CCP sont positifs chez 30 % des patients atteints de PR et négatifs pour le FR. (95)

Les anticorps anti-CCP, par leur grande spécificité, permettent un diagnostic précoce de la PR. Près de 70% des patients ont ces anticorps dès le début de la maladie, l'intérêt principal est donc le diagnostic pré-clinique. (91) En effet, ils peuvent être présents longtemps avant l'apparition des premiers symptômes cliniques. (77) Une étude a montré que chez 41% des participants des anticorps anti-CCP étaient retrouvés jusqu'à plus d'une dizaine d'années auparavant. (96)

D'autre part, les anticorps anti-CCP sont utilisés dans le pronostic de la maladie. Leur présence est associée à une évolution plus grave de la maladie avec des destructions articulaires. (77) Une étude a également montré que les patients ayant une activité élevée de la maladie ou des atteintes graves avaient plus souvent des anticorps anti-CCP que des FR. (97)

En plus d'être facteur de diagnostic et de pronostic, ces anticorps peuvent aider au diagnostic différentiel car ils ont une faible prévalence dans les différentes connectivites associées à la PR comme par exemple, le lupus systémique. (77)

Les anticorps anti-CCP sont donc des marqueurs intéressants de la PR. Ils sont détectables très tôt et leur valeur pronostique en fait un excellent support pour instaurer un traitement adapté. Ajouter le dosage quantitatif de ces anticorps avec ceux des FR et corrélérer les résultats aux critères de classification de la maladie (*cf partie 2.6.1.5*) permet de diagnostiquer une PR.

2.6.1.2.4. Polyarthrite « séropositive » ou « séronégative »

Le terme de PR « séropositive » ou « séronégative » réside dans la présence ou l'absence de FR et des anticorps anti-CCP au moment du diagnostic.

Il faut rappeler que malgré leur grande spécificité, une PR « séronégative » pour le FR et les Ac anti-CCP est tout autant possible. Cependant, l'évolution clinique sera moins grave qu'une forme « séropositive ». (98)

2.6.1.3. Examen du liquide synovial

Dans la PR, le liquide synovial est inflammatoire et riches en leucocytes notamment en polynucléaires neutrophiles. Il est stérile et sans cristaux de phosphate de calcium. (12) Ceci renseigne sur la nature de l'arthropathie avec un épanchement.

A noter que dans le cas d'une grossesse, une hausse du nombre total de leucocytes est présente sur l'hémogramme et ce taux augmente progressivement jusqu'en fin de grossesse. (99)

2.6.1.4. Examen d'imagerie médicale

Afin de compléter les éléments cliniques et biologiques, un examen d'imagerie doit être réalisé.

2.6.1.4.1. Examen radiologique

L'examen radiologique des mains, des poignets, des pieds et de toute autre articulation douloureuse est utile pour le suivi et l'évaluation de l'efficacité du traitement. Cet examen d'imagerie médicale est le premier réalisé.

Les signes radiologiques d'une arthrite sont : un pincement de l'interligne articulaire et des érosions.

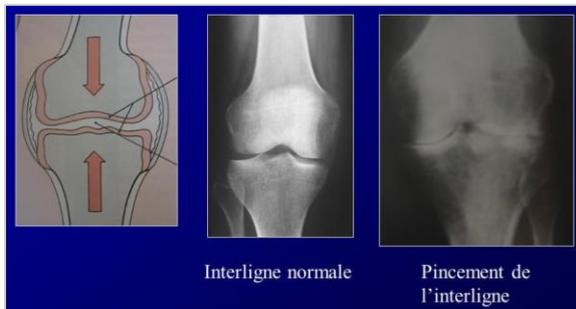


Figure 26 : Pincement de l'interligne articulaire du genou
Source : *Sémiologie osseuse*, Elisabeth Dion et Louis Mourier, Faculté Bichat Lariboisière St Louis



Figure 27 : Erosions articulaires métacarpo-phalangiennes (MCP)
Source : COTTEN A, PHILIPPE P, FLIPO R-M. Polyarthrite rhumatoïde in : *Imagerie musculosquelettique - Pathologies générales*. 2^e édition. Elsevier Masson, 2013

Rarement présents au stade précoce, l'absence de ces signes radiologiques ne doit pas pour autant retarder le diagnostic et l'introduction d'un traitement. (91)

Le bilan radiologique est fait deux fois au cours de la première année puis tous les ans au cours des trois premières années en fonction de la progression des lésions et/ou de l'objectif thérapeutique.

2.6.1.4.2. Echographie

L'échographie est fréquemment réalisée lorsqu'il y a suspicion d'une synovite ou d'une ténosynovite douloureuse ou si les radiographies sont normales. En plus des anomalies articulaires, l'échographie permet de détecter des érosions osseuses. (15)

Cette méthode permet de visualiser l'inflammation à travers l'hypertrophie et l'épaississement de la membrane synoviale. L'hypervascularisation synoviale peut être mise en évidence grâce à l'utilisation du Doppler puissance. (100)

L'échographie peut donc être un support au diagnostic précoce de la PR mais aussi dans le suivi de l'efficacité des traitements. (91)

2.6.1.5. Critères de classification

En 2010, un groupe de rhumatologues a mis au point des critères afin d'orienter le diagnostic d'une PR débutante, de la classer et d'écarter tout autre diagnostic différentiel. Ceux sont les critères EULAR/ACR 2010. Ces derniers ont été développés grâce à l'étude de cohortes de patients atteints d'arthrite débutante et de patients non malades.

Avant d'utiliser ces critères, le rhumatologue doit confirmer la présence d'au moins une synovite et étudier les radiographies des articulations douloureuses et/ou gonflées.

Si le score obtenu est ≥ 6 , le diagnostic de PR est posé. (72)

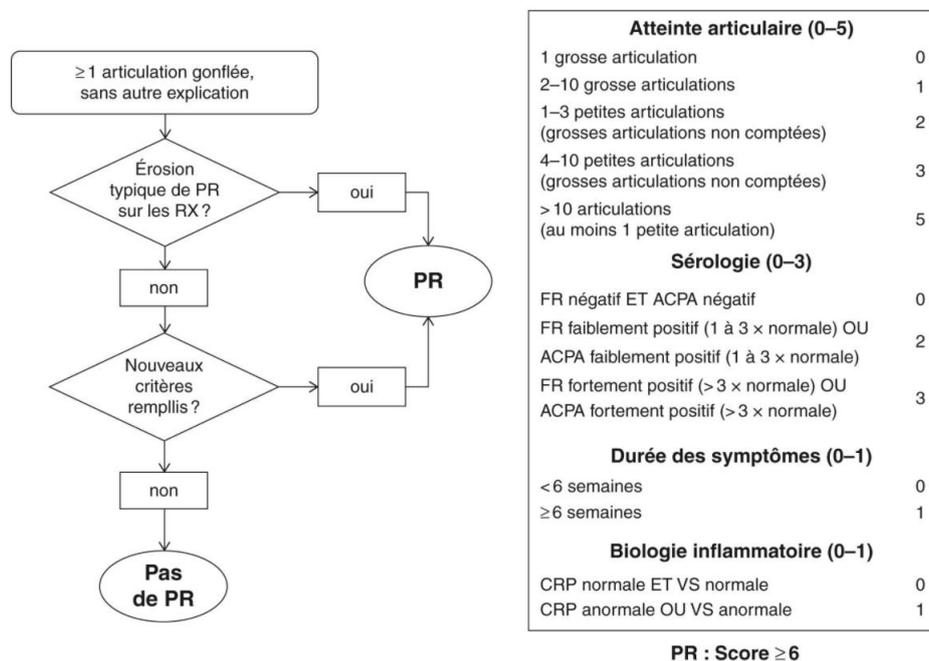


Figure 28 : Recommandations de la Société Française de Rhumatologie pour la prise en charge de la PR
Source : Revue du Rhumatisme, Volume 81, Issue 4, July 2014, Pages 303-12

2.6.1.6. Diagnostic différentiel

L'interrogatoire du patient et l'examen physique permettent de s'assurer que les gonflements articulaires ne sont pas expliqués par une autre maladie. En effet, les manifestations articulaires peuvent révéler des arthrites périphériques.

2.6.1.6.1. Les pathologies confondues

De nombreuses pathologies peuvent être confondues notamment au niveau clinique avec la PR.

Au niveau des arthrites (mono et poly) il y a :

- Les arthrites virales (le parvovirus B19, les hépatites B ou C, le VIH)
- Les arthrites infectieuses (arthrite septique aigüe)
- Les autres connectivites (lupus systémique, syndrome de Gougerot-Sjögren...)
- Les vascularites
- Les arthrites microcristallines auto-inflammatoires (chondrocalcinose articulaire)
- Les spondylarthropathies avec atteintes périphériques (rhumatisme psoriasique)
- Les étiologies plus rares : Maladie de Behçet, sarcoïdose, polyarthrite œdémateuse...

Des polyarthralgies sans arthrites telles qu'une polyarthrose ou une fibromyalgie peuvent avoir une clinique similaire à celle d'une polyarthrite. (101)

De manière à diagnostiquer une PR en évitant toute confusion avec une autre maladie, certains examens complémentaires peuvent être utiles.

2.6.1.6.2. Hémogramme

La réalisation d'un hémogramme permet de mettre en évidence une neutropénie associée à une lymphopénie orientant vers une maladie de Gougerot-Sjögren. S'il y a aussi thrombopénie, le diagnostic se déplace vers un lupus systémique.

2.6.1.6.3. Créatininémie

Le dosage de la créatininémie permet la recherche d'une néphropathie à l'origine d'une connectivite ou d'une vascularite.

2.6.1.6.4. Bandelette urinaire

Le test urinaire permet la recherche de protéinurie et d'hématurie également caractéristiques des connectivites ou d'une vascularite.

2.6.1.6.5. Transaminases : ASAT et ALAT

L'augmentation des transaminases permet d'orienter le diagnostic vers une hépatite virale, une hépatite auto-immune, une hépatite associée à certaines connectivites ou vascularites.

2.6.1.6.6. Anticorps anti nucléaires (ANA)

Les anticorps anti nucléaires circulants sont dirigés contre des antigènes qui sont des protéines du noyau ou du cytoplasme cellulaire. Leur présence est le signe de l'existence d'une pathologie auto-immune. Leur recherche est effectuée dans le cadre du diagnostic différentiel avec le lupus. Les anticorps anti-nucléaires sont présents dans 15 à 30% des cas de PR, généralement à taux faibles. (102) En revanche, la présence d'anticorps anti-ADN et d'anticorps anti-nucléaires solubles orientent le diagnostic vers un lupus systémique ou une connectivite. (103)

2.6.1.6.7. Ponction articulaire

La ponction articulaire oriente le diagnostic vers une arthrite septique ou microcristalline. (103)

2.7. Evaluation et suivi de la PR

2.7.1. Evaluation de la PR

2.7.1.1. Les outils d'évaluation de la PR

D'évolution très variable selon l'individu, la PR peut prendre une forme sévère à évolution très rapide aboutissant à un réel handicap fonctionnel. C'est le cas pour 10 à 20% des patients. A l'inverse, chez 25% des patients, la PR peut être « bénigne » c'est-à-dire exempt de gêne fonctionnelle et pouvant guérir spontanément, même après plusieurs années. (91)

Le score DAS et le score HAQ sont les deux principaux systèmes de mesures de l'évolution de la PR et de la gêne quotidienne engendrée.

2.7.1.1.1. Score DAS 28 (Disease Activity Score 28)

Le score DAS 28 évalue l'état de 28 articulations : deux au niveau des épaules, deux au niveau des coudes, deux au niveau des poignets, dix au niveau des métacarpo-phalangiennes des doigts, dix au niveau des interphalangiennes proximales des doigts et deux au niveau des genoux.

Il permet de connaître l'état de la maladie à un moment donné. Le rhumatologue a besoin de connaître la fréquence et l'intensité des crises de manière à évaluer le niveau moyen d'activité de la PR entre deux consultations. Grâce à cela, il peut objectivement mesurer la progression de la maladie et les effets d'un traitement (voir l'ajuster plus rapidement le cas échéant). (67)

C'est une formule mathématique complexe qui prend en compte plusieurs paramètres d'évaluation de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde :

- Le nombre d'articulations douloureuses sur les 28 prises en compte (NAD)
- Le nombre de synovites ou articulations gonflées sur les 28 prises en compte (NAG)
- La durée de la raideur matinale
- L'évaluation par le patient de la douleur (EVA)
- L'évaluation globale par le patient de l'activité de la maladie
- L'évaluation globale par le praticien de l'activité de la maladie
- La valeur de la VS ou de la CRP. (15) (104)

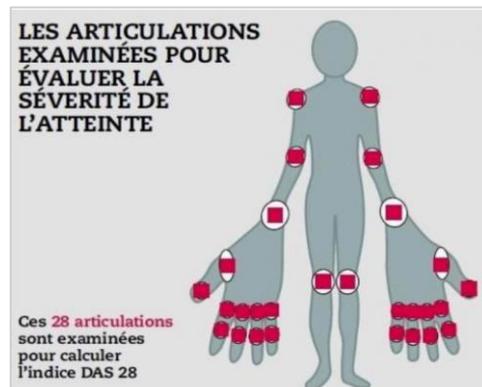


Figure 29 : Les 28 articulations du score DAS 28

Source : Diagnostiquer une Polyarthrite Rhumatoïde au début, Laboratoires Corcy, 2015/2016

Le résultat du DAS28 traduit le niveau d'activité de la polyarthrite rhumatoïde :

- DAS28 < 2,6 est le signe d'une PR en rémission clinique
- $2,6 \leq \text{DAS28} \leq 3,2$ est le signe d'une PR en faible niveau d'activité
- $3,2 < \text{DAS28} \leq 5,1$ est le signe d'une PR modérément active
- DAS28 > 5,1 est le signe d'une PR très active

Le score DAS28 est le plus utilisé et le plus simple à réaliser. Cependant, de nombreux critères sont subjectifs, certaines articulations telles que les pieds et les inter-phalangiennes distales ne sont pas prises en compte. Il faut donc compléter le résultat de ce score par une osculation clinique et des radiographies. (104)

2.7.1.1.2. Score HAQ (Health Assessment Questionnaire)

Le score HAQ est un auto questionnaire qui évalue le handicap fonctionnel et l'influence de la maladie sur les capacités du patient à effectuer des activités quotidiennes. Il permet également de suivre la progression de la maladie.

Ces activités sont au nombre de 8 : se lever, s'habiller, manger, marcher, se laver, attraper/atteindre des objets, l'aptitude à la préhension et la possibilité de réaliser les activités (par exemple : faire les courses, descendre de voiture, réaliser des travaux ménagers). Le patient doit répondre en prenant en compte ses aptitudes sur les huit derniers jours passés.

Quatre types de réponses sont possibles avec une cotation de 0 à 3 (sans aucune difficulté, avec quelque difficulté, avec beaucoup de difficulté, incapable de le faire). Un score total de « 0 » signifie l'absence d'incapacité et un score de « 3 » correspond à une incapacité maximale. (67)

2.7.1.2. Facteurs pronostic de sévérité de la maladie

Quand le diagnostic est posé, la dernière étape consiste à rechercher des éléments pour le pronostic.

La sévérité de la PR se définit chez un patient qui présente, de façon précoce, plusieurs de ces critères :

- Une PR active avec un score DAS 28 > 3,2 persistant
- Un syndrome inflammatoire intense (VS et CRP élevées au niveau biologique)
- Des anticorps positifs FR et/ou anticorps anti-CCP
- Des érosions au niveau radiographique
- Un handicap traduit par un score HAQ $\geq 0,5$
- Des manifestations extra articulaires
- Des comorbidités cardiovasculaires, tumorales ou infectieuses. (90)

Les marqueurs génétiques HLA-DR4 et HLA-DR1 font partie du pronostic. La susceptibilité à la PR est renforcée par la présence de ces gènes mais également par la sévérité. En effet l'influence de ces gènes est plus importante chez les personnes atteintes de formes sévères. (67)

2.7.2. Suivi de la PR

Le suivi de la maladie doit être fréquent tant celle-ci est active. L'évaluation est faite tous les 1 à 3 mois la première année. Ensuite, si la PR est stabilisée ou en rémission, l'évaluation peut se faire tous les 3 à 6 mois. S'il n'y a pas d'amélioration dans les 3 mois après le début du traitement ou si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint à 6 mois, le traitement doit être ajusté. Ceci est valable pour le suivi clinique et biologique. (105)

La fréquence du contrôle radiographique est adaptée en fonction de l'atteinte et des dommages articulaires existants.

2.7.2.1. Suivi clinique

Le suivi clinique permet d'évaluer l'activité de la maladie et de s'assurer de l'efficacité de la stratégie thérapeutique en cours. C'est à cette occasion que le calcul du score DAS28 peut se faire.

L'état général du patient, les atteintes articulaires et systémiques ainsi que les comorbidités sont recherchées. Le rhumatologue vérifie aussi la tolérance des traitements et l'apparition d'effets indésirables.

2.7.2.2. Suivi biologique

Le suivi biologique consiste à contrôler régulièrement la CRP, la VS, l'hémogramme, les transaminases, la glycémie à jeun (si traitement aux GC). (15)

Le dosage des FR et des anticorps anti-CCP n'est pas obligatoirement effectué. En revanche, ils peuvent être dosés lorsque le patient présente des symptômes sévères malgré un premier dosage d'anti-CCP et de FR négatifs. (15)

2.7.2.3. Suivi radiologique

Le suivi radiologique comporte des radiographies des mains, des pieds et des autres articulations inflammatoires. (15)

2.8. Objectif de rémission

La rémission est l'absence d'activité de la maladie sur toutes les articulations sans aucun traitement antirhumatismal au moment de la mesure. La maladie paraît en « dormance », il n'y a plus de poussées inflammatoires, plus de douleurs et le bilan biologique est « normal ». Cette rémission clinique et biologique est atteinte grâce aux traitements de fond mais qui existe parfois spontanément.

La rémission peut durer des mois à plusieurs années. Malgré cela, une poussée inflammatoire peut toujours survenir et c'est dans ce sens que le maintien d'un traitement de fond à dose minimale est conseillé. Dans le cas où l'arrêt de traitement est possible, le processus doit se faire de manière progressive sur 6 mois à 1 an avec un suivi très régulier. (105) (106)

2.9. Bilan sur la maladie

Cette maladie auto-immune entraîne une inflammation pérenne de la membrane synoviale de nombreuses articulations. Cette inflammation polyarticulaire est d'origine multifactorielle. L'inflammation s'accompagne de douleurs et de gonflements au niveau des articulations. A un stade avancé et/ou sans traitement de fond, la PR peut entraîner la destruction des articulations et être à l'origine d'un handicap fonctionnel.

C'est une maladie systémique car elle peut présenter des manifestations extra-articulaires.

Elle concerne majoritairement les femmes dans une proportion de 3 femmes pour 1 homme atteint.

Sous l'influence de la génétique et de l'environnement, des modifications immunologiques se mettent en place et une réponse immunologique contre l'organisme hôte se développe selon l'individu : progressivement ou brutalement. La présence au niveau biologique d'auto-anticorps peut faire suspecter un début de PR, même s'ils sont parfois présents dans l'organisme des dizaines d'années avant les premières douleurs. A ce stade, la réponse inflammatoire pathologique est en cours au niveau des articulations, dans le liquide synovial.

Lorsque les premiers gonflements et les premières raideurs et matinales surviennent au niveau des articulations, il est cliniquement possible d'identifier une PR débutante. En effet, en y associant les résultats biologiques et radiographiques, les diagnostics différentiels peuvent être écartés et le diagnostic de PR peut être posé. Ce diagnostic doit être rapide afin d'initier un traitement adapté permettant de limiter les dommages articulaires et de prévenir l'apparition de complications.

Le suivi du patient doit être strict. Il se compose d'un suivi clinique, à travers une osculation et selon le cas, de questionnaires. Si besoin, un bilan biologique régulier et un bilan radiographique sont réalisés afin de suivre une potentielle érosion articulaire.

Ce qu'il faut retenir c'est que la maladie peut évoluer rapidement si elle n'est pas prise en charge dès le diagnostic. De nombreux traitements sont disponibles et divers schémas thérapeutiques existent. Enfin, comme c'est une maladie qui peut être influencée par l'environnement et notamment par les facteurs hormonaux, les femmes enceintes atteintes de PR sont au centre des modifications d'état de la maladie.

Tout l'enjeu de la deuxième partie de cette thèse est donc consacré à l'étude des modifications présentes chez la femme enceinte et les traitements qui leurs sont proposés.

3. INFLUENCES RESPECTIVES ET EVOLUTION DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ET DE LA GROSSESSE

3.1. La conception

3.1.1. Effets de la polyarthrite rhumatoïde sur la capacité à concevoir

3.1.1.1. Généralités sur la fertilité et la fécondité

La fécondité est la capacité de conception d'un individu lors de rapports sexuels non protégés. (107)

La fertilité est la capacité physiologique à concevoir un enfant. (108)

Ces deux facteurs sont indispensables à la conception.

La fertilité féminine est optimale entre 18 et 31 ans. Près de la moitié des femmes ne peuvent plus concevoir au-delà de 40 ans et la fonction de reproduction devient quasi nulle après 45 ans pour cause d'insuffisance ovarienne. (109)

Anciennement, les études concluaient à une diminution de la fertilité dans la population féminine atteinte de PR par rapport à la population saine. (110) De nombreux facteurs entraînent en cause pour expliquer cette diminution : la présence d'une inflammation, l'âge plus avancé au moment de la conception et même la diminution de la fréquence des rapports sexuels à cause des douleurs et de la fatigue engendrés par la maladie et/ou les traitements. Ceci, réduisait les chances de conception. (111)

Plus récemment, les études démontrent une baisse de la capacité de conception donc une baisse de la fécondité mais sans infertilité. (112) De plus, elles ne montrent pas un lien entre sévérité de la maladie et diminution de la fécondité. (100)

3.1.1.2. Nombre d'enfants

Plusieurs autres études démontrent que les familles formées sont de plus petites tailles et se forment plus tardivement. (111)

Le délai de conception joue un rôle important dans cette dernière observation.

3.1.2. Effets de la polyarthrite rhumatoïde sur le délai de conception

La survenue d'une grossesse en un mois chez un couple qui n'utilise pas/plus de moyen de contraception est de l'ordre de 20 à 25%. (109) Le délai maximum avant conception est de 12 mois pour une femme avant 40 ans. (113)

De nombreuses patientes atteintes de PR qui tentent de concevoir ont un délai de conception supérieur à 12 mois. L'étude prospective « PARA » a permis d'identifier les facteurs cliniques associés à ce délai prolongé. La cohorte a inclus des femmes avant la conception et au cours du premier trimestre. Sur 245 patientes, le délai a dépassé les 12 mois dans 42% des cas. Cette augmentation était liée à l'âge plus élevé, à la nulliparité, à l'utilisation avant la conception d'AINS ou de prednisone à dose quotidienne supérieure à 7,5mg et à l'activité élevée de la maladie. (114)

En effet, pour les femmes avec une maladie très active (avec un score DAS28-CRP > 5,1) le délai jusqu'à la grossesse était de 1 an pour 67% d'entre elles contrairement aux femmes en rémission (avec un score DAS28-CRP = 2,6) pour lesquelles le délai supérieur à 1 an n'était retrouvé que dans 30% des cas. (114)

De plus, l'âge maternel avancé (plus de 35 ans et davantage après 40 ans) entraîne pour conséquence une diminution de la fertilité, une augmentation du nombre de fausses couches, du nombre d'anomalie chromosomiques fœtales, de malformations congénitales et de complications obstétricales. Ceci peut favoriser l'avortement. (115)

3.2. La grossesse

3.2.1. Différents stades d'une grossesse

La grossesse est la succession de plusieurs phases : les dernières règles, la phase d'ovulation et de nidation, la phase embryonnaire et la phase fœtale. Elles s'échelonnent entre la 1^{ère} et la 41^{ème} semaine d'aménorrhée c'est-à-dire de la 1^{ère} à la 39^{ème} semaine de grossesse.

Une grossesse dure normalement 9 mois. Le calendrier en semaines d'aménorrhée débute le premier jour des dernières règles. En parallèle, le calendrier en semaines de grossesse débute le jour présumé de l'ovulation, soit environ 14 jours après les dernières règles. Ainsi, une SA correspond à une SG plus deux semaines. (116)

3.2.2. Effets de la polyarthrite rhumatoïde sur la grossesse

3.2.2.1. Généralités sur la polyarthrite rhumatoïde en cours de grossesse

La PR n'a pas d'effets néfastes connus sur la grossesse en elle-même. Hormis les cas ayant une maladie très active, les résultats des grossesses qui aboutissent sont comparables entre les femmes atteintes et les femmes saines. (121)

La PR n'entraîne pas plus de malformations congénitales ou de mort périnatale. En revanche, d'autres évènements peuvent survenir chez la femme enceinte.

3.2.2.1.1. Fausse couche

Une augmentation du risque de fausses couches existe. Elle est davantage présente s'il y a une prise de méthotrexate (122) pendant la grossesse ou si la PR est très active. (100)

3.2.2.1.2. Hypertension et pré éclampsie

Une étude sur 1425 accouchements de femmes atteintes de PR a montré que 11,1% d'entre elles présentaient des troubles hypertensifs contre 7,8% dans la population générale. (123)

D'autre part, les données du registre norvégien des naissances ont montré que le risque de pré-éclampsie (élévation de la pression artérielle se produisant au plus tôt au milieu du second trimestre) chez les patientes atteintes de PR était de 5,0% contre 3,4% chez les femmes non atteintes. (124)

3.2.2.1.3. Accouchement par césarienne

Une augmentation de la fréquence des accouchements par césarienne a été démontré et ce, en fonction de l'activité de la maladie. Dans la cohorte PARA, le taux de césarienne était de 22 % pour le groupe avec une maladie active (DAS28-CRP > 3,2) et de 10 % dans le groupe sans (DAS28-CRP ≤ 3,2). (114)

3.2.2.1.4. Accouchement prématuré

Un risque accru d'accouchement prématuré (avant 37 semaines d'âge gestationnel) existe 9 à 15% des femmes enceintes atteintes contre 6 à 8% dans la population générale. Ce risque est davantage marqué par la prise de prednisone pendant la grossesse et/ou si la maladie est très active.

Un risque de rupture prématurée des membranes et d'hémorragie avant l'accouchement.

3.2.2.1.5. Accouchement difficile

Certaines destructions articulaires (notamment au niveau de la hanche ou de la partie basse du bassin) peuvent entraîner des difficultés à l'accouchement. (125)

D'autant que la grossesse elle-même provoque de la fatigue et parfois des arthralgies. Afin d'éviter toute interférence avec les symptômes propres de la grossesse, les indices d'activité de la PR pendant une grossesse à prendre en compte sont le nombre d'articulations tuméfiées et le RADAI (Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index) qui est un score calculé par le patient à la suite d'un auto questionnaire sur les signes et les symptômes de la PR. Il donne une idée de l'activité de la maladie sur les six mois précédents). (121)

3.2.2.2. Polyarthrite rhumatoïde et risques pour le fœtus

En lien avec l'activité de la maladie, différents effets peuvent survenir chez le fœtus.

3.2.2.2.1. Risque de prématurité

Le fait d'être atteinte de PR augmente le risque d'avoir un enfant prématuré. (100) (124)

3.2.2.2.2. Croissance affectée

Il existe un retard de croissance intra-utérin supérieure à 50% chez les patientes atteintes de PR par rapport à la population normale. (100)

De plus, le poids de naissance peut être plus faible. Il est qualifié de « petit poids de naissance » lorsqu'il est inférieur à 2,5 Kg. Le risque d'avoir un nourrisson de petite taille pour l'âge gestationnel est de 10% contre 3% en population générale. (100)

Une étude prospective cas-témoins sur une population de femmes enceintes atteintes de PR a étudié les effets de la maladie sur le développement du bébé du stade fœtal jusqu'à 8 mois post-partum. Des similitudes dans les mesures de tour de tête et de la taille ont été trouvées chez les bébés de femmes enceintes saines et celles atteintes de PR. En revanche, le poids était plus faible chez les bébés des femmes atteintes de PR (3,3 Kg) par rapport aux femmes témoins (3,5 Kg). De plus, pour les patientes avec une PR en rémission pendant la grossesse, les bébés étaient plus lourds que celles dont la maladie était encore active (respectivement 3,5kg contre 3,3 Kg à la naissance). Les bébés ont aussi pris plus de poids en grandissant.

De ce fait, plus la PR est active plus elle peut affecter la croissance et le poids à la naissance des nouveau-nés. (126) En effet, plus les taux inflammatoires maternels d'IL6 et d'IL18 sont élevés plus la croissance intra-utérine est faible. (127). De la même façon, une étude a montré que les taux maternels d'IL10 (cytokine anti-inflammatoire) étaient élevés au cours du premier trimestre et étaient associés à un poids de naissance plus élevé. (128)

Finalement les grossesses chez les femmes avec une PR bien contrôlées aboutissent aussi bien que celles chez les femmes saines. (129)

3.3. Evolution de la polyarthrite rhumatoïde pendant la grossesse

3.3.1. Amélioration de la maladie

3.3.1.1. Premières observations

En 1938, le rhumatologue M. Hench observe une amélioration de la PR au cours de la grossesse et une recrudescence de la maladie après l'accouchement. (130) En effet, au cours de 75% des grossesses et en particulier pendant le dernier trimestre (131), il y a une baisse de l'activité de la maladie observée par une diminution des articulations gonflées. Dans certains cas, ceci aboutit à une rémission complète de la maladie. Enfin, une amélioration pendant une première grossesse peut être à l'origine d'amélioration lors des grossesses suivantes. (121)

Ces données sont confirmées en 1992 par l'épidémiologiste et rhumatologue A.J Silman qui montre un effet protecteur de la grossesse sur la PR. (132)

Finalement, les femmes retrouvent une PR dans une activité similaire à laquelle elles étaient avant la grossesse.

3.3.1.2. Etudes sur l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde

3.3.1.2.1. Amélioration spontanée de la maladie

Une étude a permis de déterminer l'activité de la maladie pendant la grossesse chez des patientes traitées. Chez les 52 patientes avec une activité de la maladie modérée au 1^{er} trimestre, 48 % ont eu une réponse modérée pendant la grossesse. Pour les 32 patientes avec une activité faible de la maladie, celle-ci s'est avérée être stable. 39% des patientes ont eu une poussée post-partum modérée. (131) (133)

L'activité de la PR diminue donc spontanément pendant la grossesse et augmente après l'accouchement. Des études rétrospectives basées sur des déclarations et des observations médicales sont à l'origine de ces données. Avec l'avancée des traitements, de plus en plus de femmes ont pu être suivies. L'amélioration de la PR pendant la grossesse est toujours présente mais chez seulement 53% des femmes. (134)

3.3.1.2.2. Lien entre : gravité de la maladie et absence d'amélioration

Une étude prospective a suivi 140 femmes enceintes depuis le dernier trimestre jusqu'à six mois après l'accouchement. Pendant la grossesse, il y a eu une diminution modérée des scores HAQ et 63% des patientes ont décrit une amélioration de l'activité de la maladie. De plus, 23 patientes étaient en rémission totale. En post partum, il n'y avait pas de différence de scores HAQ mais le nombre d'articulations inflammées était supérieur à celui calculé pendant la grossesse. L'étude a démontré un lien entre la gravité de la maladie et le fait qu'il n'y ait pas d'amélioration pendant la grossesse. (135) Le manque d'information sur l'activité de la PR avant la conception et au début de la grossesse ainsi que l'absence de critère de notation sur l'activité de la maladie et la rémission sont les limites de cette étude. (131)

3.3.1.2.3. Mesure objective de la maladie et facteurs d'amélioration

Une étude prospective nommée PARA (pour amélioration de la polyarthrite rhumatoïde induite par la grossesse) a été menée aux Pays-Bas dans les années 2002 à 2006 afin de palier à ces limites. Les principaux objectifs de cette étude étaient : mesurer objectivement l'activité de la maladie et étudier les principaux mécanismes de l'amélioration spontanée de la PR pendant la grossesse et de sa rechute au moment de l'accouchement.

Les 84 patientes atteintes de PR, remplissaient les critères révisés de 1987 de l'American College of Rheumatology. Elles ont été suivies depuis la phase de conception ou avant le premier trimestre et jusqu'à 7 mois environ après l'accouchement. L'activité de la maladie et la rémission ont été objectivement notées à l'aide du DAS28 selon : le nombre d'articulations enflées, le nombre d'articulations douloureuses et le taux de CRP (c'est le « DAS28-CRP-3). C'est l'outil de mesure le plus fiable car la vitesse de sédimentation des érythrocytes augmente pendant la grossesse. Les mécanismes liés à cette amélioration spontanée pendant la grossesse et de la rechute en post-partum ont été suivis grâce à des analyses sur des prélèvements (sanguins et urinaires).

Concernant les résultats, le pourcentage de femmes en rémission (DAS28 <2,6) a augmenté pendant la grossesse (malgré la diminution de prise de certaines thérapeutiques) et a diminué en post-partum. L'augmentation était de 17 % au premier trimestre et de 27 % au troisième trimestre. 3 mois après l'accouchement, la diminution était de 18 %. (131)

De plus, les patientes atteintes de PR avec un DAS28-CRP faible au cours du premier trimestre sont susceptibles d'avoir une faible activité de la maladie voire une rémission au cours du troisième trimestre. (136)

Globalement, les scores moyens d'activité de la maladie ont diminué pendant la grossesse et ont augmenté après l'accouchement. L'impact de la grossesse sur l'activité de la maladie au cours du troisième trimestre était le plus prononcé chez les patientes qui présentaient une activité de la maladie modérée ou élevée au cours du premier trimestre par rapport à celles avec une faible activité de la maladie au cours du premier trimestre.

3.3.1.2.4. Prise de médicaments et évolution

Un dernier axe de cette étude était l'observation des médicaments utilisés avant, pendant et après la grossesse. La majorité des patientes ont conservé le même traitement tout au long de l'étude. La dose quotidienne médiane de prednisone de 7,5 mg n'a pas été changée pendant la grossesse mais elle a augmenté à 10 mg, 6 semaines après l'accouchement et a rediminué à 7,5 mg ensuite.

Des agents biologiques ont été prescrits avant la conception chez 10 patientes.

À l'exception des DMARD et des agents biologiques, les AINS ont été utilisés pendant la grossesse chez 4 % des patientes, tandis que jusqu'à 33 % des patientes en avaient besoin pour soulager la douleur post-partum. Le paracétamol n'a été utilisé que chez 5 à 10 % des patientes pour soulager la douleur tout au long de la grossesse et du post-partum.

Plusieurs mécanismes hormonaux et immunologiques permettent d'apporter une explication à cette amélioration.

3.3.2. Acceptation du fœtus et modifications immunitaires

3.3.2.1. L'immunomodulation à l'interface placentaire

Pendant la grossesse, le système immunitaire maternel se modifie de façon à tolérer le fœtus tout en maintenant un système de défense immunitaire. Les effets systémiques de cette immunomodulation induite par la grossesse influencent l'activité de la PR.

L'immunité cellulaire à travers l'activité cytotoxique des cellules NK, l'activité phagocytaire des leucocytes et la chimiotaxie des cytokines est diminuée chez la femme enceinte. La production de cytokines est diminuée, par conséquent, il y a une moindre prolifération des LT avec un effet immunosuppresseur.

L'immunité humorale est stimulée au cours de la grossesse. Les taux de LB et d'anticorps sont normaux hormis les taux d'IgG qui sont diminués au troisième trimestre suite à leur passage vers le fœtus. (137)

Concernant le placenta, celui-ci sécrète des IgG et des cytokines anti-inflammatoires telle que l'IL10. Ces dernières peuvent être impliquées dans les mécanismes de rémission. (137)

3.3.2.2. Disparité HLA materno-fœtale

L'embryon présente à la surface de ses cellules des protéines HLA différentes de celles de sa mère, puisqu'en partie héritées de son père. La discordance entre le phénotype HLA du fœtus et celui de la mère serait à l'origine de la diminution de la réaction immunitaire et donc de l'amélioration de la PR.

En début de grossesse, les tissus du placenta n'expriment pas d'antigènes HLA ce qui empêche une réaction immunitaire. A la suite de l'implantation de l'embryon, des HLA-G « monomorphes » et identiques entre les individus de la même espèce, apparaissent. Le trophoblaste est le tissu qui isole le fœtus du système immunitaire maternel. Grâce à sa fonction endocrine, il contribue à établir une immunodépression maternelle qui facilite l'acceptation du fœtus. En effet, les cellules NK reconnaissent le marqueur HLA-G qui inhibe leur action cytotoxique. (138)

Ainsi, le fœtus est protégé du système immunitaire maternel. D'autre part, plus le phénotype HLA du père est éloigné de la mère, plus le système immunitaire de la mère doit être tolérant envers cette différence pour maintenir la grossesse. Ainsi, plus l'immunotolérance est forte, plus l'activité de la maladie est réduite.

Ces modifications de l'immunité maternelle pendant la grossesse sont liées aux protéines et aux hormones sécrétées pendant la grossesse.

3.3.2.3. Modifications hormonales et immunologiques systémiques

3.3.2.3.1. Modifications hormonales pendant la grossesse

Au moment de la grossesse, plusieurs changements expliquent la diminution de l'inflammation et de ce fait, les fréquentes rémissions observées chez les femmes.

Tout d'abord, il y a une augmentation de la production des stéroïdes sexuels gonadiques (oestradiol, estriol, progestérone) et surrénaliens (cortisol) tout au long de la grossesse.

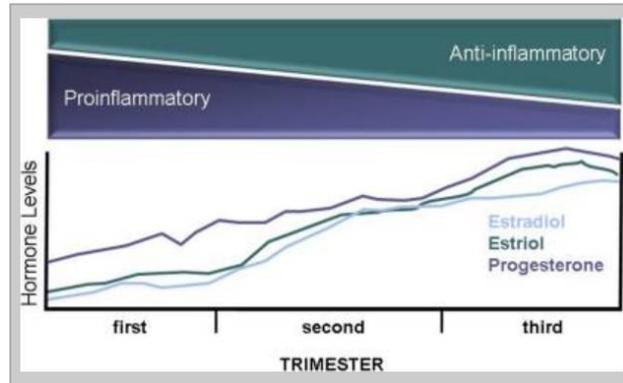


Figure 30 : Taux d'hormones en fonction du stade de la grossesse

Source : Comportement d'hormones, Dionne P. Robinsona, Sabra L. Klein, Août 2012, disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3376705/>

En effet, lors de la fécondation, les œstrogènes (estradiol, estriol) sont sécrétés en grande quantité par l'ovaire. Grâce à ces hormones, l'utérus est assoupli, l'accueil et l'alimentation de l'embryon et plus tard du fœtus, sont permises. Aux alentours du dixième jours après la fécondation, c'est le placenta qui prend le relais de cette production d'œstrogènes.

La deuxième hormone qui occupe les mêmes rôles est la progestérone. Elle est sécrétée par l'ovaire puis par le placenta au début du deuxième trimestre de grossesse. Sécrétée en grande quantité, elle joue un rôle dans l'immunodépression observée et cet effet est augmenté par la protéine PIBF (Progesterone Induced Blocking Factor). (138)

Enfin, en fonction du stress maternel, le taux de cortisol peut être augmenté.

3.3.2.3.2. Rééquilibrage pro et anti-inflammatoire

L'augmentation des hormones stéroïdiennes est à l'origine des modifications immunologiques et inflammatoires. Il y a un rééquilibrage entre les événements pro-inflammatoires essentiels pour l'implantation de l'embryon et les événements anti-inflammatoires induits au cours de la grossesse pour l'évolution du placenta et la croissance du fœtus.

3.3.2.3.2.1. Avantage pour l'immunité humorale

Tout au long de la grossesse, l'augmentation des concentrations d'œstrogènes et de progestérone provoque une augmentation de la production des facteurs anti-inflammatoires.

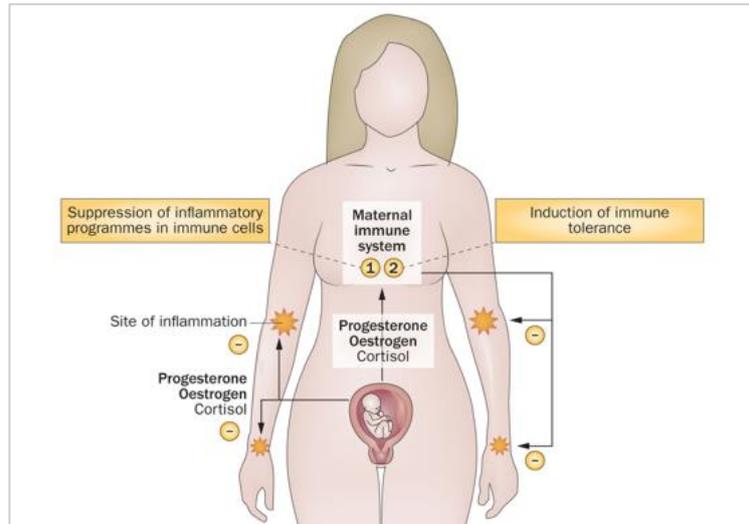


Figure 31 : Contribution des œstrogènes et de la progestérone sur l'amélioration de la PR chez la femme enceinte
Source : Modulation of autoimmune rheumatic diseases by oestrogen and progesterone, 2020, Nature Reviews Rheumatology, 2014, volume 10, pages 740-751

La réponse immunitaire adaptative par immunité cellulaire qui prédomine est médiée par les LT auxiliaires de type Th1 (pro-inflammatoires). Elle est inhibée par les œstrogènes.

En découle :

- Une inhibition de la production des facteurs pro-inflammatoires comme : l'IL1, l'IL2, l'IL6, l'IL12 et le TNF α par les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques. (130)
- Une diminution de l'activité des LT cytotoxiques et des macrophages M1.

La réponse immunitaire adaptative par immunité humorale médiée par les LT auxiliaires de type Th2 (anti-inflammatoire) est stimulée par la progestérone.

En découle :

- Une stimulation de la production des facteurs anti-inflammatoires comme : l'IL4, l'IL10, le TGF β (qui contrôle la prolifération et la différenciation cellulaire sont davantage produites).
- Une stimulation de la production du facteur de blocage induit par la progestérone (PIBF) qui joue le rôle de médiateur des effets immunomodulateurs de la progestérone dans les cellules à taux de prolifération élevé. Le PIBF permet d'augmenter la synthèse d'anticorps et de cytokines anti-inflammatoires et de diminuer l'activité des LT cytotoxiques et des cytokines pro-inflammatoires. La diminution de l'immunité cellulaire au profit de l'immunité humorale permet à la grossesse de se dérouler sagement. (139)
- Une augmentation de l'activité des LT régulateurs (qui favorisent aussi la production de cytokines anti-inflammatoires) et des macrophages M2.
- Une stimulation de la production d'anticorps. (130)

Enfin, des quantités élevées de cortisol favorisent l'apoptose des LT et des LB. L'invasion cellulaire (leucocytes, macrophages...) est limitée. De ce fait, la production de cytokines pro-inflammatoires est diminuée et le recrutement des cellules immunitaires sur le lieu de l'infection est amoindrie. (130)

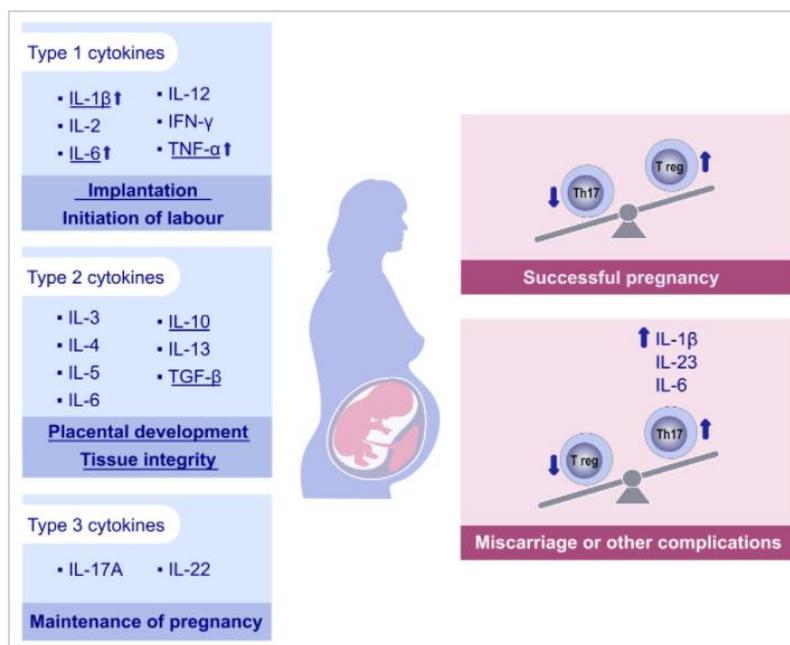


Figure 32 : Rôles des différentes cytokines aux différents stades de grossesse

Source : *Biologicals in atopic disease in pregnancy*, Birgit Pfaller, 18 Février 2020, disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.14282>

3.3.2.3.2.2. Modification des IgG

Les anticorps les plus spécifiques de la maladie (anticorps anti-peptides citrullinés) sont rendus moins pathogènes suite à l'augmentation de leur galactosylation pendant la gestation. Ce phénomène prend aussi partie dans l'amélioration de la maladie pendant la grossesse.

Pour rappel, le fragment Fc des immunoglobulines confère les fonctions effectrices de l'anticorps. Celles-ci sont différentes en fonction de la séquence des acides aminés présents. Chez les patients atteints de PR, il y a une diminution de la galactosylation des fragments Fc des ACPA-IgG1 par rapport aux IgG1 totales. Un faible niveau de galactosylation des IgG totales est donc associé à une importante activité inflammatoire de la maladie et à une altération de l'immunité humorale. (140) Cette hypogalactosylation augmente avec l'âge et est plus élevée chez les femmes que chez les hommes, une des raisons pour laquelle les femmes sont souvent plus touchées par la maladie que les hommes. (141)

Une étude a montré que l'amélioration de la maladie est associée à des modifications de galactosylation des IgG totales. En effet, l'hypergalactosylation de tous les ACPA-IgG pendant la grossesse est associée à une diminution du score de l'activité de la maladie caractérisé par le DAS28.

D'autre part, les patientes atteintes de PR avec des anticorps anti-CCP obtiennent moins facilement une amélioration de la maladie durant la grossesse que les patientes atteintes de PR sans anticorps anti-CCP. En effet, les patientes avec des anticorps anti-CCP ont moins de galactosylation des IgG totales que les patientes sans anticorps anti-CCP. Pour les femmes avec une PR à anticorps anti-CCP positive, il est donc plus approprié de suivre la galactosylation des ACPA-IgG pour suivre l'activité de la maladie plutôt que de suivre la galactosylation des IgG totales. (142)

De plus, le taux de galactosylation des IgG dépend du trimestre de la grossesse. Une étude cas-témoins a démontré une augmentation de la galactosylation des IgG pendant la grossesse depuis la préconception jusqu'au premier trimestre et jusqu'au troisième trimestre.

Après la grossesse, une diminution significative de la galactosylation a été observée avec des taux les plus bas six mois après l'accouchement. (143)

Ainsi, les modifications de la galactosylation jouent un rôle important dans l'amélioration de la maladie pendant la grossesse et dans sa recrudescence au moment du post-partum.

3.3.2.3.2.1. Conservation d'une protection contre les infections

L'environnement intra-utérin n'est pas stérile. La protection contre les infections est donc assurée par l'immunité innée (Th17 et T reg) qui est augmentée. En effet, les monocytes sont très actifs dans le sang périphérique pendant la grossesse. (144)

Finalement, malgré les différences d'immunité entre le fœtus et sa mère, le fœtus est protégé du système immunitaire maternel. La mère renforce son immunité innée pour contrer les infections et diminue son immunité adaptative pour avoir une réponse à l'infection moins agressive. Concernant l'immunité adaptative, c'est celle à médiation cellulaire qui est inhibée par les hormones maternelles au profit de l'immunité adaptative à médiation humorale avec pour conséquence un rééquilibrage tendant vers l'apparition de plus d'élément anti-inflammatoire. De la même façon, les IgG subissent des modifications qui leur font prendre un rôle central dans l'amélioration de la pathologie chez la femme enceinte tout au long de la grossesse.

Ces diverses modifications du système immunitaire sont à l'origine d'une diminution de l'inflammation et de l'amélioration de la PR. L'arrêt de ces mécanismes immunomodulateurs après l'accouchement est en lien avec la poussée de la maladie post-partum. (145)

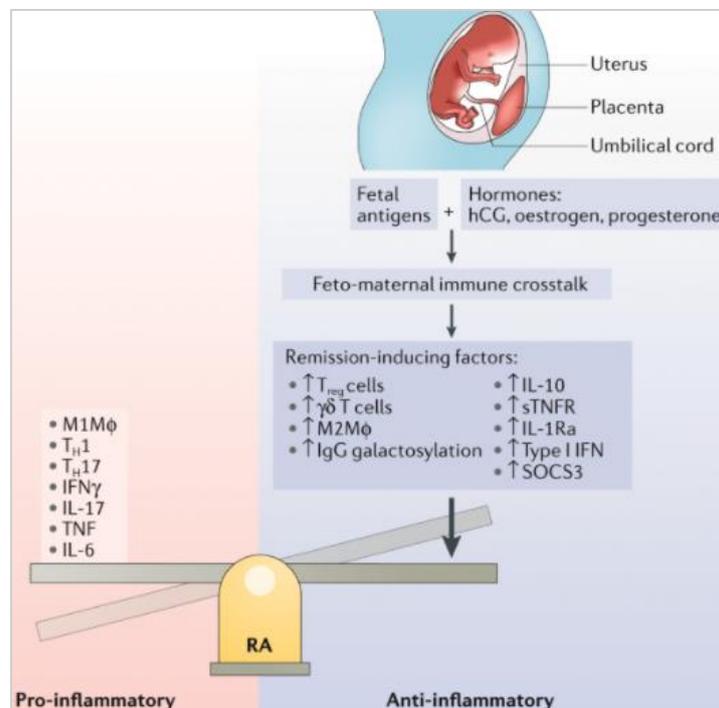


Figure 33 : Rééquilibrage des facteurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires pendant la grossesse
Source : Immunological adaptations in pregnancy that modulate rheumatoid arthritis disease activity, 2020, Nature Reviews Rheumatology, volume 16, pages 113-122

3.4. Evolution de la PR en post partum

3.4.1. Mécanismes immunitaires et systémiques impliqués

La période post-partum, juste après l'accouchement, est une période à risque plus élevé d'apparition de la PR. En effet, une réactivation de la maladie est probable entre 1 et 6 mois après l'accouchement avec un pic entre 6 et 12 semaines. (100) Le déficit en hormones surrénales et gonadiques pendant cette période expose à une recrudescence de la PR. (146)

3.4.1.1. Modifications hormonales en post-partum

La prolactine est l'hormone qui induit la production de lait. Elle a des effets stimulant sur le système immunitaire. En effet, elle inhibe la sélection négative des LB autoréactifs, ce qui induit leur prolifération et le développement des CPA. La production d'anticorps et de cytokines pro-inflammatoires est alors stimulée. Ainsi l'effet immunostimulant de la prolactine pendant l'allaitement pourrait expliquer la recrudescence de la PR. (147)

Une étude prospective de 137 patientes a montré que l'allaitement augmente le risque de rechute et de poussée inflammatoire post-partum en raison du taux élevé de prolactine, mais uniquement après une première grossesse et chez des patientes génétiquement déterminées (HLA-DRB1). (121)

D'autre part, un effet prolongé de la progestérone dont les taux restent élevés pendant l'allaitement grâce à l'expression des récepteurs de la progestérone au niveau des lymphocytes, permet un effet anti-inflammatoire. (42)

Enfin, le cortisol est impliqué dans l'effet anti-inflammatoire du post-partum. Une étude chez des femmes a démontré que celles qui ont allaité pendant plus de 12 mois avaient des niveaux de cortisol plus élevés que celles qui ont allaité pendant de plus courtes durées ou pas du tout. Ce lien était davantage présent plus les femmes avaient eu d'enfants. Donc l'effet bénéfique de la lactation sur l'évolution de ces maladies est potentiellement expliqué par les taux de cortisol. (148)

Les changements hormonaux au cours de cette période ont un puissant effet sur l'incidence de la PR. L'effet de la grossesse sur l'activité de la PR est parfois plus importante que certains effets propres aux agents thérapeutiques les plus performants. (146)

3.5. Grossesse et traitements

3.5.1. Bilan pré-conceptionnel

En France, environ 30% des grossesses ne sont pas planifiées, ce qui augmente le risque de grossesse exposées à des traitements dans les phases précoces du développement alors qu'elles étaient encore ignorées. Malgré l'amélioration de la grossesse chez la plupart des femmes atteintes de PR, une grossesse doit impérativement être préparée. (119)

Au cours d'une consultation pré-conceptionnelle avec le rhumatologue ou le médecin traitant, plusieurs points sont abordés afin de réunir les conditions les plus favorables à la conception tout en s'assurant du bon équilibre thérapeutique de la maladie.

3.5.1.1. Evaluation de l'activité de la PR

En premier lieu, c'est un examen clinique qui est pratiqué. Il permet d'évaluer l'activité de la maladie et ses potentielles atteintes systémiques. Le praticien s'appuie sur les outils d'évaluation de la gravité de la maladie tels que le score HAQ ou le DAS-28 (*cf partie 2.7.1.1*). D'autre part, une radiographie peut être demandée pour suivre l'érosion articulaire. Si l'état de la patiente se dégrade, le médecin doit lui proposer de reporter son projet de grossesse. En effet, il est préférable d'attendre que la PR soit contrôlée et stabilisée avant d'entreprendre une grossesse. (100)

3.5.1.2. Suivi biologique

La présence de certains anticorps et/ou marqueurs biologiques, susceptibles d'entraîner des troubles chez la mère et le fœtus pendant la grossesse est vérifiée par prise de sang.

En effet, il faut rechercher un profil immunologique « à risque ». Il se traduit par des taux élevés d'anticorps anti-nucléaires (importants dans le diagnostic de la PR) et d'anticorps anti-SSA. (Les anticorps anti-SSA font partie des antigènes nucléaires solubles et sont des auto-anticorps dirigés contre le noyau cellulaire retrouvés dans le syndrome de Gougerot-Sjögren et dans le lupus systémique). Dans ce cas, il y a un risque d'atteinte cardiaque fœtale (de type BAV et myocardite). Une échographie cardiaque du fœtus devra être réalisée entre la 16^{ème} et la 26^{ème} semaine d'aménorrhée.

Enfin, la recherche d'anticorps anti-phospholipides permet d'évaluer le risque de mort fœtale ou de prématurité. (100)

3.5.1.3. Identification des traitements de la PR

La dernière étape du bilan pré-conceptionnel consiste à adapter la stratégie de traitement en fonction du stade de la grossesse. Ceci permet d'évaluer le(s) risque(s) associé(s) à la prise de traitement(s) contre indiqué(s) pendant la grossesse tout en prévenant d'éventuelles poussées inflammatoires. En effet, ceci limite le risque de régression voire d'abstention thérapeutique chez une patiente qui nécessite un traitement. (119)

Le choix de la / des thérapeutique(s) fait l'objet d'une balance bénéfices / risques réévaluée tout au long de la grossesse (119). La thérapie choisie doit être bénéfique à l'état général de la mère et à l'évolution de sa maladie tout en lui permettant de mener à bien sa grossesse.

Pour prendre une décision, le praticien s'appuie sur des résultats d'études expérimentales menées chez l'animal et sur des études cliniques.

3.5.2. Evaluation des traitements médicamenteux

3.5.2.1. Objectifs des traitements médicamenteux

Le traitement médicamenteux a pour objectif de soulager la douleur et l'inflammation, de réduire la fréquence et l'intensité des crises et de favoriser les périodes de rémission. Il doit permettre de stabiliser ou de limiter les lésions articulaires. L'objectif principal est d'améliorer la qualité de vie des patients. (149)

3.5.2.2. Amélioration de la prise en charge par les traitements médicamenteux

Les thérapeutiques ont beaucoup évolué pour la prise en charge des patients atteints de PR, notamment grâce à l'avènement des thérapies.

Toutefois, dans le contexte de la grossesse, des contre-indications et des précautions d'emplois sont à appliquer en fonction de l'utilisation du médicament et du stade de la grossesse.

La stratégie de traitement avant conception doit tenir compte des effets secondaires possibles avec l'utilisation de certaines de ces thérapeutiques tout en supprimant au maximum l'activité de la maladie.

3.5.2.3. Généralités sur la prise de médicaments en cours de grossesse

Il existe une crainte ressentie par les femmes enceintes lors de la prise de médicaments au cours de la grossesse. Pourtant, la prise de médicament est autorisée et parfois même nécessaire.

Par un diagnostic pré-conceptionnel et, plus tard, par des rendez-vous médicaux de suivi, l'équipe médicale se doit de rassurer et d'informer ces femmes. Les professionnels de santé doivent prévenir la patiente des effets secondaires de certains médicaments sur la grossesse et des atteintes possibles sur la progéniture. Tout au long de la grossesse, le rapport bénéfices/risques existant pour chaque médicament est réévalué.

3.5.2.3.1. Posologie et chronologie

La patiente doit être informée des risques liés à l'arrêt brutal ou au sous-dosage de son traitement. En effet, la recrudescence de la PR peut avoir des conséquences graves sur sa santé et celle de son bébé.

D'autre part, la chronologie de prise des médicaments est un élément déterminant dans l'appréciation des risques sur la progéniture. La durée d'exposition à un médicament doit prendre en compte la durée d'élimination de la molécule. En considérant que l'élimination suit une cinétique linéaire, après 5 demi-vies, 97% de la dose de médicament est éliminée de la concentration sanguine, soit sa quasi-totalité. (117)

3.5.2.3.2. Le placenta : zone d'échange materno-fœtale

3.5.2.3.2.1. Rôle et constitution du placenta

Le placenta relie le fœtus à sa mère par le cordon ombilical. Son importante vascularisation permet à ce réseau d'être une véritable zone d'échange entre la mère et le fœtus. Il permet l'apport des nutriments nécessaires à la croissance du fœtus et permet l'élimination de ces déchets métaboliques. Ainsi, le placenta est essentiel au développement normal du fœtus. Enfin, il exerce la fonction de barrière protectrice vis-à-vis des produits toxiques qui peuvent atteindre ce fœtus.

Six semaines après la conception, le placenta sépare les systèmes vasculaires maternel et fœtal. Il est constitué par de l'endothélium fœtal, le mésenchyme entourant et le trophoblaste. A ce stade de la grossesse, les médicaments peuvent le « traverser » pour se retrouver dans la circulation fœtale. (118)

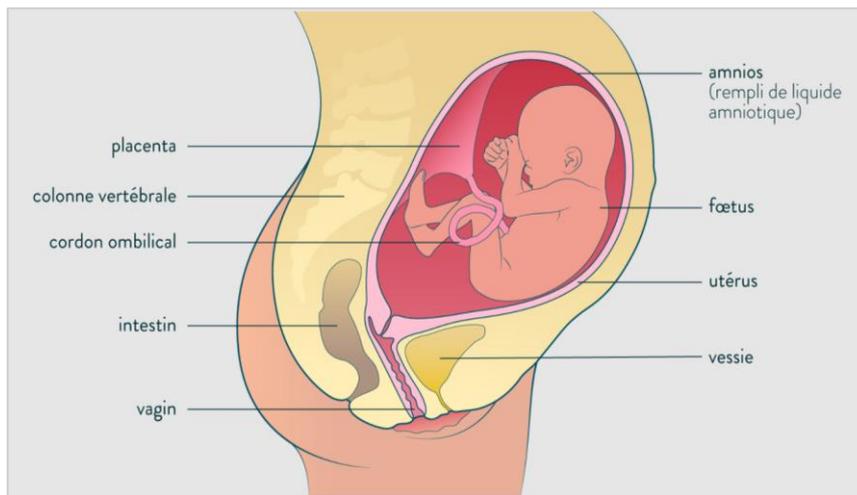


Figure 34 : Placenta : lien entre la mère et le fœtus

De la fécondation à la naissance, Fiche de cours – SVT, 2020-2021, disponible sur : <https://www.schoolmouv.fr/cours/la-fecondation-et-la-grossesse/fiche-de-revision>

3.5.2.3.2.2. Le passage des médicaments

Grâce aux nouvelles connaissances physiopathologiques et pharmacologiques, cette notion de « barrière placentaire » a été nouvellement qualifiée de « zone d'échange materno-fœtale ». En effet, le terme de « barrière » expliquait l'étanchéité existante entre les deux circulations sanguines mais ne révélait pas l'existence du passage de xénobiotiques (exemple : les médicaments) à travers cette membrane. (117)

Le passage des médicaments s'effectue selon différents mécanismes : le transfert passif, la diffusion facilitée, le transport actif, la phagocytose et la pinocytose. Ce passage dépend des propriétés physico-chimiques des médicaments, des modifications pharmacocinétiques liées à la grossesse et des différents transporteurs placentaires. (118) La transmission des médicaments maternels vers le fœtus dépend donc de la capacité de transit du placenta. (119)

Enfin, malgré les connaissances sur la molécule et les études toxicologiques rassurantes, le principe de précaution prévaut toujours. Lorsque le passage placentaire d'un médicament n'est pas connu, il faut toujours supposer qu'il existe. (117)

3.5.2.4. Prise de médicaments en cours de grossesse et risques pour la progéniture

Des effets néfastes liés ou non à la prise de médicaments pendant la grossesse peuvent apparaître et toucher l'embryon, le fœtus et/ou le nouveau-né.

3.5.2.4.1. Risques sur l'embryon

Durant les deux premiers mois de grossesse, les organes se mettent en place dans un ordre précis, c'est l'organogénèse. Ensuite vient le modelage de l'aspect extérieur de l'embryon, c'est la morphogénèse. Ainsi, les risques malformatifs sont prédominants durant la période embryonnaire. Les anomalies principalement retrouvées sont des anomalies du cœur et des membres.

Une substance susceptible de provoquer des malformations chez les enfants exposés in utero est une substance tératogène. (117)

Généralement, en dehors de toute prise de médicament, une femme enceinte a un risque de 2 à 3% d'avoir un bébé atteint d'une malformation grave. (120)

3.5.2.4.2. Risques sur le fœtus

Durant les sept mois suivant, il y a la période fœtale où les organes mis en place vont se développer, mûrir et se différencier petit à petit jusqu'à l'accouchement. Pendant cette période, les anomalies sont liées à une maturation incomplète des organes sans effet malformatif. Il peut s'agir de poids plus faible à la naissance, d'atteintes rénales, d'atteintes pulmonaires etc... (120)

D'autre part, il est possible que le fœtus ait des effets thérapeutiques ou qu'il subisse les indésirables de certains médicaments pris par la mère jusqu'à l'accouchement. Ce sont les effets néonataux qui apparaissent en fin de grossesse ou pendant l'accouchement.

Le risque d'effets foetotoxiques est maximal pendant le deuxième trimestre de grossesse. (117)

3.5.2.4.3. Risques sur le nouveau-né

En post-natal, le nouveau-né métabolise puis excrète tout seul les substances présentes dans son corps. Son système d'élimination n'est pas encore mature. De ce fait, sachant que les molécules ont des demi-vies d'élimination plus longues chez l'enfant que chez l'adulte, des effets indésirables peuvent apparaître. Ces derniers sont liés à deux causes : soit une imprégnation de l'enfant par la molécule jusqu'à l'accouchement voir plus longtemps (selon le temps d'élimination), soit par un syndrome de sevrage lié à une privation de la molécule à la naissance. (117)

L'imprégnation prénatale fœtale peut immédiatement affecter le nouveau-né ou se manifester plus tard après la naissance. Si la prise de médicament pendant la grossesse est connue et que les effets secondaires sont observés sur le nouveau-né alors, rapidement, le diagnostic se fait et une prise en charge adaptée est mise en place. C'est le cas de certains cancers, de troubles du comportement et de troubles cognitifs. Les troubles centraux étant induits par une imprégnation pharmacologique longue en cours de grossesse par des traitements chroniques. (119)

Les effets en post-natal existent mais ils sont rares et non permanents. (117)

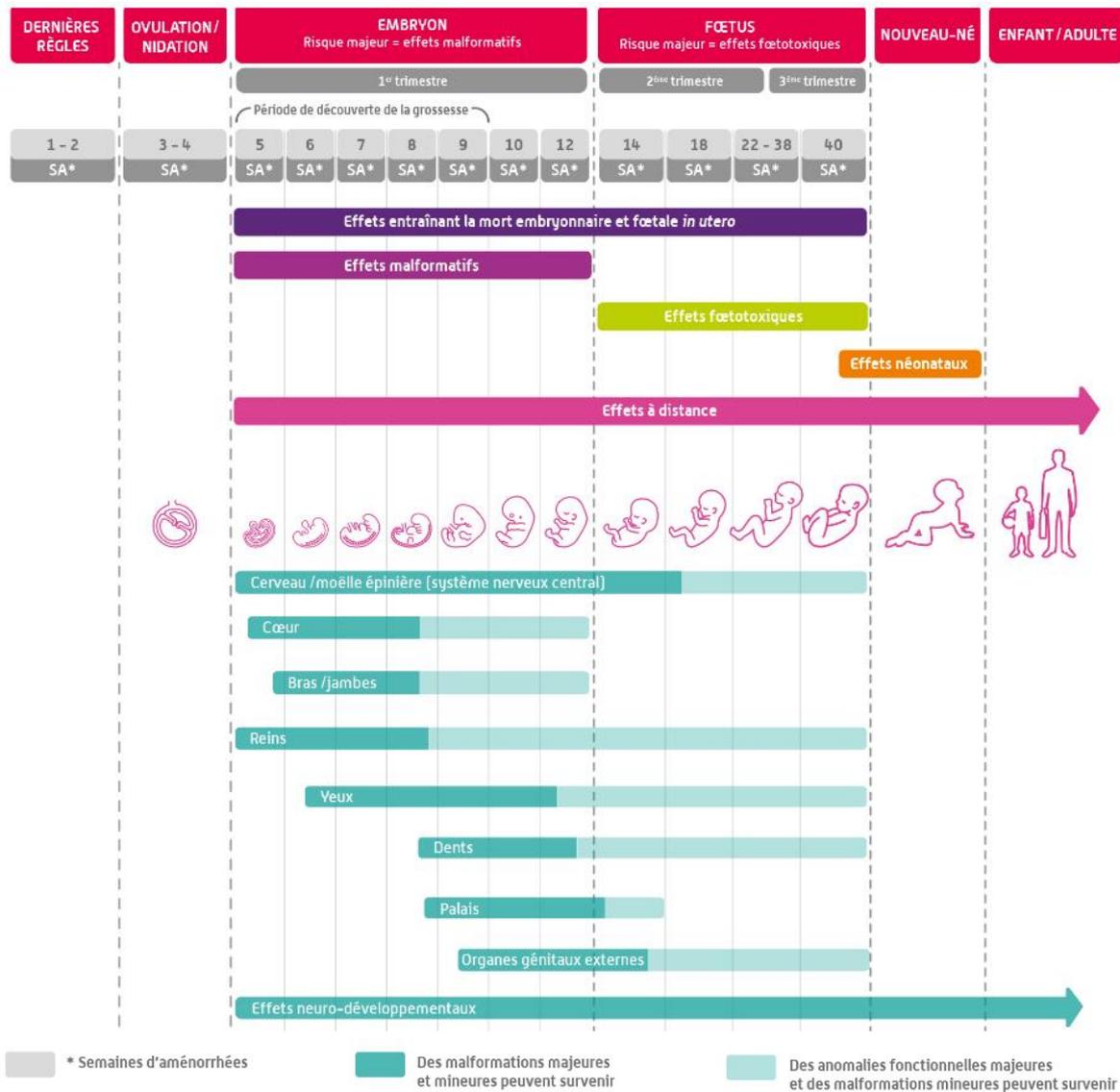


Figure 35 : Risques pour l'enfant en fonction de la période de la grossesse

Source : Les risques de la prise de médicaments pendant votre grossesse, ANSM, 1^{er} Juin 2021, disponible sur : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-et-grossesse/les-risques-de-la-prise-de-medicaments-lors-de-votre-grossesse>

Finalement, en fonction du stade de la grossesse et de la prise de médicaments, la progéniture risque des effets néfastes d'ordre physiques, physiologiques ou psychologiques à plus ou moins court terme.

Concernant la mère, si celle-ci décide d'arrêter brutalement son traitement par peur d'effets secondaires sur son bébé ou sur elle-même, elle prend le risque d'une recrudescence de sa maladie chronique. Sachant que 36% des patients atteints d'un rhumatisme inflammatoire chronique sans enfant déclarent ne pas vouloir être parent par la seule présence de leur maladie, l'impact de la maladie sur la possibilité d'avoir des enfants, qui plus est en bonne santé, suscite de nombreuses interrogations.

3.5.3. Traitements de la crise et traitements de fond

Il existe deux types de traitements :

- Les traitements d'action immédiate qui visent à réduire rapidement les symptômes douloureux liés à l'inflammation sans avoir d'action sur l'évolution de la maladie : ceux sont les traitements de la crise.
- Les traitements destinés à ralentir ou arrêter la progression de la PR sur le long terme : ceux sont les traitements de fond.

Les traitements sont majoritairement administrés par voie orale mais ils peuvent aussi être injectés en sous-cutané, en intra-articulaire, en intramusculaire et en intraveineux. (149)

3.5.3.1. Traitements de la crise

Les traitements de la crise peuvent être prescrits en support aux traitements de fond. D'action rapide, ils permettent de soulager des douleurs sur lesquelles le traitement de fond n'a pas encore agi ou lorsque celles-ci sont d'importante intensité. Lorsque l'activité de la maladie devient faible ($2,6 \leq \text{DAS28} \leq 3,2$), il faut réduire la prise de ces médicaments.

3.5.3.1.1. Antalgiques

Pour traiter une femme enceinte, le choix de l'antalgique se fait de la même façon qu'en dehors d'une grossesse. Il se fait donc en fonction de l'intensité et de l'étiologie de la douleur. La seule différence est qu'il faut prendre en compte les contre-indications liées au stade de la grossesse.

Il existe une échelle d'emploi des antalgiques selon l'intensité de la douleur évaluée. Les antalgiques de palier I agissent sur des douleurs d'intensité faible. Les antalgiques de palier II sont des agonistes morphiniques faibles qui interagissent au niveau central sur le circuit de perception de la douleur. Ils traitent des douleurs modérées à sévères. Enfin, les antalgiques de palier III sont des agonistes partiels ou purs des récepteurs morphiniques. Ce sont des agonistes morphiniques forts qui traitent les douleurs sévères à très sévères. (150)

3.5.3.1.1.1. Antalgiques non opiacés (palier 1)

Quel que soit le terme de la grossesse, le paracétamol (DOLIPRANE®, DAFALGAN®, EFFERALGAN®) est le traitement de crise à privilégier.

L'aspirine (ASPEGIC®, ASPIRINE®), en dose inférieure ou égale à 500mg/j et les AINS peuvent être utilisés ponctuellement pendant les cinq premiers mois de grossesse (soit la 24^{ème} SA). En début du sixième mois de grossesse et jusqu'à l'accouchement ils sont contre-indiqués et ce, pour toutes les voies d'administrations car ils peuvent avoir une toxicité foétale. (151) (*cf partie 3.5.3.1.2*)

L'utilisation de nefopam (ACUPAN®) est à éviter en raison de l'absence de données sur la femme enceinte, bien qu'il n'y ait pas d'inquiétude particulière à avoir chez une femme qui en aurait pris en début de grossesse. (150) Pour rappel, le néfopam est un analgésique central non morphinique qui possède une structure chimique différente des autres antalgiques. Son mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé mais il possède une activité anticholinergique et il inhibe la recapture des catécholamines et de la sérotonine. (152)

3.5.3.1.1.2. Antalgiques opioïdes faibles (palier 2)

Si les douleurs sont modérées à sévères, l'utilisation de codéine (spécialités à base de paracétamol et de codéine : KLIPAL®, LINDILANE®, CODOLIPRANE®) ou de tramadol (CONTRAMAL®, MONOCRIXO®, TOPALGIC®) est également possible à tout moment de la grossesse.

3.5.3.1.1.3. Antalgiques opioïdes forts (palier 3)

La morphine (ACTIKENAN®, SKENAN®, MOSCONTIN®) est un agoniste pur des récepteurs morphiniques. Son utilisation au premier trimestre n'engendre pas d'augmentation des malformations par rapport à la population générale. (153) C'est l'antalgique de palier 3 de référence pour la femme enceinte à tout stade de la grossesse. (150)

Le fentanyl (DUROGESIC®) est aussi un agoniste pur des récepteurs morphiniques, cent fois plus puissant que la morphine. Les études pré-cliniques ont mis en évidence une toxicité de cette molécule sur la reproduction mais il n'y a pas de données cliniques concernant cet effet. Cependant, compte tenu du bénéfice thérapeutique majeur et de la ressemblance pharmacologique avec la morphine, le fentanyl n'est utilisé au cours de la grossesse qu'en cas de nécessité absolue. (154) (155)

Toutefois, l'usage de ces thérapeutiques doit être surveillé au vu des risques de dépendance, de somnolence voire de dépression respiratoire. (113)

En plus de provoquer des effets secondaires chez la mère, ces traitements risquent également de provoquer un syndrome de sevrage néonatal (irritabilité, trémulations, cri aigu et hypertonie). Ce syndrome peut survenir en cas de prise chronique d'opiacés et davantage s'il est pris en fin de grossesse. (156)(157)

Enfin, l'utilisation de médicaments opiacés pendant le travail de délivrance est contre-indiquée en raison du risque de détresse respiratoire du nouveau-né. (158)

3.5.3.1.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

L'aspirine (ASPEGIC®) à dose supérieure ou égale à 500mg/j et les AINS tels que l'ibuprofène (ADVIL®), le kétoprofène (PROFENID®, TOPREC®), le diclofénac (VOLTARENE®), l'acéclofénac, le piroxicam (FELDENE®, CYCLADOL®, BREXIN®), le flurbiprofène (CEBUTID®, ANTADYS®) et le célécoxib (CELEBREX®) sont des anti-inflammatoires fréquemment utilisés dans le traitement symptomatique de la PR.

Les AINS agissent en périphérie en bloquant l'activité des cyclooxygénases de type 1 et 2 (COX 1 et COX 2) afin d'inhiber la synthèse périphérique des prostaglandines. Les inhibiteurs non sélectifs des COX sont les AINS et les inhibiteurs sélectifs des COX 2 sont les « coxibs ». Les coxibs ont la particularité d'avoir une meilleure tolérance digestive. (159)

3.5.3.1.2.1. Utilisation jusqu'au cinquième mois de grossesse

Les AINS et l'aspirine sont autorisés pour traiter des douleurs jusqu'au cinquième mois de grossesse car il n'y a pas d'effet tératogène donc pas de risque de malformation (*cf partie 3.5.3.1.1.1*). En revanche, il faut savoir que même pris ponctuellement, ces médicaments sont déconseillés dès la période de conception et jusqu'à la fin du cinquième mois de grossesse. En effet, en inhibant les prostaglandines, ils perturbent l'ovulation et la nidation. (160) Finalement, ils entraînent une diminution de la fécondité chez la mère (121) et le risque de fausse couche est multiplié par deux. (113)

Les appareils cardiovasculaire, pulmonaire et rénal du bébé sont mis en place dès les deux premiers mois et évoluent jusqu'à la fin de la grossesse. (161)

En inhibant la synthèse des prostaglandines, les AINS ont un impact sur le rein et le canal artériel qui sont deux appareils fœtaux très sensibles à ces hormones.

Les signes cliniques peuvent apparaître très vite, en particulier au niveau du rein. Une chute de la filtration glomérulaire rénale peut aboutir à un oligoamnios, un anamnios voir à une insuffisance rénale définitive à la naissance.

D'autre part, le canal artériel peut se fermer prématurément de façon ponctuelle ou complète. Les conséquences cardiaques et vasculaires qui en découlent sont : une insuffisance cardiaque droite, une hypertension artérielle pulmonaire voire une mort fœtale in utero. Plus les prises d'AINS sont chroniques et proches du terme de la grossesse, plus le risque de mort fœtale in-utero est élevé. (113)

3.5.3.1.2.2. Utilisation après le cinquième mois de grossesse

L'utilisation de ces médicaments est strictement contre-indiquée en début de sixième mois de grossesse (soit après la 24^{ème} SA). (161)

Si la prise d'AINS est continue à ce stade, il faut réaliser un bilan fœtal cardiaque et rénal jusqu'à complète élimination du produit par la mère. A la naissance, les enfants exposés aux AINS pendant la grossesse seront plus sujets à développer des troubles neuro développementaux ou des maladies comme l'asthme. (161)

Concernant la mère, celle-ci risque une prolongation de la grossesse et du travail ainsi qu'une augmentation des pertes sanguines à l'accouchement. (121)

Ainsi, pour prévenir une grossesse, il faut relayer la prise d'AINS et d'aspirine par d'autres antalgiques ou par des corticoïdes.

3.5.3.1.3. Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

Les corticoïdes utilisés à dose thérapeutique ont des effets anti-inflammatoires immunomodulateurs. Ils régulent la survie et la prolifération des cellules. Au niveau du génome, ils régulent l'activation (transactivation) ou l'inhibition (transrépression) des gènes. D'autre part, ils peuvent avoir des effets post-transcriptionnels, caractérisés par une dégradation des ARNm de certaines cytokines. Finalement, les effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs des corticoïdes sont essentiellement liés à une transrépression des gènes. (162)

Les corticoïdes peuvent être utilisés chez la femme enceinte et allaitante, quelles que soient la voie d'administration, la posologie, la durée du traitement et le terme de la grossesse. (163) D'ailleurs, lors de poussées inflammatoires ressenties pendant la grossesse, la prednisolone est le traitement de référence. (164)

3.5.3.1.3.1. Prednisolone (SOLUPRED[®], HYDROCORTANCYL[®]) et Prednisone (CORTANCYL[®])

La prednisone est métabolisée en prednisolone par le foie maternel puis en prednisone inactive par le placenta. Seuls 10% de la dose traverse le placenta, l'activité cortico mimétique est donc majoritairement inhibée par le passage placentaire. (121)

A des doses inférieures ou égales à 10mg/j, la prednisone peut être utilisée pendant la grossesse. En cas de traitement par l'un de ces corticoïdes, il n'y a pas de risque malformatif (pas de fentes faciales par exemple).

Des doses supérieures à 20mg/j administrées en systémique en fin de grossesse exposent à un risque d'insuffisance de la surrénale fœtale et néonatale. Cependant, l'impact sur la surrénale néonatale est peu probable avec un traitement à doses d'entretien (inférieures à 20mg/j) en cours de grossesse. (165) (166)

Enfin, chez les femmes traitées au long court par corticoïdes en intraveineux, un effet direct sur l'endomètre et l'ovaire existe. La suppression de l'axe hypothalamo-hypophysaire ovarien a pour conséquence une baisse de la fertilité. D'autre part, un retard de croissance intra utérin et un petit poids de naissance peuvent être observés, en lien avec un âge gestationnel plus faible à la naissance (129). Dans ce cas, le rôle propre de la pathologie ne doit pas être exclu. (165) (166)

3.5.3.1.3.2. Méthylprednisolone (SOLUMEDROL®)

La méthylprednisolone peut être administrée en bolus en cas de poussées inflammatoires sévères. Le passage placentaire de la méthylprednisolone est d'environ 40%.

A des doses supérieures à 20mg/j, il existe une augmentation du risque de fentes palatines, du risque de retard de croissance et d'insuffisance surrénalienne fœtale. Comme avec les précédentes molécules, le risque est exclu pour des doses d'entretien (de 4 à 12 mg/j) en cours de grossesse. (167)

Concernant la mère, au-delà de 10mg/j en prise quotidienne, il y a un risque d'hypertension, de prééclampsie, de diabète gestationnel, de majoration du risque infectieux et de rupture prématurée des membranes. (121)

3.5.3.1.3.3. Acétonide de triamcinolone (KENACORT®)

L'acétonide de triamcinolone est un corticoïde utilisé en usage local intra-articulaire. Par cette voie, les concentrations plasmatiques de triamcinolone sont faibles. Aux posologies usuelles (de 0,25 à 2mL, soit de 10 à 80mg toutes les 3 semaines), le risque infectieux est à considérer si les injections sont multiples et répétées. (168)

Comme pour les autres corticoïdes, les données publiées chez la femme enceinte sont rassurantes. Pour cette molécule, le risque de malformations est exclu. Les effets sur la surrénale néonatale sont peu probables avec un traitement par triamcinolone en cours de grossesse.

En prévision d'une grossesse, il n'est donc pas justifié de remplacer ou d'arrêter la triamcinolone et il est possible de poursuivre ce traitement quel que soit le stade de la grossesse. (169)

3.5.3.2. Traitements de fond

Les traitements de fond ralentissent la progression de la PR. Le délai d'efficacité de ces médicaments est de plusieurs semaines à plusieurs mois selon le traitement. L'association de plusieurs antirhumatismaux ou d'antirhumatismaux à des agents biologiques permet de potentialiser la réponse aux traitements. Chaque molécule dispose d'une indication dans le traitement de la PR en fonction de son stade d'évolution et de l'objectif souhaité.

De nombreux effets secondaires liés à la prise de ces thérapeutiques existent. Les personnes sous traitement doivent être étroitement surveillées. (125)

Il existe quatre catégories de traitements de fond :

- Les traitements de fond conventionnels synthétiques (cs DMARD)
- Les traitements de fond par biothérapie originale (b DMARD)
- Les traitements de fond par biothérapie similaire (bs DMARD)
- Les traitements de fond synthétiques dirigés sur une cible particulière (ts DMARD) (170)

En dehors de toute contre-indication, le méthotrexate est le traitement de fond de première intention. En cas de réponse inadéquate à ce traitement et en fonction du profil clinico-biologique de la maladie, un autre traitement de fond peut être proposé. Ce dernier peut être utilisé en monothérapie ou associé à d'autres traitements de fond, à un anti-TNF ou encore à une biothérapie.

3.5.3.2.1. Méthotrexate (IMETH®, METOJECT®, NORDIMET®, NOVATREX®)

3.5.3.2.1.1. Indication du méthotrexate dans la PR

Le traitement de fond le plus fréquemment prescrit lors d'une PR débutante est le méthotrexate. C'est le traitement de fond de première intention. (149)

3.5.3.2.1.2. Mécanisme d'action du méthotrexate

Le méthotrexate est un antimétabolite analogue et antagoniste de l'acide folique (vitamine B9). Il inhibe la réduction de l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique. En conséquence, il induit le blocage du cycle des folates (phase S du cycle cellulaire) ce qui inhibe la synthèse d'ADN et donc la prolifération des cellules tissulaires.

Il agit plus efficacement sur les tissus en prolifération active notamment les cellules malignes dont la multiplication est plus importante que celle des cellules normales.

Le traitement est pris par voie orale, une fois par semaine. S'il y a une intolérance ou une insuffisance de réponse, le traitement est administré en intramusculaire ou en sous-cutanée. (171)

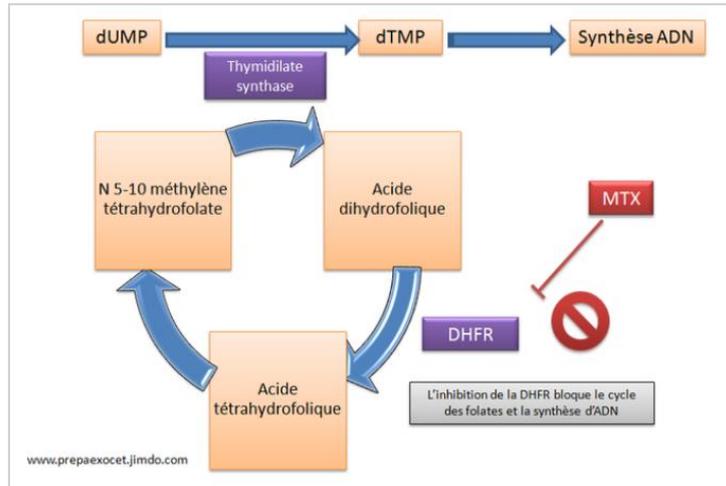


Figure 36 : Mécanisme d'action du Méthotrexate

Source : Exocet, Préparation au concours de l'internat en pharmacie – module pharmacologie – Méthotrexate, Dr Pierre Grimaldi, disponible sur : <https://prepaexocet.jimdo.com/m%C3%A9thotrexate/>

C'est un médicament immunosuppresseur qui diminue l'activation des LT. Il agit peu sur les LB mais peut entraîner une diminution de la production du stock total d'IgG. Parce qu'il diminue le nombre de globules blancs de type polynucléaires neutrophiles, il a une activité anti-inflammatoire. (172)

3.5.3.2.1.3. Supplémentation en acide folique

Au vu de l'interaction du méthotrexate avec le métabolisme des folates, une supplémentation en acide folique à 5 mg/j doit être proposée. Celle-ci permet de pallier aux effets secondaires tels que les nausées, les troubles gastro-intestinaux et l'alopecie. (173)

En outre, afin de prévenir les anomalies congénitales possibles au niveau du cerveau et de la colonne vertébrale du bébé liées à une absence de fermeture du tube neural, une supplémentation en acide folique est recommandée aux femmes qui souhaitent avoir un enfant. En effet, la plupart des anomalies du tube neural se produisent au cours du premier mois de grossesse avant même parfois que la femme soit au courant. Afin de palier à cela, une supplémentation en acide folique est recommandée au minimum trois mois avant le désir de conception et l'arrêt de la contraception. La durée de prise et la dose journalière dépendent du niveau de risque lié aux anomalies du tube neural. (174)

3.5.3.2.1.4. Méthotrexate et fertilité

Le méthotrexate affecte la spermatogénèse et l'ovogenèse et peut diminuer la fertilité. Il peut entraîner une oligospermie, un dysfonctionnement menstruel et une aménorrhée, tous réversibles après l'arrêt du traitement. (175) Néanmoins, aux posologies immunosuppresseuses, c'est-à-dire à doses d'entretien inférieures ou égales à 30 mg par semaine, il n'y a pas de diminution de la fertilité chez la femme. (176)

3.5.3.2.1.5. Méthotrexate avant la conception

La conception n'est possible que lorsqu'il y a une élimination complète du méthotrexate du compartiment plasmatique de l'organisme.

La demi-vie d'élimination plasmatique du méthotrexate est de 3 à 4 heures. L'élimination complète du compartiment plasmatique est atteinte en 20 heures (soit environ une journée) et la conception est alors possible. En effet, il n'y a pas de risque tératogène si le méthotrexate est arrêté dans un délai de 12 semaines à 24 heures avant la conception. (177)

De plus, une étude menée sur une cohorte observationnelle prospective multicentrique de 324 femmes a permis de montrer qu'une administration pré-conceptionnelle de méthotrexate aux doses d'entretien n'était pas associée à un risque accru de malformations congénitales majeures et d'avortement spontané. A l'inverse, ce risque était élevé lorsque la prise du méthotrexate se faisait dans les mois suivant la conception. Dans la cohorte post-conception, l'incidence cumulée des avortements spontanés était de 42,5 %, ce qui était significativement plus élevé que dans les groupes de comparaison sans traitement (femmes appariées pour la maladie et femmes sans maladie auto-immune). Le risque de malformations congénitales majeures était élevé (6,6 %) par rapport à la cohorte de femmes sans maladie auto-immune (2,9 %) et par rapport à la cohorte de femmes appariées pour la maladie (3,6 %). (178)

Même si les recommandations du CRAT précisent qu'un arrêt dans les 24 heures précédant la conception est suffisant pour éviter de prendre des risques, il faut prendre en compte la particularité pharmacocinétique du méthotrexate pour définir un délai entre l'arrêt du traitement et la conception. (176)

Le méthotrexate peut se fixer sur des complexes poly glutamate dans le compartiment intracellulaire des globules rouges, du foie ou des ovocytes. Le risque est que le méthotrexate s'accumule au niveau cellulaire. Ces complexes libèrent, progressivement, de façon inconnue et dans de quantités indétectables du méthotrexate.

Cet effet se produit même après élimination complète du pool de méthotrexate pris hebdomadairement. En pratique, le RCP et le VIDAL préconisent d'attendre au moins six mois après l'arrêt du traitement avant de concevoir. (179)

En tenant compte des incertitudes de l'imprégnation tissulaire du méthotrexate, le CRAT propose, par précaution, de maintenir une contraception jusqu'à la fin du cycle menstruel en cours avant de concevoir. (176)

3.5.3.2.1.6. Méthotrexate pendant la grossesse

- **Données pré-cliniques**

Chez l'animal, le méthotrexate est mutagène, tératogène et embryolétal. (180)

- **Données cliniques**

Chez l'Homme, le méthotrexate est tératogène. (180)

Si la grossesse débute pendant la prise de méthotrexate, le traitement doit être immédiatement arrêté. Pour rappel, le risque de malformation est évalué en fonction de la posologie et du stade de la grossesse. Les risques soulevés devront faire l'objet d'un dépistage prénatal.

Les différents risques sont : (176) (177)

- Un risque mutagène : Le méthotrexate provoque des altérations chromosomiques, sur des cellules somatiques animales et des cellules de moelle osseuse humaine.
- Un risque tératogène : Le méthotrexate agit sur les cellules à prolifération rapide et entraîne donc une tératogénicité embryofœtale dont le tableau clinique est caractéristique. Il se compose de possibles :
 - Atteintes du crâne (crâniosténoses, hypoplasie de certains os du crâne), avec des atteintes faciales suites aux remaniements osseux
 - Anomalies du SNC (fermeture du tube neural, hydrocéphalie...)
 - Malformations squelettiques des membres
 - Retard de croissance intra-utérin et staturo-pondéral
 - Malformations cardiaques
 - Atteintes rénales et atteintes génitales, dans de plus rares cas.
- Un risque abortif : Même aux posologies faibles (inférieures ou égales à 30 mg/j), le principal risque est la fausse couche. Le méthotrexate est un puissant abortif.

Le taux global de malformations majeures après exposition à un traitement par de faibles doses de méthotrexate est de l'ordre de 6 %, soit 2 à 3 fois supérieur au taux attendu. Le taux de malformations à des posologies plus élevées n'est pas évalué mais n'est pas supposé moindre. (180)

Il n'y a pas non plus de période pendant laquelle le risque malformatif est le plus important. Dès la 5^{ème} SA (soit dès le premier trimestre) des malformations ont été répertoriées. Concernant les données d'exposition en fin de grossesse, celles-ci sont peu nombreuses. Dans tous les cas le traitement doit être arrêté jusqu'à l'accouchement.

Enfin, une dose-seuil ne peut être précisée, mais des malformations ont été observées dès 12,5 mg par semaine en dose totale sur le premier trimestre.

3.5.3.2.1.7. Méthotrexate et grossesse, ce qu'il faut retenir

Au vu des risques mis en évidence, le méthotrexate ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte dans le cadre du traitement de la PR. Les parents doivent être informés des effets sur le devenir de la grossesse et sur la progéniture lorsque le traitement est pris en cours de grossesse et jusqu'à 6 mois après l'arrêt de celui-ci.

Toute femme en âge de procréer doit donc se tenir à une contraception efficace au minimum jusqu'à un mois avant de concevoir.

Afin de suivre le développement normal du fœtus, des échographies doivent être réalisées.

Enfin, si une grossesse est découverte sous méthotrexate, alors le traitement doit être immédiatement arrêté. Les professionnels de santé évalueront le risque en fonction de la chronologie de la prise, de la posologie et du stade de la grossesse. Une surveillance accrue par échographie et un dépistage prénatal axé sur les malformations décrites devront être faits. (180)

3.5.3.2.2. Sulfasalazine (SALAZOPYRINE®)

3.5.3.2.2.1. Indication de la sulfasalazine dans la PR

La sulfasalazine en libération prolongée est indiquée en première intention dans le traitement de la PR lorsque le méthotrexate est contre-indiqué. Elle peut aussi être associée à l'hydroxychloroquine et/ou au méthotrexate (dans le cas où ce dernier est toléré) pour majorer leur efficacité. (113)

3.5.3.2.2.2. Mécanisme d'action de la sulfasalazine

Dans le colon, le médicament est transformé par les bactéries azoreductases en deux principaux métabolites : la sulfapyridine et l'acide 5-aminosalicylique (5-AAS ou mésalazine).

Le mécanisme d'action est mal connu mais la sulfasalazine a trois principaux effets : anti-inflammatoire, bactériostatique et immunosuppresseur. (181)

- Effet anti-inflammatoire :

La sulfasalazine inhibe la production de superoxyde, la dégranulation et la chimiotaxie des granulocytes. De plus, le métabolite 5-AAS piège les radicaux libres.

La sulfasalazine inhibe des enzymes telles que celles du métabolisme des prostaglandines (la cyclo-oxygénase et de façon encore plus puissante la 15-prostaglandine déshydrogénase) et celles du métabolisme de l'acide arachidonique (la 5-lipoxygénase et la leucotriène C4 synthétase).

De plus, elle inhibe la libération des produits de la lipoxygénase par les cellules et les tissus inflammatoires. L'ensemble de ces effets sur les enzymes du métabolisme de l'acide arachidonique entraîne une diminution des produits pro-inflammatoires et une augmentation des prostaglandines immunosuppressives et anti-inflammatoires.

- Effet sur les fonctions immunitaires :

In vitro, la sulfasalazine inhibe la prolifération des LTCD4+ et inhibe les cellules LT cytotoxiques. Elle atténue la réponse immunitaire qui est amplifiée dans la PR.

- Effet antibactérien :

In vitro, la sulfasalazine et ses métabolites inhibent la prolifération des bactéries responsables d'une inflammation (*cf partie 2.3.2.1.3.3*).

3.5.3.2.2.3. Sulfasalazine et fertilité

Chez la femme, aucun effet n'a été rapporté sur les paramètres de fertilité. (182)

3.5.3.2.2.4. Sulfasalazine et grossesse

○ **Données pré-cliniques**

La sulfasalazine n'est pas tératogène chez l'animal. (183)

○ **Données cliniques**

Concernant les données cliniques, la sulfasalazine passe très bien le placenta et les concentrations néonatales mesurées sont équivalentes aux concentrations maternelles.

Aucun ictère néonatal n'a été rapporté chez les nouveau-nés de mères traitées jusqu'à l'accouchement et celles traitées en fin de grossesse. Le seul inconvénient est l'interférence intestinale

possible de la molécule au niveau du métabolisme des folates. Une supplémentation en acide folique à 5 mg/j doit être proposé à la femme avant et pendant la grossesse. (113) (183)

La sulfasalazine peut être initiée et poursuivie dans le traitement de la PR et ce, quel que soit le stade de la grossesse. Toutefois, il faut utiliser des doses thérapeutiques les plus faibles possibles. La sulfasalazine et le 5-ASA administrés à des doses inférieures à 3g/j n'ont aucun effet indésirable spécifique au cours de la grossesse mais l'AMM limite sa posologie à 2g/ j pendant la grossesse.

Si une posologie élevée est requise, une surveillance échographique rénale fœtale est à prévoir. Aucun problème de santé n'a été rapporté avec la sulfasalazine mais un cas d'atteinte du parenchyme rénal fœtal et une insuffisance rénale à la naissance ont été décrits avec une dose de 4 g/j de 5-AAS prise par voie orale au 2^{ème} trimestre de grossesse.

Enfin, en cas de déficit fœtal en G6PD (enzyme essentielle dans la survie des globules rouges), un risque d'hémolyse lié à la présence de sulfapyridine existe. (184)

3.5.3.2.3. Léflunomide (ARAVA®)

3.5.3.2.3.1. Indication du léflunomide dans la PR

Le Léflunomide est un traitement immunosuppresseur administré par voie orale dans le traitement de la PR active. La réponse clinique est plus rapide et la capacité fonctionnelle est meilleure comparées à celles obtenues avec un traitement par sulfasalazine ou méthotrexate. Pour ce qui est de l'efficacité, elle est comparable. (185) En revanche, le léflunomide a moins d'effets secondaires sur les cellules sanguines de la moelle osseuse ainsi que sur les fonctions hépatiques et pulmonaires que le méthotrexate. Seul ou en association avec le méthotrexate, il ralentit la progression de la maladie. (125)

3.5.3.2.3.2. Mécanisme d'action du léflunomide

Le léflunomide est une prodrogue dont le métabolite actif majeur est le tériflunomide (A771726). Ce dernier est responsable de la majeure partie des effets pharmacologiques.

Le léflunomide inhibe une enzyme de la voie de synthèse des pyrimidines : la dihydroorotate déshydrogénase, ce qui entraîne une baisse de la synthèse d'ADN et d'ARN cellulaire. La diminution du taux de pyrimidines conduit aussi à l'arrêt de l'activation cellulaire des LT. En effet, ils utilisent la voie des pyrimidines pour proliférer. (185)

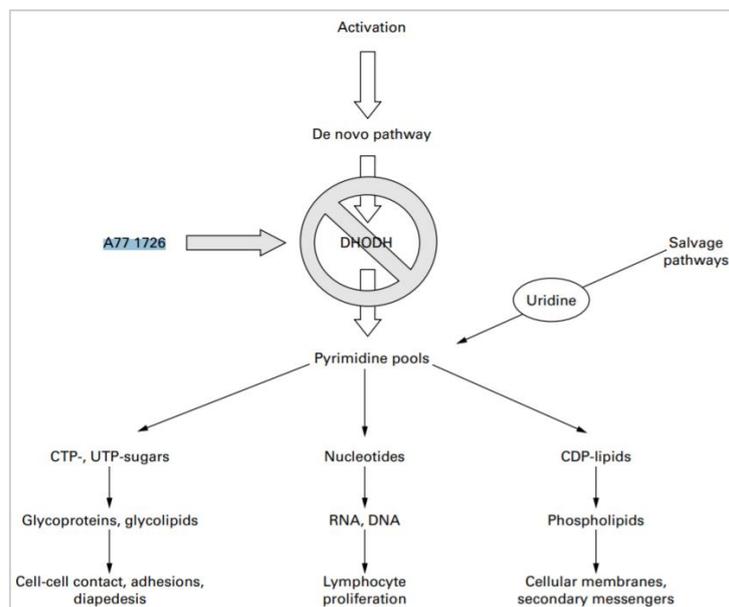


Figure 37 : Effet de l'inhibition de la synthèse de novo de la pyrimidine sur les lymphocytes

Source : Effect of inhibition of de novo pyrimidine synthesis on various mechanisms of activated lymphocytes, Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis, F C Breedveld, J-M Dayer, 01/05/2000, disponible sur : <https://ard.bmj.com/content/59/11/841>

3.5.3.2.3.3. Léflunomide et fertilité

Les données ne sont disponibles que chez les animaux. (182) Chez le rat et le lapin, la fertilité n'est pas diminuée. (185) Une étude pour l'obtention de l'AMM a montré qu'aucun effet sur la fertilité des rats mâles et femelles n'a été mis en évidence chez des animaux recevant jusqu'à 0,4 mg/kg par voie orale. (186)

3.5.3.2.3.4. Léflunomide avant la conception

La conception n'est possible que lorsqu'il y a une élimination complète du léflunomide et de son principal métabolite actif du compartiment plasmatique de l'organisme.

La demi-vie d'élimination du léflunomide / tériflunomide du compartiment plasmatique est longue : elle dure environ 15 jours (187) et est d'ailleurs associée à une recirculation entéro-hépatique. En comptant 7 demies-vies pour que l'élimination du compartiment plasmatique soit totale, il faut arrêter le léflunomide au minimum 3,5 mois avant de concevoir. (100)

Afin de réduire ce délai, l'élimination peut être accélérée par un wash-out avec de la colestyramine (QUESTRAN®) ou du charbon activé. Un dosage est réalisé deux semaines après cette période de wash-out et un délai supplémentaire d'un mois est imposé avant d'envisager une conception. (188)

3.5.3.2.3.5. Léflunomide et grossesse

○ Données pré-cliniques

Concernant les données pré-cliniques, le léflunomide et son principal métabolite actif ne sont ni mutagènes, ni carcinogènes chez le rat. En revanche, des cas d'anémie, de leucopénie et de thrombopénie (lié au mode d'action d'inhibition de la synthèse de l'ADN) ont été retrouvés chez l'animal. D'autre part, le tériflunomide est embryotoxique et tératogène chez la rate et la lapine gestante à des doses correspondant aux posologies utilisées chez l'homme. (185) Les malformations observées sont céphaliques (anophtalmie, microophtalmie, hydrocéphalie) et squelettiques. De plus, il y a un risque élevé de mortalité in utéro et de retard de croissance. (188)

○ Données cliniques

Les données cliniques chez les femmes enceintes exposées au léflunomide au cours du premier mois de grossesse sont rassurantes (188). Le recensement de 169 naissances exposées au léflunomide avant la conception et/ou pendant la grossesse a montré des taux de malformations similaires aux naissances de grossesses non exposées. Le léflunomide ne serait pas un puissant agent tératogène chez l'Homme. (189) Une étude confirme qu'il n'y a pas de différences significatives entre les groupes de patientes enceintes atteintes de PR exposées au léflunomide et celles non exposées au léflunomide. Il n'y a pas non plus de schéma spécifique d'anomalies majeures ou mineures démontré. (190)

Toutefois, en raison de la longue demi-vie d'élimination, du mécanisme d'action et de la tératogénicité observée dans les études animales à des doses similaires aux doses thérapeutiques, il est recommandé d'arrêter le traitement avant la conception. Le léflunomide est contre-indiqué pendant toute la durée de la grossesse.

Si une patiente traitée découvre une grossesse, le traitement doit être immédiatement arrêté et une procédure de wash-out doit être initiée. (100) (188) En effet, il n'existe pas d'issues indésirables de la grossesse en raison de l'exposition au léflunomide chez les femmes qui subissent une procédure d'élimination de la colestyramine au début de la grossesse. (190)

En cas d'exposition au léflunomide/ tériflunomide au cours du premier trimestre de la grossesse, le diagnostic prénatal sera fait sur les malformations décrites chez l'animal (pôle céphalique et squelettique). (188)

3.5.3.2.4. La chloroquine (NIVAQUINE®) et l'hydroxychloroquine (PLAQUENIL®)

3.5.3.2.4.1. Indication de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine dans la PR

La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont des antipaludiques qui possèdent des propriétés anti-inflammatoires. Pris par voie orale, ils réduisent les symptômes mais ne préviennent pas la destruction articulaire. Ils sont utilisés dans les formes débutantes et peu actives de la PR, en association avec le méthotrexate et/ou la sulfasalazine ou un anti-TNF α . (191)

3.5.3.2.4.2. Mécanisme d'action de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine

Dans l'organisme, les antigènes sont digérés par des enzymes dans des compartiments cytoplasmiques acides. Les peptides résultants sont assemblés avec les protéines du CMH de classe II. Les complexes formés permettent de stimuler les LTCD4+ et la réponse immunitaire contre les peptides auto-antigéniques. La chloroquine et l'hydroxychloroquine augmentent le pH dans les vacuoles cellulaires. De ce fait, ils empêchent la dégradation des protéines par les hydrolases acides dans le lysosome, l'assemblage de macromolécules dans les endosomes et les modifications post-traductionnelles des protéines dans l'appareil de Golgi. In fine, la formation des complexes immuns est inhibée et les LTCD4+ ne sont plus stimulés. La chloroquine et l'hydroxychloroquine entraînent donc une régulation négative de la réponse immunitaire contre les peptides auto-antigéniques. (192)

Par cette modification de pH, la signalisation du récepteur TLR est empêchée : il ne peut pas se lier à ces ligands (ARN et ADN). De plus, l'activité du capteur d'acide nucléique GMP-AMP cyclique synthase (cGAS) est inhibée car les molécules interfèrent avec sa liaison à l'ADN cytosolique. En empêchant la signalisation TLR et la signalisation cGAS-stimulator of interferon genes (STING), l'hydroxychloroquine et la chloroquine réduisent la production de cytokines pro-inflammatoires. (193)

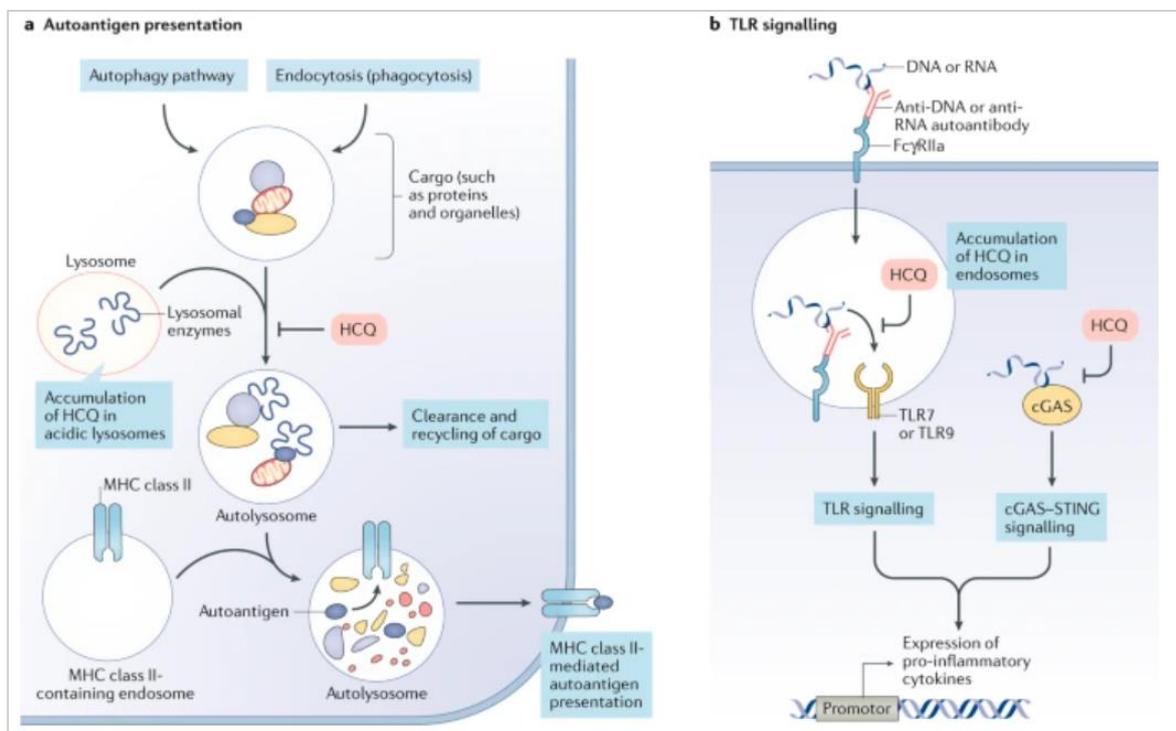


Figure 38 : Mécanismes moléculaires potentiels de l'hydroxychloroquine au cours de l'auto-immunité.

Source : Mécanismes d'action de l'hydroxychloroquine et de la chloroquine : implications pour la rhumatologie, Eva Schrezenmeier ; Thomas Dorner, 07/02/2020, disponible sur : <https://www.nature.com/articles/s41584-020-0372-x>

3.5.3.2.4.3. Chloroquine, hydroxychloroquine et fertilité

Une étude a montré une diminution de la fertilité liée à une diminution de mobilité des spermatozoïdes chez le rat mâle après administration intrapéritonéale de chloroquine à une dose de 10 mg/kg/jour. En revanche, il n'y a pas d'étude chez les femelles. (194)

Chez les patient(e)s atteint(e)s de maladies rhumatismales inflammatoires, une étude a montré que la chloroquine et de l'hydroxychloroquine n'ont pas d'effet sur la fertilité des hommes et des femmes. (195)

3.5.3.2.4.4. Chloroquine, hydroxychloroquine et grossesse

○ **Recommandations de l'ANSM**

Avec un passage placentaire très important de ces molécules, les concentrations sanguines néonatales, mesurées au sang du cordon, sont équivalentes à celles de la mère.

Comme un risque génotoxique existe, l'ANSM préconise une contraception efficace chez les hommes et les femmes en âge de procréer pendant le traitement par chloroquine ou hydroxychloroquine et jusqu'à 8 mois après arrêt. Elle préconise également de ne pas utiliser ces traitements au cours de la grossesse sauf si la situation clinique justifie la poursuite du traitement au regard des risques potentiels encourus pour la mère et l'enfant. (196) (197)

○ **Données pré-cliniques**

En raison des similitudes structurale et pharmacologique, les données pré-cliniques de l'hydroxychloroquine sont extrapolées de celles de la chloroquine. (198) Des effets foetaux et tératogènes (telles que des malformations oculaires) ont été rapportées chez l'animal après administration de doses toxicologiques d'hydroxychloroquine. Ces doses sont 30 fois supérieures à celles utilisées chez l'Homme. A doses d'entretien (200 à 400mg/j), l'hydroxychloroquine n'est pas tératogène chez l'animal mais elle peut se fixer sur des organes sensibles (organes auditifs et oculaires). (113)

○ **Données cliniques**

La demi-vie d'élimination plasmatique de l'hydroxychloroquine est de 30 à 60 jours. (113) En comptant 7 demies-vies pour que l'élimination du compartiment plasmatique soit totale, il faut, en théorie, attendre 7 mois minimum avant de concevoir.

Toutefois, de nombreuses grossesses exposées aux stades précoces ou tardifs à des posologies de 200 à 500 mg par prise ont été répertoriées. Le nombre de mort foetales in utéro, de décès périnataux et de malformations étaient similaires entre les femmes traitées et les femmes « témoins » c'est-à-dire celles sans exposition aux médicaments. (113)

Concernant les malformations, une étude de 2020 a comparé 2045 grossesses exposées à l'hydroxychloroquine durant le premier trimestre de grossesse par rapport à trois millions de grossesse non exposées. Pour 1000 grossesses, le risque de malformation était de 54,8 dans le groupe traité contre 35,3 dans le groupe témoin. Cette légère augmentation est à contrebalancer avec le bénéfice reçu pour la mère traitée. (199)

D'autre part, entre 1996 et 2016, une étude sur plus d'un million de grossesses a permis d'identifier 1487 grossesses sous chloroquine ou hydroxychloroquine. Parmi les 983 grossesses avec une exposition au premier trimestre, 34 enfants ont présenté des malformations congénitales majeures contre 36 parmi les grossesses appariées sans exposition à ces thérapeutiques. (200)

Le tropisme pour les organes auditifs et oculaires se traduit par des risques d'évènements indésirables ophtalmologiques et auditifs. L'imprégnation néonatale est davantage observée lorsque l'enfant a été exposé pendant toute la vie intra utérine. Néanmoins, les données cliniques sur des grossesses exposées au long court à l'hydroxychloroquine n'ont pas montré d'augmentation du risque de malformations congénitales ou des conséquences néfastes sur la grossesse. En effet, les données concernant le risque de toxicité oculaire et auditive chez les enfants exposés pendant la grossesse sont nombreuses et rassurantes. L'étude la plus récente porte sur 331 enfants exposés en cours de grossesse et suivi deux ans après la naissance. L'absence de différence entre ce groupe et le groupe témoin en termes de toxicité oculaire est rassurant. (198)

○ **Recommandations du CRAT**

Grâce à ces données rassurantes, le CRAT et les sociétés savantes (EULAR/ACR) ne préconisent pas l'arrêt de la prise d'hydroxychloroquine huit mois avant la conception. Au contraire, ils recommandent l'utilisation de l'hydroxychloroquine au cours de la grossesse dès lors qu'elle est nécessaire à maintenir l'équilibre de la pathologie chez la mère. (198) Aux posologies usuelles, l'hydroxychloroquine et la chloroquine peuvent être prises tout au long de la grossesse. (113) Seulement, la dose efficace la plus faible possible doit être utilisée. (201)

3.5.3.2.5. Azathioprine (IMUREL®)

3.5.3.2.5.1. Indication de l'azathioprine dans la PR

L'azathioprine est un traitement immunosuppresseur pris par voie orale utilisé pour traiter des formes sévères de PR. Ce médicament est souvent prescrit chez la femme enceinte ayant subi une greffe. (113) En association avec les anti-TNF α , l'azathioprine augmente leur efficacité et la durée de la réponse thérapeutique. (202)

L'action anti-inflammatoire de cette molécule, évite ou diminue la prise de corticoïdes. L'azathioprine peut aussi être prescrite chez les patients intolérants aux corticoïdes ou dont la réponse thérapeutique à ces médicaments est insuffisante. (191)

Malgré son excellente efficacité dans la prise en charge de la maladie, elle expose les sujets à des effets secondaires potentiellement toxiques au niveau du foie. D'autre part, elle expose aussi les sujets à une suppression de la production de cellules sanguines dans la moelle osseuse (neutropénie) ainsi qu'à un risque accru d'infections et de développement de cancers. Des analyses de sang sont prescrites à intervalles réguliers pour s'assurer de l'absence d'anomalie. (125)

3.5.3.2.5.2. Mécanisme d'action de l'azathioprine

L'azathioprine est une prodrogue de la 6-mercaptopurine (6-MP). La 6MP est un antimétabolite interférant avec la synthèse et le métabolisme des purines.

En intracellulaire, les métabolites 6-TGN et 6-TGTP sont formés grâce à l'action d'enzymes.

3 principaux mécanismes d'action sont mis en jeu :

- L'incorporation des 6-TGN à l'ADN provoquant des cassures simples brins et entraînant un arrêt de la réplication cellulaire
- L'inhibition de la RhoGTAase Rac1 par la 6-TGTP entraînant l'apoptose cellulaire
- L'inhibition de la synthèse de novo des bases puriques par inhibition de la Phosphoribosyl-pyrophosphate amidotransférase.

In fine, il y a une inhibition de la multiplication des lymphocytes B et T activés, des macrophages et de la synthèse d'anticorps. L'activité des cellules NK est réduite tout comme la production d'IL2.

L'effet du médicament est visible après plusieurs semaines voire plusieurs mois de traitement. (203)

3.5.3.2.5.3. Azathioprine et fertilité

L'azathioprine n'a pas d'effet démontré sur la fertilité des patientes traitées. (204) (205) De plus, il existe peu de d'études publiées chez la femme, mais l'azathioprine ne semble pas avoir d'effets nocifs sur la fertilité. (182)

3.5.3.2.5.4. Azathioprine et grossesse

○ Données pré-cliniques

In vitro, l'azathioprine est mutagène et carcinogène.

Chez l'animal, elle est tératogène et mutagène à fortes doses. En effet, des anomalies chromosomiques transitoires ont été observées sur des lymphocytes circulants de femelles enceintes traitées et de leurs fœtus. (204)

○ **Données cliniques**

L'azathioprine passe très bien dans le placenta même si les concentrations néonatales mesurées sont inférieures à celles de la mère. De plus, l'enzyme hépatique qui converti l'azathioprine en 6-MP (le métabolite hépatotoxique) est absente chez le fœtus. Théoriquement, ce dernier est protégé.

Justement, il n'y a pas de malformation mise en évidence chez les bébés des femmes enceintes exposées à l'azathioprine. (113) (205) D'ailleurs, les anomalies congénitales ne sont pas significativement augmentées jusqu'à une dose de 2 mg/kg/j. (121)

En revanche, des risques de prématurité et de retard de croissance intra-utérin existent. (206) Ces derniers ne sont pas exclusivement imputables à la prise du médicament mais potentiellement aussi liés à la pathologie (voir à la greffe rénale et à l'hypertension associée, le cas échéant). Ils sont majorés lorsque l'azathioprine est associée à des corticoïdes.

Bien que transitoire, une toxicité immunologique et hématologique existe chez certains enfants. En effet, un nouveau-né de mère traitée par azathioprine en fin de grossesse peut présenter une anémie, une leucopénie, une lymphopénie et/ou une thrombopénie. Ces effets sont doses dépendants et encore plus fréquents si la mère présente une leucopénie et/ou concentration élevée en 6-TGN au troisième trimestre. En sachant cela, un bilan sanguin néonatal est à prévoir.

D'autre part, l'effet carcinogène chez les patientes adultes traitées n'a pas été mis en évidence chez les enfants de mères traitées au long court. (205)

Concernant les effets à distance, parmi les quelques sujets suivis entre 1 et 18 ans, un seul cas d'hépatoblastome a été rapporté. (204)

Actuellement, sur un millier de grossesse recensées, publiées (base des registres de femmes greffées en cours de grossesse) et dont la grossesse a été correctement suivie, il y a une absence de malformations comparée à la population générale et aux témoins non traitées par azathioprine.

C'est donc un traitement qui peut être initié ou poursuivi afin de contrôler la maladie inflammatoire ou le greffon. Malgré le profil toxicologique particulier de l'azathioprine, son utilisation est possible quel que soit le terme de la grossesse. (113)

3.5.3.2.6. Ciclosporine (NEORAL®, SANDIMMUN®)

3.5.3.2.6.1. Indication de la ciclosporine dans la PR

La ciclosporine est un traitement administré par voie orale ou intraveineuse. Elle est utilisée pour traiter des formes actives et sévères de PR. Son action anti-inflammatoire évite ou diminue la prise de corticoïdes. Traitement de fond d'action lente, la ciclosporine peut être prise seule ou en association au méthotrexate dans le cas d'un échec de ce traitement à dose maximale tolérée. En effet, l'adjonction de ciclosporine entraîne une amélioration de 25 % des différents paramètres cliniques après 6 mois de traitement en plus du méthotrexate. (207) Malgré son excellente efficacité la ciclosporine peut provoquer une insuffisance rénale, de l'hypertension artérielle, la goutte et le déclenchement d'un diabète. (125)

○ Point sur l'utilité du traitement

L'avis de la Commission Technique de la HAS du 23 Juillet 2014 déclare que la place de certains médicaments dans la stratégie de traitement de la PR n'est plus justifiée. La ciclosporine, la D-penicillamine (TROLOVOL®), les sels d'or et la tiopronine en font partis. (208)

Dans l'avis du 21 Juin 2017, la HAS déclare que le service médical rendu par la ciclosporine est insuffisant dans la prise en charge de la PR. (209) La ciclosporine et la pénicillamine qui est un autre agent antirhumatismal d'action lente, ont un intérêt limité dans le traitement de la PR. (191)

3.5.3.2.6.2. Mécanisme d'action de la ciclosporine

La ciclosporine se lie en premier à la cyclophiline (récepteur cytoplasmique). Ce complexe formé se lie et empêche l'activation de la calcineurine. En résulte une inhibition du signal de transduction des LT activés par les antigènes et une inhibition de la transcription d'IL2. Comme l'IL2 n'est plus synthétisée, elle ne peut plus induire la prolifération de LT et la production de cytokines. (210)

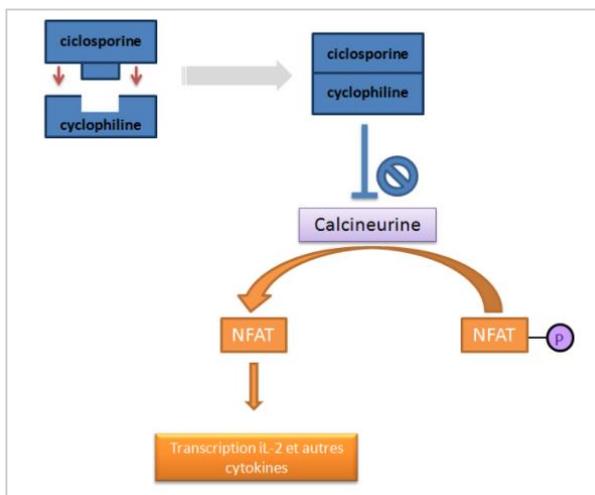


Figure 39 : Mécanisme d'action de la ciclosporine

Source : Ciclosporine, EXOCET, Préparation au concours de l'internat en pharmacie, disponible sur : <https://prepaexocet.jimdofree.com/ciclosporine/>

3.5.3.2.6.3. Ciclosporine et fertilité

Aucune différence significative dans les paramètres hormonaux (FSH, LH, testostérone et prolactine) n'a été observée suite à un traitement par ciclosporine.

Les données ne sont disponibles que chez l'homme où une asthénospermie a été observée pour des doses supérieures à 2 mg/kg/jour. (182) (195)

3.5.3.2.6.4. *Ciclosporine et grossesse*

○ **Données pré-cliniques**

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou mutagène mais plutôt des effets embryo et fœtototoxiques. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. (211)

○ **Données cliniques**

La ciclosporine passe peu dans le placenta. Les concentrations néonatales mesurées varient entre 5 et 20% des concentrations plasmatiques maternelles.

Par rapport à la population générale, il n'y a pas plus de malformations chez les enfants nés de mère exposées à la ciclosporine au cours du premier mois de grossesse. Ceci a été observé pour plus de 1000 patientes greffées et exposés à la ciclosporine. (113) (212)

En revanche, une atteinte réversible des LB ou LT sans conséquences cliniques, une prématurité et un ralentissement de la croissance intra utérine ont été rapportés. Concernant la fonction rénale, aucune répercussion imputable à la ciclosporine n'a été observée pour plusieurs centaines d'enfants exposés in utéro et suivis jusqu'à la naissance. Ces effets néonataux ne peuvent pas exclusivement être attribués à la ciclosporine mais plutôt aussi à la maladie et/ou aux traitements associés. Enfin, il n'y a pas non plus de conséquences hématologiques chez les nouveau-nés de mères traitées par ciclosporine. (113) (182)

En outre, les anomalies congénitales ne sont pas significativement augmentées jusqu'à une dose de 5 mg/kg/j de ciclosporine. (121)

Finalement, l'utilisation de la ciclosporine est possible quel que soit le stade de la grossesse et la voie d'administration tant qu'un bénéfice est mis en évidence pour la patiente.

Pour la ciclosporine prise par voie générale, il faut prendre en compte la diminution possible des concentrations sanguines maternelles au cours de la grossesse et, si besoin, réajuster les posologies en post-partum. (213)

3.5.3.2.7. Anti-TNF

3.5.3.2.7.1. Indication des anti-TNF dans la PR

Les anti-TNF ont une action plus rapide et plus efficace que le méthotrexate sur les symptômes et l'évolution de la PR. Prescrits seuls ou en association avec un autre traitement de fond, ils sont utiles dans les formes actives et sévères de PR dans le cas où le traitement de fond déjà instauré n'est pas toléré ou ne suffit pas à stopper l'évolution de la maladie.

Ces molécules ralentissent la progression des dommages structuraux articulaires et améliorent les capacités fonctionnelles des patients.

Avant de mettre en place un traitement par anti-TNF, un dépistage bucco-dentaire est à réaliser. Au cours du traitement, tout signe d'infection (fièvre ou perte de poids même modérés) sont à signaler car elle peut se compliquer en infection cardiaque. (191)

3.5.3.2.7.2. Agents anti-TNF

Les agents anti-TNF sont : l'infliximab, le certolizumab, l'adalimumab, le golimumab et l'éta nercept. Des médicaments de référence et des médicaments biosimilaires sont disponibles (*cf Annexe 1*)

- L'**infliximab** (FLIXABI[®], INFLECTRA[®], REMICADE[®], REMSIMA[®]) est un anticorps monoclonal chimérique humain/murin de type IgG1
- Le **certolizumab** (CIMZIA[®]) est un anticorps monoclonal composé d'un fragment Fab humanisé conjugué à du polyéthylène glycol
- L'**adalimumab** (AMGEVITA[®], HULIO[®], HUMIRA[®], HYRIMOZ[®], IDACIO[®], IMRALDI[®]) et le **golimumab** (SIMPONI[®]) sont des anticorps monoclonaux humains de type IgG1
- L'**éta nercept** (BENEPALI[®], ENBREL[®], ERELZI[®]) est une protéine de fusion composée du domaine extra-cellulaire du récepteur TNFR2 (p75) et de la portion Fc d'une immunoglobuline de type IgG1.

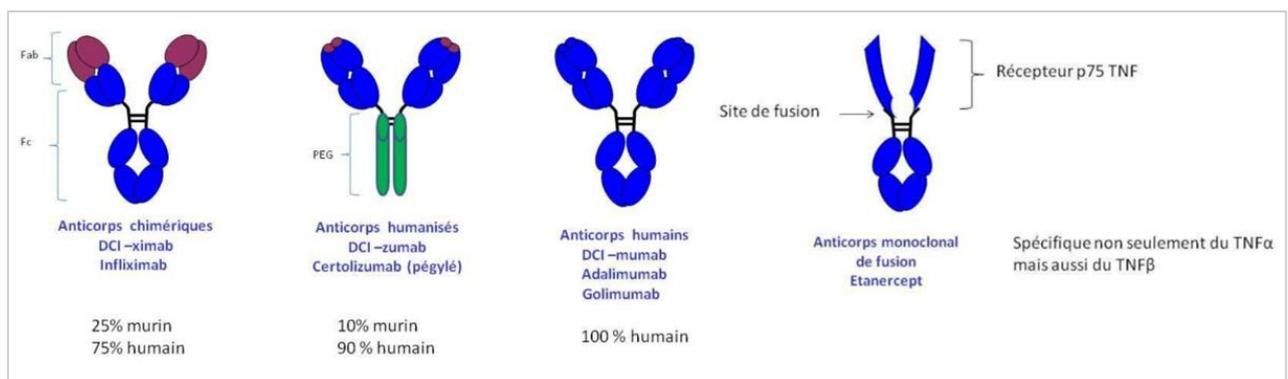


Figure 40 : Structure schématique des anticorps monoclonaux anti-TNF

Source : Anti-TNF alpha, société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, 15/05/2019, disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha>

3.5.3.2.7.3. Mécanisme d'action des anti-TNF

○ Neutralisation du TNF α et effets anti-inflammatoires

Un taux élevé en TNF α dans les articulations des patients est le signe d'une PR très active.

L'adalimumab, le certolizumab, le golimumab et l'infliximab neutralisent directement ce TNF α . L'éta nercept, récepteur soluble mime les récepteurs de surface cellulaire TNFR2 et inhibe donc de façon compétitive la liaison du TNF α .

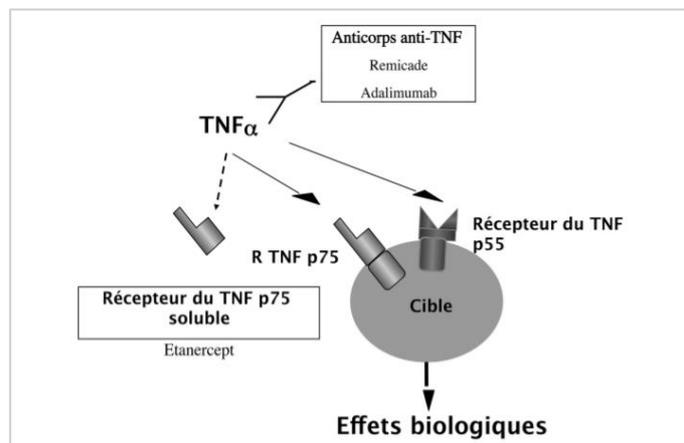


Figure 41 : Inhibition du TNF α par les anti-TNF

Source : Inhibition de l'action du TNF, Cibles des biothérapies au cours des maladies inflammatoires, Pierre MIOSSEC, 11/2018, disponible sur : <https://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2018/11/P.1917-1926.pdf>

Le TNF α et l'IL17 induisent la production d'IL6. Localement cela permet d'amplifier l'inflammation et de stimuler les ostéoclastes, responsables de l'érosion osseuse. De plus, c'est l'IL6 qui induit la production hépatique de la CRP. D'autre part, le TNF et l'IL17 ont un effet pro-thrombotique en agissant sur les cellules endothéliales et les plaquettes. Un traitement par anti-TNF diminue donc l'inflammation et la destruction articulaire en diminuant les taux sériques d'IL6 et de CRP. Il diminue aussi la vitesse de sédimentation et augmente les taux d'hémoglobine. (214)

L'efficacité thérapeutique de ces biomédicaments dépend donc de leur capacité à neutraliser le TNF α au niveau de la zone de sécrétion inflammatoire : la synovie. Une molécule d'anti-TNF peut lier deux molécules de TNF α ce qui permet de diminuer rapidement l'inflammation. (75)

○ Spécificités des molécules

Outre le certolizumab, ces anticorps ont la capacité d'induire la cytolys e des cellules productrices de TNF α (via le système du complément et les anticorps).

Des spécificités d'action existent pour l'éta nercept et l'infliximab. L'éta nercept module, à la place du TNF α , les réponses biologiques induites par certaines cytokines, adhésines et protéinases. D'autre part, l'infliximab diminue l'infiltration articulaire des cellules inflammatoires ainsi que l'expression des molécules d'adhésion, d'attraction et de dégradation cellulaire. (75)

3.5.3.2.7.4. Anti-TNF et fertilité

Les études chez l'animal ne démontrent pas d'altération de la fertilité. En revanche, il n'y a pas d'études faites chez la femme concernant les effets des anti-TNF sur l'axe hypothalamo-hypophysogonadique et sur la réserve ovarienne. (182)

3.5.3.2.7.5. *Anti-TNF et grossesse*

○ **Données pré-cliniques**

Les anti-TNF ne sont pas tératogènes chez l'animal. In vitro, ils ne sont pas mutagènes. (215)

○ **Passage placentaire**

L'**adalimumab** et l'**infliximab** passent dans le placenta à partir de la 14^{ème} SA. En effet, le placenta a un récepteur spécifique de la fraction Fc de ces IgG1 (FcRn).

Il n'y a pas de données confirmées sur le passage placentaire du **golimumab** mais celui-ci est probable au vu de sa structure IgG1. (216) Les concentrations fœtales d'IgG1 augmentent progressivement à partir de ce stade jusqu'à dépasser celles de la mère à la 36^{ème} SA. (215)

Concernant le passage placentaire de l'**étanercept**, celui-ci est faible car la concentration fœtale est inférieure à 8% de la concentration plasmatique maternelle. (217)

Enfin pour le **certolizumab**, les études chez l'animal ont montré que le passage placentaire est inférieur à 4% (218) ce qui est cohérent avec la structure de cette molécule. (215)

○ **Données cliniques**

- **Adalimumab et Infliximab :**

Pour 600 et 400 femmes enceintes chez qui respectivement l'infliximab ou adalimumab a été poursuivi au 2^{ème} et/ou au 3^{ème} trimestre de la grossesse, aucun effet particulier n'a été observé chez les enfants suivis jusqu'à l'âge de 1 an. (219) (220)

- **Golizumab :**

Les données sur des expositions au 2^{ème} et/ou au 3^{ème} trimestre de la grossesse sont rares. (216)

- **Etanercept :**

L'étanercept a été poursuivi chez 200 patientes au 2^{ème} et/ou au 3^{ème} trimestre et aucun effet particulier n'a été observé chez les enfants nés. (217)

- **Certolizumab :**

Une étude chez 16 femmes traitées par certolizumab après la 30^{ème} SA a rapporté des concentrations néonatales indétectables chez tous les enfants sauf un dont la concentration était très faible à la naissance puis indétectable dès la 4^{ème} semaine post-partum. (221)

Le certolizumab a été poursuivi au 2^{ème} et au 3^{ème} trimestre chez environ 200 patientes. Aucun effet particulier n'a été observé chez les enfants à la naissance et ceux suivis jusqu'à l'âge de 1 an. (218)

Enfin, en 2018, l'analyse des issues de plus de 500 grossesses exposées au certolizumab pour la prise en charge de maladies inflammatoires chroniques ne montre pas d'effet tératogène du certolizumab ni de risque accru de mort fœtale par rapport à la population générale. De plus, les taux de fausses couches, d'avortements, de cas de prématurité et d'enfants nés en bonne santé sont similaires à ceux de la population générale. (222)

Les données cliniques de ces médicaments, mêmes si parfois rares, sont favorables à la prise d'un traitement anti-TNF α pendant la grossesse.

Des malformations congénitales existent chez les bébés de mères traitées par ces molécules pendant la conception ou la grossesse mais les données sont de plus en plus nombreuses et rassurantes. Leur incidence est inférieure aux 3% d'anomalies congénitales attendues dans la population générale. Après la stabilisation de la maladie, les femmes peuvent arrêter leur traitement par anti-TNF α au cours de la grossesse. Ceci n'augmente pas les risques pour la mère (tels que l'hypertension, la fausse couche et la prééclampsie) et le fœtus (tels que la prématurité ou le petit poids à la naissance). Les taux de ces risques étant similaires entre les populations de femmes traitées et non traitées (données issues de l'infliximab).

Si aucune anomalie n'est observée lors des radiographies obstétricales, la poursuite du traitement pendant la grossesse est autorisée.

Par contre, en raison de l'immunodépression induite par ces traitements, le risque d'infection materno fœtale est accru et peut s'avérer très dangereux pour le fœtus. D'autant que les anti TNF masquent les signes de fièvre. (215)

○ **Recommandations du CRAT**

Pour pallier à cela, il est recommandé d'administrer une dernière dose d'adalimumab, de golimumab ou d'infliximab au début du 3^{ème} trimestre. Ceci permet d'éviter des concentrations néonatales élevées et une immunodépression chez l'enfant. Ce sont particulièrement ces molécules qui sont concernées car leurs demi-vies d'élimination sont longues.

Molécule	Demi-vie d'élimination (jours)
Infliximab	9 à 12
Adalimumab	10 à 20
Golimumab	9 à 15
Certolizumab	14
Etanercept	3

Tableau 2 : Demi-vie d'élimination en fonction de la molécule d'anti-TNF

En cas de nécessité d'utiliser un anti-TNF au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse, les thérapeutiques à privilégier sont : le certolizumab et l'étaercept. Le certolizumab, malgré sa longue demi-vie d'élimination, a un passage placentaire très faible et l'étaercept à la demi-vie est la plus courte. D'ailleurs, quel que soit le terme de la grossesse, ce sont les thérapeutiques à privilégier. (215)

Enfin, comme tout traitement de fond, le rapport bénéfices/risques du traitement anti-TNF choisi doit être réévalué tout au long de la grossesse.

○ **Immunodépression chez l'enfant et précautions**

L'immunodépression induite chez les enfants par l'utilisation d'anti-TNF à demi-vie longue au cours du troisième trimestre de grossesse est à prendre en compte.

Compte tenu des concentrations néonatales élevées et détectables jusqu'à 6 mois après la naissance, les fœtus /enfants de mères traitées par infliximab, adalimumab et golimumab doivent être considérés comme immunodéprimés pendant les 6 mois qui suivent la dernière injection maternelle. (113) (215)

Malgré un passage placentaire faible, les fœtus/enfants de mère traitée par certolizumab sont aussi à considérer comme immunodéprimés pendant les 2,5 mois qui suivent la dernière injection maternelle. (218)

Considérant cette immunodépression, il faut adapter la prise en charge des nouveau-nés et notamment adapter le protocole vaccinal impliquant des vaccins vivants (tels que le BCG, le ROR et la varicelle). (223) Le délai minimum à respecter pour vacciner est de trois mois après la naissance et de 12 mois après la naissance pour l'infliximab. (224) Pour l'étanercept, en se basant sur la demi-vie d'élimination chez l'adulte, le CRAT recommande d'attendre les quinze premiers jours de vie avant d'administrer un vaccin vivant au nouveau-né. (217)

Pour les nouveau-nés, une étude de cohorte n'a pas montré un taux d'infections sévères plus élevé chez les descendants de mères exposées aux anti-TNF durant leur grossesse par rapport aux descendants de femmes non exposées et à la population générale. (225)

- **Aspect infectieux maternel**

Une légère augmentation du risque infectieux chez les femmes enceintes traitées par anti-TNF de type adalimumab et infliximab a été observée. (215)

3.5.3.2.8. Abatacept (ORENCIA®)

3.5.3.2.8.1. Indication de l'abatacept dans la PR

L'abatacept est un agent biologique avec un effet immunosuppresseur. Ce médicament est souvent utilisé en association avec le méthotrexate dans le traitement de la PR active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par méthotrexate ou anti-TNF. Il est aussi utilisé dans le traitement de la PR très active et évolutive chez les patients adultes non traités précédemment par le méthotrexate.

L'association de l'abatacept avec le méthotrexate a montré une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles. (226)

3.5.3.2.8.2. Mécanisme d'action de l'abatacept

L'abatacept est une protéine de fusion composée du domaine extracellulaire de l'antigène 4 cytotoxique humain associé au LT (CTLA-4) lié à une partie Fc modifiée d'une IgG1 humaine. Elle inhibe le signal de costimulation CD80/86 nécessaire à l'activation des LT exprimant le CD28. (227)

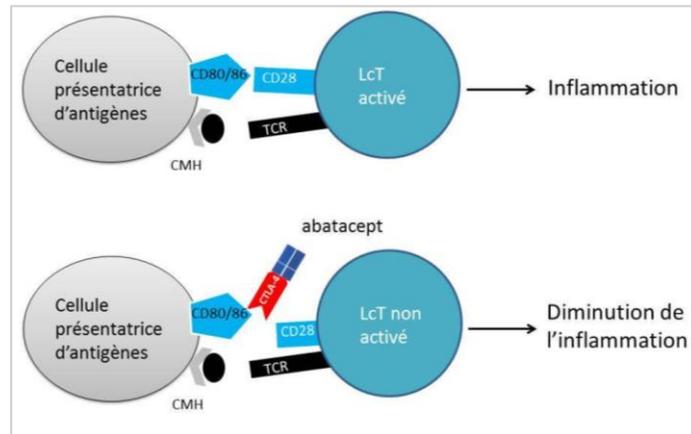


Figure 42 : Mécanisme d'action de l'abatacept

Source : Abatacept (ORENCIA®), Service d'immunologie de la faculté de pharmacie de Lille, Septembre 2021, disponible sur : https://acthera.univ-lille.fr/co/Abatacept__ORENCIAJ_.html

3.5.3.2.8.3. Abatacept et fertilité

Aucun effet indésirable sur la fertilité mâle ou femelle n'a été décelé chez le rat. (228)

3.5.3.2.8.4. Abatacept et grossesse

○ Données pré-cliniques

L'abatacept n'est pas génotoxique. Chez l'animal, des études ont montré qu'à des doses 20 à 30 fois supérieures à la dose administrée chez l'homme (10 mg/kg) il n'y a pas de toxicité fœtale, de tératogénicité ou d'impact sur le développement des nouveau-nés. (228)

○ Passage placentaire

Il n'y a pas de données publiées chez l'Homme concernant le passage de l'abatacept dans le placenta. Cependant, par analogie avec les IgG1, le passage placentaire de l'abatacept serait possible. Il commencerait à la 14^{ème} SA pour augmenter ensuite jusqu'au terme de la grossesse. (227)

D'ailleurs, la démonstration a été faite chez le rat après administration intraveineuse répétée d'abatacept à dose de 10 mg/kg. Les concentrations fœtales étaient inférieures aux concentrations

maternelles. D'autre part, la demi-vie d'élimination était de 8 à 25 jours, soit, en moyenne, de 13 jours. (228)

○ **Données cliniques**

- **Exposition à l'abatacept au cours du premier trimestre de grossesse :**

152 grossesses survenues après exposition à l'abatacept lors du premier trimestre (dont 13,2% en association avec le méthotrexate) ont été décrites. Concernant les enfants nés après exposition maternelle, il y a eu 86 naissances vivantes, 49 fausses couches et 19 interruptions de grossesse. Seulement sept cas de malformations congénitales ont été enregistrés. (229) Malgré le peu de données publiées chez les femmes enceintes exposées à l'abatacept au cours du premier trimestre de grossesse, aucune malformation fœtale spécifique n'a été mise en évidence. (227)

- **Exposition à l'abatacept après le premier trimestre de grossesse :**

Les données chez les femmes enceintes exposées à l'abatacept au 2^{ème} et/ou au 3^{ème} trimestre de la grossesse sont rares, mais aucun effet négatif n'a été signalé. (227)

Afin de suivre les différents résultats de grossesses exposées à l'abatacept, deux registres ont été créés respectivement aux Etats-Unis et en Europe : Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) et European Network of Teratology Information Service (ENTIS).

- **Impact chez le nouveau-né, immunodépression et précautions :**

Le fœtus et l'enfant doivent être considérés comme immunodéprimés pendant les 9 semaines qui suivent la dernière injection maternelle. En effet, en prenant en compte une demi-vie d'élimination moyenne de 13 jours et 5 demi-vies pour que l'élimination du compartiment plasmatique soit quasi totale, il faut un délai d'environ 9 semaines.

Considérant cette immunodépression, il faut adapter la prise en charge des nouveau-nés et notamment adapter le protocole vaccinal impliquant des vaccins vivants. (227)

Bien que le suivi de 16 enfants exposés en début de grossesse n'ait pas mis en évidence de déficit immunitaire, les données cliniques concernant le taux de transfert transplacentaire de l'abatacept, l'utilisation en fin de grossesse et les infections infantiles n'ont pas encore été publiés. (229)

○ **Recommandations du CRAT**

Malgré l'absence de risques attendus sur le fœtus et l'enfant, le manque de données contre-indique l'utilisation de l'abatacept pendant la grossesse. Le CRAT et les sociétés savantes (EULAR/ACR) ne recommandent donc pas l'instauration d'un traitement par abatacept lors d'une grossesse. Une contraception efficace est requise lors de l'instauration du traitement. (228)

En revanche, si l'abatacept est utilisé pendant la grossesse car indispensable au traitement de la PR sévère alors son utilisation doit être très encadrée. Un suivi obstétrical pour la surveillance des anomalies est à prévoir. (227) (228)

Enfin, compte tenu de la demi-vie d'élimination de l'abatacept, il faut respecter un délai entre la dernière injection d'abatacept et la conception. D'après les recommandations du RCP, ce délai est de 14 semaines : « Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par abatacept et jusqu'à 14 semaines après la dernière administration ».

En effet, en prenant une demi-vie d'élimination maximale de 20 jours, 5 demi-vies permettant d'éliminer 97% d'un produit en cinétique linéaire, il faut 100 jours (soit 14 semaines équivalentes à 3,5mois).

Cependant, il faut aussi savoir que ce délai peut exposer à une recrudescence de la PR après une réponse initiale positive sous traitement, d'autant que le début effectif de la grossesse est souvent retardé. (228)

3.5.3.2.9. Rituximab (MABTHERA®, RIXATHON®, TRUXIMA®)

3.5.3.2.9.1. Indication du rituximab dans la PR

Le rituximab est un agent biologique qui réduit le nombre de LB. En association avec le méthotrexate ou un autre anti-TNF, il est indiqué dans le traitement de la PR active et sévère chez les adultes. Il peut relayer un traitement de fond qui n'a pas suffi à stabiliser la maladie. En effet, associé au méthotrexate, le rituximab ralentit la progression des dommages articulaires et améliore les capacités fonctionnelles. (230)

A l'instar des autres traitements immunosuppresseurs, cette molécule expose à un risque d'infection et nécessite certaines mesures de précaution. En effet, il y a un risque de réactivation du virus de l'hépatite B. Un dépistage est donc recommandé avant l'instauration du traitement. (191)

3.5.3.2.9.2. Mécanisme d'action du rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique de type IgG1. Il se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20 situé sur les lymphocytes pré-B et B matures.

La mort cellulaire est alors induite par trois mécanismes :

- La fixation du fragment Fab du rituximab sur le CD20 des LB active le complément et forme un complexe d'attaque membranaire. In fine, ceci provoque la lyse de la cellule par un mécanisme dépendant du complément (CDC).
- Le fragment FcγRIII du rituximab permet l'interaction avec les cellules NK et ceci provoque la mort de la cellule par cytotoxicité anticorps dépendante (ADCC).
- Le fragment FcγRIII du rituximab permet de recruter des macrophages et ceci provoque la mort cellulaire par le système ADCC et via l'apoptose. (231)

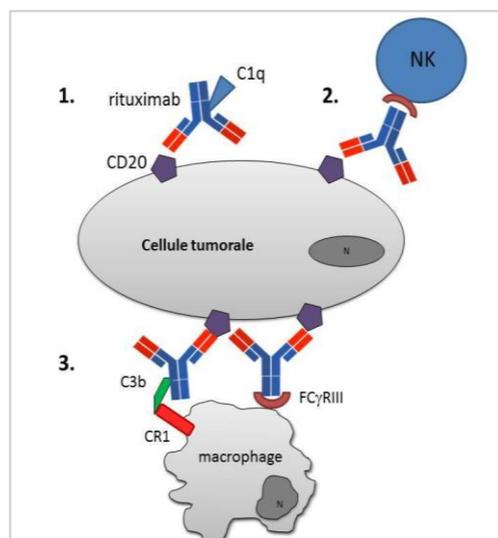


Figure 43 : Mécanisme d'action du rituximab

Source : Rituximab (MABTHERA®), Service d'immunologie de la faculté de pharmacie de Lille, Septembre 2021, disponible sur : https://acthera.univ-lille.fr/co/Rituximab__MABTHERAJ_.html#schId00

3.5.3.2.9.3. Rituximab et fertilité

Aucune étude n'a été réalisée sur les animaux concernant les effets indésirables sur la fertilité des mâles ou des femelles. (232) Celle-ci reste inconnue. (233)

3.5.3.2.9.4. *Rituximab et grossesse*

○ **Données pré-cliniques**

Le pouvoir carcinogène ou mutagène du rituximab n'a pas été étudié.

Chez le singe, aucune embryotoxicité n'a été rapporté à des doses maximales de 100 mg/kg, prises au début du premier trimestre de grossesse. Les naissances présentaient une diminution de la quantité de LB mais ce taux revenait à la normale après six mois. (232)

○ **Passage placentaire**

Sa structure IgG1 permet au rituximab de passer la barrière placentaire et ce, à partir de la 14^{ème} SA. (234) A l'accouchement, la concentration fœtale en rituximab est souvent supérieure à celle de la mère et d'autant plus si celui-ci a été administré dans les cinq derniers mois précédant l'accouchement. (232)

○ **Données cliniques**

- **Exposition au rituximab en cours de grossesse, généralités :**

Alimentée par les déclarations spontanées et les essais cliniques chez des femmes atteintes de PR, une base de données américaine permet de voir les effets sur les grossesses après exposition au rituximab. Grâce à cela, 153 grossesses avec exposition maternelle ont pu être suivies. Ce recensement a permis de montrer que les taux de prématurité, d'avortement spontané et de malformations étaient les mêmes entre les femmes enceintes atteintes de PR traitées par rituximab et celles atteintes mais non traitées par rituximab dans la population générale. (235)

- **Exposition au rituximab au cours du premier trimestre de grossesse :**

En clinique, une seule patiente atteinte de PR a été exposée à un traitement par rituximab six semaines avant la conception. La grossesse s'est déroulée normalement et la patiente a donné naissance à des jumelles. L'une avait une malformation de type pied bot et l'autre un érythème toxique transitoire du nouveau-né. Les numérations de LB et les taux d'immunoglobulines ont été contrôlés normaux à la naissance et huit mois plus tard. (236)

Toutefois, les données sont insuffisantes et trop peu solides pour conclure à une innocuité du rituximab avec une exposition en début de grossesse.

- **Exposition au rituximab après le premier trimestre de grossesse :**

Il y a aussi peu de données chez les femmes enceintes exposées au rituximab au 2^{ème} et/ou 3^{ème} trimestre de grossesse. Chez les nouveau-nés, une lymphopénie B et une thrombopénie ont été observées avec un retour aux taux normaux dans les 4 à 6 mois après la dernière injection chez la mère. (234)

- **Impact chez le nouveau-né, immunodépression et précautions :**

Compte tenu des concentrations néonatales élevées et détectables de 4 à 6 mois après la naissance, les fœtus /enfants de mères traitées par rituximab doivent être considérés comme immunodéprimés pendant les 6 mois qui suivent la dernière injection maternelle. La diminution du taux de LB associée à une concentration plasmatique élevée en rituximab majore le risque infectieux.

Considérant cette immunodépression, il faut adapter la prise en charge des nouveau-nés et notamment adapter le protocole vaccinal impliquant des vaccins vivants. D'autre part, une moindre efficacité vaccinale a été retrouvée chez les enfants ayant reçu des vaccins vivants inactivés. (234)

○ **Recommandations du CRAT**

En l'absence de données suffisantes, le CRAT et les sociétés savantes (EULAR/ACR) ne recommandent pas l'instauration d'un traitement par rituximab lors d'une grossesse. Il ne peut être utilisé que s'il est indispensable au traitement de la PR sévère et son utilisation doit être très encadrée. Un suivi obstétrical pour la surveillance des anomalies sera à prévoir.

Compte tenu de la longue demi-vie d'élimination du rituximab, il faut respecter un délai entre la réalisation de la dernière injection de rituximab et la conception. En prenant une demi-vie moyenne de 21 jours et en comptant les 5 demi-vies nécessaires à l'élimination de 97% d'un produit en cinétique linéaire, il faut attendre en théorie 105 jours soit 3,5 mois avant de concevoir. (234)

D'après les recommandations du RCP, ce délai est de douze mois : « En raison de la présence durable du rituximab chez les patients présentant une déplétion en lymphocytes B, les femmes en âge de procréer devront utiliser des mesures contraceptives efficaces tout au long du traitement par rituximab et pendant douze mois après son arrêt ». (237)

Ceci s'explique par l'effet du rituximab sur les lymphocytes, qui persiste jusqu'à 6 à 12 mois après l'arrêt du traitement. Ainsi, il est préférable de respecter un délai minimum de 6 mois avant de concevoir (ce délai correspondant à 5 demi-vies en prenant la demi-vie maximale de 36 jours). Cependant, il faut aussi savoir que ce délai long peut exposer à une recrudescence de la PR après une réponse initiale positive sous traitement, d'autant que le début effectif de la grossesse est souvent retardé. (232)

3.5.3.2.10. Antagonistes de l'interleukine-6

3.5.3.2.10.1. Indication des antagonistes de l'IL6 dans la PR

Le tocilizumab (ROACTEMRA®) et le sarilumab (KEVZARA®) sont des anticorps monoclonaux. Ces thérapies biologiques bloquent l'action de l'IL6, d'où leur action anti-inflammatoire. Ils sont utilisés, en association au méthotrexate, dans le traitement de la PR active modérée à sévère de l'adulte. (191) Ce sont des traitements de seconde intention après échec des traitements de fond classiques ou de troisième intention après échec d'un médicament biologique. (238)

En raison de leur mécanisme d'action, le tocilizumab et le sarilumab exposent à un risque d'infections.

3.5.3.2.10.2. Mécanisme d'action des antagonistes de l'IL6

Le tocilizumab et le sarilumab se fixent sur la chaîne α des récepteurs solubles et membranaires de l'IL6. Ils inhibent la transmission du signal intracellulaire et l'activation des gènes inflammatoires est ainsi limitée. (214)

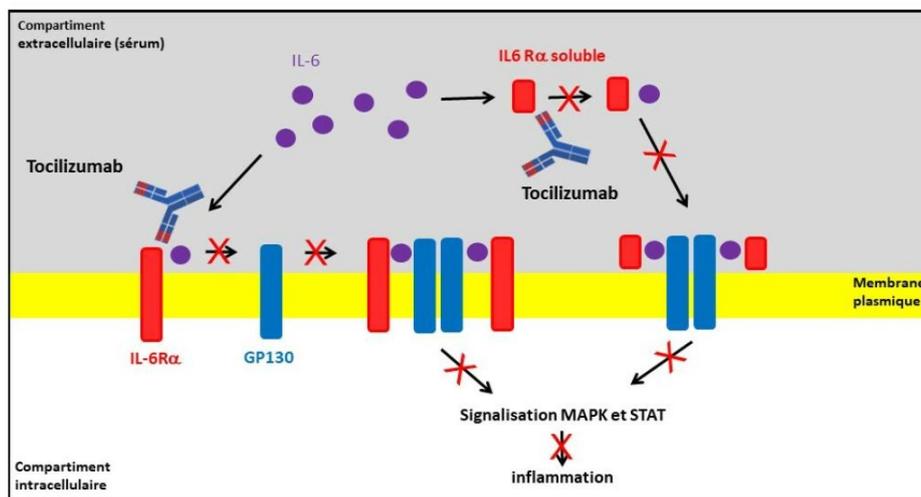


Figure 44 : Mécanisme d'action du tocilizumab

Source : Tocilizumab (ROACTEMRA®), Service d'immunologie de la faculté de pharmacie de Lille, Septembre 2021, disponible sur : https://acthera.univ-lille.fr/co/Tocilizumab__ROACTEMRAJ_.html#schld00

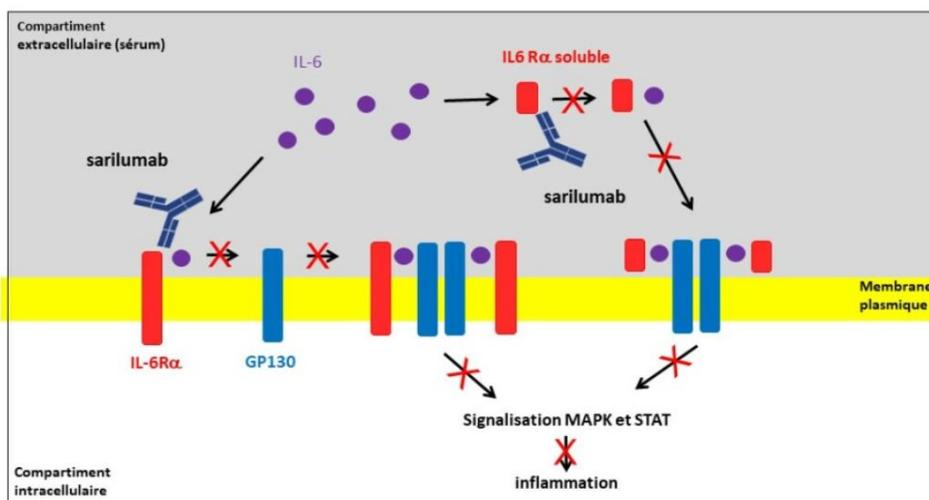


Figure 45 : Mécanisme d'action du sarilumab

Source : Sarilumab (KEVZARA®), Service d'immunologie de la faculté de pharmacie de Lille, Septembre 2021, disponible sur : https://acthera.univ-lille.fr/co/Sarilumab__KEVZARAJ_.html

3.5.3.2.10.3. Antagonistes de l'IL6 et fertilité

Pour le tocilizumab, aucun effet néfaste sur la fertilité n'a été démontré chez le singe (pas d'impact sur les organes endocriniens et reproducteurs). Chez les souris, aucun effet sur la capacité de reproduction n'a été observé.

Pour le sarilumab, aucune altération de la fertilité n'a été démontré chez la souris. (239)

Aucune donnée n'existe sur l'effet du sarilumab et du tocilizumab sur la fertilité chez les humains. (240) (241)

3.5.3.2.10.4. Antagonistes de l'IL6 et grossesse

○ Données pré-cliniques

- Tocilizumab :

Le tocilizumab n'est pas tératogène chez le singe. Il n'induit pas d'effet néfaste sur la grossesse, l'embryon et le fœtus. Cependant, à doses élevées de 50 mg/kg/jour (dose 100 fois supérieure à l'exposition chez l'Homme), il y a eu plus d'avortement et une mortalité embryonnaire et fœtale légèrement plus élevée que dans les groupes sans médicament et à doses plus faibles. (239)

- Sarilumab :

Dans une étude chez le singe, une dose 83 fois supérieure à la dose thérapeutique humaine a été administrée en début de gestation et jusqu'à la naissance des petits. Il n'y a pas eu d'effets néfastes sur la mère et sur l'embryon/fœtus. Un mois après leur naissance, du sarilumab était retrouvé dans le sang des petits mais ils étaient en bonne santé. Leur courbe de poids, leur morphologie, leur développement fonctionnel et leur immunité étaient normaux. (239)

○ Passage placentaire

Le tocilizumab et le sarilumab passent le placenta. (241) (240) Pour le tocilizumab, cela se fait à partir de la 14^{ème} SA. (242)

○ Données cliniques

- Tocilizumab :

La demi-vie du tocilizumab varie de 8 à 14 jours en fonction de la dose administrée.

Dans une étude, 32 patientes exposées au tocilizumab ont été suivies. Parmi elles, 30 ont pris du tocilizumab pendant le premier trimestre et 2 en ont pris pendant toute la grossesse. Le taux d'avortement spontané était de 18%, similaire à celui dans la population générale (10% à 15%) (243). A noter que la moitié des patientes étaient aussi traitées par méthotrexate. De plus, elles avaient en moyenne 32,4 ans, âge avancé qui majore le risque de complications obstétricales (*cf partie 3.1.2*). Au cours de cette étude, une interruption de grossesse pour malformation a eu lieu. La patiente a pris du léflunomide et du méthotrexate avant la conception, ainsi la malformation ne peut pas être imputable à la seule prise de tocilizumab.

L'absence de contrôle de la maladie, permettant un taux d'IL6 était encore très important, expliquerait aussi les anomalies de poids de naissance (plus faible que la normale) retrouvées chez 5 naissances. D'ailleurs, chez deux des femmes avec les bébés présentant un déficit pondéral, l'arrêt du tocilizumab au cours du premier trimestre a entraîné la recrudescence de la maladie. (244)

En 2014, le laboratoire ROCHE a fourni les données de 288 grossesses exposées avant conception ou pendant la grossesse au tocilizumab. Parmi elles, 89,7% étaient atteintes de PR. Sur les 180 grossesses suivies prospectivement, il y a eu en majorité des naissances vivantes (plus de 60%), 21,7% de fausses couches spontanées, 17,2% d'IVG et un enfant mort-né. Le taux de prématurité était de 31,2% donc plus élevé que dans la population générale. Sur les 108 grossesses rapportées rétrospectivement, il y a eu 50,9% naissances vivantes, 28,7% fausses couches, 20,4% IVG et 3 anomalies congénitales. (239)

Ces analyses de grossesses exposées au tocilizumab avant ou pendant la grossesse n'ont démontré aucune augmentation des taux d'avortement spontané ou d'anomalies congénitales. En revanche, afin de valider le profil bénéfiques/risques du traitement par tocilizumab pendant la grossesse, il faudrait d'autres informations.

- **Sarilumab**

Le sarilumab est éliminé par les voies métaboliques parallèles ce qui entraînent une demi-vie initiale de 8 à 10 jours et à l'équilibre une demi-vie effective estimée de 21 jours.

Le nombre de grossesses avec une exposition maternelle au sarilumab est trop faible (une vingtaine) pour pouvoir tirer des conclusions mais aucun signal d'alerte n'a été identifié. (239)

o **Recommandations du CRAT**

En l'absence de données suffisantes, le CRAT et les société savantes (EULAR/ACR) ne recommandent pas l'utilisation des antagonistes de l'IL6 pendant la grossesse.

Le délai, recommandé par le CRAT et mentionné dans le RCP, entre l'arrêt du tocilizumab et la conception est de 3 mois. (240) (241)

Compte tenu de la longue demi-vie d'élimination de ces antagonistes de l'IL6, il faut respecter un délai entre la réalisation de la dernière injection d'un de ces produits et la conception. En prenant une demi-vie maximale de 14 jours et en comptant les 5 demi-vies nécessaires à l'élimination de 97% d'un produit en cinétique linéaire, il faut attendre en théorie 70 jours soit environ 3 mois avant de concevoir. (239)

Enfin, si une grossesse survient chez une femme traitée par antagonistes d'IL6 avec une absence d'anomalie à la consultation obstétricale, la poursuite de la grossesse peut être acceptée. Dans ce cas, un dépistage prénatal sur les malformations possibles est à prévoir. (239)

3.5.3.2.11. Inhibiteurs des Janus kinases

3.5.3.2.11.1. Indication des inhibiteurs de JAK dans la PR

Issues de biothérapies, les inhibiteurs de JAK se différencient par le fait que ce sont des thérapeutiques utilisables par voie orale. Les médicaments commercialisés sont : le baricitinib (OLUMIANT®), l'upadacitinib (RINVOQ®) et le tofacitinib (XELJANZ®). Ils sont utilisés seuls ou en association avec le méthotrexate (en cas de réponse insuffisante ou de mauvaise tolérance aux autres traitements) chez les patients atteints de PR active modérée ou sévère. L'association avec des traitements de fond biologiques ou des immunosuppresseurs puissants tels que l'azathioprine et la cyclosporine n'est pas recommandée.

Concernant les effets secondaires, le risque infectieux est augmenté (en particulier un risque de réactivation du virus de la varicelle). Il y a aussi une augmentation des facteurs de risques cardiovasculaires telle qu'une hyperlipidémie et une thrombose veineuse profonde. (191)

3.5.3.2.11.2. Mécanisme d'action des inhibiteurs de JAK

En inactivant les JAK, le baricitinib, l'upadacitinib et le tofacitinib inhibent la voie de signalisation intracellulaire. En effet, il y a un blocage du recrutement, de la phosphorylation et de l'activation des STAT. L'expression des gènes dans la cellule n'est plus modulée par les STAT et le signal des cytokines pro-inflammatoires n'atteint plus le noyau. Le processus pro-inflammatoire associé à la voie JAK-STAT est inhibé. (245)

Ce sont des inhibiteurs sélectifs et réversibles. Le baricitinib a démontré une plus grande puissance inhibitrice pour JAK1, JAK2 et TYK2, par rapport à JAK3. (245) L'upadacitinib a démontré une plus grande puissance inhibitrice pour JAK1. (246) Enfin, le tofacitinib inhibe préférentiellement la signalisation par les récepteurs hétérodimériques des cytokines associés à JAK3 et/ou à JAK1. (247)

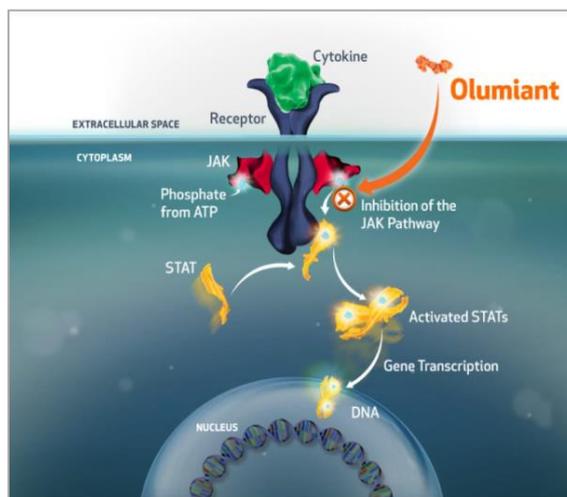


Figure 46 : Exemple de mécanisme d'action pour les inhibiteurs de JAK : le baricitinib
Source : Baricitinib (OLUMIANT®), Lilly, Juillet 2020, disponible sur : <https://www.olumiant.com/hcp/rheumatoid-arthritis/moa>

A savoir que JAK1 est important dans la signalisation des cytokines inflammatoires, que JAK2 est important pour la maturation des globules rouges et que JAK3 permet la surveillance immunitaire et la fonction des lymphocytes. (248)

Par rapport aux spécificités de cible, la pertinence de l'inhibition spécifique d'enzymes JAK en fonction de l'efficacité thérapeutique n'est toujours pas démontrée. Il est juste possible de savoir quelles sont les cytokines inflammatoires touchées en fonction de l'inhibition de la JAK (246)

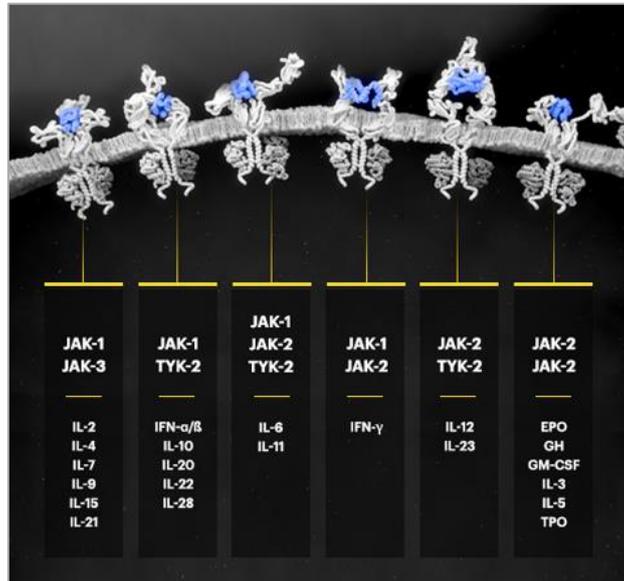


Figure 47 : JAK et facteurs pro-inflammatoires associés

Source : Rinvoq® inhibits JAK, AbbVie, Février 2020, disponible sur : <https://www.rinvoqhcp.com/dosing-and-moa>

3.5.3.2.11.3. Inhibiteurs de JAK et fertilité

Chez les femelles rats, le tofacitinib induit une baisse du taux de gestation, une diminution du nombre de corps jaunes, de sites d'implantation et de fœtus viables et aurait également des effets néfastes sur l'accouchement et le développement à la naissance. (249)

Chez les femelles rats, le baricitinib diminue les performances d'accouplement. Il induit aussi une diminution du nombre de corps jaunes et de sites d'implantation, une augmentation des pertes avant implantation et des problèmes sur la vie intra-utérine des embryons. (249)

Les études chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet de l'upadacitinib sur la fertilité. (250)

Il n'y a pas d'étude clinique concernant les effets du tofacitinib, du baricitinib et de l'upadacitinib sur la fertilité chez la femme.

3.5.3.2.11.4. Inhibiteurs de JAK et grossesse

○ Données pré-cliniques

- Tofacitinib :

Le tofacitinib est tératogène chez les rats et les lapins mais n'est ni mutagène, ni génotoxique. (249)

- Baricitinib :

Le baricitinib est tératogène chez les rats et les lapins. Le baricitinib a réduit la croissance du fœtus et a provoqué des malformations squelettiques dans le cas où les animaux recevaient une dose équivalente à 25 fois la dose thérapeutique chez l'Homme.

Chez les femelles rats gestantes, le passage du médicament dans le placenta a été démontré. (245)

A des doses 4 et 21 fois supérieures à celle de l'exposition humaine, une baisse de poids de la progéniture et une diminution de la survie ont respectivement été observées. (249)

- **Upadacitinib :**

L'upadacitinib est toxique sur la reproduction. Il est tératogène chez le rat et le lapin, avec des effets sur les os du fœtus de rat et sur le cœur du fœtus de lapin lors d'une exposition in utero. (248)

○ **Données cliniques**

Très peu d'études cliniques chez les femmes enceintes ont été faites sous tofacitinib, baricitinib et encore moins sous upadacitinib. Les études sur ces médicaments imposaient aux femmes un test de grossesse négatif lors de leur participation et une contraception efficace pendant toute la durée de l'étude.

Malgré tout, certaines grossesses survenues au cours de ces essais cliniques sur le traitement de la PR ont pu être analysées.

- **Tofacitinib :**

31 grossesses exposées au tofacitinib (associées pour certaines au méthotrexate) ont été recensées. Un seul cas de malformation congénitale a été observé chez une patiente ayant reçu uniquement du tofacitinib à dose thérapeutique de 5mg deux fois par jour. (249)

- **Baricitinib :**

Sur les 23 grossesses exposées au baricitinib (dont 15 ont été exposées au méthotrexate ou au léflunomide), il y a eu 9 interruptions spontanées de grossesse et 4 interruptions volontaires de grossesse. Concernant l'accouchement, hormis les 2 dont l'issue n'est pas connue, 2 étaient prématurés et 6 se sont déroulés à terme sans anomalies. (249)

○ **Recommandations du CRAT**

Au vu du trop peu de données cliniques, le CRAT et les société savantes (EULAR/ACR) ne recommandent pas l'utilisation par inhibiteurs de JAK pendant la grossesse.

La durée nécessaire à l'élimination totale du tofacitinib du compartiment plasmatique est de 21h (soit 7 fois la demi-vie d'environ 3 heures). Or, les données du RCP recommandent de maintenir une contraception efficace 1 mois avant de concevoir. En effet, les effets pharmacodynamiques (comme par exemple la phosphorylation des STAT) est plus prolongée et dure environ 14 jours. (13)

La durée nécessaire à l'élimination totale du baricitinib du compartiment plasmatique est de 87,5h (soit 7 fois la demi-vie d'environ 12,5 heures). Or, les données du RCP recommandent de maintenir une contraception d'une semaine avant de concevoir. En effet, les effets pharmacodynamiques ne durent que 24h. (14)

La durée nécessaire à l'élimination totale de l'upadacitinib du compartiment plasmatique est de 80,5h (soit 7 fois la demi-vie d'environ 11,5 heures car elle varie de 9 à 14h selon l'individu (248)). Or, les données du RCP recommandent de maintenir une contraception efficace de 1 mois avant de concevoir même si les effets pharmacodynamiques ne durent que 24h. (14)

3.5.3.2.12. Anakinra (KINERET®)

3.5.3.2.12.1. Indication de l'anakinra dans la PR

L'anakinra contient un agent immunosuppresseur. Ce produit de biotechnologie limite l'inflammation au niveau des articulations et permet de ralentir la destruction du cartilage.

Malgré le faible service médical rendu (251), l'anakinra est utilisé en association avec le méthotrexate dans la PR lorsqu'il y a une réponse insuffisante au méthotrexate en monothérapie. (252)

3.5.3.2.12.2. Mécanisme d'action de l'anakinra

L'anakinra est un antagoniste de l'IL1 α et de l'IL1 β par inhibition compétitive au niveau du récepteur IL1-R. Les effets pro-inflammatoires de la cytokine IL1 au niveau synovial sont inhibés. Plus les concentrations en IL1 sont faibles plus l'activité de la PR est faible. De plus, l'anakinra inhibe les réponses induites par l'IL1 telles que la production de monoxyde d'azote, la production de prostaglandine E2 et de collagénase par les cellules synoviales, les fibroblastes et les chondrocytes. (252)

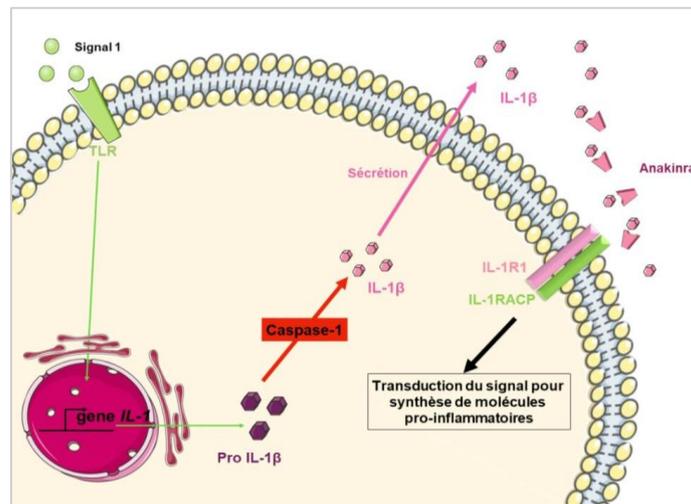


Figure 48 : Mécanisme d'action de l'Anakinra

Source : Anakinra (KINERET®), Service d'immunologie de la faculté de pharmacie de Lille, Septembre 2021, disponible sur : https://acthera.univ-lille.fr/co/Anakinra__KINERETJ_.html#schld00

3.5.3.2.12.3. Anakinra et fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effets néfastes sur la reproduction. (253)

3.5.3.2.12.4. Anakinra et grossesse

○ Données pré-cliniques

Chez le rat, à des doses 100 fois supérieures à la dose thérapeutique humaine, il n'y a eu aucun effet sur la fertilité et sur le développement du fœtus. Chez le lapin, aux mêmes doses, il n'y a pas eu d'incidence sur le développement du fœtus et de l'embryon.

In vitro, aucune anomalie génétique n'a été observée.

Chez la souris, il n'y a pas eu d'anomalies chromosomiques ni d'alerte concernant un potentiel risque tumoral de l'anakinra. (253)

Enfin, l'anakinra n'est pas tératogène chez le singe. (254)

○ **Données cliniques**

L'anakinra a une demi-vie courte de 4 à 6 h. Par contre, la quantité d'anakinra contenue dans le sang au niveau du cordon et son taux de transfert transplacentaire sont inconnus. (Chez le singe il approche les 1% donc le passage est très limité (254)).

Il existe peu de données sur l'utilisation de l'anakinra chez la femme enceinte atteinte de PR. Une seule étude rétrospective a étudié 23 grossesses exposées à l'anakinra pour le traitement de maladies auto-inflammatoires systémiques. Un seul cas a été observé avec une absence de formation d'un rein et une neurohypophyse ectopique avec déficit en hormone de croissance. La patiente avait été traitée de la 9^{ème} SA jusqu'à l'accouchement. (255)

D'autre part, aucune malformation, ni anomalie post-natale n'a été observée pour 5 femmes ayant reçu 100mg d'anakinra (dose thérapeutique journalière) au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse. (256) Aucun cas d'infection grave ou de retard de développement n'a été observé chez les nouveau-nés exposés à l'anakinra pendant la grossesse et suivis jusqu'à leurs 18 mois. (255)

○ **Recommandations du CRAT**

Par mesure de précaution, le CRAT recommande d'éviter l'utilisation de l'anakinra pendant la grossesse et de favoriser un traitement alternatif dont les effets sont mieux connus. (254)

3.5.3.2.13. Point sur les immunosuppresseurs et le risque accru d'infection

Pour rappel les traitements immuno suppresseurs utilisés dans la PR sont : le méthotrexate, le léflunomide, l'azathioprine, la ciclosporine, l'abatacept et l'anakinra.

Chez les femmes envisageant une grossesse, les immunosuppresseurs ne doivent être utilisés qu'après un entretien approfondi.

Au-delà du premier trimestre, il y a en effet un risque d'infection à considérer. Les infections et en particulier à CMV mais aussi la listériose et la toxoplasmose, sont majorées en cours de grossesse, chez toutes les patientes sous traitements immunosuppresseurs. (204)

3.5.4. Conclusion sur les traitements

Il existe plusieurs traitements de la PR classés en deux groupes : les traitements de la crise qui permettent le contrôle des douleurs et les traitements de fond qui contrôlent l'évolution de la maladie. Afin de potentialiser l'efficacité d'un traitement, certaines de ces thérapeutiques peuvent être associées.

Pour traiter une femme atteinte de PR qui souhaite procréer ou qui est déjà enceinte, il faut prendre en compte plusieurs éléments. D'une part, la sévérité et le niveau d'activité de la maladie. Il est primordial de stabiliser la maladie avant de concevoir. D'autre part, il faut prendre en compte la dangerosité de certaines thérapeutiques, bien qu'efficaces chez la femme, elles sont parfois nocives pour l'embryon et/ou le fœtus et ceci dès la conception.

En effet, dès le stade pré-conceptionnel, des médicaments peuvent avoir des effets délétères et peuvent interagir au niveau de la fertilité des femmes. C'est le cas des anti-inflammatoires non stéroïdiens par exemple.

Concernant les thérapies biologiques, bien que celles-ci soient de véritables traitements efficaces pour les patients atteints de PR, leur utilisation pendant la conception et la grossesse est déconseillée. En raison de la rareté d'expérience et des données limitées concernant les résultats de grossesses sous ces thérapeutiques, il est préférable de ne pas les utiliser. C'est le cas de l'abatacept, du rituximab, du tocilizumab, du sarilumab, du baricitinib, de l'upadacitinib, du tofacitinib ainsi que de l'anakinra.

A contrario, certains médicaments sont tout à fait recommandés pendant la grossesse car ils permettent de contrôler l'activité de la maladie sans en avoir aucun impact sur la progéniture. C'est le cas de l'hydroxychloroquine et de la salazopyrine par exemple. Dans ces cas, il faut les utiliser aux doses posologiques les plus faibles possible. Si pour cause de contre-indication ou d'inefficacité d'une de ces molécules sur la patiente, il est préférable de sélectionner les thérapeutiques à demi-vie courte (comme l'étaanercept, agent inhibiteur du TNF α) qui n'imposent pas un délai important pour être totalement éliminées du corps de la patiente traitée et celles dont le passage de la barrière placentaire est le plus faible (comme le certolizumab, autre agent inhibiteur du TNF α).

Enfin, les traitements contre-indiqués pendant la grossesse imposent un délai de pause à respecter avant de pouvoir concevoir sans risques. C'est le cas notamment du méthotrexate et du léflunomide pour lesquels il faut attendre au minimum 3,5 mois pour le léflunomide et un mois pour le méthotrexate avant de concevoir. Toutefois, il faut surveiller que ce délai n'expose pas à une trop importante recrudescence de la PR après une réponse initiale positive sous traitement.

Le choix d'un traitement qu'il soit en début de conception ou en fin de grossesse doit donc être totalement réfléchi. Il doit être connu et surveillé en collaboration avec les différentes équipes médicales prenant en charge la patiente et son nouveau-né. Les recommandations du RCP sur les médicaments sont parfois en décalage avec l'état des connaissances disponibles et les données cliniques récentes. Les données récentes analysées par les sociétés savantes comme le CRAT constituent alors une base solide d'informations pour les professionnels de santé.

4. CONCLUSION

L'apparition de la PR résulte de l'association de plusieurs facteurs environnementaux en interaction avec des facteurs génétiques préexistants. Au niveau immunologique, une véritable cascade inflammatoire se développe au sein de la synoviale.

Le diagnostic est basé sur un bilan complet : biologique, clinique et radiographique. La réponse à des questionnaires est un outil supplémentaire qui permet de classer l'activité de la maladie. Le diagnostic doit être rapidement donné afin de traiter au plus vite le patient et de limiter les potentielles érosions articulaires pouvant aboutir à un handicap fonctionnel. En effet, les atteintes peuvent être polyarticulaires. De plus, les personnes atteintes de PR sont aussi plus sensibles à développer d'autres maladies immunitaires.

La PR affecte toute la population mais en particulier les jeunes femmes. En effet, les hormones féminines sécrétées modulent en effet l'apparition et l'évolution de la maladie.

D'après les chiffres de l'INSEE, en 2021, les femmes deviennent en moyenne mères à 30,9 ans (âge de l'accouchement). Le désir de grossesse est source de nombreuses interrogations sur la maladie, son traitement et sur l'état de santé du futur bébé. Les femmes peuvent notamment, avoir une certaine appréhension sur la réapparition des douleurs et l'augmentation de la fatigue. Pour faire face à cela, la patiente doit être informée des évolutions possibles de sa maladie et de son traitement.

Les influences de la PR sur la grossesse peuvent entraîner des effets secondaires chez le fœtus, l'embryon et le nouveau-né. Il peut aussi y avoir des complications pour la femme enceinte qui risque davantage de faire une fausse couche ou d'accoucher prématurément.

En retour, la grossesse exerce aussi une action sur la maladie. Un réel effet bénéfique sur la PR est observé chez, en moyenne, 50% des cas. En effet, la grossesse est un état particulier au niveau immunologique et hormonal. L'état pro-inflammatoire du début de grossesse laisse part à un état anti-inflammatoire, médié par les hormones sécrétées. Ce dernier concourt à une phase dite « immunodépressive » dans laquelle la femme enceinte peut, à la fois, accepter son fœtus et garder un contrôle sur les pathogènes.

En revanche, en post-partum, il y a une recrudescence de la pathologie médiée par les hormones qui nécessite un suivi régulier de la patiente afin de réinstaurer un traitement sans délai si besoin.

Malgré que la poursuite d'un traitement ne soit nécessaire que chez 10 à 25% des patientes, les études actuelles ne statuent pas sur une rémission de l'activité de la maladie pendant la grossesse chez toutes les patientes. (131) Il faut donc maintenir le traitement chez certaines patientes.

Lorsqu'une femme émet le désir de devenir mère, le praticien doit établir un bilan complet pré-conceptionnel afin de garantir des résultats optimaux de la grossesse. A cette occasion, une évaluation de l'activité de la PR, un bilan biologique une identification des traitements compatibles avec la grossesse doivent être faits. Enfin, la stratégie de traitement choisie doit permettre une stabilisation de la maladie avant d'envisager la grossesse.

Au stade pré-conceptionnel, certaines thérapeutiques comme les corticoïdes peuvent engendrer des troubles au niveau de la fertilité. Même si leur prise est autorisée pendant la grossesse, il faut en évaluer les risques.

Certains médicaments, comme le méthotrexate ou le léflunomide, sont tératogènes et entraînent des effets néfastes sur le développement du fœtus. Ils nécessitent d'être arrêtés dans un délai de temps bien défini avant de pouvoir concevoir sans risques. Une information rigoureuse lors de l'instauration du traitement doit permettre d'anticiper ces risques. Dans ce sens, lors de la prescription de ces médicaments, une contraception efficace est indispensable.

Les antalgiques de palier I, II et III tout comme les AIS sont compatibles quel que soit le terme de la grossesse. En revanche les AINS et l'aspirine à dose supérieure à 500 mg/j sont contre indiqués au-delà de la 24^{ème} semaine d'aménorrhée.

D'autre part, la sulfasalazine, la chloroquine, l'hydroxychloroquine, l'azathioprine et la ciclosporine sont compatibles avec la grossesse et peuvent être administrés jusqu'à la naissance.

Enfin, concernant l'utilisation des thérapies biologiques pendant la grossesse n'est pas recommandée. Malgré qu'elles ciblent spécifiquement les cytokines et les cellules responsables de l'inflammation, faisant d'elles des options de traitements très efficaces de la PR, les données cliniques sur ces molécules sont trop limitées. Si la maladie nécessite tout de même d'être traitée par anti-TNF α alors le choix de la molécule avec le passage placentaire le plus faible et la meilleure élimination est à favoriser.

Finalement, il faut constamment faire la balance entre les bénéfices/risques pour la maladie et les bénéfices/risques pour la grossesse. Grâce à l'évolution des connaissances et à l'amélioration des traitements, les patientes sont rassurées tant sur leur propre santé que sur celle de leur enfant. Le diagnostic prénatal, notamment échographique, permet un dépistage et une surveillance accrue des risques malformatifs ou fonctionnels induits par des médicaments pris en cours de grossesse. (119)

Tous les aspects de la polyarthrite rhumatoïde et ses traitements sont soumis à un niveau d'exigence qui se doit de répondre à la hauteur des enjeux pour la mère et son enfant. Dans le cas de la PR, l'accompagnement et le suivi doivent être régulier. Une grossesse réussie est une grossesse préparée.

ANNEXES

Annexe 1 : Substance active utilisée dans la PR, médicament de référence et médicament biologique similaire commercialisé en France.

Source : *Génériques et médicaments biosimilaires, Vidal, Février 2020.*

Substance active	Médicament de référence	Médicament biologique similaire
Adalimumab	HUMIRA	<ul style="list-style-type: none">• AMGEVITA• HULIO• HYRIMOZ• IDACIO• IMRALDI
Etanercept	ENBREL	<ul style="list-style-type: none">• BENEPALI• ERELZI
Infliximab	REMICADE	<ul style="list-style-type: none">• FLIXABI• INFLECTRA• REMSIMA
Rituximab	MABTHERA Les spécialités MABTEHRA 1400 mg et 1600 mg solutions pour injection sous-cutanée n'ont pas de médicament biosimilaire associé.	<ul style="list-style-type: none">• RIXATHON• TRUXIMA

BIBLIOGRAPHIE

1. Assurance Maladie. Fiche « Polyarthrite rhumatoïde et maladies apparentées » - Personnes prises en charge pour polyarthrite rhumatoïde et maladies apparentées en 2019 [Internet]. 2021 [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/cartographie-fiche-polyarthrite-rhumatoide>
2. Ligue Suisse contre le Rhumatisme. Qu'est-ce que le rhumatisme? - Ligue suisse contre le rhumatisme [Internet]. 2020 [cité 11 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.ligues-rhumatisme.ch/blog/2016/quest-ce-que-le-rhumatisme>
3. AFPric Association reconnue d'utilité publique. AFP - Site d'information sur la Polyarthrite Rhumatoïde et les Rhumatismes Inflammatoires Chroniques [Internet]. 2020 [cité 11 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.polyarthrite.org/index.php?pageID=6d010a3e0c2eb7dc76a1d3acaff2e19c>
4. Laboratoire Tilman. Comprendre les articulations [Internet]. Flexofytol. 2020 [cité 11 sept 2020]. Disponible sur: <http://flexofytol.be/articulations/comprendre-les-articulations/>
5. NOBLE P.1, COLLIN B.1, LECOMTE-BECKERS J.2, MAGNÉE A.2, DENOIX J.-M.3, SERTEYN D. L'articulation synoviale : un système tribologique parfait. 23 avr 2010;(Pages 83-93):154.
6. Marie-Christophe Boissier, unité Inserm 1125 « Physiopathologie, cibles et thérapies de la polyarthrite rhumatoïde », Bobigny. Polyarthrite rhumatoïde [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2017 [cité 11 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-essentielle/dossiers-information/polyarthrite-rhumatoide>
7. Krause ML, Makol A. Management of rheumatoid arthritis during pregnancy: challenges and solutions. Open Access Rheumatol Res Rev. 23 mars 2016;8:23-36.
8. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. Arthritis Rheum. juin 2010;62(6):1576-82.
9. Carenity et revu par : Pr Pierre Bourgeois, Chef du service de rhumatologie à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière à Paris et vice-président de la société Française de Rhumatologie. Polyarthrite rhumatoïde : chiffres clés et prévalence - Carenity [Internet]. Carenity.com. 2017 [cité 11 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.carenity.com/infos-maladie/polyarthrite-rhumatoide/chiffres-cles-et-prevalence-578>
10. Dr Nikolai Khaltsev et Dr Bruce Pflieger de l'OMS, Pr Lars Lidgren de la décennie de l'os et des articulations et M. Anthony Woolf, professeur de rhumatologie au Royaume-Uni. OMS | Des millions de personnes souffrent de pathologies de l'appareil locomoteur [Internet]. WHO. World Health Organization; 2003 [cité 11 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr81/fr/>
11. Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux C, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. Ann Rheum Dis. oct 2005;64(10):1427-30.
12. AMELI Assurance Maladie. ameli.fr - Données relatives à l'ensemble des bénéficiaires du dispositif des ALD une année donnée. [Internet]. 2018 [cité 11 sept 2020]. Disponible sur:

<https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2017.php>

13. Biver E, Beague V, Verloop D, Mollet D, Lajugie D, Baudens G, et al. Une prévalence faible et stable de la polyarthrite rhumatoïde dans le Nord-Pas-de-Calais, une singularité régionale en France et en Europe ? Rev Rhum. 1 oct 2009;76(9):869-72.
14. Comité scientifique et experts VIDAL. VIDAL - Polyarthrite rhumatoïde - La maladie [Internet]. 2020 [cité 11 sept 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1481/polyarthrite_rhumatoide/la_maladie/
15. Le Coffre - Collège Français des enseignants en rhumatologie. Polyarthrite rhumato [Internet]. 2017 [cité 17 août 2021]. Disponible sur: <http://www.lecofer.org/item-cours-1-17-0.php>
16. Oliver JE, Silman AJ. Why are women predisposed to autoimmune rheumatic diseases? Arthritis Res Ther. 2009;11(5):252.
17. Fautrel B et Morel J B. Épidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde – Epidemiology of rheumatoid arthritis. Lett Rhumatol. 2007;(328):7.
18. INSEE. Espérance de vie – Mortalité – Tableaux de l'économie française | Insee [Internet]. 2020 [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277640?sommaire=4318291>
19. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev. mars 2005;4(3):130-6.
20. Société Française de Rhumatologie. Quelles sont les causes de la polyarthrite rhumatoïde ? | la rhumatologie pour tous [Internet]. 2018 [cité 11 sept 2020]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/polyarthrite-rhumatoide/quelles-sont-les-causes-de-la-polyarthrite-rhumatoide>
21. INSERM. Marion Mathieu, Dominique Blanc, Frédérique Forquet. Auto-immunité et maladies : clés de la compréhension. Formation destinée aux associations de malades, de personnes handicapés et de leurs familles. In 2009 [cité 11 sept 2020]. p. 81. Disponible sur: https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-10/Inserm_SKS_2009-2010-2011_AutoImmunitMaladies_Dossier.pdf
22. Kari Hemminki, Xinjun Li, Jan Sundquist, Kristina Sundquist. Familial associations of rheumatoid arthritis with autoimmune diseases and related conditions. Arthritis Rheum. 26 févr 2009;60(3):661-8.
23. Poivret D, Lebouc D, Sfedj S, Preiss P, Jabri M, Raynaud CR. COMMENT AMÉLIORER L'OBVERSANCE AUX TRAITEMENTS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE RHUMATISMES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES ? :4.
24. Service de rhumatologie du Pr Meyer, CHU Bichat. Polyarthrite rhumatoïde. 20 mars 2011;19.
25. Corinne Miceli, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre Philippe Dieudé, CHU Bichat Claude Bernard, Paris. Immunologie pour le praticien - Chapitre 8 Les facteurs génétiques : les molécules HLA et les molécules apparentées. In MedecinePlus; 2007 [cité 14 sept 2020]. Disponible sur: http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/formation/fichesImmuno/Chap_8.pdf

26. AFP - Site d'information sur la Polyarthrite Rhumatoïde et les Rhumatismes Inflammatoires Chroniques. Agir quand on a une PR. Les facteurs de risques liés à une PR et les moyens de les prévenir. [Internet]. News letter N°4 [cité 14 sept 2020]. Disponible sur: <http://af-polyarthrite.net/nl4/nl4causesetorigines.html>
27. Edilova MI, Abdul-Sater AA, Watts TH. TRAF1 Signaling in Human Health and Disease. *Front Immunol* [Internet]. 2018 [cité 22 sept 2020];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.02969/full>
28. Weiss M, Blazek K, Byrne AJ, Perocheau DP, Udalova IA. IRF5 is a specific marker of inflammatory macrophages in vivo. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:245804.
29. Corinne Miceli, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre Philippe Dieudé, CHU Bichat Claude Bernard, Paris. Immunologie pour le praticien - Chapitre 9 Les facteurs génétiques non-HLA : Des données fondamentales à la pratique. In 2007 [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/formation/fichesImmuno/Chap_9.pdf
30. Pierre Duffau. Implication de la réponse immunitaire innée dans la physiopathologie des maladies systémiques auto-immunes à travers les exemples du lupus érythémateux systémique et de la polyarthrite rhumatoïde [Internet] [Thèse d'exercice en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie]. [Bordeaux]: UNIVERSITE BORDEAUX 2; 2011 [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: <https://scanr.enseignementsup-recherche.gouv.fr/publication/these2011BOR21901>
31. RefSeq. Résumé de l'expression de la protéine STAT4 - The Human Protein Atlas [Internet]. 2011 [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000138378-STAT4>
32. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, Hasni S, Schwartz DM. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs*. 2017;77(5):521-46.
33. Gilmore TD, Gerondakis S. The c-Rel Transcription Factor in Development and Disease. *Genes Cancer*. juill 2011;2(7):695-711.
34. Westra HJ, Martínez-Bonet M, Onengut-Gumuscu S, Lee A, Luo Y, Teslovich N, et al. Fine-mapping and functional studies highlight potential causal variants for rheumatoid arthritis and type 1 diabetes. *Nat Genet*. oct 2018;50(10):1366-74.
35. Netgen DAFS. Facteurs de risque pour le développement d'une polyarthrite rhumatoïde. *Rev Médicale Suisse*. 12 mars 2014;10:581-4.
36. Bhatia SS, Majka DS, Kittelson JM, Parrish LA, Ferucci ED, Deane KD, et al. Rheumatoid factor seropositivity is inversely associated with oral contraceptive use in women without rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. févr 2007;66(2):267-9.
37. Linn-Rasker SP, van der Helm-van Mil AHM, van Gaalen FA, Kloppenburg M, de Vries RRP, le Cessie S, et al. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Ann Rheum Dis*. mars 2006;65(3):366-71.
38. Padyukov L, Silva C, Stolt P, Alfredsson L, Klareskog L. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. oct 2004;50(10):3085-92.

39. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* janv 2006;54(1):38-46.
40. Keenan BT, Chibnik LB, Cui J, Ding B, Padyukov L, Kallberg H, et al. Effect of interactions of glutathione S-transferase T1, M1, and P1 and HMOX1 gene promoter polymorphisms with heavy smoking on the risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* nov 2010;62(11):3196-210.
41. Saevarsdottir S, Wedrén S, Seddighzadeh M, Bengtsson C, Wesley A, Lindblad S, et al. Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors: observations from the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis and the Swedish Rheumatology Register cohorts. *Arthritis Rheum.* janv 2011;63(1):26-36.
42. Orellana C, Saevarsdottir S, Klareskog L, Karlson EW, Alfredsson L, Bengtsson C. Oral contraceptives, breastfeeding and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis.* 1 nov 2017;76(11):1845-52.
43. Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE, Grodstein F. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum.* nov 2004;50(11):3458-67.
44. Netgen DMJ a DESHIRÉ ALPIZAR RODRIGUEZ a , ATHAN BAILLET b et AXEL FINCKH. Microbiotes et rhumatismes inflammatoires. *Rev Médicale Suisse.* 7 mars 2018;volume 14:538-41.
45. A P, S A, K S, Ee D, Q W, Ce C, et al. Evidence of the Immune Relevance of *Prevotella copri*, a Gut Microbe, in Patients With Rheumatoid Arthritis [Internet]. Vol. 69, *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.). *Arthritis Rheumatol*; 2017 [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27863183/>
46. Ju S, A S, Rs L, N S, C U, C B, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis [Internet]. Vol. 2, *eLife.* *Elife*; 2013 [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24192039/>
47. Y M, T K, E U, D M, Y I, K G, et al. Dysbiosis Contributes to Arthritis Development via Activation of Autoreactive T Cells in the Intestine [Internet]. Vol. 68, *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.). *Arthritis Rheumatol*; 2016 [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27333153/>
48. Masson E. Potentiel pathogénique de *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* et *Tannerella forsythia*, le complexe bactérien rouge associé à la parodontite [Internet]. *EM-Consulte.* 2007 [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/62714/potentiel-pathogenique-de-porphyromonas-gingivalis>
49. Monsarrat P, Vergnes JN, Blaizot A, Constantin A, de Grado GF, Ramambazafy H, et al. Oral health status in outpatients with rheumatoid arthritis: the OSARA study. *Oral Health Dent Manag.* mars 2014;13(1):113-9.
50. Hassan B, Gosset M. Polyarthrites rhumatoïdes et maladies parodontales. *MISE AU POINT.* juin 2015;(412-413):5.

51. Monsarrat P, Fernandez de Grado G, Constantin A, Willmann C, Nabet C, Sixou M, et al. The effect of periodontal treatment on patients with rheumatoid arthritis: The ESPERA randomised controlled trial. *Joint Bone Spine*. oct 2019;86(5):600-9.
52. Desclos-Theveniau M, Bonnaure-Mallet M, Meuric V. Peptidylarginine désiminases du microbiote buccal et polyarthrite rhumatoïde. *médecine/sciences*. 1 mai 2020;36(5):465-71.
53. Costenbader KH, Karlson EW. Epstein–Barr virus and rheumatoid arthritis: is there a link? *Arthritis Res Ther*. 2006;8(1):204.
54. Gio-Fitman J. The role of psychological stress in rheumatoid arthritis. *Medsurg Nurs Off J Acad Med-Surg Nurses*. déc 1996;5(6):422-6.
55. Cutolo M, Straub RH. Stress as a risk factor in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Neuroimmunomodulation*. 2006;13(5-6):277-82.
56. Wesley A, Bengtsson C, Skillgate E, Saevarsdottir S, Theorell T, Holmqvist M, et al. Association Between Life Events and Rheumatoid Arthritis: Results From a Population-Based Case–Control Study. *Arthritis Care Res*. 2014;66(6):844-51.
57. Hopital de Fondation Adolphe de Rothschild. Stress et douleur [Internet]. 2019 [cité 17 août 2021]. Disponible sur: http://www.frothschild.fr/images/documents/Documents/web_fadr_livret_stress_douleur_148x210_janv2020_planche.pdf
58. Pr Thierry Schaevebeke DV. Stress et polyarthrite rhumatoïde. *Rev Indexée Dans Base Int ICMJE*. mai 2018;15(135):35.
59. JointHealth. L'arthrite et le stress « JointHealth™ mensuel | changer l'arthrite [Internet]. 2008 [cité 17 août 2021]. Disponible sur: <https://jointhealth.org/programs-jhmonthly-view.cfm?id=67&locale=fr-CA>
60. Stolt P, Yahya A, Bengtsson C, Källberg H, Rönnelid J, Lundberg I, et al. Silica exposure among male current smokers is associated with a high risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. juin 2010;69(6):1072-6.
61. Je H, F L, Rc P, Kh C, Ew K. Exposure to traffic pollution and increased risk of rheumatoid arthritis [Internet]. Vol. 117, *Environmental health perspectives*. *Environ Health Perspect*; 2009 [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19654914/>
62. Netgen DB R Curtis Ellison. Une consommation modérée d'alcool diminue le risque de polyarthrite rhumatoïde. *Rev Médicale Suisse*. 25 juin 2014;Volume 10:1429-1429.
63. B L, Dh S, Kh C, Bt K, Lb C, Ew K. Alcohol consumption and markers of inflammation in women with preclinical rheumatoid arthritis [Internet]. Vol. 62, *Arthritis and rheumatism*. *Arthritis Rheum*; 2010 [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20827783/>
64. H K, S J, C B, M P, L P, P G, et al. Alcohol consumption is associated with decreased risk of rheumatoid arthritis: results from two Scandinavian case-control studies [Internet]. Vol. 68, *Annals of the rheumatic diseases*. *Ann Rheum Dis*; 2009 [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18535114/>

65. Hu Y, Costenbader KH, Gao X, Al-Daabil M, Sparks JA, Solomon DH, et al. Sugar-sweetened soda consumption and risk of developing rheumatoid arthritis in women. *Am J Clin Nutr.* sept 2014;100(3):959.
66. Ingegerd Johansson 2 and Solbritt Rantapää Dahlqvist 3 , 1 Department of Public Health & Clinical Medicine, Rheumatology, Umeå University, Umeå, Sweden, 2 Department of Odontology, Cariology, Umeå Universitet, Umeå, Sweden, 3 Department of Public Health et médecine clinique / rhumatologie, hôpital universitaire d'Umeå, Umeå, Suède. Dietary Sodium Increases The Risk For Rheumatoid Arthritis Among Smokers – Results From a Nested Case-Control Study [Internet]. *ACR Meeting Abstracts.* 2013 [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: <https://acrabstracts.org/abstract/dietary-sodium-increases-the-risk-for-rheumatoid-arthritis-among-smokers-results-from-a-nested-case-control-study/>
67. Comité scientifique et experts VIDAL. Le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. *EurekaSanté.* 2020 [cité 15 sept 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoide.html>
68. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 31 mars 1988;3:2.
69. Bernard Combe - Hôpital Lapeyronie, CHU de Montpellier, Université, Montpellier I. Immunologie pour le praticien - Chapitre 14 De la physiopathologie aux traitements immunomodulateurs. 1ere partie : La Polyarthrite Rhumatoïde. In 2007 [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/formation/fichesImmuno/Chap_14.PDF
70. L. Achemlal A. Nouijai M. Ghazi A. Mounach A. Bezza A. El Maghraoui Centre de Rhumatologie et Rééducation fonctionnelle Hôpital Militaire Mohammed V Rabat Maroc. Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde: acquisitions récentes [Internet]. 2016 [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.rhumato.info/cours-revues2/115-polyarthrite-rhumatoide/1620-physiopathologie-de-la-polyarthrite-rhumatoide>
71. Collège Français des enseignants en Rhumatologie. Item 65 : Bases neurophysiologiques et évaluation d'une douleur aiguë et chronique [Internet]. 2011 [cité 16 sept 2020]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato7/site/html/1.html>
72. Université Médicale Virtuelle Francophone. Item 121 : Polyarthrite rhumatoïde - Polyarthrite rhumatoïde : épidémiologie et physiopathologie [Internet]. 2010 [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato16/site/html/1.html>
73. Collège des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC) - Dr. Chantal KOHLER. Les cellules sanguines. 2011 2010;16.
74. Gene Mayer, Ph.D. Emertius Professor of Pathology, Microbiology and Immunology, Hudrisier, Ph.D. Centre national de la recherche scientifique (CNRS) · Institute of Pharmacology and Structural Biology. CYTOKINES ET IMMUNOREGULATION [Internet]. 2013 [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.microbiologybook.org/French-immuno/immchapter13.htm>
75. Société Française de pharmacologie et de thérapeutiques. Anti-TNF alpha [Internet]. 2019 [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha>

76. Pr Alain Cantagrel et Pr Arnaud Constantin, Centre de Rhumatologie, hôpital Purpan, Toulouse. Membrane synoviale : de la physiologie à l'inflammation rhumatoïde. Implications thérapeutiques. [Internet]. 2013 [cité 22 sept 2020]. Disponible sur: http://www.medecine.ups-tlse.fr/pcem2/physiologie/doc/%20Membrane_Synoviale_2013.pdf
77. Sylvette Bas. Utilité des anticorps antiprotéines citrullinées dans le diagnostic et le pronostic de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Med Suisse [Internet]. 9 mars 2005 [cité 20 août 2021];(10). Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2005/revue-medicale-suisse-10/utilite-des-anticorps-antiproteines-citrullinees-dans-le-diagnostic-et-le-pronostic-de-la-polyarthrite-rhumatoide>
78. Vossenaar ER, Zendman AJ, Van Venrooij WJ. Citrullination, a possible functional link between susceptibility genes and rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2004;6(1):1-5.
79. HAS. Polyarthrite rhumatoïde - Prise en charge en phase d'état [Internet]. 2007 sept p. 35. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/pr_prise_en_charge_en_phase_detat_recommandations.pdf
80. Société Française de Rhumatologie. Comment se manifeste la polyarthrite rhumatoïde ? | la rhumatologie pour tous [Internet]. 2021 [cité 17 août 2021]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/polyarthrite-rhumatoide/comment-se-manifeste-la-polyarthrite-rhumatoide>
81. Institut Français de Chirurgie de la main. Syndrome du canal carpien [Internet]. Institut Français de Chirurgie de la Main. 2016 [cité 22 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.institut-main.fr/syndrome-du-canal-carpien/>
82. Claude GILLOT : professeur à la faculté de médecine de Paris. COUDE. Encycl Universalis [Internet]. [cité 17 août 2021]; Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/coude/>
83. Comité scientifique et experts VIDAL. VIDAL - Polyarthrite rhumatoïde - Les complications de la Polyarthrite Rhumatoïde [Internet]. VIDAL. 2020 [cité 17 août 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoide/complications.html>
84. AFP - Site d'information sur la Polyarthrite Rhumatoïde et les Rhumatismes Inflammatoires Chroniques. PR ET FATIGUE [Internet]. News letter N°16 [cité 17 août 2021]. Disponible sur: http://af-polyarthrite.net/nl16/nl16_PR_et_Fatigue.html
85. Netgen. Vascularite rhumatoïde et autres complications systémiques : aspects diagnostique et thérapeutique [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 22 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-149/Vascularite-rhumatoide-et-autres-complications-systemiques-aspects-diagnostique-et-therapeutique>
86. Piero Ruscitti. Une polyarthrite rhumatoïde en rémission est associée à 80% de risque cardiovasculaire en moins [Internet]. 2019 [cité 17 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/Actualites/Depeches/polyarthrite-rhumatoide-remission-associee-80-risque-cardiovasculaire-en-moins>
87. Juge PA, Lee JS, Ebsstein E, Furukawa H, Dobrinskikh E, Gazal S, et al. Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. N Engl J Med. 6 déc 2018;379(23):2209-19.

88. Akasbi N, Tahiri L, Houssaini GS, Harzy T. Les facteurs associés à l'infection au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *Pan Afr Med J.* 1 oct 2013;16:35.
89. International Osteoporosis Foundation. INFORMATIONS DESTINÉES AUX PATIENTS POLYARTHRITE RHUMATOÏDE & OSTÉOPOROSE - World Osteoporosis Day [Internet]. 2020 [cité 17 août 2021]. Disponible sur: <https://share.osteoporosis.foundation/WOD/2017/Factsheets/Factsheets-RA-FR.pdf>
90. HAS. Polyarthrite rhumatoïde (PR) : diagnostic et prise en charge initiale. [Internet]. 2007 sept [cité 15 sept 2020] p. 3. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/pr_au_debut_-_synthese_septembre_2007.pdf
91. Société Française de Rhumatologie. Comment diagnostiquer ? | la rhumatologie pour tous [Internet]. 2019 [cité 15 sept 2020]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/polyarthrite-rhumatoide/comment-diagnostiquer>
92. Julien Celi ; Jean-Luc Reny ; Arnaud Perrier ; Kaveh Samii. Anémie ferriprive, inflammatoire ou mixte : comment orienter le diagnostic ? *Rev Med Suisse* [Internet]. 19 oct 2011 [cité 20 août 2021];(313). Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2011/revue-medicale-suisse-313/anemie-ferriprive-inflammatoire-ou-mixte-comment-orienter-le-diagnostic>
93. P. Nicaise-Roland ; C. Delaunay ; O. Meyer; C. Labarre. Les anticorps antipeptides cycliques citrullinés : intérêt dans la polyarthrite rhumatoïde. *EM-Consulte.* 1 janv 2003;18(1):41-5.
94. Nicoloudi A, Renaudineau Y, Devauchelle V, Saraux A, Youinou P. Apport des nouveaux examens biologiques au diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde. *Immuno-Anal Biol Spéc.* 1 juin 2007;22(3):167-72.
95. Nielen MMJ, van der Horst AR, van Schaardenburg D, van der Horst-Bruinsma IE, van de Stadt RJ, Aarden L, et al. Antibodies to citrullinated human fibrinogen (ACF) have diagnostic and prognostic value in early arthritis. *Ann Rheum Dis.* août 2005;64(8):1199-204.
96. Nielen MMJ, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MHMT, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum.* févr 2004;50(2):380-6.
97. Vallbracht I, Rieber J, Oppermann M, Förger F, Siebert U, Helmke K. Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* sept 2004;63(9):1079-84.
98. Abdellaoui S, Boukabous A, Bengana B, Lefkir-Tafiani S. La polyarthrite rhumatoïde séronégative existe-elle ? *Rev Rhum.* 1 déc 2020;87:A110.
99. Annette Steiger. Modifications hématologiques au cours de la grossesse [Internet]. 2017 [cité 6 sept 2021]. Disponible sur: https://www.mqzh.ch/cm/images/mq20173/pdf/bph2017_3_f.pdf
100. JBH Santé. REFLEXIONS RHUMATOLOGIQUES - Polyarthrite et grossesse : du bilan initial aux traitements. Coordinatrice scientifique : Elisabeth Solau-Gervais. déc 2010;Tome 14.
101. Axel Finckh - Service de rhumatologie, Département des spécialités de médecine interne, HUG. Prise en charge d'une polyarthrite débutante [Internet]. *Revue Medicale Suisse.* 2017 [cité

- 6 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2017/revue-medicale-suisse-547/prise-en-charge-d-une-polyarthrite-debutante>
102. Université Médicale Virtuelle Francophone. Item 121 : Polyarthrite rhumatoïde - autoanticorps [Internet]. 2010 [cité 6 sept 2021]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato16/site/html/3.html#3>
103. Agnès Pardon (Service de médecine interne Lausanne) ; Vincent Aubert (Service d'immunologie et d'allergie, Lausanne) ; Pierre-Alexandre Bart (Service de médecine interne, Département de médecine, Lausanne). Biomarqueurs en immunologie générale. Rev Med Suisse [Internet]. 30 oct 2013 [cité 6 sept 2021];(404). Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2013/revue-medicale-suisse-404/biomarqueurs-en-immunologie-generale>
104. Ilham Bouaddi, Dalal El Badri, Asmae Hassani, Hanane Bahouque,, Hanan Rkain, Fadoua Allali, Najia Hajjaj-Hassouni Service de Rhumatologie B, Hôpital El Ayachi, CHU Rabat-Salé - Salé. Les critères d'évaluation de la polyarthrite rhumatoïde. 2012;Revue Marocaine de Rhumatologie(19):19-23.
105. Daien C, Hua C, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Dubremetz M, Dougados M, et al. Actualisation des Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum. janv 2019;86(1):8-24.
106. Minichiello É, Semerano L, Boissier MC. Évolution dans le temps de la polyarthrite rhumatoïde : incidence, prévalence, gravité. Revue systématique de la littérature. Rev Rhum. 1 janv 2017;84(1):9-16.
107. INED - Institut National d'Etudes Démographiques. Fécondité [Internet]. Ined - Institut national d'études démographiques. 2022 [cité 18 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ined.fr/fr/lexique/fecondite/>
108. INED - Institut National d'Etudes Démographiques. Fertilité [Internet]. Ined - Institut national d'études démographiques. 2022 [cité 18 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ined.fr/fr/lexique/fertilite/>
109. INSERM. Infertilité · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. 2019 [cité 18 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/infertilite/>
110. Jemaa SB, Mouna G, Hriz A, Feki A, Fourati H, Baklouti S. Ab0164 the Effect of Rheumatoid Arthritis on Female Fertility. Ann Rheum Dis. 1 juin 2021;80(Suppl 1):1109-1109.
111. Provost M, Eaton JL, Clowse MEB. Fertility and infertility in rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol. mai 2014;26(3):308-14.
112. Nelson JL, Koepsell TD, Dugowson CE, Voigt LF, Daling JR, Hansen JA. Fecundity before disease onset in women with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. janv 1993;36(1):7-14.
113. Elisabeth Elefant - Service de génétique et embryologie médicales, CHU Paris Est - Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau, Elisabeth Elefant. CRI-net : Webconférences:: Webconfs du CRI 2014 : Rhumatismes Inflammatoires Chroniques et Grossesse [Internet]. 2014 [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: http://www.cri-net.com/webconferences/webconf_2014/16092014_mariette_elefant

114. Brouwer J, Hazes JMW, Laven JSE, Dolhain RJEM. Fertility in women with rheumatoid arthritis: influence of disease activity and medication. *Ann Rheum Dis.* 1 oct 2015;74(10):1836-41.
115. Dr Lucie MORIN - CHU Sainte-Justine, université de Montréal. Complications de grossesse - Âge maternel avancé [Internet]. 2017 [cité 25 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.chusj.org/CORPO/files/f1/f1946e6f-3aac-4460-bca7-0a2a51d79a53.pdf>
116. AMELI.fr. Suis-je enceinte ? Premiers symptômes et déroulement de la grossesse [Internet]. 2021 [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/grossesse/premiers-symptomes-grossesse>
117. CRAT Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Médicaments et grossesse - Les grandes lignes du raisonnement [Internet]. 2019 [cité 19 oct 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=24
118. Elisabeth Elefant, Delphine Beghin. Le passage transplacentaire des médicaments – Académie nationale de médecine [Internet]. 2009 [cité 8 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-passage-transplacentaire-des-medicaments/>
119. Elisabeth Elefant. Médicaments et grossesse. *Rev Médecine Périnatale* [Internet]. 4 mars 2014 [cité 19 oct 2021];6(1). Disponible sur: <https://link.springer.com/epdf/10.1007/s12611-014-0273-9>
120. ANSM. Dossier thématique - Les risques de la prise de médicaments lors de votre grossesse [Internet]. 2021 [cité 19 oct 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-et-grossesse/les-risques-de-la-prise-de-medicaments-lors-de-votre-grossesse>
121. I. Carey Berner N. Theumann J. Dudler. Polyarthrite rhumatoïde et grossesse. *Rev Médicale Suisse* [Internet]. 9 mars 2005 [cité 11 sept 2020];1(10). Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-10/30225>
122. ANSM. Compte rendu de séance - Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement GT25201402 [Internet]. 2015 [cité 4 avr 2022]. Disponible sur: https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/555c80dd1511cdd85ee48103b3db3df7.pdf
123. Chakravarty EF, Nelson L, Krishnan E. Obstetric hospitalizations in the United States for women with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* mars 2006;54(3):899-907.
124. Wallenius M, Salvesen KÅ, 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(3):302-7.
125. MD, Stony Brook University School of Medicine AK MD, Stony Brook University School of Medicine. Polyarthrite rhumatoïde (PR) - Troubles osseux, articulaires et musculaires [Internet]. *Manuels MSD pour le grand public.* 2020 [cité 14 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-osseux,-articulaires-et-musculaires/maladies-articulaires/polyarthrite-rhumato%C3%AFde-pr>

126. Bowden AP, Barrett JH, Fallow W, Silman AJ. Women with inflammatory polyarthritis have babies of lower birth weight. *J Rheumatol.* févr 2001;28(2):355-9.
127. Krajewski P, Sieroszewski P, Karowicz-Bilinska A, Kmiecik M, Chudzik A, Strzalko-Gloskowska B, et al. Assessment of interleukin-6, interleukin-8 and interleukin-18 count in the serum of IUGR newborns. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* juill 2014;27(11):1142-5.
128. de Steenwinkel FDO, Hokken-Koelega ACS, de Man YA, de Rijke YB, de Ridder MAJ, Hazes JMW, et al. Circulating maternal cytokines influence fetal growth in pregnant women with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* déc 2013;72(12):1995-2001.
129. de Man YA, Hazes JMW, van der Heide H, Willemsen SP, de Groot CJM, Steegers EAP, et al. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study. *Arthritis Rheum.* nov 2009;60(11):3196-206.
130. Dolhain RJEM. Rheumatoid arthritis and pregnancy; not only for rheumatologists interested in female health issues. *Ann Rheum Dis.* févr 2010;69(2):317-8.
131. Jethwa H, Lam S, Smith C, Giles I. Does Rheumatoid Arthritis Really Improve During Pregnancy? A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol.* 1 mars 2019;46(3):245-50.
132. Silman AJ. Trends in the incidence and severity of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl.* janv 1992;32:71-3.
133. de Man YA, Dolhain RJEM, van de Geijn FE, Willemsen SP, Hazes JMW. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: Results from a nationwide prospective study. *Arthritis Care Res.* 2008;59(9):1241-8.
134. Nelson JL, Ostensen M. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* févr 1997;23(1):195-212.
135. Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman AJ. Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? Results from a nationwide study in the United Kingdom performed prospectively from late pregnancy. *Arthritis Rheum.* juin 1999;42(6):1219-27.
136. Ince-Askan H, Hazes JMW, Dolhain RJEM. Identifying Clinical Factors Associated With Low Disease Activity and Remission of Rheumatoid Arthritis During Pregnancy. *Arthritis Care Res.* 2017;69(9):1297-303.
137. Comité éditorial pédagogique UVMaF. Le placenta : anatomie et physiologie. 1 sept 2011;31.
138. Laurent Mandelbrot - Service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Louis Mourier, France. INFLAMMATION MATERNELLE ET CONSÉQUENCES FŒTALES-NÉONATALES. MAPAR 2019. :12.
139. Gutiérrez-Rodríguez A, Camacho-Arroyo I. Role of progesterone-induced blocking factor (PIBF) in pregnancy and cancer. *TIP Rev Espec En Cienc Quím-Biológicas.* 28 juill 2016;19(2):109-15.
140. Schwedler C, Häupl T, Kalus U, Blanchard V, Burmester GR, Poddubnyy D, et al. Hypogalactosylation of immunoglobulin G in rheumatoid arthritis: relationship to HLA-DRB1

- shared epitope, anticitrullinated protein antibodies, rheumatoid factor, and correlation with inflammatory activity. *Arthritis Res Ther.* 14 mars 2018;20(1):44.
141. Ercan A, Cui J, Chatterton DEW, Deane KD, Hazen MM, Brintnell W, et al. IgG galactosylation aberrancy precedes disease onset, correlates with disease activity and is prevalent in autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* août 2010;62(8):2239.
142. Bondt A, Hafkenscheid L, Falck D, Kuijper TM, Rombouts Y, Hazes JMW, et al. ACPA IgG galactosylation associates with disease activity in pregnant patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* août 2018;77(8):1130-6.
143. van de Geijn FE, Wuhler M, Selman MH, Willemsen SP, de Man YA, Deelder AM, et al. Immunoglobulin G galactosylation and sialylation are associated with pregnancy-induced improvement of rheumatoid arthritis and the postpartum flare: results from a large prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* déc 2009;11(6):1-10.
144. Pr Laurent Mandelbrot, Chef de Service de Gynécologie-Obstétrique, Chef du Pôle Femme/Enfant - Université Paris 7. L'immunologie de la grossesse et le risque infectieux [Internet]. 2017 sept [cité 21 juin 2022]. Disponible sur: https://www.aurore-perinat.org/wp-content/uploads/2017/09/1_Mandelbrot_Immunologie_grossesse-et-du-NN_JIG02_15.pdf
145. Förger F, Villiger PM. Immunological adaptations in pregnancy that modulate rheumatoid arthritis disease activity. *Nat Rev Rheumatol.* févr 2020;16(2):113-22.
146. Kanik KS, Wilder RL. Hormonal alterations in rheumatoid arthritis, including the effects of pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* nov 2000;26(4):805-23.
147. Orbach H, Shoenfeld Y. Hyperprolactinemia and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* sept 2007;6(8):537-42.
148. Lankarani-Fard A, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D. Cumulative duration of breast-feeding influences cortisol levels in postmenopausal women. *J Womens Health Gend Based Med.* sept 2001;10(7):681-7.
149. Vidal Recos. Comment soigne-t-on la polyarthrite rhumatoïde ? [Internet]. VIDAL. 2020 [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoide/soigner.html>
150. E. Elefant, M.P. Cournot, N. Petitcollot, F. Assari, C. Vauzelle, Mme Ralaimihoatra, Mme De Melo. Quel antalgique choisir pendant la grossesse ? *Lett Gynécologue.* sept 2005;(304):10-1.
151. CRAT Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Anti-inflammatoires non stéroïdiens et grossesse [Internet]. 2020 [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=649
152. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - ACUPAN, solution injectable [Internet]. 2010 [cité 22 févr 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0178505.htm>
153. CRPV Angers et Nantes. Antalgiques opioïdes et grossesse. RESEAU FRANCAIS Cent Reg Pharmacovigil [Internet]. 29 déc 2019 [cité 7 sept 2021];(8). Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/antalgiques-opioïdes-et-grossesse/>

154. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - DUROGESIC 50 microgrammes/heure, dispositif transdermique [Internet]. 2011 [cité 22 févr 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0197915.htm>
155. Mathieu Genoud Laurent Suppan Majd Ramlawi. Analgo-sédation de la femme enceinte. Rev Med Suisse [Internet]. 8 août 2018 [cité 22 févr 2022];(614). Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2018/revue-medicale-suisse-614/analgo-sedation-de-la-femme-enceinte>
156. CRAT Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Codéine - Grossesse et allaitement [Internet]. 2020 [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=48
157. CRAT Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Tramadol - Grossesse et allaitement [Internet]. 2019 [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=42
158. CRAT Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Morphine - Grossesse et allaitement [Internet]. 2018 [cité 22 févr 2022]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=40
159. Miao X-P, Li J-S, Ouyang Q, Hu R-W, Zhang Y, Li H-Y. Tolerability of selective cyclooxygenase 2 inhibitors used for the treatment of rheumatological manifestations of inflammatory bowel disease. Cochrane Database Syst Rev 2014 [Internet]. 23 oct 2014 [cité 22 févr 2022];(CD007744). Disponible sur: https://www.cochrane.org/fr/CD007744/IBD_tolerabilite-des-inhibiteurs-selectifs-de-la-cyclo-oxygenase-2-cox-2-utilises-dans-le-traitement-des
160. PRESCRIRE. AINS et infertilité féminine. PRESCRIRE. 1 févr 2002;(225):120-1.
161. CRAT Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Etat des connaissances sur les AINS [Internet]. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=650
162. Sabilia J. Les corticoïdes : mécanismes d'action. MISE AU POINT Lett Rhumatol. 2003;9.
163. CRAT Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Corticoïdes - Grossesse et allaitement [Internet]. 2019 [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=672
164. MD, Stony Brook University School of Medicine LAF MD, PhD, University of Texas Health Medical School at Houston. Maladies auto-immunes durant la grossesse - Problèmes de santé de la femme [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. 2021 [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-de-la-femme/grossesse-compliqu%C3%A9e-par-la-maladie/maladies-auto-immunes-durant-la-grossesse>
165. CRAT Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Prednisolone - Grossesse et allaitement [Internet]. 2019 [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=657

166. CRAT Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Prednisone - Grossesse et allaitement [Internet]. 2019 [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=656
167. CRAT Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Méthylprednisolone - Grossesse et allaitement [Internet]. 2019 [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=663
168. ANSM. Résumé des caractéristiques du Produit - KENACORT RETARD 40 mg/1 ml, suspension injectable [Internet]. 2011 [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0194286.htm>
169. CRAT Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Triamcinolone - Grossesse et allaitement [Internet]. 2019 [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=660
170. Pr Alain CANTAGREL (Service de Rhumatologie - Hôpital Purpan – Toulouse), Pr Bernard COMBE (Service de Rhumatologie - Hôpital Lapeyronie – Montpellier), Pr Maxime DOUGADOS (Service de Rhumatologie - Hôpital Cochin – Paris), Pr René-Marc FLIPO (Service de Rhumatologie - Hôpital Roger Salengro – Lille), Pr Christophe RICHEZ (Service de Rhumatologie - Hôpital Pellegrin – Bordeaux), Pr Martin SOUBRIER (Service de Rhumatologie - Hôpital de Clermont-Ferrand). Quels sont les différentes catégories de traitements de fond ? - Polyarthrite Rhumatoïde en 100 questions [Internet]. 2018 [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: https://www.rhumatismes.net/index.php?id_q=1446
171. Vidal Recos. Méthotrexate : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. 2018 [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/methotrexate-2347.html>
172. Pr Eric HACHULLA - Service de Medecine Interne, Centre de Reference de la Sclerodermie Systemique, Hopital Huriez , Universite de Lille 2, Lille PJSS de RC de R des MSRAI Hopital HautePierre, Strasbourg. Qu'est-ce que le méthotrexate ? - Les Vaccinations en 100 questions [Internet]. 2016 [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: https://www.rhumatismes.net/index.php?id_q=962
173. Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomu E, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, Bombardier C, Wells GA, Tugwell P. Acide folique ou acide folinique pour réduire les effets secondaires du méthotrexate chez les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde. Cochrane Database Syst Rev 2013 [Internet]. 25 juin 2013 [cité 28 févr 2022];(CD000951). Disponible sur: https://www.cochrane.org/fr/CD000951/MUSKEL_acide-folique-ou-acide-folinique-pour-reduire-les-effets-secondaires-du-methotrexate-chez-les
174. Wilson RD. Supplémentation préconceptionnelle en acide folique / multivitamines pour la prévention primaire et secondaire des anomalies du tube neural et d'autres anomalies congénitales sensibles à l'acide folique. J Obstet Gynaecol Can. 1 déc 2016;38(12):S646-64.
175. Base Claude Bernard. Médicament METHOTREXATE 100MG/ML ACC 10ML FL1 - Infos médicaments [Internet]. [cité 14 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.bcbdexther.fr/BcbDextherWeb/monographie/get?idProduit=625510&p=rO0ABXNyACBmci5yZXNpcC5zZXJ2aWNlcy5vYmplY3RzLktFWVVVybAAAAAAMJXBAGAESQAJaWRQcm9kdWIOSQAEBw9kZUwAAmNldAASTGphdmEvdGFuZy9TdHJpbmc7TAACc2VxAH4AAXhAAmLZgAAAJ0ABNSRVNJUC1MRS1DT05TRUIMTEVSdAAXNzE3ODk4MTI4MzExMTc3MjEjEYMTIxMjE=>

176. CRI - Club Rhumatismes et Inflammations. Prise en charge pratique des patients sous méthotrexate - Conduite à tenir en cas de grossesse [Internet]. 2016 [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: http://cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/MTX-Dec2016/MTX_13.pdf
177. CRAT Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Méthotrexate - Grossesse et allaitement [Internet]. 2020 [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=469
178. Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N, Network of French Pharmacovigilance Centers, et al. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. mai 2014;66(5):1101-10.
179. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - IMETH 10 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2021 [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60819417&typedoc=R>
180. CRAT Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Etat des connaissances sur le méthotrexate [Internet]. 2020 [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=468
181. M.D. de Pfizer Health AB. MONOGRAPHIE SALAZOPYRIN. 19 oct 2020;32.
182. Leroy C, Rigot JM, Leroy M, Decanter C, Le Mapihan K, Parent AS, et al. Immunosuppressive drugs and fertility. *Orphanet J Rare Dis*. 21 oct 2015;10:136.
183. CRAT Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Sulfasalazine - Grossesse et allaitement [Internet]. 2020 [cité 14 sept 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=95
184. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - SALAZOPYRINE 500 mg, comprimé enrobé gastro-résistant [Internet]. 2017 [cité 14 sept 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0294634.htm>
185. Combe Bernard - Fédération de rhumatologie, hôpital Lapeyronie, Montpellier. Le léflunomide, nouveau traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde. *MISE AU POINT Lett Rhumatol*. mars 2000;(260):7.
186. sanofi-aventis Canada Inc. Monographie Arava (léflunomide). 23 déc 2015;82.
187. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - LEFLUNOMIDE MYLAN 20 mg, comprimé pelliculé [Internet]. 2013 [cité 14 sept 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0233618.htm>
188. CRAT Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Léflunomide / Tériflunomide - Grossesse et allaitement [Internet]. 2020 [cité 14 sept 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=696
189. Pfaller B, Pupco A, Leibson T, Aletaha D, Ito S. A critical review of the reproductive safety of Leflunomide. *Clin Rheumatol*. févr 2020;39(2):607-12.

190. Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK, Braddock SR, Xu R, Lopez-Jimenez J, et al. Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy. *Arthritis Rheum.* mai 2010;62(5):1494-503.
191. Vidal Recos. Les traitements de fond de la polyarthrite [Internet]. VIDAL. 2021 [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoide/traitement-fond.html>
192. Fox RI. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Semin Arthritis Rheum.* oct 1993;23(2 Suppl 1):82-91.
193. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* mars 2020;16(3):155-66.
194. Okanlawon AO, Noronha CC, Ashiru OA. An investigation into the effects of chloroquine on fertility of male rats. *West Afr J Med.* juin 1993;12(2):118-21.
195. Silva CA, Bonfa E, ØStensen M. Maintenance of fertility in patients with rheumatic diseases needing antiinflammatory and immunosuppressive drugs. *Arthritis Care Res.* 2010;62(12):1682-90.
196. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - PLAQUENIL 200 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2021 [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67767535&typedoc=R>
197. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - NIVAQUINE 100 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2020 [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65130778&typedoc=R>
198. CRI - Club Rhumatismes et Inflammations. Prise en charge des patients sous hydroxychloroquine - Situations cliniques: quelles conduites à tenir en cas de contraception, grossesse et allaitement ? [Internet]. 2021 [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Hydroxychloroquine_mai2021/Plaquenil_Contraception_grossesse.pdf
199. Huybrechts KF, Bateman BT, Zhu Y, Straub L, Mogun H, Kim SC, et al. Hydroxychloroquine early in pregnancy and risk of birth defects. *Am J Obstet Gynecol.* mars 2021;224(3):290.e1-290.e22.
200. Andersson NW, Skov L, Andersen JT. Fetal safety of chloroquine and hydroxychloroquine use during pregnancy: a nationwide cohort study. *Rheumatol Oxf Engl.* 14 mai 2021;60(5):2317-26.
201. CRAT Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Chloroquine - Grossesse et allaitement [Internet]. 2020 [cité 14 sept 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=441
202. Guillaume Bouguen, Pierre-Nicolas d'Halluin, Jean-François Bretagne, Laurent Siproudhis. POST'U - Faut-il associer un immunosuppresseur à un anti-TNF ? *FMC-HGE.* 2014;1-8.

203. Société Française de pharmacologie et de thérapeutiques. Antimétabolites immunosuppresseurs [Internet]. 2020 [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antimetabolites-immunosuppresseurs>
204. CRAT Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Etat des connaissances sur l'azathioprine [Internet]. 2018 [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=465
205. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - AZATHIOPRINE TEVA 50 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60211183&typedoc=R>
206. Natekar A, Pupco A, Bozzo P, Koren G. Safety of azathioprine use during pregnancy. *Can Fam Physician*. déc 2011;57(12):1401-2.
207. Pr Daniel WENDLING, Médecin Rhumatologue, Hôpital Jean-Minjoz, CHRU, Besançon. La Lettre du Rhumatologue - TRIBUNE Association méthotrexate-ciclosporine dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Lett Rhumatol*. sept 1999;(254):8-9.
208. HAS. NEORAL - SANDIMMUN, Traitements de fond non biologiques de la polyarthrite rhumatoïde (hors méthotrexate et léflunomide) - Avis de la Commission Technique [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2014 [cité 23 nov 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1759062/fr/neoral-sandimmun-traitements-de-fond-non-biologiques-de-la-polyarthrite-rhumatoide-hors-methotrexate-et-leflunomide
209. HAS. NEORAL (ciclosporine) - Avis de la Commission Technique [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2017 [cité 23 nov 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2779173/fr/neoral-ciclosporine
210. Société Française de pharmacologie et de thérapeutiques. Anticalcineurines [Internet]. 2017 [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticalcineurines>
211. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - NEORAL 50 mg, capsule molle [Internet]. 2011 [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0197414.htm>
212. Vidal Recos. NEORAL 10 mg caps molle [Internet]. VIDAL. 2021 [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/neoral-10-mg-caps-molle-11602.html>
213. CRAT Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Ciclosporine - Grossesse et allaitement [Internet]. 2020 [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=711
214. Miossec P. Cibles des biothérapies au cours des maladies inflammatoires. *Bull Académie Natl Médecine*. nov 2018;202(8-9):1917-26.
215. CRI - Club Rhumatismes et Inflammations. Prise en charge pratique des patients sous anti-TNF - Conduite à tenir en cas de grossesse [Internet]. 2020 [cité 28 sept 2021]. Disponible sur:

http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Anti-TNF_Nov2020/Anti_TNF_Grossesse.pdf

216. CRAT Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Golimumab - Grossesse et allaitement [Internet]. 2018 [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=966
217. CRAT Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Etanercept - Grossesse et allaitement [Internet]. 2018 [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=431
218. CRAT Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Certolizumab - Grossesse et allaitement [Internet]. 2018 [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=946
219. CRAT Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Adalimumab - Grossesse et allaitement [Internet]. 2018 [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=430
220. CRAT Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Infliximab - Grossesse et allaitement [Internet]. 2018 [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=429
221. Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo RM, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* févr 2018;77(2):228-33.
222. Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C, Afzali A, Kimball AB, Cush JJ, et al. Pregnancy Outcomes After Exposure to Certolizumab Pegol: Updated Results From a Pharmacovigilance Safety Database. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* sept 2018;70(9):1399-407.
223. CRAT Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Anti-TNF alpha et fin de grossesse [Internet]. 2018 [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=928
224. Santé Publique France. Patient traité par immunosuppresseurs [Internet]. 2018 [cité 21 déc 2021]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Recommandations-vaccinales-specifiques/Patient-immunodeprime/Patient-traite-par-immunosuppresseurs>
225. Vinet É, De Moura C, Pineau CA, Abrahamowicz M, Curtis JR, Bernatsky S. Serious Infections in Rheumatoid Arthritis Offspring Exposed to Tumor Necrosis Factor Inhibitors: A Cohort Study. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* oct 2018;70(10):1565-71.
226. Vidal Recos. ORENCIA 125 mg sol inj en seringue préremplie [Internet]. 2021 [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/orencia-125-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-123104.html>
227. CRAT Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Abatacept - Grossesse et allaitement [Internet]. 2020 [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=1121

228. CRI - Club Rhumatismes et Inflammations. Prise en charge pratique des patients sous abatacept - Conduite à tenir en cas de grossesse [Internet]. 2015 [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Fiches-Abat-Dec2015/ABA_13_Grossesse.pdf
229. Soh MC, Moretto M. The use of biologics for autoimmune rheumatic diseases in fertility and pregnancy. *Obstet Med.* mars 2020;13(1):5-13.
230. HAS. MABTHERA (Rituximab) - Avis de la Commission Technique [Internet]. 2017 [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16022_MABTHERA_PIS_EPI_AIRPR_Avis2_CT16022.pdf
231. Vidal Recos. Rituximab : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. 2019 [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/rituximab-18205.html>
232. CRI - Club Rhumatismes et Inflammations. Prise en charge pratique des patients sous rituximab - Conduite à tenir en cas de grossesse [Internet]. 2016 [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/rituximab2017/RTX_12_Grossesse.pdf
233. Benhamou M, Elefant E, Bertrand G, Fautrel B. Désir d'enfant et traitements des rhumatismes inflammatoires – How to reconcile the desire of a child and treatments of the inflammatory rheumatism? *MISE AU POINT.* :6.
234. CRAT Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Rituximab - Grossesse et allaitement [Internet]. 2020 [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=1105
235. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood.* 3 févr 2011;117(5):1499-506.
236. Ton E, Tekstra J, Hellmann PM, Nuver-Zwart IHH, Bijlsma JWJ. Safety of rituximab therapy during twins' pregnancy. *Rheumatology.* 1 avr 2011;50(4):806-8.
237. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - Annexe 1 MabThera 100 mg solution à diluer pour perfusion MabThera 500 mg solution à diluer pour perfusion [Internet]. 2021 [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210826152480/anx_152480_fr.pdf
238. HAS. KEVZARA (sarilumab), inhibiteur des récepteurs de l'interleukine 6 RHUMATOLOGIE - Nouveau médicament - Avis de la Commission Technique [Internet]. 2018 [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2810337/fr/kevzara-sarilumab-inhibiteur-des-recepteurs-de-l-interleukine-6
239. CRI - Club Rhumatismes et Inflammations. Prise en charge pratique des patients sous anti-IL6R - Conduite à tenir en cas de grossesse [Internet]. 2020 [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/antiIL6_nov2020/Anti_IL6R_Grossesse.pdf
240. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit- KEVZARA 200 mg, solution injectable en stylo prérempli [Internet]. 2021 [cité 11 oct 2021]. Disponible sur:

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201119149546/anx_149546_fr.pdf

241. ANSM. Résumé des Caractéristiques du produit - ROACTEMRA 162 mg, solution injectable en seringue préremplie [Internet]. 2021 [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210421151582/anx_151582_fr.pdf
242. CRAT Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Tocilizumab - Grossesse et allaitement [Internet]. 2020 [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=1040
243. Antonette T. Dulay. Avortement spontané - Gynécologie et obstétrique [Internet]. 2020 [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/anomalies-de-la-grossesse/avortement-spontan%C3%A9>
244. Nakajima K, Watanabe O, Mochizuki M, Nakasone A, Ishizuka N, Murashima A. Pregnancy outcomes after exposure to tocilizumab: A retrospective analysis of 61 patients in Japan. *Mod Rheumatol*. 2 sept 2016;26(5):667-71.
245. Eli Lilly and Company. MOA for Rheumatoid Arthritis | Olumiant (baricitinib) - Find information about the mechanism of action of Olumiant, a JAK inhibitor. [Internet]. 2020 [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.olumiant.com/hcp/rheumatoid-arthritis/moa>
246. Vollenhoven R, Takeuchi T, Pangan AL, Friedman A, Mohamed MF, Chen S, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib Monotherapy in Methotrexate-Naive Patients With Moderately-to-Severely Active Rheumatoid Arthritis (SELECT-EARLY): A Multicenter, Multi-Country, Randomized, Double-Blind, Active Comparator–Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. oct 2020;72(10):1607-20.
247. Vidal Recos. Tofacitinib : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. 15042019 [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/tofacitinib-23922.html>
248. ANSM. Résumés des caractéristiques du produit - RINVOQ 15 mg comprimés à libération prolongée et RINVOQ 30 mg comprimés à libération prolongée. [Internet]. 2019 [cité 17 janv 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_en.pdf
249. CRI - Club Rhumatismes et Inflammations. Prise en charge pratique des patients sous inhibiteurs de Janus Kinases (JAKi) - Conduite à tenir en cas de grossesse [Internet]. 2018 [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/JAKi-juillet2018/JAK_11_Grossesse_VDEF_1218.pdf
250. Vidal Recos. RINVOQ 30 mg cp LP [Internet]. VIDAL. 2022 [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/rinvoq-30-mg-cp-lp-228737.html>
251. HAS. Progrès thérapeutique important dans la prise en charge des patients atteints de cryopyrinopathies - KINERET (anakinra), immunosuppresseur - Avis de la Commission Technique [Internet]. 2014 [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1765197/fr/kineret-anakinra-immunosuppresseur

252. Vidal Recos. Anakinra : substance active à effet thérapeutique [Internet]. 2013 [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/anakinra-21892.html>
253. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - KINERET 100 mg/0,67 ml, solution injectable en seringue préremplie [Internet]. 2021 [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200428147918/anx_147918_fr.pdf
254. CRAT Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Anakinra - Grossesse et allaitement [Internet]. 2020 [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=948
255. Youngstein T, Hoffmann P, Gül A, Lane T, Williams R, Rowczenio DM, et al. International multi-centre study of pregnancy outcomes with interleukin-1 inhibitors. *Rheumatol Oxf Engl*. 1 déc 2017;56(12):2102-8.
256. Smith CJF, Chambers CD. Five successful pregnancies with antenatal anakinra exposure. *Rheumatol Oxf Engl*. 1 juill 2018;57(7):1271-5.

TITRE DE LA THESE EN FRANCAIS

Polyarthrite Rhumatoïde : étude de l'évolution et des thérapeutiques médicamenteuses chez la femme enceinte.

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS 1700 caractère espaces compris

La polyarthrite rhumatoïde est la plus fréquente des maladies rhumatismales inflammatoires chroniques. En 2019 en France, 299 900 personnes sont prises en charge pour une PR et 72% sont des femmes. L'âge moyen de cette maladie est de 50 ans mais elle peut toucher toute la population dont les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes. La grossesse est un état particulier dans lequel les hormones et le système immunologique interagissent pour accepter le fœtus et assurer sa croissance. L'étude de ces bouleversements physiologiques permettra de comprendre l'évolution de la maladie dans ce contexte qu'est la grossesse ainsi que leurs influences réciproques. Il existe un large arsenal thérapeutique qui permet de contrôler et de limiter les effets néfastes de la maladie. En revanche, ils ne sont pas tous utilisables chez la femme enceinte car ils peuvent entraîner des complications lors de la conception et de la grossesse. En se basant sur des données pré-cliniques et cliniques, l'initiation ou la poursuite d'une grossesse sous traitement peut être alors plus facilement anticipée. Finalement, l'objectif est d'avoir une connaissance précise de l'effet de la grossesse sur l'activité de la PR afin de maintenir les traitements qui permettent, à la fois, de limiter l'évolution de la maladie, de gérer la grossesse au mieux et de prévenir les risques sur le nouveau-né.

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : (obligatoire)

Rheumatoid arthritis : study of the evolution and drug therapies in pregnant women.

PROPOSITION DE MOTS-CLES :

Polyarthrite Rhumatoïde – Immunologie – Auto-immunité – Femme enceinte – Evolution – Amélioration – Hormones – Traitements

DATE ET SIGNATURE DE L'AUTEUR

Données anonymisées pour mise en ligne


JOURDAN Delphine, le 22/08/2022