

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Mona BOURG**

Le 17 Octobre 2018

**Etude relative à la fertilité des femmes atteintes d'un  
rhumatisme inflammatoire chronique  
« FERTIRHUM »**

Directeur de thèse : Professeur Jean PARINAUD

**JURY**

Monsieur le Professeur Christophe VAYSSIERE	Président
Monsieur le Professeur Jean PARINAUD	Assesseur
Madame la Professeure Adeline RUYSSSEN-WITRAND	Assesseur
Monsieur le Docteur Roger LEANDRI	Assesseur
Madame le Docteur Clémentine COHADE	Suppléant

**TABLEAU du PERSONNEL HU**  
**des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier**  
**au 1<sup>er</sup> septembre 2017**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques	Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
		Professeur Honoraire	M. CLANET Michel

**Professeurs Émérites**

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur MURAT	Professeur SIMON Jacques
Professeur MANELFE Claude	Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur LOUVET P.	Professeur ARBUS Louis
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CARATERO Claude	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur ADER Jean-Louis	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur LAZORTHES Yves	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis	Professeur CHAP Hugues
Professeur JOFFRE Francis	Professeur LAURENT Guy
Professeur BONEU Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	

**P.U. - P.H.**  
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique	Nutrition
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAUAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie

**P.U. Médecine générale**

M. OUSTRIC Stéphane Médecine Générale

**P.U. - P.H.**  
2ème classe

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entéro
M. CALVAS Patrick	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépto-Gastro-Entérologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme SAVAGNER Frédéricque	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie

**P.U. Médecine générale**

M. MESTHÉ Pierre Médecine Générale

**P.A Médecine générale**

POUTRAIN Jean-Christophe Médecine Générale

# FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

## P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIÈRE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

## P.U. - P.H.

2ème classe

M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

### P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve      Médecine Générale

**M.C.U. - P.H.**

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

**M.C.U. Médecine générale**

M. BRILLAC Thierry  
Mme DUPOUY Julie

**M.C.U. - P.H.**

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

**M.C.U. Médecine générale**

M. BISMUTH Michel  
Mme ESCOURROU Brigitte

Médecine Générale  
Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves  
Dr CHICOLAA Bruno  
Dr IRI-DELAHAYE Motoko  
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre  
Dr ANE Serge  
Dr BIREBENT Jordan  
Dr LATROUS Leila

## Remerciements

*A mon directeur de thèse*

**Monsieur le Professeur Jean PARINAUD**

Je suis très honorée d'avoir réalisé ce travail avec vous. Je vous remercie sincèrement pour votre gentillesse, votre disponibilité et l'aide que vous m'avez apportée dans ce travail. J'espère avoir de nouveau le plaisir de travailler avec vous. Soyez assuré de mon profond respect.

*A ma co-directrice de thèse*

**Madame la Professeure Adeline RUYSSSEN-WITTRAND**

Adeline, je te remercie d'avoir accepté de travailler avec nous sur ce projet et pour toute l'aide que tu m'as apportée dans la rédaction de ma thèse. J'espère que tu trouveras ce travail intéressant. Sois assurée de ma profonde gratitude.

*A mon président du jury*

**Monsieur le Professeur Christophe VAYSSIERE**

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse et de surcroît de le présider. Je suis honorée que tu puisses juger ce travail et nous faire part de ton avis. Merci également pour ce semestre passé à l'échographie, ce fut un réel plaisir de travailler à tes côtés.

*Aux membres de mon jury*

**Monsieur le Docteur Roger LEANDRI**

Merci beaucoup d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse, j'espère que tu trouveras ce travail pertinent. Merci aussi pour ces deux semestres passés dans le service, je suis impatiente d'intégrer votre équipe.

**Madame le Docteur Clémentine COHADE**

Clémentine, je te remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse, d'autant plus que tu étais déjà investie dans mon travail de mémoire. Merci également pour les connaissances que j'ai acquises à tes côtés en stage, je suis enchantée de travailler avec toi par la suite.

*A Célia*

Merci beaucoup pour ta gentillesse et ton aide précieuse dans ce travail.

*A ma famille*

**A ma mère**, je ne te remercierai jamais assez d'avoir toujours été là pour moi et de m'avoir toujours soutenue. Merci pour ton amour et ta tendresse. Merci d'être toi tout simplement.

**A mon père**, merci pour tout l'amour que tu nous portes au quotidien, pour ton humour, tes valeurs et ton soutien. S'il y a une chose dont je suis très fière dans ma vie, c'est d'être ta fille.

**A ma petite sœur**, je ne sais pas encore si tu seras là ce soir mais ça n'a pas d'importance car je sais que je pourrais toujours compter sur toi quoi qu'il arrive, et vice-versa. Je suis très fière de la magnifique jeune fille que tu es devenue.

**A mes grands-parents**, je pense très fort à vous. Vous me manquez.

**A mes cousins et cousines, Marine, Stéphanie, Thomas, Anne et Pitou**, pour tous ces moments de rigolades. A tous mes petits-cousins et petites-cousines.

**A mes tantes et mes oncles**, merci pour votre soutien. Votre présence ce soir me touche beaucoup.

**A David**, mon parrain adoré.

**A Didier**, pour ta gentillesse inébranlable.

*A mes ami(e)s*

A **Valentine**, car malgré la distance, nous sommes toujours aussi proches.

A **Manon**, pour notre complicité et tous ces moments inoubliables passés à tes côtés.

A **Alix et Philippe**, les plus beaux cèpes du monde, tous mes vœux de bonheur.

A **Cyril et Pauline**, pour tous ces fous rires pendant l'externat.

A **Emeline et Clara**, et à nos mémorables années lycée.

A **Philippe et Sylvie, Camille et Toméo**, vous êtes comme une deuxième famille pour moi.

A **Théo**, merci pour ton soutien depuis toujours et ta gentillesse.

A **Anna G, Marie et Nina**, mes gygys d'amour, je n'aurais pas pu rêver meilleures co-internes et amies que vous trois. A nos week-ends entre filles qui j'espère dureront encore longtemps (avec Pablo bien-sûr) !

A **Margaux**, ma co-rockeuse, merci pour ton soutien et nos nombreuses soirées papotage.

A **Hélène, Aline et Laure**, pour ce semestre de folie et cette belle amitié qui en a découlé.

A **Maylis**, trop contente que tu sois revenue, nos soirées filles m'avaient manqué !

A **Meryl**, pour ta douceur.

A **Yvonne**, ma yoyo boudeuse, un an déjà qu'on se supporte et j'espère que ça va continuer.

A **Emilie**, ma future co-assistante, j'ai hâte !

*Aux gygys*

A **Emeline**, pour ce super semestre montalbanais dans notre palace 5 étoiles.

A **Lucile, Pauline et Anna T**, merci pour votre gentillesse et nos instants PMA rigolade.

A **Clémence D**, quand est-ce-que tu nous le prévois ce cours de pole ?

A **Alice et Flo**, et nos airbnb thème andrologie (et mariage princier).

A **Alexandra**, pour nos fous rires ces six derniers mois. « Allo Mona ? ».

A **Kelig**, super woman.

A **Macha**, pour ta gentillesse et ta douceur.

A **Vio**, pour ta pêche et ton humour. A **Clélia**, et nos dancefloor endiablés.

A **Hélène F**, pour m'avoir guidée dans mes premiers pas en tant qu'interne.

A **Jeanne-Marie, Caro et Claire E**. Vous nous manquez aux soirées gygys !

A **Mélanie, Marion S, Marion B, Camille et Melissa**. Vous êtes trop cools les filles !

Aux (bébés) gygys, notre relève est assurée.

*A tous mes co-internes de Auch*, pour ce semestre inoubliable.

Et notamment à Marie pour tes danses de Shakira, à Alice pour ta joie de vivre, à Tom pour tes bières-pongs et à Quentin, Mathieu et Camille.

*A tous les internes de GO*

Merci à tous, et notamment à Poupou, Hugo, Claire S et Oriane.

*A l'équipe de la PMA, à toute l'équipe du CHU, aux équipes de Auch et de Montauban, et à tous les chefs rencontrés pendant ces 4 années d'internat*

Merci pour tout ce que vous m'avez appris. Merci notamment à Christelle, Mika, Martin, Hélène P, Louise, Marion, Agnès, F. Lesourd, Nico, Frederique, Erasme, Virginie et Céline.

*Aux sage-femmes, infirmières, aide-soignantes et secrétaires rencontrées durant ces 4 années.*

Merci à Aude pour ta joie de vivre et ton aide précieuse, à Christelle pour ta gentillesse pendant mon premier semestre, à Chacha pour ton humour, aux SF de la FIV dont Céline et Cécile pour votre grain de folie, à Stéphanie et Françoise pour votre énergie débordante en soirées, et à Sandra et Isa pour votre douceur.

*Et enfin à Etienne,*

Je sais que tu ne raffoles pas des culculteries, alors je me contenterai de ceci : je t'aime.

## Glossaire

- PR : polyarthrite rhumatoïde
- SpA : spondylarthrite ankylosante
- RP : rhumatisme psoriasique
- ACJ : arthrite chronique juvénile
- PMA : procréation médicalement assistée
- RIC : rhumatisme inflammatoire chronique
- FR : facteur rhumatoïde
- Anti-CCP : anticorps anti-peptides cycliques citrullinés
- IL : interleukine
- TNF $\alpha$  : facteur de nécrose tumorale alpha
- DAS 28 : Disease Activity Score 28
- HLA-B27 : Human Leukocyte Antigen-B27
- IRM : imagerie par résonance magnétique
- BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
- BASFI : Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
- AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens
- IOP : insuffisance ovarienne prématurée
- TTP : time to pregnancy
- SGA : small for gestational age
- FCS : fausse couche spontanée
- MTX : methotrexate
- MAI : maladie auto-immune
- GEU : grossesse extra-utérine
- IVG : interruption volontaire de grossesse
- IMG : interruption médicale de grossesse

## TABLE DES MATIERES

Remerciements.....	2
Glossaire .....	4
<b>I. Introduction .....</b>	<b>6</b>
A. Les rhumatismes inflammatoires chroniques.....	6
1. Généralités .....	6
2. La polyarthrite rhumatoïde.....	6
3. Les spondyloarthrites .....	8
4. L'arthrite chronique juvénile.....	10
5. Les traitements actuels .....	11
B. Contexte et revue de la littérature .....	13
1. Polyarthrite rhumatoïde et fertilité .....	13
2. Spondylarthrite ankylosante et fertilité .....	17
3. Rhumatisme psoriasique et fertilité.....	18
4. Arthrite chronique juvénile et fertilité.....	18
C. Hypothèses de l'étude et retombées attendues .....	19
D. Objectifs de l'étude .....	19
1. Objectif principal .....	20
2. Objectifs secondaires .....	20
<b>II. Matériels et méthodes .....</b>	<b>20</b>
A. Schéma de l'étude .....	20
B. Critères d'inclusion et de non inclusion.....	20
C. Critères d'évaluation .....	21
1. Critère de jugement principal.....	21
2. Critères de jugement secondaires.....	21
D. Modalités de réalisation de l'étude et recrutement des patientes.....	21
E. Déroulement de la recherche .....	22
F. Analyse statistique .....	22
G. Ethique .....	22
<b>III. Résultats .....</b>	<b>22</b>
A. Description de la population .....	22
B. Fertilité avant le diagnostic .....	26
C. Fertilité après le diagnostic .....	29
D. Sexualité.....	34
<b>IV. Discussion .....</b>	<b>35</b>
<b>V. Conclusion.....</b>	<b>39</b>
Bibliographie.....	41
Annexes.....	48

# **I. INTRODUCTION**

## **A. Les rhumatismes inflammatoires chroniques**

### **1. Généralités**

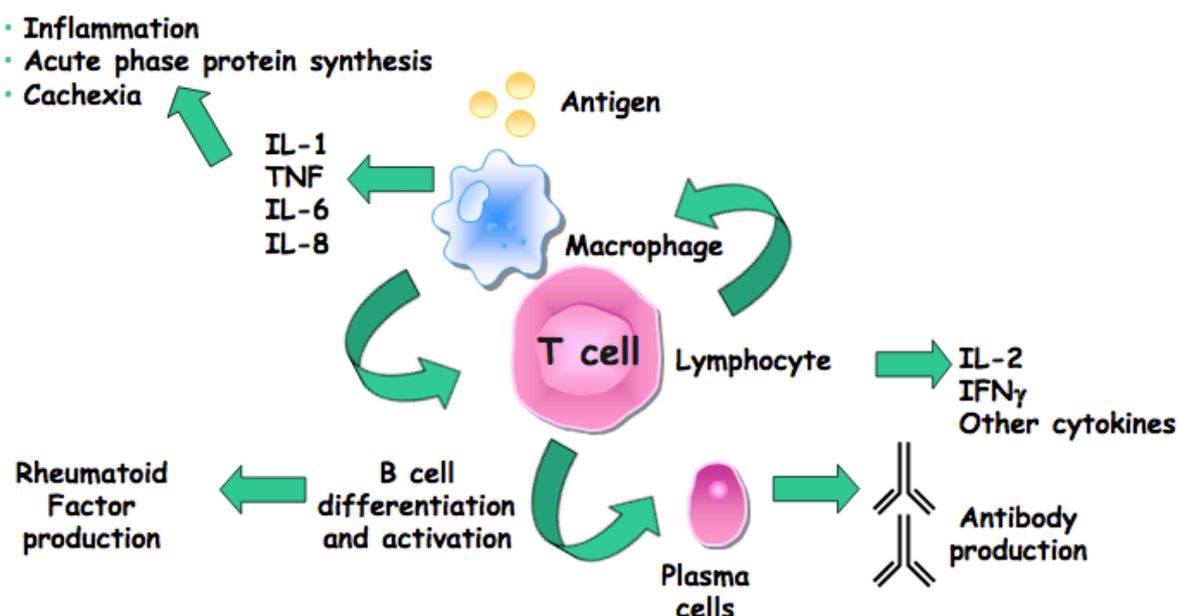
Les rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) sont des pathologies dont le point commun est l'atteinte douloureuse et inflammatoire des articulations, des enthèses (insertions osseuses des tendons, des ligaments et des capsules articulaires) ou du rachis. Les RIC ont une prévalence de l'ordre de 3% en France, tous rhumatismes confondus (1). Les rhumatismes microcristallins (goutte) sont les RIC les plus fréquents, mais ils ne sont pas l'objet de notre étude. Les autres rhumatismes les plus fréquents chez l'adulte sont la polyarthrite rhumatoïde (PR) (2) et les spondyloarthrites (3) (spondylarthrite ankylosante (SpA) et rhumatisme psoriasique (RP)). L'âge moyen de début est de l'ordre de 45 ans dans la PR et au cours de la 3<sup>ème</sup> décennie dans la SpA. Chez l'enfant, le RIC le plus fréquent est l'arthrite chronique juvénile (ACJ) (4).

Les RIC sont des affections multifactorielles impliquant des facteurs génétiques, hormonaux, environnementaux, neuropsychologiques et immunologiques. Selon le type de rhumatisme, l'atteinte est plutôt à prédominance axiale, touchant le rachis et les articulations sacro-iliaques, ou périphérique concernant les extrémités. Les symptômes principaux sont des douleurs articulaires, une raideur articulaire matinale et des gonflements articulaires. Il peut s'y associer des atteintes extra-articulaires. La conséquence principale est soit la destruction articulaire dans la PR et le RP, soit l'ankylose (diminution des mouvements d'une articulation) dans la SpA. Cette atteinte est donc variable selon le type de RIC, son activité et sa durée d'évolution. Elle entraîne, outre les douleurs chroniques, des déformations articulaires responsables d'une incapacité fonctionnelle et d'un handicap parfois sévère. En effet, ces pathologies sont responsables de près de 60% des motifs de consultation en rhumatologie et de 50% des hospitalisations (5). Elles nécessitent un suivi rapproché et, dans la majorité des cas, l'utilisation de traitements au long cours.

### **2. La polyarthrite rhumatoïde**

La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des RIC, après exclusion des rhumatismes microcristallins. Les études de prévalence donnent des estimations oscillant

entre 0,3 et 0,8% en Europe. En France, la prévalence est de 0,31% et la maladie est 4 à 5 fois plus fréquente chez la femme d'après l'étude EPIRHUM-2 (2). L'âge moyen de début varie entre 40 et 50 ans mais la PR peut également toucher des femmes plus jeunes. C'est une affection multifactorielle où le système immunitaire joue un rôle clé, faisant entrer la PR dans le spectre des maladies auto-immunes (MAI) (6). En effet, c'est la synovite inflammatoire (inflammation de la membrane synoviale, couche interne de la capsule articulaire), qui est l'élément responsable de la destruction articulaire (7). Cette synovite est liée à des anomalies de l'immunité à médiation cellulaire avec une activation de lymphocytes T auto-réactifs, et à la production d'auto-anticorps par activation de lymphocytes B. Ces auto-anticorps sont le facteur rhumatoïde (FR) et les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP), très spécifiques de la PR (8). Le facteur déclenchant du processus pathologique reste peu connu mais entraîne une accumulation locale de monocytes et de macrophages qui produisent des cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine 1 (IL-1), l'interleukine 6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF $\alpha$ ) (9) (*Figure 1*).



*Figure 1 : Physiopathologie et interactions cellulaires dans la polyarthrite rhumatoïde.*

*d'après le Pr D. Mevorach*

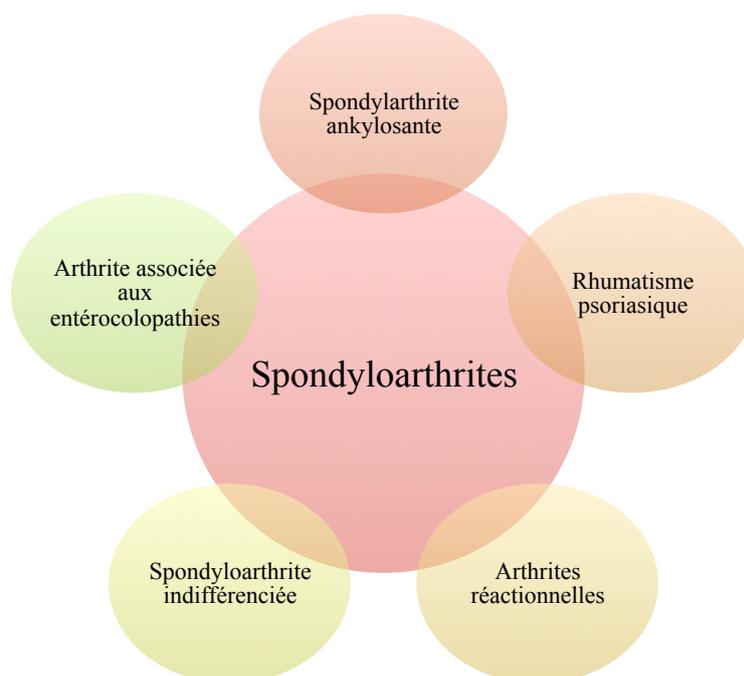
Les symptômes sont des douleurs articulaires de rythme inflammatoire (réveil nocturne et dérouillage matinal) et le tableau clinique le plus fréquent est celui d'une polyarthrite bilatérale (gonflements articulaires), symétrique et « nue » (10). Dans certains

cas, il existe des manifestations extra-articulaires traduisant le caractère systémique de la maladie rhumatoïde. Les examens nécessaires au diagnostic sont des radiographies des zones concernées retrouvant des érosions et un bilan sanguin pouvant révéler un syndrome inflammatoire, la présence d'anticorps anti-CCP et de FR (11). La destruction articulaire est responsable de déformations caractéristiques, elles-mêmes pouvant entraîner un handicap. Un suivi régulier en consultation est nécessaire avec l'évaluation de l'activité de la maladie, qui peut se faire entre autres par des scores d'activité comme le DAS 28 (Disease Activity Score défini sur l'examen de 28 articulations) (12). L'activité est dite importante si elle est supérieure à 5,1, modérée si elle comprise entre 3,2 et 5,1, faible entre 2,6 et 3,2 et en rémission si inférieure à 2,6.

La PR pose donc un véritable problème de santé publique car c'est un rhumatisme destructeur et invalidant, qui peut toucher la femme jeune. Elle peut altérer la qualité de vie (13) et entraîner un handicap important puisque 40% des malades vont devoir arrêter leur activité professionnelle (14).

### 3. Les spondyloarthrites

Les spondyloarthrites regroupent différentes entités dont les deux plus fréquentes sont la spondylarthrite ankylosante (SpA) et le rhumatisme psoriasique (RP) (*Figure 2*). Leur prévalence en France était de l'ordre de 0,30% en 2001, soit similaire à celle de la polyarthrite rhumatoïde, et l'âge moyen de 47 ans (3). Cette prévalence serait en augmentation dans les études les plus récentes comme nous allons le voir ci-dessous. Le terrain génétique joue un rôle majeur car il existe une association forte entre les spondyloarthrites et la présence des allèles HLA-B27 (Human Leukocyte Antigen-B27) (15), ce qui explique l'impact de l'hérédité dans la survenue de cette pathologie.



*Figure 2 : Le concept des spondyloarthrites*

Si l'on exclut les rhumatismes microcristallins, la spondylarthrite ankylosante est le 2<sup>ème</sup> RIC le plus fréquent après la PR. Elle touche à elle seule presque 0,4 % de la population en France (16) et débute chez l'adulte jeune entre 30 et 40 ans avec un sex ratio légèrement plus élevé chez les hommes (17). Une récente revue de la littérature montrerait que cette prévalence serait sous-estimée et qu'elle atteindrait en réalité 0,86% (18). La SpA est caractérisée par une inflammation des enthèses, que l'on appelle « enthésite ». Contrairement à la PR, elle atteint préférentiellement le rachis dorso-lombaire : il s'agit du syndrome axial traduisant l'inflammation des enthèses du rachis et des sacro-iliaques. Cela se traduit par des dorso-lombalgies et des pygalgies d'horaire inflammatoire (19). Il peut aussi exister une atteinte articulaire périphérique avec une oligoarthrite et une atteinte enthésopathique périphérique, caractéristique des spondyloarthrites. Elle touche souvent les enthèses des membres inférieurs induisant des talalgies, et l'association des deux types d'atteinte peut conduire à une dactylite (tuméfaction globale d'un orteil ou d'un doigt) (20). Il existe, plus souvent que dans la PR, des signes extra-articulaires avec des atteintes oculaires (uvéites) ou digestives (entérocolopathies inflammatoires). Certains germes peuvent favoriser la survenue d'arthrites souvent périphériques, appelées arthrites réactionnelles, qui peuvent évoluer vers une authentique spondyloarthrite dans 30% des cas.

Les examens complémentaires nécessaires au diagnostic sont principalement des radiographies du bassin à la recherche de signes de sacro-iliite radiographique (irrégularités

des berges des articulations sacro-iliaques, érosions, condensation sous-chondrale). Ces signes radiographiques n'apparaissent souvent qu'après plusieurs années d'évolution et les radiographies sont souvent considérées comme normales au début de la maladie. En cas de radiographies normales, une IRM des sacro-iliaques peut permettre de mettre en évidence des signes de sacro-iliite magnétique, permettant de poser le diagnostic de SpA plus précocement (21). Ce bilan d'imagerie est complété par des examens biologiques à la recherche d'un syndrome inflammatoire et de la présence du HLA-B27 (présent dans 60 à 70% des cas selon les études) (22). Au même titre que la PR, un suivi régulier en consultation spécialisée est nécessaire avec l'évaluation de l'activité de la maladie et de son retentissement fonctionnel, par des scores comme le BASDAI et le BASFI (23).

La SpA a donc un impact majeur car c'est un rhumatisme inflammatoire qui touche la femme jeune et qui peut être source d'un handicap important de par l'ankylose rachidienne et l'atteinte des hanches.

Le rhumatisme psoriasique (RP) est l'autre RIC le plus fréquent après la SpA, avec une prévalence de 0,12 % (3). Il est maximal entre 30 et 55 ans avec un sex-ratio de 1. Seulement 20% des patients souffrant de psoriasis cutané développeront un RP (24). Il existe aussi une prédisposition génétique avec une association au HLA-B27 (25), mais qui est moindre que dans la SpA. Comme pour la SpA, la cible du RP est l'enthèse avec une atteinte articulaire hétérogène et évoluant par poussées. Il existe plusieurs tableaux cliniques possibles, avec soit des atteintes périphériques de type polyarthrite ou oligoarthrite asymétrique (avec atteinte préférentielle des interphalangiennes distales) (26), soit des formes axiales avec des douleurs inflammatoires plutôt cervico-dorsales. L'atteinte extra-articulaire la plus fréquente est le psoriasis cutané, qui concerne 90% des patients. Les examens complémentaires aidant au diagnostic sont des radiographies des zones atteintes, qui retrouvent des lésions caractéristiques (destructrices et reconstructrices) (27). Un bilan sanguin peut mettre en évidence un syndrome inflammatoire et la présence du HLA-B27.

Après l'exclusion des rhumatismes microcristallins, le RP est donc le 3<sup>ème</sup> RIC le plus fréquent qui peut toucher la femme jeune et entraîner un handicap parfois sévère par destruction articulaire.

#### 4. L'arthrite chronique juvénile

L'arthrite chronique juvénile (ACJ) ou arthrite juvénile idiopathique (AJI) est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent chez l'enfant (4). Le terme d'ACJ

regroupe les différentes formes cliniques d'inflammation articulaire chronique chez l'enfant. Sa prévalence est comprise entre 3.8 à 400 enfants pour 100 000 (28). Elle touche le plus souvent les filles (80%) et débute vers l'âge de 2 à 4 ans. Sa présentation clinique est très hétéroclite allant de formes oligoarticulaires (28) à des formes systémiques réalisant un tableau fébrile avec atteinte poly-organique. Les examens complémentaires sont les radiographies des articulations concernées, le bilan sanguin à la recherche d'un syndrome inflammatoire et le bilan immunologique avec la recherche d'anticorps anti-nucléaires, de FR et du HLA-B27 qui va permettre de classer le type d'ACJ (29).

L'ACJ est donc le RIC le plus fréquent de l'enfant et peut avoir des conséquences fonctionnelles graves par atteinte des cartilages de croissance. Un suivi très régulier est nécessaire afin de réduire au maximum le handicap ultérieur.

## 5. Les traitements actuels

La prise en charge thérapeutique de ces différents rhumatismes doit toujours être pluridisciplinaire. Elle commence par une information puis une éducation thérapeutique du patient. Les traitements médicamenteux sont ensuite souvent indispensables et ont pour but de soulager les douleurs et de ralentir l'évolution de la maladie pour prévenir le handicap.

Tout d'abord, un traitement symptomatique faisant appel au repos, aux orthèses, aux antalgiques et aux anti-inflammatoires est nécessaire. Les antalgiques utilisés sont le plus souvent des antalgiques de niveau I (paracétamol) et II (codéine). Les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) sont le traitement symptomatique de choix pour tous les RIC (30) et notamment les spondyloarthrites (31). Ils doivent être utilisés à dose optimale avec un intérêt pour les formes prolongées. Dans les spondyloarthrites, on parle d'échec des AINS après l'essai d'au moins deux AINS différents. Leur toxicité digestive et rénale au long cours nécessite une surveillance régulière clinique et biologique. Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou corticoïdes peuvent être utiles en complément des autres traitements en cas de rhumatisme actif (32) et doivent être utilisés sur de courtes périodes avec un sevrage progressif, sans dépasser la posologie de 0,1 mg/kg/jour au long cours si possible. En cas de poussée sévère, de fortes doses de cortisone peuvent être utilisées en assaut sur quelques jours. Les ponctions évacuatrices et infiltrations de dérivés cortisoniques ont un effet local important pour compléter le traitement général.

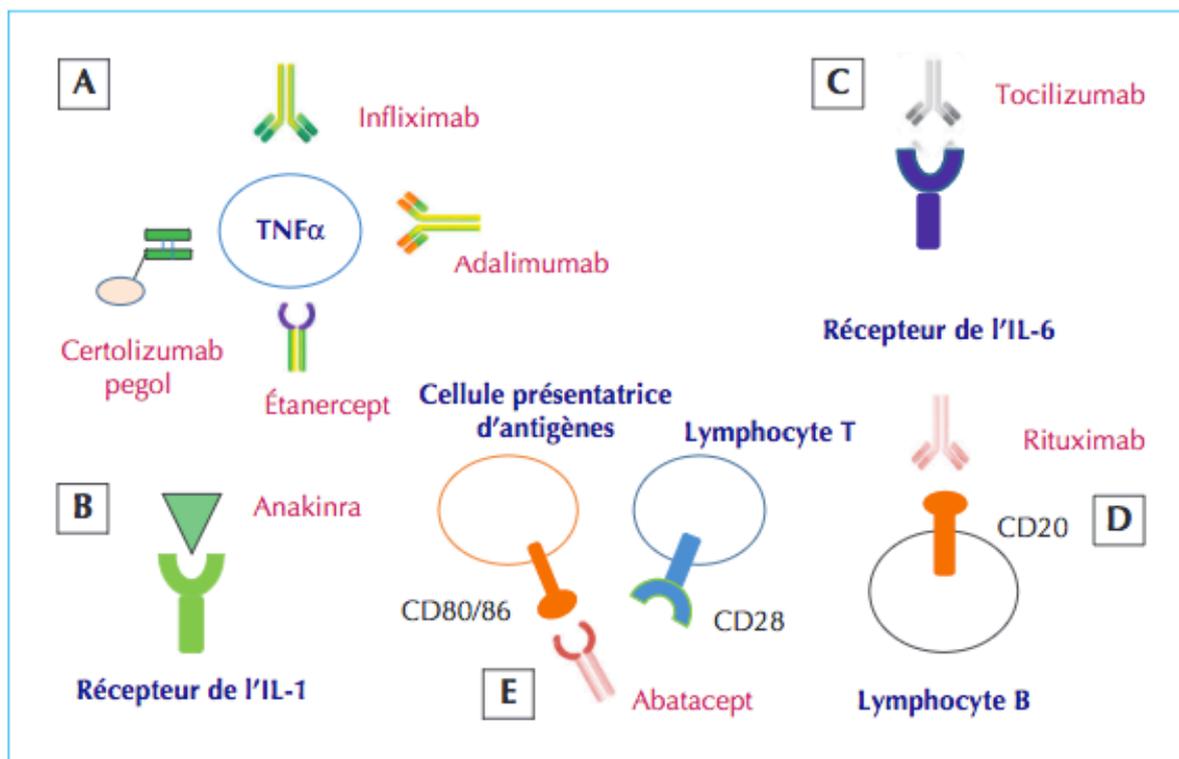
Dans la majorité des cas, surtout dans la PR et le RP, un traitement de fond est nécessaire pour réduire l'activité de la maladie. Les traitements les plus fréquemment utilisés

sont les immunosuppresseurs et les immunomodulateurs (ou biothérapies), ciblant les différents acteurs immunologiques de la réaction inflammatoire.

Les immunosuppresseurs utilisés dans les RIC regroupent principalement les antimétabolites comme le methotrexate (MTX) et le léflunomide (33). Le methotrexate est le traitement de fond de première intention dans la PR (34) et souvent dans le RP (35). Le léflunomide est également utilisé dans la PR et le RP. Ces traitements sont utilisés majoritairement par voie orale mais la voie injectable est possible pour le methotrexate. Les immunosuppresseurs peuvent entraîner des effets indésirables graves (35) comme des troubles hématologiques, des infections mais aussi une néphrotoxicité ou une hépatotoxicité. Une supplémentation par acide folique est nécessaire lors d'un traitement au long cours par methotrexate, ainsi qu'un suivi régulier clinico-biologique.

Les biothérapies sont également très utilisées dans les RIC (*Figure 3*), et notamment les anti-TNF alpha (anti-TNF $\alpha$ ) (36). Ces médicaments sont des anticorps monoclonaux ou des protéines de fusion comprenant une partie du récepteur du TNF, permettant de cibler le TNF $\alpha$  soluble et membranaire. Comme nous l'avons vu précédemment, le TNF $\alpha$  est l'une des cytokines majeures impliquées dans l'inflammation. Sa diminution va donc permettre de contrôler le processus inflammatoire et l'évolution de ces rhumatismes. Les trois premiers anti-TNF $\alpha$  à avoir été utilisés dans les RIC et qui le sont toujours sont : l'infliximab (Remicade<sup>®</sup>), l'etanercept (Enbrel<sup>®</sup>) et l'adalimumab (Humira<sup>®</sup>). D'autres anti-TNF alpha sont maintenant disponibles comme le golimumab (Simponi<sup>®</sup>) et le certolizumab (Cimzia<sup>®</sup>) (37). Ils sont utilisés en seconde intention dans la PR après le methotrexate et dans les spondyloarthrites en cas d'échec de deux AINS. Ils sont également très efficaces tant sur l'atteinte cutanée que sur l'atteinte articulaire dans le RP (33). Ils doivent être administrés de manière régulière par injections sous-cutanées ou par voie intra-veineuse. Leur tolérance est bonne mais, comme les immunosuppresseurs, ils exposent à des risques infectieux et doivent être suspendus temporairement en cas d'infection évolutive (38).

D'autres biothérapies sont utilisées plus rarement, notamment dans les formes sévères ou réfractaires. Le rituximab (Mabthera<sup>®</sup>) est un anticorps monoclonal anti-CD20 qui cible les lymphocytes B (acteurs de la réponse inflammatoire) et est utilisé dans les PR sévères (39). D'autres anticorps monoclonaux peuvent être utilisés comme l'abatacept (Orencia<sup>®</sup>) qui inhibe la voie de la co-stimulation des lymphocytes T, le sécukinumab (Cosentyx<sup>®</sup>) qui est un anti-interleukine 17A, l'anakinra (Kineret<sup>®</sup>) qui est un anti-interleukine 1 (40) et le tocilizumab (Roactemra<sup>®</sup>) qui est un anti-récepteur de l'interleukine 6 (37). Ces médicaments ont les mêmes effets secondaires possibles que les anti-TNF $\alpha$ .



*Figure 3 : Biothérapies utilisées dans les rhumatismes inflammatoires chroniques (41)*

D'autres médicaments peuvent être utilisés comme l'hydroxychloroquine ou la sulfasalazine. L'hydroxychloroquine (Plaquenil<sup>®</sup>) est un antirhumatismal d'action lente, ayant des propriétés antalgiques et anti-inflammatoires, qui est utilisé dans certaines PR bénignes (42). La sulfasalazine (Salazopyrine<sup>®</sup>) appartient à la famille des sulfamides/salicylés et a une action anti-inflammatoire. Elle est utilisée dans la PR (43) et dans les formes périphériques de spondyloarthrites comme le RP.

Nous allons donc nous intéresser dans cette étude aux quatre rhumatismes inflammatoires chroniques les plus fréquents, à savoir la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique et l'arthrite chronique juvénile. En effet, comme nous l'avons vu, ces maladies rhumatismales sont susceptibles de toucher la femme jeune et de ce fait la femme en période reproductive ayant un désir de grossesse.

## B. Contexte et revue de la littérature

### 1. Polyarthrite rhumatoïde et fertilité

Depuis quelques années, l'étude de la fertilité dans la PR connaît un intérêt croissant. C'est en effet une maladie fréquente, chronique et invalidante pouvant toucher la femme en période d'activité génitale. Comme nous l'avons vu, c'est aussi une maladie auto-immune faisant intervenir plusieurs types d'anticorps comme les FR et les anti-CCP. Or, il a été démontré qu'il existait une altération de la réserve ovarienne dans certaines maladies auto-immunes (44), comme c'est le cas dans l'insuffisance surrénalienne qui est une cause d'IOP (insuffisance ovarienne prématurée) (45). De plus, l'utilisation de traitements au long court pourrait avoir un impact sur la fertilité et sur la grossesse. En effet, certains traitements comme le methotrexate sont contre-indiqués pendant la conception et la grossesse. D'autres traitements sont d'utilisation plus récente et les données concernant leurs effets secondaires sur la fertilité ou l'exposition pendant la grossesse sont faibles.

Une des premières études à s'être intéressée à la fertilité des femmes ayant un RIC est l'étude norvégienne cas-témoins de Wallenius et al. en 2011, qui met en évidence une taille familiale diminuée et une augmentation significative de la nulliparité dans les RIC par rapport à la population générale (32,6% versus 26,4% dans le groupe témoin) (46). D'autres études, plus anciennes (47), constataient déjà cette notion avant même le diagnostic de PR (48), évoquant une atteinte de la fertilité préexistante au rhumatisme.

Plusieurs études récentes soulignent des difficultés à concevoir chez les patientes atteintes de PR, avec un délai de conception ou TTP (« time to pregnancy ») augmenté. L'étude de Jawaheer et al. (49) montre en effet que 25% des patientes ont un TTP > 1 an versus 15,6% des patientes témoins. L'étude « PARA » de Brouwer et al. (50), étude néerlandaise de cohorte prospective, fait le même constat : 42% des patientes avec une PR n'obtiennent pas de grossesse en 1 an contre 9% en population générale.

Devant cette augmentation du délai de conception, Provost et son équipe ont émis comme hypothèse en 2014 une diminution de la réserve ovarienne déjà présente avant même le diagnostic de la maladie, qui serait responsable de l'infertilité (51). Cependant, l'étude de Brouwer et al. a mesuré l'AMH chez 72 femmes de 18 à 42 ans non ménopausées ayant une PR débutante et n'a pas montré de différence significative par rapport au groupe témoin (52). L'infertilité déjà présente au moment du diagnostic ne serait donc pas due à une diminution de la réserve ovarienne. Malgré cela, l'étude de Henes et al. a mis en évidence une diminution de l'AMH dans la PR avancée (53). La diminution de la réserve ovarienne pourrait donc être une conséquence de la maladie. Mais quelles sont alors les autres hypothèses de la diminution de la fertilité dans la PR ? Une étude réalisée en 2017 met en évidence que les cas d'infertilité

inexpliquée et d'anovulation sont les causes les plus fréquemment retrouvées dans la PR par rapport à la population générale, et souvent liées avec l'usage périconceptionnel d'AINS (54).

Les choix personnels seraient en partie responsables du nombre diminué d'enfants mais ne sauraient à eux seuls expliquer l'infertilité observée (55). En effet, une partie de l'infertilité serait due à une diminution des rapports sexuels dans la PR (51) mais ces dysfonctions sexuelles ont été décrites chez des patientes en post-ménopause (56) et il est difficile de savoir si ces conclusions peuvent être étendues à des patientes jeunes ayant un désir de grossesse important. L'activité de la maladie serait elle aussi liée au délai de conception. L'étude de Brouwer et al. montre que les femmes ayant une PR active ( $DAS28 > 5.1$ ) ont un TTP  $> 1$  an dans 67% des cas contre 30% s'il y a une rémission ( $DAS28 < 2.6$ ) (50). La grossesse a un impact favorable sur l'activité de la maladie puisque cette dernière diminue dans la plupart des cas pendant la grossesse (57). Ce fait a été établi pour la première fois par Hench en 1938 et confirmé par de multiples études dont celle de Barrett et al. en 1999, dans laquelle 65% des patientes ont une amélioration de leur maladie pendant la grossesse (58). En revanche, il existe un risque augmenté de rechutes dans le post-partum.

De nombreuses études se sont penchées sur le déroulement de la grossesse dans la PR. Brouwer et al. ont mis en évidence que le risque de fausse couche spontanée (FCS) précoce était de 17%, comparable donc à la population générale (59). Dans l'étude de Norgaard et al., conduite de 1994 à 2006, le risque de pré-éclampsie apparaît légèrement augmenté à 5% dans la PR contre 3,4% en population générale (60). Cette même étude a montré une augmentation du nombre de césariennes (26% contre 16,5%) et d'accouchements prématurés (9,2% contre 6,2%). La majorité des études rapporte un risque augmenté de petit poids pour l'âge gestationnel ou SGA (small for gestational age) chez les nouveaux-nés : 10% versus 3% en population générale (61).

Enfin, l'utilisation de certains traitements pourrait avoir des conséquences sur la fertilité et le déroulement de la grossesse. L'utilisation d'AINS est associée à une augmentation du TTP (50), probablement par inhibition de la production de prostaglandines impliquées dans l'ovulation et l'implantation (51). Cette infertilité transitoire est rapportée dans une revue de la littérature de 2018 (63). Les AINS seraient aussi responsables d'une augmentation du taux de FCS précoces (62). L'utilisation de prednisone  $> 7.5$  mg/jour serait aussi associée à une augmentation du délai de conception (50), par suppression transitoire de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien (64) ou par effet direct sur la fonction ovarienne ou l'endomètre. L'étude de Bermas et al. en 2014 a aussi mis en évidence que l'utilisation de

glucocorticoïdes pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse entraînait un risque augmenté de fente palatine (65).

Pour les immunosuppresseurs, des études réalisées en oncologie suggéraient que le MTX avait un impact sur la fertilité (51) mais une étude récente de cohorte prospective n'a pas mis en évidence d'impact du MTX sur le TTP (50). Ce résultat est concordant avec une autre étude montrant que le MTX à court terme n'a pas d'impact sur la réserve ovarienne dans la PR (52). Cependant, c'est un médicament tératogène contre-indiqué pendant la grossesse. Une récente revue de la littérature confirme son effet tératogène mais ne retrouve pas d'effet sur la fertilité féminine aux doses immunosuppresseives, de même que pour le léflunomide (63).

Concernant les premiers anti-TNF $\alpha$  (infliximab, adalimumab, etanercept), ils ne semblent pas affecter la fertilité féminine et leur utilisation pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse était rassurante d'après une étude réalisée en dermatologie (66). Cependant, une large étude danoise a récemment mis en évidence une légère augmentation des malformations fœtales chez les patientes traitées par anti-TNF (67). De plus, du fait d'un passage placentaire important dès le 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse, leur administration est fortement déconseillée pendant le 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse, du fait d'un risque de neutropénie sévère chez le nouveau-né (68).

Quant aux nouvelles biothérapies, peu de données sont actuellement disponibles. Le golimumab ne semble pas avoir d'effet sur la fertilité mais doit être arrêté au dernier trimestre de grossesse (63). Les données sur la fertilité et la grossesse concernant l'abatacept, l'anakinra, l'eculizumab, le rituximab, le secukinumab et le tocilizumab sont insuffisantes et ces biothérapies doivent être interrompues avant la conception selon des délais variables (63). Contrairement aux autres anti-TNF, l'utilisation du certolizumab semble compatible pendant toute la grossesse du fait de son passage transplacentaire moindre (69).

Enfin, l'hydroxychloroquine et la sulfasalazine sont deux des médicaments les plus utilisés pendant la grossesse car efficaces sur la maladie et ayant prouvé leur innocuité (57). De plus, ils ne semblent pas avoir d'impact sur la fertilité (50).

La question de la fertilité dans la PR est donc une question d'actualité puisqu'il existe encore des données manquantes, notamment avec l'émergence de nouvelles thérapeutiques dont l'impact sur la fertilité et la grossesse est encore peu connu.

## 2. Spondylarthrite ankylosante et fertilité

Depuis les données publiées sur la fertilité dans la PR, des études commencent à s'intéresser à la fertilité dans les autres RIC comme la SpA, car c'est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent chez la femme jeune en période reproductive. Même si la SpA ne fait pas partie des maladies auto-immunes, c'est une maladie chronique avec un terrain génétique et inflammatoire majeur qui pourrait potentiellement retentir sur la fertilité féminine. Elle est aussi source de douleurs importantes qui peuvent altérer la qualité de vie et peut-être les relations intimes. De plus, comme la PR, l'utilisation de traitements au long court pourrait avoir un impact sur la fertilité et sur la grossesse. En effet, les principaux traitements utilisés dans la SpA sont les biothérapies, dont les données sur la fertilité sont encore limitées.

Une récente revue de la littérature a été publiée en 2017 et ne permet pas de conclure sur la question de la fertilité dans la SpA, en raison de données contradictoires (18). En effet, si une première étude réalisée par Ostensen et al. en 1998 montre que la fertilité dans la SpA semble similaire à celle de la population générale (70), l'étude de Wallenius et al. retrouve une proportion de nulliparité augmentée à 30.7% dans les arthrites chroniques versus 24.5% dans la population de référence (46). De plus, comme dans la PR, l'étude de Henes met en évidence un taux d'AMH significativement diminué par rapport au groupe témoin, avec une influence négative de la présence du HLAB-27 (53). Enfin, comme nous l'avons vu précédemment, les AINS, qui sont le traitement de première ligne dans la SpA, entraînent une altération réversible de la fertilité et probablement une augmentation des FCS précoces.

Contrairement à d'autres MAI comme la PR, la grossesse a peu d'influence sur l'activité de la SpA puisque celle-ci n'est pas modifiée (70). A l'inverse, les données des effets de la SpA sur la grossesse sont très limitées. L'étude de Skomsvoll et al. montre une augmentation de la pré-éclampsie, des césariennes, des SGA et de la prématurité mais les résultats regroupaient plusieurs rhumatismes inflammatoires et la SpA représentait un faible pourcentage (46). L'étude plus récente de Wallenius et al. retrouve cependant aussi une augmentation du taux de césariennes, de prématurité, de SGA et de mortalité périnatale (71).

Les traitements utilisés dans la SpA sont quasiment similaires à ceux utilisés dans la PR, avec une prédominance pour les AINS et les anti-TNF alpha. Ceux-ci pourraient avoir des effets secondaires sur la fertilité comme nous l'avons vu précédemment (cf § « Polyarthrite rhumatoïde et fertilité »).

La fertilité chez les patientes atteintes de SpA est donc encore mal connue avec des données contradictoires et insuffisantes, alors qu'il s'agit d'une maladie touchant des femmes jeunes en période reproductive.

### 3. Rhumatisme psoriasique et fertilité

Il existe très peu de données concernant la fertilité chez les patientes atteintes de rhumatisme psoriasique, qui est pourtant une pathologie chronique lourde pouvant toucher la femme jeune. La majorité des études porte sur les effets secondaires des traitements utilisés dans le RP, notamment le MTX, ou sur le psoriasis sans atteinte rhumatismale.

L'étude de Taylor et al. s'est intéressée à la toxicité du MTX dans la maladie psoriasique et recommande l'arrêt de celui-ci trois mois avant la conception (35).

Concernant la fertilité, l'étude danoise de Harder et al. réalisée en 2014 a étudié le délai de conception et le risque de mort fœtale dans le psoriasis. Après ajustement, il n'a pas été démontré de différence significative par rapport au groupe témoin avec un OR à 1,05 pour le délai de conception et un taux de MFIU de 1,4% (72).

Dans une étude australienne récente, le psoriasis lui-même semble augmenter à la fois le risque de prématurité, de SGA et d'avortements spontanés et induits (73). L'étude de Grunewald et Jank insiste sur l'importance d'utiliser des médicaments connus ayant démontré leur efficacité, par rapport à des médicaments récents avec moins de données sur la fertilité et la grossesse (66). Une revue récente reprend les effets secondaires possibles des anti-TNF $\alpha$  pendant la grossesse avec des résultats contradictoires concernant les taux de prématurité et de SGA (74).

La fertilité dans le rhumatisme psoriasique mérite donc des investigations complémentaires car les données disponibles sont très peu nombreuses.

### 4. Arthrite chronique juvénile et fertilité

La question de la fertilité dans l'ACJ semble essentielle puisqu'il s'agit d'un rhumatisme apparaissant dans l'enfance, et pouvant potentiellement influencer sur la fertilité future des jeunes adultes. De plus, les données de la littérature sont très limitées.

Il existe une étude principale, qui est celle d'Ostensen et al. publiée en 2000, ayant étudié les aspects reproductifs des jeunes adultes avec une histoire d'arthrite chronique juvénile (56). Les résultats mettent en évidence des données similaires à la population

générale concernant l'activité sexuelle, la contraception, le désir d'enfant, l'âge au premier enfant, la durée d'allaitement et la fertilité. Cependant, la fécondité serait significativement réduite et le taux de FCS augmenté.

Les rhumatismes inflammatoires chroniques peuvent donc concerner la femme jeune en période reproductive. Leur étiopathogénie regroupe des facteurs génétiques, auto-immuns et environnementaux. Leur retentissement sur la qualité de vie est important, entraînant une incapacité parfois sévère. Ainsi, ils seraient susceptibles d'affecter la fertilité féminine par le biais de plusieurs mécanismes, notamment auto-immuns, puisque l'association entre immunité et fertilité a déjà été démontrée dans d'autres maladies auto-immunes, ou iatrogènes, secondaires à l'utilisation de traitements au long cours.

### C. Hypothèses de l'étude et retombées attendues

Les hypothèses de notre étude, en se basant sur les données de la littérature, étaient :

- un taux de naissances vivantes après grossesse spontanée diminué dans la PR, inchangé dans la SpA, le RP et l'ACJ
- un délai de conception augmenté dans la PR, inchangé dans la SpA, le RP et l'ACJ
- un délai de conception augmenté lié à l'utilisation de certains traitements :
  - o AINS et corticoïdes en périconceptionnel dans la PR
  - o AINS en périconceptionnel dans la SpA
- un délai de conception augmenté en cas de forte activité de la maladie
- une diminution des rapports sexuels après le diagnostic du rhumatisme

Les enjeux qui en découlaient étaient d'apporter une information adaptée sur la fertilité et les possibilités de grossesse aux patientes présentant un rhumatisme inflammatoire chronique, afin de permettre une meilleure prise en charge chez celles désireuses d'une grossesse. Il nous a paru également important d'évaluer le désir de grossesse et les troubles sexuels éventuels chez ces femmes.

### D. Objectifs de l'étude

## 1. Objectif principal

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'impact des quatre principaux rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, arthrite chronique juvénile) sur la fertilité des femmes atteintes.

## 2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient :

- évaluer le désir de grossesse et la sexualité des patientes
- évaluer la fertilité en fonction des traitements utilisés
- évaluer la fertilité en fonction de l'activité de la maladie

## II. MATERIELS ET METHODES

### A. Schéma de l'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective unicentrique, menée au sein du service de Médecine de la Reproduction et du service de Rhumatologie du CHU de Toulouse.

### B. Critères d'inclusion et de non inclusion

Les critères d'inclusion étaient les patientes vivantes âgées de 18 à 50 ans, atteintes de PR, SpA, RP ou ACJ, diagnostiquées avant l'âge de 40 ans et ayant consenti à participer à l'étude.

Les critères d'exclusion étaient les patientes mineures et de plus de 50 ans, les patientes diagnostiquées après l'âge de 40 ans et les patientes avec des données médicales insuffisantes.

## C. Critères d'évaluation

### 1. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était le taux de naissances vivantes après grossesse spontanée chez les femmes ayant essayé de procréer.

### 2. Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient :

- le taux de grossesses spontanées chez les femmes ayant essayé de procréer
- le délai de conception avant et après le diagnostic de la maladie
- le nombre de rapports sexuels avant et après le diagnostic de la maladie
- le taux de naissances vivantes en fonction des traitements utilisés
- le taux de naissances vivantes en fonction de l'activité de la maladie
- le taux de désir de grossesse et l'étude des raisons de l'absence de désir de grossesse
- les taux de fausses couches spontanées précoces et de grossesses extra-utérines

## D. Modalités de réalisation de l'étude et recrutement des patientes

Le recrutement des participantes a été fait par le biais de la liste des patientes atteintes de PR, SpA, RP ou ACJ recueillie auprès du service de Rhumatologie du CHU de Toulouse. Dans un premier temps, une lettre d'information sur l'étude a été envoyée aux patientes incluables (*Annexe 2*). Les patientes pouvaient signaler leur refus de participation en envoyant un e-mail au service de Médecine de la Reproduction. En cas de non opposition à la participation, un questionnaire était adressé par courrier à la patiente dans un second temps (*Annexe 4*), accompagné d'une notice d'information expliquant les objectifs de l'étude et les droits de la personne s'y prêtant (*Annexe 3*). Les patientes ayant répondu au questionnaire ont été incluses dans l'étude, sous réserve des critères d'exclusion.

Le questionnaire comprenait, en plus d'une partie envoyée à la patiente, une partie médicale remplie secondairement par le médecin à partir du dossier médical (*Annexe 5*). Les questionnaires étaient anonymes et numérotés afin de regrouper les données ultérieurement. Les données n'étaient accessibles qu'aux médecins du centre.

#### E. Déroulement de la recherche

La période d'inclusion s'est déroulée pendant 6 mois, de janvier à juin 2018, suivie d'une analyse des données pendant 3 mois, soit une durée totale de la recherche de 9 mois.

#### F. Analyse statistique

A la réception des questionnaires, les données ont été saisies sur un fichier Excel de façon anonyme. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Statview. La comparaison de pourcentages a été faite avec le test  $\chi^2$  et la comparaison de moyennes avec le test de Student ou de Mann-Whitney selon la normalité de la distribution des variables. Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme statistiquement significative.

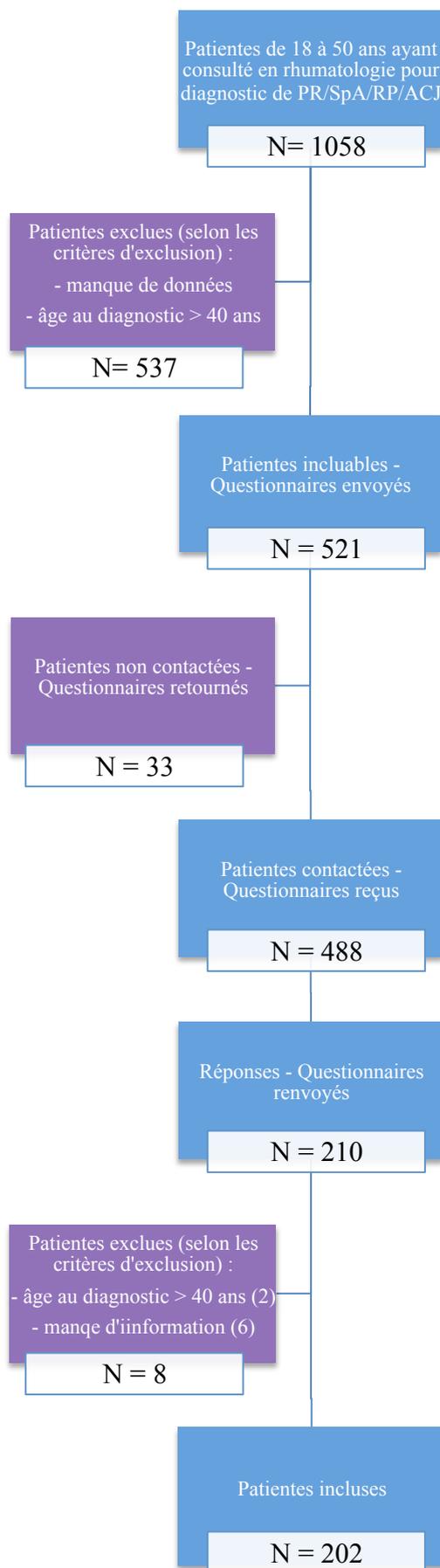
#### G. Ethique

L'étude a bénéficié d'un avis favorable du Comité de Protection des Personnes « Sud Est V » (*Annexe 6*).

### **III. RESULTATS**

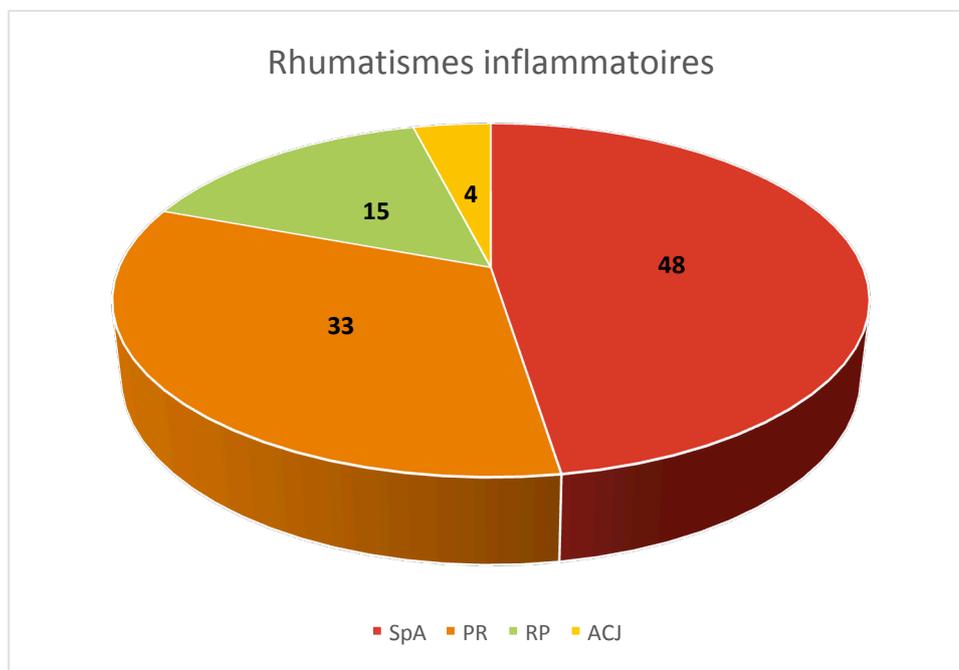
#### A. Description de la population

Notre population de départ a été sélectionnée via une recherche dans la base de données des patientes ayant consulté dans le service de Rhumatologie du CHU de Toulouse. Il y avait initialement 1058 patientes âgées de 18 à 50 ans et atteintes d'un des quatre rhumatismes inflammatoires chroniques. Nous avons exclu 537 patientes selon les critères d'exclusion mentionnés précédemment et envoyé 521 questionnaires aux patientes incluables (488 ont effectivement été reçus). Sur ces 488 questionnaires, 210 patientes ont répondu soit un taux de participation de 43%. Au total, 202 patientes ont été incluses dans l'étude. La *Figure 4* ci-dessous représente le diagramme de flux de notre étude.



*Figure 4 : Diagramme de flux de l'étude*

Concernant la répartition des rhumatismes dans notre population, il y avait une majorité de SpA avec 96 cas (47,5%), puis de PR avec 67 cas (33,2%). Il y avait ensuite 31 cas de RP (15,3%) et seulement 8 cas d'ACJ (4%) (Figure 5).



*Figure 5 : Diagramme en secteurs de la répartition en pourcentage du type de rhumatisme inflammatoire chronique dans la population étudiée*

L'âge moyen au diagnostic était de 26,8 ans pour la PR, 27 ans pour la SpA, 28,1 ans pour le RP et 6,2 ans pour l'ACJ. L'IMC était significativement plus élevé dans le groupe RP par rapport aux trois autres, avec une moyenne de 26,3 kg/m<sup>2</sup>, soit un surpoids. L'âge de la ménarche oscillait entre 12,2 ans et 12,8 ans selon les groupes, sans différence significative. Il n'existait pas non plus de différence significative entre les groupes concernant le statut tabagique. Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude ont été résumées dans le *Tableau 1*.

	ACJ	PR	RP	SpA	Comparaison statistique
<b>n</b>	8	67	31	96	
<b>Age au diagnostic</b>	6,2 ± 2,6	26,8 ± 7,7	28,1 ± 8,4	27,0 ± 7,1	P < 0,0001
<b>Age au questionnaire</b>	28,9 ± 6,6	37,6 ± 7,7	38,9 ± 7,1	36,4 ± 7,5	P < 0,01
<b>IMC</b>	22,6 ± 4,5	22,8 ± 4,6	26,3 ± 6,4	23,9 ± 4,1	P < 0,05
<b>Age de la ménarche</b>	12,5 ± 1,9	12,6 ± 1,5	12,2 ± 1,5	12,8 ± 1,5	NS
<b>Tabac (%)</b>					
<b>Jamais</b>	7 (87,5)	35 (52)	16 (52)	39 (41)	NS
<b>Actuellement</b>	1 (12,5)	15 (22)	5 (16)	19 (20)	
<b>Arrêté</b>	0 (0)	17 (25)	9 (29)	38 (40)	
<b>Niveau d'études</b>					
<b>Bac</b>	7 (87,5)	47 (70,2)	19 (61,3)	62 (64,6)	NS
<b>Bac</b>	1 (12,5)	12 (17,9)	8 (25,8)	20 (20,8)	
<b>CAP-BEP-lycée</b>	0 (0)	7 (10,4)	3 (9,7)	12 (12,5)	
<b>Collège</b>	0 (0)	1 (1,5)	1 (3,2)	1 (1)	
<b>Non précisé</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	

Données en n (%) ou moyenne ± écart-type

Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée

Concernant les traitements, la répartition des traitements des patientes ayant essayé d'avoir une grossesse après le diagnostic du rhumatisme est disponible dans le *Tableau 2*. Les résultats comprennent la totalité des traitements reçus par les patientes, c'est-à-dire avant, pendant et après l'essai de grossesse, par ordre décroissant de fréquence.

	PR N (%)	SpA N (%)	RP N (%)	ACJ N (%)	Total N (%)
<b>AINS</b>	14 (45,2)	39 (100)	11 (84,6)		64 (76,2)
<b>Methotrexate</b>	30 (96,8)	11 (28,2)	9 (69,2)	1 (100)	51 (60,7)
<b>Enbrel</b>	18 (58,1)	19 (48,7)	11 (84,6)	1 (100)	49 (58,3)
<b>Humira</b>	9 (29)	23 (59)	7 (53,8)		39 (46,4)
<b>Corticoïdes</b>	19 (61,3)	13 (33,3)	4 (30,8)		36 (42,9)
<b>Salazopyrine</b>	9 (29)	18 (46,2)	4 (30,8)		31 (37)
<b>Cimzia</b>	10 (32,3)	10 (25,6)	7 (53,8)		27 (32,1)
<b>Simponi</b>	1 (3,2)	10 (25,6)	6 (46,2)		17 (20,2)
<b>Plaquenil</b>	12 (38,7)	1 (2,6)	2 (15,4)		15 (17,9)
<b>Remicade/Inflextra</b>	3 (9,7)	8 (20,5)	2 (15,4)		13 (15,5)
<b>Roactemra</b>	10 (32,2)				10 (12,3)
<b>Orencia</b>	7 (22,6)				7 (8,3)
<b>Arava</b>	1 (3,2)	3 (7,7)	2 (15,4)		6 (7,1)
<b>Cosentyx</b>		3 (7,7)	3 (23,1)		6 (7,1)
<b>Mabthera</b>	4 (12,9)				4 (4,8)
<b>Ciclosporine</b>	1 (3,1)		1 (7,7)		2 (2,4)
<b>Stelara</b>			1 (7,7)		1 (1,2)
<b>Aucun</b>		1 (2,6)			1 (1,2)

*Tableau 2 : Traitements reçus par les patientes ayant essayé d'avoir une grossesse spontanée après le diagnostic*

## B. Fertilité avant le diagnostic

Sur les 202 patientes incluses dans l'étude, 118 ont essayé d'avoir une grossesse avant le diagnostic du RIC, soit 58,4%. Ce sont les patientes atteintes de RP qui ont le plus essayé (61,3%), puis les patientes atteintes de PR (43,3%) et enfin celles atteintes de SpA (37,5%). Le taux d'essais pour les patientes atteintes d'ACJ était de 0% puisque toutes les patientes étaient par définition mineures au moment du diagnostic (*Tableau 3*).

Pour les patientes ayant essayé d'avoir une grossesse, le taux de grossesses spontanées tous rhumatismes confondus était de 96,4% (*Tableau 3*). Concernant notre critère de jugement principal, qui était le taux de naissances vivantes après grossesse spontanée, il était

de 90% dans la PR, 83% dans la SpA et 89% dans le RP, sans différence significative entre les groupes (*Tableau 3 et Histogramme 1*).

Le délai nécessaire à la conception pour la première grossesse était plus élevé pour le RP. La différence était significative entre le groupe RP et le groupe PR avec  $p < 0,05$  et à la limite de la significativité entre le groupe RP et le groupe SpA avec  $p = 0,05$  (*Tableau 3*).

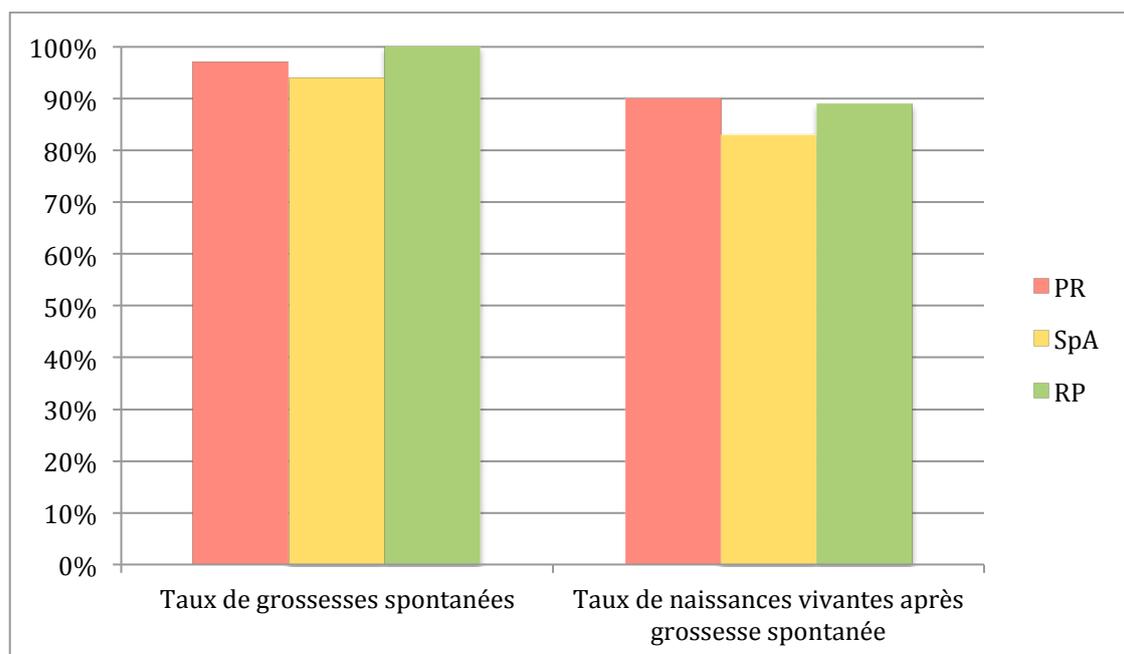
Le taux de FCS précoces était de 10% dans la PR, 12% dans la SpA et 11% dans le RP. Il n'y avait pas de différence significative entre les trois groupes pour les taux de FCS précoces, de grossesses extra-utérines (GEU), d'interruptions médicales de grossesse (IMG) et d'interruptions volontaires de grossesse (IVG).

Quel que soit le rhumatisme inflammatoire chronique, le terme moyen de l'accouchement était normal et les nouveaux-nés étaient eutrophes (*Tableau 3*).

FERTILITE AVANT LE DIAGNOSTIC	PR	RP	SpA	Comparaison statistique
<b>Statut marital</b>				
Célibataire	16 (24)	9 (29)	33 (34)	NS
En couple	51 (76)	22 (71)	63 (66)	
<b>Essai de grossesse</b>	29 (43)	19 (61)	36 (38)	NS
<b>Patientes avec grossesse spontanée (% de celles qui ont essayé)</b>	28 (97)	19 (100)	34 (94)	NS
<b>Patientes avec accouchement après grossesse spontanée (% de celles qui ont essayé)</b>	26 (90)	17 (89)	30 (83)	NS
<b>Délai nécessaire pour concevoir (mois) 1<sup>ère</sup> grossesse</b>	4,5 ± 5,6	8,7 ± 8,1	4,1 ± 7,5	P < 0,05
<b>Nombre total de grossesses</b>	58	35	68	
<b>Devenir des grossesses (% des grossesses)</b>				
Accouchements	47 (81)	27 (77)	52 (76)	NS
FCS	6 (10)	4 (11)	8 (12)	
GEU	0	2 (6)	2 (3)	
IMG	2 (3)	1 (3)	1 (1)	
IVG	3 (5)	1 (3)	5 (7)	
<b>Terme 1<sup>er</sup> accouchement (SA)</b>	39.6 ± 2.6	38.9 ± 2.6	40.0 ± 1.8	NS
<b>Poids 1<sup>er</sup> enfant (g)</b>	3190 ± 605	3179 ± 297	3283 ± 458	NS

*Données en n (%) ou moyenne ± écart-type*

*Tableau 3 : Résultats de la fertilité avant le diagnostic dans la population étudiée*



*Histogramme 1 : Taux de grossesses spontanées et de naissances vivantes après grossesse spontanée par rhumatisme avant le diagnostic*

Sur la totalité des patientes, seulement 8, soit 4%, ont consulté pour une prise en charge en PMA (Tableau 4).

INFERTILITE AVANT LE DIAGNOSTIC	PR	RP	SpA
<b>N patientes ayant consulté</b>	1	2	5
<b>Etiologies</b>			
Tubaire	1	0	1
Ovulatoire	0	0	2
Inexpliquée	0	1	1
Non précisée	0	1	1
<b>Traitements reçus</b>			
Clomiphène	0	0	2
Gonadotrophines	0	1	1
Inséminations	1	0	1
FIV	0	0	1
<b>Nombre total de grossesses</b>	1	0	2
<b>Devenir des grossesses (% des grossesses)</b>			
Accouchements	1		2
FCS	0		0
GEU	0		0
IMG	0		0
IVG	0		0

*Tableau 4 : Etiologies, traitements et devenir obstétrical des patientes ayant consulté pour infertilité avant le diagnostic*

### C. Fertilité après le diagnostic

Après le diagnostic du rhumatisme, 84 patientes sur 202 ont essayé d'avoir une grossesse, soit 41,6%, tous rhumatismes confondus (*Tableau 5*). Le taux de grossesses spontanées, tous rhumatismes confondus, était de 81%. Pour le groupe ACJ, il n'y a eu qu'une patiente qui a essayé de concevoir, dont le résultat sera disponible dans le *Tableau 5* mais que nous n'interpréterons pas du fait du trop faible effectif. Lorsque l'on s'intéresse aux raisons des patientes qui n'ont pas essayé de concevoir, la réponse la plus fréquente était l'absence de désir de grossesse dans 33,2% des cas et la peur de la transmission de la pathologie n'était présente que dans 13,7% des cas (avec parfois une autre raison associée).

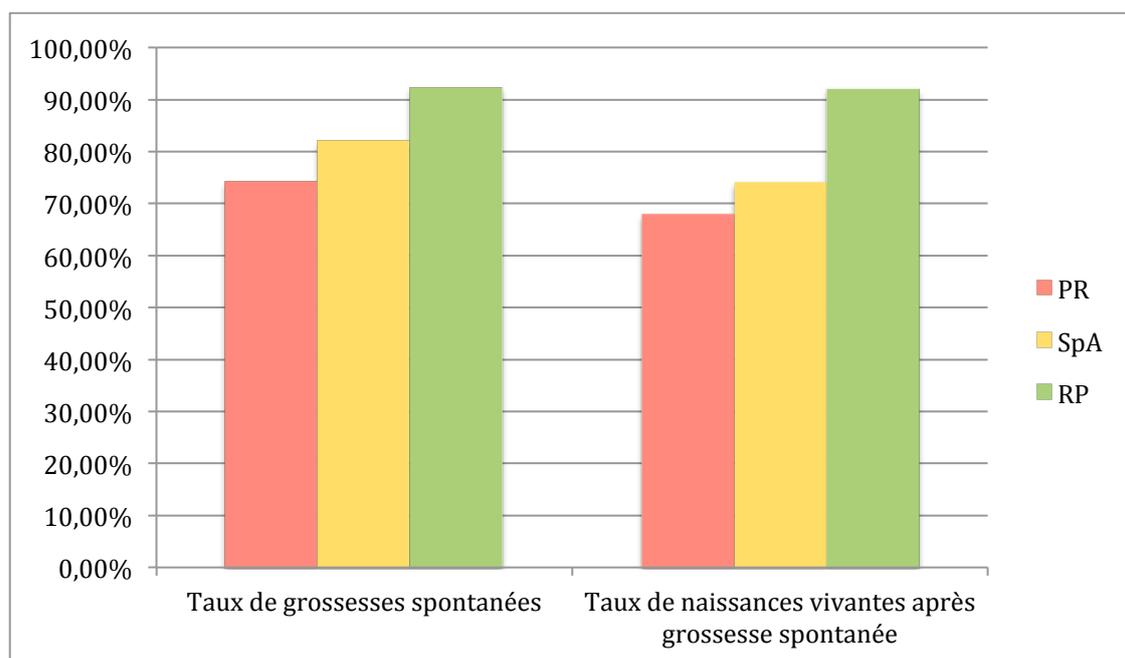
FERTILITE APRES LE DIAGNOSTIC	ACJ	PR	RP	SpA	Comparaison statistique
<b>Statut marital</b>					
Célibataire	5 (63)	61 (91)	25 (81)	85 (89)	NS
En couple	3 (37)	6 (9)	6 (19)	11 (11)	
<b>Essai de grossesse</b>	1 (13)	31 (46)	13 (42)	39 (41)	NS
<b>Patientes avec grossesse spontanée (% de celles qui ont essayé)</b>	1	23 (74)	12 (92)	32 (82)	NS
<b>Patientes avec accouchement après grossesse spontanée (% de celles qui ont essayé)</b>	1	21 (68)	12 (92)	29 (74)	NS
<b>Délai nécessaire pour concevoir (mois) 1<sup>ère</sup> grossesse</b>	1	5,5 ± 8,9	5,3 ± 5,7	5,3 ± 9,0	NS
<b>Nombre total de grossesses</b>	2	30	18	45	
<b>Devenir des grossesses (% des grossesses)</b>					
Accouchements	2 (100)	24 (80)	17 (94)	37 (82)	NS
FCS	0	4 (13)	0	4 (9)	
GEU	0	1 (3)	0	0	
IMG	0	0	0	1 (2)	
IVG	0	0	1 (6)	1 (2)	
Grossesse en cours	0	1 (3)	0	2 (4)	
<b>Terme 1<sup>er</sup> accouchement (SA)</b>	40	38,9 ± 2,7	39,2 ± 1,9	39,7 ± 1,7	NS
<b>Poids 1<sup>er</sup> enfant (g)</b>	3330	3177 ± 557	3381 ± 550	3148 ± 445	NS

*Données en n (%) ou moyenne ± écart-type*

*Tableau 5 : Résultats de la fertilité après le diagnostic dans la population étudiée*

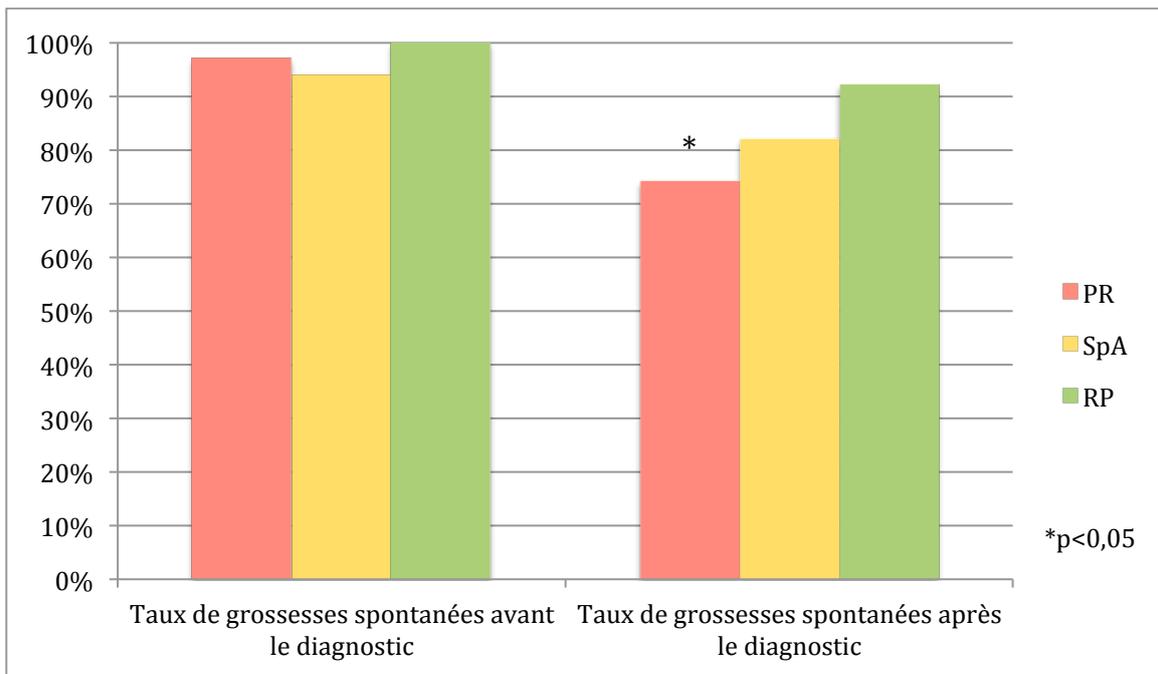
Au total, 18% des patientes n'ont pas réussi à concevoir spontanément après le diagnostic de SpA et presque 26% après le diagnostic de PR, contre seulement 8% dans le RP, mais il n'existait pas de différence significative entre les groupes (*Tableau 5 et Histogramme 2*).

De même, pour le taux de naissances vivantes après grossesse spontanée, il était de 68% dans la PR et de 74% dans la SpA contre 92% dans le RP, sans différence significative (*Tableau 5 et Histogramme 2*).

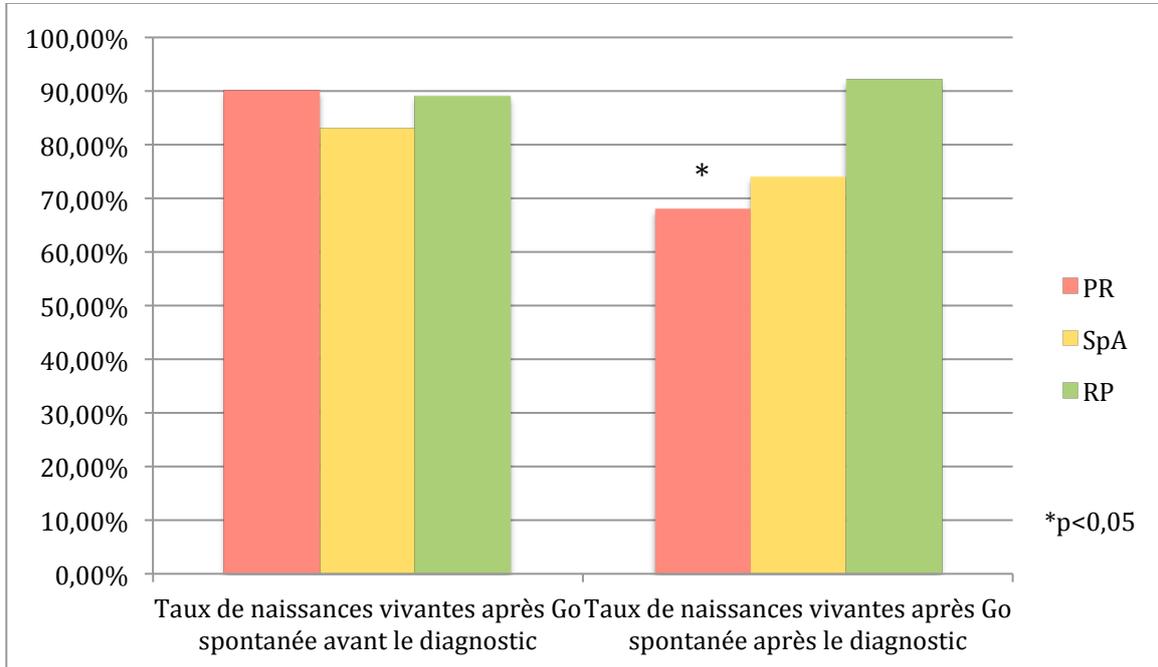


*Histogramme 2 : Taux de grossesses spontanées et de naissances vivantes après grossesse spontanée par rhumatisme après le diagnostic*

Si l'on compare les taux de grossesses spontanées et de naissances vivantes avant et après le diagnostic du rhumatisme, ils étaient diminués dans la PR après le diagnostic par rapport à avant de manière significative ( $p < 0,05$ ), diminués dans la SpA de manière non significative, et inchangés dans le RP (*Histogrammes 3 et 4*).



*Histogramme 3 : Taux de grossesses spontanées avant et après le diagnostic selon le type de rhumatisme inflammatoire chronique*



*Histogramme 4 : Taux de naissances vivantes après grossesse spontanée avant et après le diagnostic selon le type de rhumatisme inflammatoire chronique*

En revanche, lorsque l'on a regardé le délai de conception moyen pour la première grossesse après le diagnostic, il était de 5,5 mois pour la PR, 5,3 mois pour le RP et 5,3 mois pour la SpA. Il n'y avait pas de différence significative entre les différents rhumatismes (*Tableau 5*). Le taux de FCS précoces n'était augmenté dans aucun rhumatisme (*Tableau 5*).

Concernant la première grossesse après le rhumatisme, le terme moyen de l'accouchement était normal, avec des nouveaux-nés eutrophes pour tous les groupes (*Tableau 5*). La voie d'accouchement, tous rhumatismes confondus, retrouvait un taux de césariennes comparable avant (19%) et après le diagnostic (18%) (*Tableau 6*).

	PR		RP		SpA	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
<b>N accouchements</b>	43	24	22	17	52	37
<b>Terminaison (%)</b>						
<b>Césarienne</b>	6 (14)	6 (25)	1 (5)	2 (12)	15 (29)	6 (16)
<b>Instrumentale</b>	3 (7)	2 (8)	2 (9)	0	4 (8)	8 (22)
<b>Voie basse</b>	34 (79)	16 (67)	19 (86)	15 (88)	33 (63)	23 (62)

*Tableau 6 : Comparaison de la voie d'accouchement par rhumatisme avant et après le diagnostic*

Le temps moyen d'essai à la conception chez les patientes n'ayant pas réussi à concevoir était de 23,8 mois dans la PR, 60 mois dans le RP et 39,5 mois dans la SpA. Sur les 202 patientes incluses, 20 ont consulté devant une absence de grossesse spontanée, soit 9,9% des patientes au total. L'étiologie la plus fréquemment retrouvée était une infertilité inexpliquée dans 45% des cas, puis une cause ovulatoire (dysovulation ou IOP) dans 35% des cas (20% d'IOP et 15% de dysovulation). La prise en charge a été un succès puisque 16 patientes sur 20 ont obtenu une grossesse, soit 80% des patientes (*Tableau 7*).

INFERTILITE APRES LE DIAGNOSTIC	PR	RP	SpA
<b>N patientes ayant consulté</b>	9	2	9
<b>Etiologies</b>			
Ovulatoire	4	0	3
Masculine	1	0	1
Mixte	1	0	0
Inexpliquée	3	2	4
Non précisée	0	0	1
<b>Traitements reçus</b>			
Clomiphène	4	0	3
Gonadotrophines	2	0	2
Inséminations	2	1	1
FIV	3	0	2
ICSI	2	1	0
Don d'ovocytes	1	0	0
<b>N patientes avec grossesse</b>	6	0	6
<b>N patientes avec au moins 1 accouchement</b>	6	0	6
<b>Nombre total de grossesses</b>	8	0	8
<b>Devenir des grossesses</b>			
Accouchements	7		7
FCS	1		1
GEU	0		0
IMG	0		0
IVG	0		0

*Tableau 7 : Etiologies, traitements et devenir obstétrical des patientes ayant consulté pour infertilité après le diagnostic*

Chez les 26% de patientes atteintes de PR qui n'avaient pas réussi à concevoir spontanément, il n'y avait pas d'association significative avec la présence d'un anticorps en particulier (Tableau 8).

CARACTERISTIQUES DES PR SELON L'OBTENTION OU NON D'UNE GROSSESSE APRES LE DIAGNOSTIC	Grossesse spontanée		Comparaison statistique
	Oui	Non	
<b>Age au diagnostic</b>	26,6 ± 6,1	24,4 ± 10,1	NS
<b>Facteur rhumatoïde</b>			
Présent	16	6	NS
Absent	6	0	
Inconnu	1	2	
<b>Anti-CCP ou ACPA</b>			
Présent	17	6	NS
Absent	5	0	
Inconnu	1	1	
<b>ACAN</b>			
Présent	14	3	NS
Absent	3	0	
Inconnu	6	6	

*Tableau 8 : Répartition des anticorps dans la PR en fonction de l'obtention ou non d'une grossesse spontanée*

Une analyse similaire en fonction des traitements reçus par les patientes n'a pas pu être réalisée en raison de la complexité des séquences thérapeutiques. De même, l'étude de l'impact de l'activité du rhumatisme sur la fertilité n'a pas pu être réalisée par manque de données.

#### D. Sexualité

Concernant la sexualité, lorsque l'on s'est intéressé à la sous-population de patientes en couple avant et après le diagnostic, 2/3 d'entre elles se plaignaient d'une diminution de la fréquence des rapports sexuels après le diagnostic, le plus souvent en raison des douleurs liées à la maladie (75% des cas) et d'une diminution du désir, les 2 causes étant souvent associées (Tableau 9).

	PR	RP	SpA
<b>n</b>	48	19	59
<b>Diminution de la fréquence des rapports sexuels</b>	29 (60)	12 (63)	43 (73)
<b>Raisons de la diminution</b>			
Douleurs liées à la maladie	18 (62)	8 (67)	37 (86)
Diminution désir	19 (66)	8 (67)	24 (56)
Diminution plaisir	5 (17)	5 (42)	9 (21)

Données en n (%).

*Tableau 9 : Sexualité des patientes en couple après le diagnostic*

L'Histogramme 5 représente l'évolution des rapports sexuels et la diminution de leur fréquence chez les patientes en couple avant et après le diagnostic de la maladie rhumatismale.



*Histogramme 5 : Evolution du nombre de rapports sexuels avant et après le diagnostic du rhumatisme*

En dernier lieu, nous nous sommes intéressés à la sexualité des patientes au moment de l'essai de grossesse spontanée après le diagnostic. Le but était de comparer le nombre de rapports sexuels entre les patientes ayant eu une grossesse spontanée et celles n'en ayant pas eu, pour analyser si l'une des causes de l'absence de grossesse n'était pas une activité sexuelle réduite. Les résultats, disponibles dans le *Tableau 10*, ne montrent pas de différence significative entre les deux groupes. L'absence de grossesse spontanée retrouvée dans 26% des cas chez les patientes atteintes de PR n'est donc pas attribuable à une diminution des rapports sexuels.

	PR		RP		SpA	
Grossesse spontanée	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
<b>Nombre de rapports sexuels (%)</b>						
≥ 2/semaine	12 (55)	3 (38)	5 (45)	0	14 (48)	8 (80)
1/semaine	6 (27)	3 (38)	5 (45)	0	13 (45)	1 (10)
2/mois	2 (9)	2 (25)	1 (9)	1	1 (3)	0
1/mois	2 (9)	0	0	0	0	0
<1/mois	0	0	0	0	1	1 (10)

*Tableau 10 : Répartition du nombre de rapports sexuels chez les patientes avec grossesse spontanée ou sans grossesse spontanée selon le rhumatisme*

#### **IV. DISCUSSION**

Notre étude est observationnelle, rétrospective et unicentrique. Les informations ont été recueillies par un questionnaire rempli par la patiente pour la première partie, il existe donc un biais de mémorisation, ainsi qu'un biais de sélection puisque la participation était basée sur le volontariat. En revanche, notre taux de participation était élevé de 43%, ce qui nous a permis d'obtenir un effectif total satisfaisant de 202 patientes. Cependant, la division des patientes en 4 sous-groupes selon le rhumatisme inflammatoire chronique a diminué notre puissance statistique. Nos résultats sont donc à interpréter avec prudence et ne concerneront que la PR, la SpA et le RP car l'effectif de l'ACJ était trop faible. De plus, l'absence de

groupe « témoin » limite l'interprétation de nos résultats, même si nous pouvons les comparer entre les trois rhumatismes et à des études plus anciennes réalisées en population générale.

Toutefois, même avec un effectif réduit et l'absence de groupe contrôle, il s'agit d'une des rares études étudiant la fertilité des femmes atteintes par un de ces 4 RIC, et notamment par le RP et l'ACJ car la littérature est quasiment inexistante dans ces deux maladies rhumatismales. De plus, notre critère de jugement principal était un critère unique, objectif, clinique et pertinent par rapport à l'objectif de l'étude.

Concernant la fertilité des patientes avant le diagnostic, celle-ci ne semble pas altérée dans notre étude. En effet, 96,4% des patientes ont obtenu une grossesse spontanée et il n'y avait pas de différence significative entre les groupes. Concernant notre critère de jugement principal, qui était le taux de naissances vivantes après grossesse spontanée, il était de 90% dans la PR, 83% dans la SpA et 89% dans le RP, soit comparable à la population générale puisqu'il est de 83% dans une étude suédoise récente (75). Ainsi, seulement 4% des patientes ont consulté pour infertilité, contre 14,1% en population générale dans une étude française publiée en 1991 (76). L'hypothèse d'une diminution de la fertilité avant même le diagnostic de PR, qui avait été évoquée dans l'étude de Kay et al. (47), ne semble donc pas confirmée par notre étude. Cependant, nous avons trouvé un délai de conception significativement augmenté dans le RP par rapport à la PR et à la SpA, puisqu'il était de 8,7 mois contre 4,5 et 4,2 mois respectivement. Ce résultat est à interpréter avec prudence, probablement lié à notre faible effectif, puisque ce délai de conception augmenté n'est pas retrouvé après le diagnostic de RP.

Concernant le taux de FCS précoces, il variait de 10% à 12% selon la maladie rhumatismale, soit comparable à deux récentes études estimant ce taux à 12% en population générale (77)-(75).

Après le diagnostic du RIC, 81% des patientes ont obtenu une grossesse spontanée tous rhumatismes confondus (contre 96% avant le diagnostic), et il n'existait pas de différence significative entre les groupes. Mais lorsque l'on a comparé les taux de grossesses spontanées avant et après le diagnostic pour chaque rhumatisme, il existait une diminution significative après le diagnostic dans la PR et une tendance à la diminution mais qui n'était pas significative dans la SpA, alors que le résultat était inchangé dans le RP. En effet, 26% des patientes n'ont pas réussi à concevoir spontanément après le diagnostic de PR (contre 3% avant) et 18% après le diagnostic de SpA (contre 6% avant). Cependant, ce résultat est à interpréter avec prudence en raison d'un facteur de confusion qui est l'âge, rendant délicate la comparaison du taux de grossesses spontanées avant et après le diagnostic. Néanmoins, ce facteur « âge » était présent dans les trois groupes.

Notre critère de jugement principal allait dans le même sens. En effet, après le diagnostic du RIC, il n'existait pas de différence significative entre les 3 groupes concernant le taux de naissances vivantes après grossesse spontanée chez les patientes ayant essayé de concevoir. Cependant, lorsque l'on comparait ce taux avant et après le diagnostic pour chaque rhumatisme, il était diminué de manière significative à 68% après le diagnostic dans la PR, alors qu'il existait une diminution non significative dans la SpA, et qu'au contraire le résultat était comparable avant et après le diagnostic dans le RP.

Ainsi, il existerait une diminution des taux de grossesses spontanées et de naissances vivantes dans la PR. En effet, 26% des patientes n'obtiennent pas de grossesse spontanée dans notre étude contre 14,1% dans la population générale française (76) et 15,5% dans une étude plus récente américaine (78). Au final, 32% des patientes n'arrivent pas à avoir d'enfants spontanément dans notre étude. Ce résultat est concordant avec l'étude de Wallenius et al. réalisée en 2011, qui mettait en évidence une taille familiale diminuée et une augmentation significative de la nulliparité dans les RIC par rapport à la population générale (32,6% versus 26,4% dans le groupe témoin) (46). Dans la SpA, cette tendance apparaît moins évidente dans notre étude et en effet, les résultats de la littérature sont discordants. Alors que les premières données de fertilité semblaient similaires à celles de la population générale (70), l'étude récente de Wallenius et al. citée ci-dessus retrouvait une proportion de nulliparité augmentée à 30.7% dans les arthrites chroniques versus 24.5% dans la population de référence (46).

En revanche, alors qu'il semble exister une tendance à la diminution du taux de grossesses spontanées dans la PR et peut-être dans la SpA, notre étude ne retrouve pas d'augmentation du délai de conception après le diagnostic du rhumatisme. En effet, il était de 5,5 mois dans la PR, 5,3 mois dans le RP et 5,3 mois dans la SpA, soit comparable au délai de conception avant le diagnostic et comparable dans les 3 groupes. Ce résultat est donc discordant par rapport à deux études récentes qui retrouvaient une augmentation du délai de conception dans la PR. L'étude de Jawaheer et al. (49) montrait en effet que 25% des patientes avaient un délai de conception > 1 an versus 15,6% des patientes témoins. L'étude de Brouwer et al. (50) faisait le même constat avec 42% des patientes n'obtenant pas de grossesse en 1 an contre 9% en population générale. Ce résultat est rassurant mais peut-être biaisé par la taille de notre échantillon.

L'étude de Provost avait émis comme hypothèse qu'une partie de l'infertilité dans la PR était due à une diminution des rapports sexuels (51), mais cela ne semble pas être le cas d'après notre étude. En effet, même si nous avons mis en évidence une diminution de la sexualité chez 47,8% des patientes après le diagnostic de PR, le nombre de rapports sexuels au moment de l'essai de grossesse n'était pas significativement diminué dans le groupe des

patientes n'ayant pas eu de grossesse par rapport à celles ayant eu une grossesse. La diminution probable des taux de grossesses spontanées et de naissances vivantes dans la PR serait donc imputable à une autre cause. En revanche, concernant la sexualité après le diagnostic chez les patientes en couple, 60% d'entre elles décrivaient une diminution de leurs rapports sexuels dans la PR, 63% dans le RP et 73% dans la SpA. De plus, la cause la plus fréquente rapportée par les patientes était les douleurs liées à la maladie dans 75% des cas, tous rhumatismes confondus. La prise en compte de cette notion est importante afin d'adapter au mieux le traitement de la maladie rhumatismale.

Quelle serait alors la cause de la diminution de la fertilité dans la PR et peut-être dans la SpA ? Dans notre étude, 9,9% des patientes ont consulté pour infertilité devant une absence de grossesse spontanée après le diagnostic. L'étiologie la plus fréquemment retrouvée tous rhumatismes confondus était une infertilité inexplicée dans 45% des cas, puis une cause ovulatoire (dysovulation ou IOP) dans 35% des cas. Pour la cause ovulatoire, le résultat est comparable à la population générale puisqu'elle représente 32% des cas d'infertilité (76). En revanche, le taux d'infertilité inexplicée est plus élevé que dans la population générale, où il représente environ 8% des cas d'infertilité (76). Si l'on regarde par rhumatisme, la cause la plus fréquente dans la PR était ovulatoire à 44,4% puis inexplicée dans 33,3% des cas. Dans la SpA, c'était l'inverse avec 44,4% d'infertilité inexplicée et 33,3% de cause ovulatoire. Pour la PR, ce résultat est comparable à l'étude de Brouwer et al. réalisée en 2017, qui mettait en évidence que les cas d'infertilité inexplicée et d'anovulation étaient les causes les plus fréquemment retrouvées dans la PR par rapport à la population générale, mais souvent liées avec l'usage péri-conceptionnel d'AINS (54). Dans notre étude, nous n'avons pas pu mettre en évidence l'impact négatif d'un traitement en particulier chez les patientes atteintes de PR ou de SpA n'ayant pas réussi à concevoir. Cela est dû à un manque de puissance de notre étude et à la complexité des séquences thérapeutiques utilisées. De même, nous n'avons retrouvé aucun lien significatif dans la PR entre la présence d'auto-anticorps et la diminution du taux de grossesses spontanées. Le lien entre activité de la maladie et fertilité n'a pas pu être étudié du fait de nombreuses données manquantes.

Concernant le taux de FCS précoces après le diagnostic, il n'était pas augmenté par rapport à la population générale (77) puisqu'il était de 13% dans la PR, 9% dans la SpA et 0% dans le RP. Ce résultat est concordant avec l'étude de Brouwer et al. qui retrouvait un taux FCS précoces de 17% dans la PR, comparable à la population générale (59).

Le pronostic obstétrical apparaît également favorable dans les 3 rhumatismes puisque le terme moyen est normal, de même que le poids de naissance moyen. Cependant, nous n'avons pas étudié précisément le pourcentage d'accouchements prématurés ni de SGA (small

for gestational age), et il est important de noter que plusieurs études retrouvent une augmentation de la prématurité et de SGA à la fois dans la PR (61), la SpA (71) et le psoriasis (73). Le pourcentage de césariennes, tous rhumatismes confondus, est comparable avant et après le diagnostic dans notre étude. Cependant, il est plus élevé après le diagnostic dans la PR et le RP par rapport à avant, sans que la différence ne soit significative. L'étude de Norgaard et al. retrouvait elle aussi une augmentation du nombre de césariennes dans la PR (26%) par rapport au groupe contrôle (16,5%) (60).

S'il semble exister une diminution de la fertilité spontanée dans la PR, nos résultats sur la fertilité dans le RP semblent au contraire très rassurants. Ce résultat est concordant avec l'étude de Harder et al. qui n'avait pas retrouvé d'augmentation du délai de conception par rapport au groupe témoin (72). Concernant l'ACJ, il est impossible de conclure car l'effectif était trop faible. En effet, 1 seule patiente a essayé de concevoir et a obtenu deux grossesses spontanées qui se sont déroulées normalement.

## V. CONCLUSION

Notre étude observationnelle avait pour objectif principal d'étudier la fertilité des femmes atteintes de PR, SpA, RP ou ACJ. Nous avons mis en évidence une tendance à une baisse de la fertilité spontanée dans la PR puisque 26% des patientes ayant essayé de concevoir n'ont pas obtenu de grossesse et que 32% d'entre elles n'ont pas eu d'enfants. En effet, le taux de naissances vivantes après grossesse spontanée était de 68% après le diagnostic contre 90% avant. Cette tendance ne semble pas due à une diminution du nombre de rapports sexuels comme cela avait été suggéré dans des études précédentes. Les résultats sont au contraire très rassurants chez les patientes atteintes de RP et plus difficilement interprétables dans la SpA même s'ils restent également rassurants. Nous n'avons pas pu analyser les résultats dans l'ACJ du fait du trop faible effectif de notre étude.

Même s'il semble exister une baisse de la fertilité spontanée dans la PR, au vu de la littérature et de notre étude, nous avons mis en évidence que le délai de conception moyen était similaire avant et après le diagnostic, et comparable à la population générale. Ce délai de conception était également normal dans la SpA et le RP. Le taux de FCS précoces était lui aussi comparable à la population générale. Le pronostic obstétrical apparaît également rassurant quelque soit le rhumatisme. Ces données de fertilité sont donc rassurantes mais doivent être interprétées avec prudence du fait du faible effectif de notre étude.

Chez les patientes ayant consulté pour infertilité (10%), les deux étiologies les plus fréquemment retrouvées étaient l'infertilité inexplicée et l'infertilité de cause ovulatoire.

Les douleurs causées par ces rhumatismes semblent altérer la sexualité des patientes puisque deux tiers d'entre elles rapportent une diminution de leur sexualité depuis le diagnostic et l'imputent aux douleurs articulaires et à des troubles du désir. Il apparaîtrait donc nécessaire d'interroger d'avantage les patientes sur ce sujet afin d'optimiser leur prise en charge et de leur proposer une consultation spécialisée si elles le souhaitent.

Enfin, la raison la plus fréquente chez les femmes qui n'ont pas essayé de concevoir après le diagnostic du rhumatisme est l'absence de désir de grossesse. Peu de patientes rapportent une peur de la transmission de la pathologie ou de l'arrêt des traitements. Cela souligne la qualité de l'information délivrée par les rhumatologues auprès des patientes désirant une grossesse. Une concertation multidisciplinaire entre rhumatologue, gynécologue et peut-être sexologue apparaît toutefois nécessaire afin d'optimiser la prise en charge de ces femmes.

Nous espérons par ce travail améliorer les connaissances sur la fertilité des femmes atteintes de RIC et l'information à leur délivrer. Cependant, des études complémentaires sur de plus grands effectifs seront nécessaires afin d'obtenir des données d'une meilleure puissance statistique.

Vu permis d'imprimer  
Le Doyen de la Faculté  
De Médecine Rangueil

26.09.2018

E. SERRANO



P. C. Vayssières



## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(3):229.
2. Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis.* oct 2005;64(10):1427-30.
3. Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. *Ann Rheum Dis.* oct 2005;64(10):1431-5.
4. Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçopur Ö. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balk Med J.* 5 avr 2017;34(2):90-101.
5. Syndicat National des Médecins Rhumatologues, Société Française de Rhumatologie, Collège Français des Médecins Rhumatologues. Livre Blanc de la Rhumatologie Française 2015. Société Française de Rhumatologie. 2015. [Internet]. [cité 1 juill 2018]. Disponible sur: [http://sfr.larhumatologie.fr/rc/rhumatologie/htm/Article/2015/sfr-20151001-095142-363/src/htm\\_fullText/fr/Livre-Blanc-Rhumatologie-2015.pdf](http://sfr.larhumatologie.fr/rc/rhumatologie/htm/Article/2015/sfr-20151001-095142-363/src/htm_fullText/fr/Livre-Blanc-Rhumatologie-2015.pdf)
6. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 8 déc 2011;365(23):2205-19.
7. Boissier M-C, Semerano L, Challal S, Saidenberg-Kermanac'h N, Falgarone G. Rheumatoid arthritis: from autoimmunity to synovitis and joint destruction. *J Autoimmun.* sept 2012;39(3):222-8.
8. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primer.* 8 févr 2018;4:18001.
9. Maciejewska Rodrigues H, Jüngel A, Gay RE, Gay S. Innate immunity, epigenetics and autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Mol Immunol.* nov 2009;47(1):12-8.
10. Kourilovitch M, Galarza-Maldonado C, Ortiz-Prado E. Diagnosis and classification of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* mars 2014;48-49:26-30.
11. Aggarwal R, Liao K, Nair R, Ringold S, Costenbader KH. Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 15 nov 2009;61(11):1472-83.
12. van Riel PLCM, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* oct 2016;34(5 Suppl 101):S40-4.
13. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36:

a systematic review and meta-analysis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 1 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24973898>

14. Kłak A, Raciborski F, Samel-Kowalik P. Social implications of rheumatic diseases. *Reumatologia*. 2016;54(2):73-8.
15. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HLA-A 27. *Lancet Lond Engl*. 28 avr 1973;1(7809):904-7.
16. Costantino F, Talpin A, Said-Nahal R, Goldberg M, Henny J, Chiocchia G, et al. Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: results of the GAZEL cohort. *Ann Rheum Dis*. avr 2015;74(4):689-93.
17. Roux CH, Saraux A, Le Bihan E, Fardellone P, Guggenbuhl P, Fautrel B, et al. Rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies: geographical variations in prevalence in France. *J Rheumatol*. janv 2007;34(1):117-22.
18. Giovannopoulou E, Gkadaris G, Kapetanakis S, Kontomanolis E. Ankylosing Spondylitis and Pregnancy: A Literature Review. *Curr Rheumatol Rev*. 2017;13(3):162-9.
19. Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis*. juin 2009;68(6):770-6.
20. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. janv 2011;70(1):25-31.
21. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. juin 2009;68 Suppl 2:ii1-44.
22. Dougados M, Etcheto A, Molto A, Alonso S, Bouvet S, Daurès J-P, et al. Clinical presentation of patients suffering from recent onset chronic inflammatory back pain suggestive of spondyloarthritis: The DESIR cohort. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. oct 2015;82(5):345-51.
23. Franchignoni F, Salaffi F, Ciapetti A, Giordano A. Searching for optimal rating scales in the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). *Rheumatol Int*. févr 2014;34(2):171-3.
24. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 18 juin 2018;

25. Imre K, Koó E, Seszták M, Bosák V, Bitterova O. [Genetics in patients with psoriatic arthritis]. *Orv Hetil.* 17 déc 2006;147(50):2415-9.
26. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 25 2017;376(21):2095-6.
27. Bazzocchi A, Aparisi Gómez MP, Guglielmi G. Conventional Radiology in Spondyloarthritis. *Radiol Clin North Am.* sept 2017;55(5):943-66.
28. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemain F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* mars 2014;81(2):112-7.
29. Stanevicha V, Eglite J, Zavadska D, Sochnevs A, Lazareva A, Guseinova D, et al. HLA B27 allele types in homogeneous groups of juvenile idiopathic arthritis patients in Latvia. *Pediatr Rheumatol Online J.* 14 oct 2010;8:26.
30. Burmester G, Lanas A, Biasucci L, Hermann M, Lohmander S, Olivieri I, et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis.* mai 2011;70(5):818-22.
31. Kroon FPB, van der Burg LRA, Ramiro S, Landewé RBM, Buchbinder R, Falzon L, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev.* 17 juill 2015;(7):CD010952.
32. Mercieca C, Kirwan JR. The intelligent use of systemic glucocorticoids in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* janv 2014;10(1):143-57.
33. Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs.* mars 2014;74(4):423-41.
34. Weinblatt ME. Methotrexate in rheumatoid arthritis: a quarter century of development. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2013;124:16-25.
35. Taylor WJ, Korendowych E, Nash P, Helliwell PS, Choy E, Krueger GG, et al. Drug use and toxicity in psoriatic disease: focus on methotrexate. *J Rheumatol.* juill 2008;35(7):1454-7.
36. Corbett M, Soares M, Jhuti G, Rice S, Spackman E, Sideris E, et al. Tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess Winch Engl.* févr 2016;20(9):1-334, v-vi.
37. Luchetti MM, Benfaremo D, Gabrielli A. Biologics in Inflammatory and Immunomediated Arthritis. *Curr Pharm Biotechnol.* 2017;18(12):989-1007.

38. Arentz-Hansen H, Palm Ø, Natvig Norderhaug I, Klemp Gjertsen M, Nordvåg B-Y. Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitors for Rheumatic Diseases (Part 2): A Systematic Review of Data From Registries and Safety Databases [Internet]. Oslo, Norway: Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH); 2007 [cité 1 juill 2018]. (NIPH Systematic Reviews: Executive Summaries). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK464738/>
39. Mok CC. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: an update. *Drug Des Devel Ther.* 27 déc 2013;8:87-100.
40. Selmi C, Generali E, Massarotti M, Bianchi G, Sciré CA. New treatments for inflammatory rheumatic disease. *Immunol Res.* déc 2014;60(2-3):277-88.
41. Toussirot É. Tolérance des biothérapies dans les rhumatismes inflammatoires chroniques. *Médecine Thérapeutique.* 1 juill 2012;18(3):183-91.
42. Rainsford KD, Parke AL, Clifford-Rashotte M, Kean WF. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacology.* oct 2015;23(5):231-69.
43. Plosker GL, Croom KF. Sulfasalazine: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2005;65(13):1825-49.
44. Ebrahimi M, Akbari Asbagh F. The role of autoimmunity in premature ovarian failure. *Iran J Reprod Med.* août 2015;13(8):461-72.
45. De Bellis A, Bellastella G, Falorni A, Aitella E, Barrasso M, Maiorino MI, et al. Natural history of autoimmune primary ovarian insufficiency in patients with Addison's disease: from normal ovarian function to overt ovarian dysfunction. *Eur J Endocrinol.* oct 2017;177(4):329-37.
46. Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, Salvesen KÅ, Nordvåg B-Y, Koldingsnes W, et al. Fertility in women with chronic inflammatory arthritides. *Rheumatol Oxf Engl.* juin 2011;50(6):1162-7.
47. Kay A, Bach F. Subfertility before and after the development of rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis.* mars 1965;24:169-73.
48. Del Junco DJ, Annegers JF, Coulam CB, Luthra HS. The relationship between rheumatoid arthritis and reproductive function. *Br J Rheumatol.* 1989;28 Suppl 1:33; discussion 42-45.
49. Jawaheer D, Zhu JL, Nohr EA, Olsen J. Time to pregnancy among women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* juin 2011;63(6):1517-21.
50. Brouwer J, Hazes JMW, Laven JSE, Dolhain RJEM. Fertility in women with

rheumatoid arthritis: influence of disease activity and medication. *Ann Rheum Dis.* oct 2015;74(10):1836-41.

51. Provost M, Eaton JL, Clowse MEB. Fertility and infertility in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* mai 2014;26(3):308-14.

52. Brouwer J, Laven JSE, Hazes JMW, Schipper I, Dolhain RJEM. Levels of serum anti-Müllerian hormone, a marker for ovarian reserve, in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* sept 2013;65(9):1534-8.

53. Henes M, Froeschlin J, Taran FA, Brucker S, Rall KK, Xenitidis T, et al. Ovarian reserve alterations in premenopausal women with chronic inflammatory rheumatic diseases: impact of rheumatoid arthritis, Behçet's disease and spondyloarthritis on anti-Müllerian hormone levels. *Rheumatol Oxf Engl.* sept 2015;54(9):1709-12.

54. Brouwer J, Fleurbaaij R, Hazes JMW, Dolhain RJEM, Laven JSE. Subfertility in Women With Rheumatoid Arthritis and the Outcome of Fertility Assessments. *Arthritis Care Res.* 2017;69(8):1142-9.

55. Clowse MEB, Chakravarty E, Costenbader KH, Chambers C, Michaud K. Effects of infertility, pregnancy loss, and patient concerns on family size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* mai 2012;64(5):668-74.

56. Helland Y, Dagfinrud H, Kvien TK. Perceived influence of health status on sexual activity in RA patients: associations with demographic and disease-related variables. *Scand J Rheumatol.* juin 2008;37(3):194-9.

57. Ince-Askan H, Dolhain RJEM. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* déc 2015;29(4-5):580-96.

58. 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.

59. Brouwer J, Laven JSE, Hazes JMW, Dolhain RJEM. Brief Report: Miscarriages in Female Rheumatoid Arthritis Patients: Associations With Serologic Findings, Disease Activity, and Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* juill 2015;67(7):1738-43.

60. Nørgaard M, Larsson H, Pedersen L, Granath F, Askling J, Kieler H, et al. Rheumatoid arthritis and birth outcomes: a Danish and Swedish nationwide prevalence study. *J Intern Med.* oct 2010;268(4):329-37.

61. de Jong PHP, Dolhain RJEM. Fertility, Pregnancy, and Lactation in

Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43(2):227-37.

62. Nielsen GL, Sørensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ.* 3 févr 2001;322(7281):266-70.

63. Choux C, Cavalieri M, Barberet J, Samson M, Bonnotte B, Fauque P, et al. [Immunosuppressive therapy and fertility preservation: Indications and methods]. *Rev Med Interne.* 27 févr 2018;

64. Whirledge S, Cidlowski JA. A role for glucocorticoids in stress-impaired reproduction: beyond the hypothalamus and pituitary. *Endocrinology.* déc 2013;154(12):4450-68.

65. Bermas BL. Non-steroidal anti inflammatory drugs, glucocorticoids and disease modifying anti-rheumatic drugs for the management of rheumatoid arthritis before and during pregnancy. *Curr Opin Rheumatol.* mai 2014;26(3):334-40.

66. Grunewald S, Jank A. New systemic agents in dermatology with respect to fertility, pregnancy, and lactation. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG.* avr 2015;13(4):277-89; quiz 290.

67. Bröms G, Granath F, Ekbohm A, Hellgren K, Pedersen L, Sørensen HT, et al. Low Risk of Birth Defects for Infants Whose Mothers Are Treated With Anti-Tumor Necrosis Factor Agents During Pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* févr 2016;14(2):234-241.e1-5.

68. Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatol Oxf Engl.* 2016;55(9):1693-7.

69. Murray KE, Moore L, O'Brien C, Clohessy A, Brophy C, Minnock P, et al. Updated pharmacological management of rheumatoid arthritis for women before, during, and after pregnancy, reflecting recent guidelines. *Ir J Med Sci.* 10 mai 2018;

70. Ostensen M, Ostensen H. Ankylosing spondylitis--the female aspect. *J Rheumatol.* janv 1998;25(1):120-4.

71. Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, Salvesen KÅ, Nordvåg BY, Koldingsnes W, et al. Pregnancy and delivery in women with chronic inflammatory arthritides with a specific focus on first birth. *Arthritis Rheum.* juin 2011;63(6):1534-42.

72. Harder E, Andersen A-MN, Kamper-Jørgensen M, Skov L. No increased risk of fetal death or prolonged time to pregnancy in women with psoriasis. *J Invest Dermatol.*

juin 2014;134(6):1747-9.

73. Rademaker M, Agnew K, Andrews M, Armour K, Baker C, Foley P, et al. Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast-feeding. The Australasian Psoriasis Collaboration. *Australas J Dermatol.* mai 2018;59(2):86-100.

74. Johansen CB, Jimenez-Solem E, Haerskjold A, Sand FL, Thomsen SF. The Use and Safety of TNF Inhibitors during Pregnancy in Women with Psoriasis: A Review. *Int J Mol Sci.* 3 mai 2018;19(5).

75. Blohm F, Fridén B, Milsom I. A prospective longitudinal population-based study of clinical miscarriage in an urban Swedish population. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* janv 2008;115(2):176-82; discussion 183.

76. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod Oxf Engl.* juill 1991;6(6):811-6.

77. Delabaere A, Huchon C, Deffieux X, Beucher G, Gallot V, Nedellec S, et al. [Epidemiology of loss pregnancy]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* déc 2014;43(10):764-75.

78. Thoma ME, McLain AC, Louis JF, King RB, Trumble AC, Sundaram R, et al. Prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach. *Fertil Steril.* avr 2013;99(5):1324-1331.e1.

## ANNEXES

### Annexe I

Fertility of women with inflammatory arthritis : « FERTIRHUM »

AUTEUR : Mona Bourg

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

**KEYWORDS** : fertility, inflammatory arthritis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, juvenile idiopathic arthritis, pregnancy, time to pregnancy, assisted reproductive technology, sexuality

**Background** : Inflammatory arthritis have a prevalence of about 3% in France and can affect young women during the reproductive period. Their etiopathogenesis includes genetic, autoimmunity and environmental factors. Their impact on the quality of life is important, leading sometimes to a severe disability. Thus, they can affect female fertility through several mechanisms, including autoimmunity or the use of immuno-modulators in the long term.

**Objective** : We tried to evaluate the impact of the four main inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS), psoriatic arthritis (PA), juvenile chronic arthritis (JCA)) on the fertility of concerned women. This, in order to improve our knowledge about fertility and pregnancy possibilities of these women and to provide them with adequate information and care.

**Materials and methods** : We performed a monocentric observational study in the Reproductive Medicine Department and the Rheumatology Department of Toulouse University Hospital. An anonymous questionnaire was mailed to patients, aged between 18 to 50, with RA, AS, PA or JCA with a diagnosis made before age 40 and having consented to participate in the study. A medical part of the questionnaire was completed from the medical file.

**Results** : Of the 521 eligible patients, we included 202 patients. Before the diagnosis of rheumatism, 96% of patients with a desire for pregnancy had a spontaneous pregnancy, compared to 81% after. In RA, 26% of patients failed to conceive after diagnosis compared to only 3% before, and in AS 18% versus 6%. On the other hand, the time required for conception did not appear to be increased, whatever the rheumatism, and the rate of early spontaneous miscarriages was also normal. In contrast, 2/3 of the patients reported a decrease in the frequency of sexual intercourse after diagnosis, and in 75% of cases because of the pain related to the disease.

**Conclusion** : Our study shows a tendency to a decreased fertility in RA, while the results are reassuring in AS and PA. The obstetric prognosis is also reassuring regardless of rheumatism. Because of the too small sample in the JCA, we were not able to analyze the results. Notably, more than half of the patients report an alteration of their sexuality after diagnosis, and the two main causes are joint pain and desire disorders. A multidisciplinary consultation between rheumatologist, gynecologist and sexologist would appear necessary in order to deliver to patients the necessary information concerning their fertility, answer their questions about pregnancy and thus optimize their care.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE : Université Toulouse III-Paul Sabatier Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse  
Directeur de thèse : Professeur Jean PARINAUD

**LETTRE D'INFORMATION**

Toulouse le 13/12/2017

Chère Madame,

Vous êtes ou avez été prise en charge dans le service de Rhumatologie du CHU de Toulouse.

Une étude pour évaluer les effets potentiels de votre pathologie rhumatologique et de ses traitements sur la fertilité et la grossesse est actuellement en cours au CHU de Toulouse, au sein de l'équipe spécialisée dans la fertilité.

Cette étude est basée sur la réponse à un questionnaire simple et rapide et est proposée à l'ensemble des femmes ayant été prises en charge au CHU de Toulouse dans le même contexte que vous.

Nous espérons que cela nous permettra de mieux évaluer, et à terme de mieux prendre en charge cette problématique.

Il n'y a aucune obligation de participer à cette étude. Cela ne changera aucunement votre prise en charge et/ou votre suivi au sein du CHU de Toulouse.

Si vous ne souhaitez pas y participer, merci de nous le signaler par e-mail à l'adresse suivante : [parinaud.j@chu-toulouse.fr](mailto:parinaud.j@chu-toulouse.fr).

En l'absence de réponse de votre part, nous vous adresserons dans un second temps une notice d'information plus détaillée ainsi qu'un questionnaire.

Vous êtes libre de répondre ou non à ce questionnaire.

Il est possible qu'un des médecins de l'étude vous contacte par téléphone pour vous expliquer le questionnaire et répondre à vos questions.

Si vous répondez et renvoyez ce questionnaire, cela vaudra pour votre non opposition à la participation à notre étude.

Nous restons disponibles pour tous renseignements supplémentaires.

Vous pouvez joindre par e-mail le médecin porteur de cette étude à l'adresse suivante : [parinaud.j@chu-toulouse.fr](mailto:parinaud.j@chu-toulouse.fr).

Nous vous prions de croire en l'expression de nos sentiments dévoués,

Pr Jean Parinaud  
Dr Adeline Ruysen-Witrand  
Interne Mona Bourg

**ETUDE RELATIVE A LA FERTILITE DES FEMMES ATTEINTES D'UN  
RHUMATISME INFLAMMATOIRE CHRONIQUE  
«FERTIRHUM»**

*Investigateur : Pr Jean PARINAUD : Groupe de Médecine de la Reproduction, Hôpital Paule de Viguier  
330 Avenue de Grande Bretagne, 31059 TOULOUSE CEDEX 9  
Etablissement promoteur de la recherche: CHU de Toulouse, Hôtel Dieu 2 rue Viguerie TSA 80035 31059,  
Toulouse cedex 9*

Madame,

Nous vous proposons de participer à une étude sur la fertilité des patientes atteintes d'un rhumatisme inflammatoire chronique (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique et arthrite chronique juvénile). Il s'agit d'un travail collaboratif entre le service de Rhumatologie et le département de Médecine de la Reproduction du CHU de Toulouse. La participation à cette étude est libre. Un refus de participation n'entraînera aucune conséquence sur votre prise en charge habituelle et les relations avec l'équipe médicale.

Il existe, à ce jour, peu de données sur la fertilité des femmes ayant un de ces rhumatismes. Nous aimerions, grâce à vos réponses au questionnaire ci-joint, essayer de progresser dans ce domaine afin de délivrer une information juste et de proposer une prise en charge gynécologique adaptée chez les femmes concernées.

Soyez certaine, Madame, que ces informations seront utilisées à bon escient et dans le but de faire progresser les connaissances concernant votre pathologie.

Vous trouverez ci-joint un questionnaire anonyme relatif à votre fertilité. Vous trouverez également une enveloppe affranchie et pré-remplie afin de nous renvoyer le questionnaire si vous acceptez de participer à l'étude.

Vous avez bien entendu le droit d'être tenue informée des résultats globaux de l'étude.

Vous avez bien noté que votre droit d'accès et de rectification prévu conformément à la loi Informatique et des Libertés (*loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiée par la loi n°2016-41 du 26 janvier 2016*) pourra s'exercer à tout moment auprès du Pr Jean PARINAUD, service de Médecine de la Reproduction du CHU de Toulouse (Tel : 05 67 77 10 02).

Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission et à l'utilisation des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Nous vous remercions pour votre participation et restons à votre disposition pour tout renseignement complémentaire.

Professeur Jean PARINAUD  
Médecine de la Reproduction  
Hôpital Paule de Viguier

Docteur Adeline RUYSSSEN-WITRAND  
Service de Rhumatologie  
Hôpital Pierre-Paul Riquet

**Vos contacts dans l'étude**

*Pour toute question concernant l'étude et le remplissage des questionnaires, n'hésitez pas à nous contacter.*  
Mona BOURG, interne en gynécologie médicale, Tel 06 77 84 95 22  
Dr Adeline RUYSSSEN-WITRAND, praticien hospitalier, Tel 05 61 77 56 26  
Pr Jean PARINAUD, professeur des universités, Tel 05 67 77 11 02  
Médecine de la reproduction, hôpital Paule de Viguier, 330 avenue de Grande Bretagne, 31059 Toulouse cedex 9

## Annexe 4

Numéro :

### QUESTIONNAIRE RELATIF A L'ETUDE DE LA FERTILITE CHEZ LES FEMMES ATTEINTES DE RHUMATISME INFLAMMATOIRE CHRONIQUE

*Ce questionnaire est commun à quatre types de rhumatismes inflammatoires chroniques, aussi il est possible que certaines questions ne soient pas adaptées à votre situation. Dans ce cas, merci de ne pas répondre à ces questions ou de cocher la case « autre » en précisant la raison.*

#### INFORMATIONS GENERALES

Année de naissance :

Age :

Niveau d'étude :  Collège  CAP/BEP/lycée  Bac  > Bac

Profession :

Statut marital :  Célibataire  En couple

Taille (cm) Poids (Kg)

Tabac :  Jamais  Arrêté  Actuellement

Nombre de cigarettes par jour Durée de consommation de tabac (années)

#### HISTOIRE GYNECOLOGIQUE

Age de vos premières règles :

Avez-vous eu des problèmes ou opérations gynécologiques ?  Oui  Non

Si oui, lesquels ? Merci de remplir le tableau ci-dessous

Antécédent gynécologique	Date (année)

#### VOTRE RHUMATISME

Quel est votre rhumatisme ?

Polyarthrite rhumatoïde  Spondylarthrite ankylosante  Rhumatisme psoriasique (Psoriasis avec atteinte articulaire)  Arthrite chronique juvénile

Quelle a été la date du diagnostic (année) ?

#### AVANT LE DIAGNOSTIC DE VOTRE MALADIE

Statut marital :  Célibataire  En couple

○ Combien de rapports sexuels aviez-vous en moyenne.

Aucun  Moins d'1/mois  1/mois  2/mois  1/semaine  Au moins 2/semaine

Aviez-vous essayé d'obtenir une grossesse ?  Oui  Non

• Si non : pourquoi ?

Vous n'étiez pas en couple  Pas de désir de grossesse  Autre :

• Si oui :

- Aviez-vous obtenu une/des grossesse(s) spontanément ? (incluant enfant, fausse couche, interruption volontaire de grossesse...)

Oui  Non

- Si oui, merci de remplir pour chaque grossesse le tableau ci-dessous :

Année de la grossesse	Délai nécessaire à l'obtention de la grossesse (temps entre le désir de grossesse (avec l'arrêt de la contraception) et le début de la grossesse, en mois ou années)	Issue de la grossesse - <i>Accouchement</i> - <i>Fausse couche</i> - <i>Interruption volontaire de grossesse (IVG)</i> - <i>Interruption médicale de grossesse (IMG)</i> - <i>Grossesse extra-utérine (GEU)</i> - <i>Mort foetale</i> - <i>Autre (précisez)</i>	Déroulement de la grossesse (pathologie particulière)	Si accouchement, préciser : - le terme - le mode d'accouchement (voie basse, manœuvres obstétricales ou césarienne) - le poids et sexe du bébé

- Si vous n'aviez pas obtenu de grossesse spontanée :

Combien de temps aviez-vous essayé (en mois) ?

Aviez-vous consulté pour une prise en charge ?  Oui  Non

- Si non : pourquoi ?

Je ne savais pas  J'avais peur  Mon médecin ne me l'a pas proposé  Autre :

- Si oui, quel diagnostic avait été posé concernant votre infertilité ?

Anomalie tubaire  Troubles de l'ovulation  Insuffisance ovarienne prématurée

Origine masculine  Infertilité inexpiquée

- Si oui, aviez-vous bénéficié d'une aide médicale à la procréation (AMP) ?

Non, pourquoi ?

Oui, merci de remplir le tableau suivant

Type de traitement	Nombre de tentatives	Nombre de grossesses débutantes	Nombre de fausses couches	Nombre de grossesses extra-utérines	Nombre d'interruptions médicales de grossesse	Nombre d'accouchements	Nombre d'enfants vivants
Clomid							
Stimulations ovariennes simples							
Inséminations artificielles							
FIV							
ICSI							

FIV : Fécondation in Vitro ; ICSI : FIV avec micro-injection de spermatozoïde

### **DEPUIS LE DIAGNOSTIC DE VOTRE RHUMATISME**

Statut marital :  Célibataire  En couple

• Combien de rapports sexuels avez-vous en moyenne ?

Aucun  Moins d'1/mois  1/mois  2/mois  1/semaine  Au moins 2/semaine

• Avez-vous observé une diminution de vos rapports sexuels après le diagnostic de votre rhumatisme ?

Oui  Non

- Si oui, pourquoi ?

Diminution du désir  Diminution du plaisir  A cause des douleurs occasionnées par la maladie

Autre :

**Avez-vous essayé d'obtenir une grossesse ?**  Oui  Non

• Si non : pourquoi ?

Vous n'étiez pas en couple  Pas de désir de grossesse  Peur de la transmission de votre pathologie

Pas d'accord médical pour une grossesse  Autre :

• Si oui :

Certains médicaments ont-ils été interrompus du fait de votre désir de grossesse ? Si oui, lesquels (si plusieurs essais de grossesse, précisez pour chaque essai) ?

Combien de rapports sexuels aviez-vous en moyenne au moment des essais ?

- Aucun   
 Moins d' 1/mois   
 1/mois   
 2/mois   
 1/semaine   
 Au moins 2/semaine

Avez-vous obtenu une/des grossesse(s) spontanément ? (incluant enfant, fausse couche, interruption volontaire de grossesse...)   
 Oui   
 Non

Si oui, vous avez obtenu une/des grossesses spontanées : Merci de remplir pour chaque grossesse le tableau ci-dessous :

Année de la grossesse	Délai nécessaire à l'obtention de la grossesse (temps entre le désir de grossesse (avec l'arrêt de la contraception) et le début de la grossesse, en mois ou années)	Issue de la grossesse - <i>Accouchement</i> - <i>Fausse couche</i> - <i>Interruption volontaire de grossesse (IVG)</i> - <i>Interruption médicale de grossesse (IMG)</i> - <i>Grossesse extra-utérine (GEU)</i> - <i>Mort fœtale</i> - <i>Autre (précisez)</i>	Déroulement de la grossesse (pathologie particulière)	Si accouchement, préciser : - le terme - le mode d'accouchement (voie basse, manœuvres obstétricales ou césarienne) - le poids et sexe du bébé	Traitement(s) pendant l'essai de grossesse (1) puis pendant la grossesse (2) (si pas de traitement, marquez 0)
					(1)  (2)

- Si vous n'avez pas obtenu de grossesse spontanée :

- Combien de temps avez-vous essayé (en mois) ?
  - Avez-vous consulté pour une prise en charge ?
- Oui   
 Non

- Je ne savais pas
- Si non, pourquoi ?
- J'avais peur       Mon médecin ne me l'a pas proposé       Autre :

- Si oui, quel diagnostic avait été posé concernant votre infertilité ?

- Anomalie tubaire prématurée       Troubles de l'ovulation       Insuffisance ovarienne
- Origine masculine       Infertilité inexpiquée

- Si oui, avez-vous bénéficié d'une aide médicale à la procréation (AMP) ?

- Non, pourquoi ?
- Oui, merci de remplir le tableau suivant

Type de traitement	Nombre de tentatives	Nombre de grossesses débutantes	Nombre de fausses couches	Nombre de grossesses extra-utérines	Nombre d'interruptions médicales de grossesse	Nombre d'accouchements	Nombre d'enfants vivants
Clomid							
Stimulations ovariennes simples							
Inséminations artificielles							
FIV							
ICSI							

FIV : Fécondation in Vitro ; ICSI : FIV avec micro-injection de spermatozoïde

Merci de votre participation

**Numéro :**

**PARTIE A REMPLIR PAR LE MEDECIN**

Si polyarthrite rhumatoïde ou arthrite chronique juvénile

- Facteurs rhumatoïdes :  oui  non
- Anti-CCP (ou ACPA) :  oui  non
- ACAN :  oui  non
- Présence d'érosions :  oui  non
- Présence de signes extra-articulaires (nodules rhumatoïdes, poumon rhumatoïde, vascularite, sclérite, etc...) :  oui  non
- Atteinte des coxo-fémorales :  oui  non
- Autres maladies auto-immunes associées :  oui  non.  
Si oui, précisez : .....

Si spondylarthrite ankylosante ou rhumatisme psoriasique: au moment de la période d'essai de grossesse:

- Atteinte rachidienne (axiale) :  oui  non
- Atteinte périphérique (présence d'arthrites) :  oui  non
- Atteinte enthésitique périphérique :  oui  non
- Atteinte des hanches :  oui  non
- Présence de psoriasis :  oui  non
- Présence d'uvéïtes :  oui  non
- Présence de MICI :  oui  non
- Sacro-iliite radiographique :  oui  non
- Sacro-iliite magnétique :  oui  non
- Atteinte destructrice articulaire périphérique :  oui  non
- HLAB27 positif :  oui  non

Quel que soit le type de rhumatisme, traitements reçus depuis le début :

	Avant essai de grossesse		Pendant essai de grossesse	
	Dose	Durée (mois)	Dose	Durée (mois)
AINS				
Arava				
Cimzia				
Corticoïdes				
Cosentyx				
Enbrel				
Humira				
Ilaris				
Kineret				
Mabthera				
Méthotrexate				
Orencia				
Otezla				

Plaquenil				
Rémicade/Inflectra				
Roactemra				
Salazopyrine				
Simponi				
Stelara				

- Niveau d'activité au moment de la période d'essai de grossesse :  
    nombre de mois en rémission / bas niveau d'activité :  
    nombre de mois en période d'activité modérée / nombre de mois en forte activité :
- Nombre de poussées de la maladie pendant la période d'essai de grossesse:

**COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES**  
**Sud Est V**

Grenoble le, 18/06/2018

Président :  
**Dr Daniel ANGLADE**

Vice-Président :  
**A-M. BENOIT-BALLANSAT**

Secrétaire Général :  
**Dr Arnaud SEIGNEURIN**

Secrétaire Général Adjoint :  
**Dr Dominique CHARLETY**

Trésorière :  
**Mme S. CALVINO-GUNTHER**

Site internet  
<http://www.cppsudest5.fr>

Secrétariat :  
[cppsudest5@chu-grenoble.fr](mailto:cppsudest5@chu-grenoble.fr)

**F. LUCZAK**  
**N. CESTARO**  
Tel : 04 76 76 57 83  
Fax : 04 76 76 51 77  
GSM : 06 50 85 79 26

Domiciliation :  
**CHU de Grenoble**  
**Comité de Protection des**  
**Personnes**

**Adresse postale :**  
**CS 10217**  
**38043 GRENOBLE Cedex 9**

**Adresse géographique :**  
*R.C. Haut*  
*Hall Vercors*  
*Bd de la Chantourne*  
*38700 LA TRONCHE*

N° SIRET : 130 016 017 00019  
N° APE : 8412Z

**CHU de Toulouse - Hôtel-Dieu**  
Direction de la Recherche, du Développement et  
de l'Innovation  
Madame Isabelle OLIVIER  
*ARC réglementaire*  
2 rue Viguerie  
**31052 Toulouse cedex 9**

**05. Réf. CPP: 18-TOUL-01**

Ref Etude : FERTIRHUM - RC31/17/0446  
N° ID RCB: 2017-A03539-44

*Documents fournis :*

*Protocole Version 02 du 08/12/2017, V03 du 15/03/2018*

*La lettre aux patientes :*

*- Atteintes de rhumatisme chroniques inflammatoires V 02 du 08/12/2017, V03 du 15/03/2018*

*- Témoins non atteintes de rhumatisme chroniques inflammatoires V 02 du 08/12/2017 et*

*V03 du 15/03/2018*

*Résumé V 02 du 08/12/2017, V03 du 15/03/2018*

*Questionnaire soumis aux personnes se prêtant à la recherche V 02 du 08/12/2017*

*Questionnaire soumis aux médecins V 02 du 08/12/2017*

*La liste des investigateurs*

*Le CV de l'investigateur principal*

*La déclaration de conformité à la méthodologie homologuée de référence MR-003*

Promoteur : CHU Toulouse, Hôtel Dieu

Investigateur Principal : Pr PARINAUD Jean - CHU Toulouse HOPITAL PAULE DE VIGUIER

Type Recherche Biomédicale : TYPE 3

Objet : **Avis favorable**

**Madame,**

Le Président du Comité, a donné un avis **FAVORABLE**, en date du  
**6 Juin 2018**, pour le protocole, reçu le 20/12/2017 et le 29/05/2018,  
intitulé :

**Etude relative à la fertilité des femmes atteintes de rhumatisme  
inflammatoire chronique**

après consultation des rapporteurs et examen par le Comité aux séances  
des 24/01/2018 et 06/06/2018.

Le promoteur est le CHU de Toulouse - Hôtel Dieu - 2 rue de  
Viguerie - TSA 80035 - 31059 Toulouse cedex 9



L'investigateur principal est Pr Jean PARINAUD - Hôpital Paule De Viguier - TOULOUSE  
N° RPPS : 10002855632

L'investigateur associé est le Dr Adeline RUYSSSEN-WITRAND - Hôpital De Purpan CHU  
TOULOUSE –  
N° RPPS : 10004426333

Les personnes ayant délibéré sur le projet sont :

1er collège :

**1 - Recherche biomédicale**

Titulaires : Dr ANGLADE Daniel

Mme PARIS Adeline

Dr SEIGNEURIN Arnaud

Suppléants : Dr DAVID-TCHOUDA Sandra

Mme Dole Marjorie

Mme NDONGO-THIAM Ndiémé

**2 - Médecin généraliste :**

Titulaire : Mme PARADIS Sabrina

**3 – Pharmacien hospitalier**

Titulaire : Mme CHARLETY Dominique

**4 – Infirmier :**

Titulaire : M. DUJARDIN Pierre-Philippe

Suppléant : Mme CALVINO GÜNTHER Sylvia

2ème collège :

**5 - Personnes qualifiées "éthique"**

Titulaire : M. BASSET Pierre

Suppléant : Mme LOPEZ Méline

**6 - Psychologue**

Suppléant : M. BOUATI Nouredine

**7 – Travailleur social**

Titulaire : Mme STEMPFLE Sandrine

**8 - Personnes qualifiées "juridique"**

Titulaires : Mme BENOIT-BALLANSAT Anne-Marie

Mme DALL'AGLIO BRANMBILLA Géraldine

Suppléant : Mme BARTHE-BOUGENAUX Dominique

**9 – Représentants d'association agréée de malades et d'usagers  
du système de santé**

Titulaire : Mme AUZIMOUR Renée

*Aucun membre délibérant du comité n'est affecté par un conflit d'intérêt*

Je vous prie de croire, **Madame**, à l'expression de mes salutations distinguées.



**Le Président  
Dr Daniel ANGLADE**

---

**Etude relative à la fertilité des femmes atteintes d'un rhumatisme inflammatoire chronique : « FERTIRHUM »**

---

**Contexte** : Les rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) ont une prévalence de l'ordre de 3% en France et peuvent affecter la femme jeune en période reproductive. Leur étiopathogénie regroupe des facteurs génétiques, auto-immuns et environnementaux. Leur retentissement sur la qualité de vie est important, entraînant une incapacité parfois sévère. Ainsi, ils seraient susceptibles d'affecter la fertilité féminine par le biais de plusieurs mécanismes, notamment auto-immuns ou par l'utilisation d'immunomodulateurs.

**Objectif** : Nous avons cherché à évaluer l'impact des quatre principaux RIC (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, arthrite chronique juvénile) sur la fertilité des femmes atteintes. Ceci afin d'améliorer nos connaissances sur la fertilité et les possibilités de grossesse chez ces femmes, et de leur apporter une information adéquate.

**Matériels et méthodes** : Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective unicentrique au sein du service de Médecine de la Reproduction et du service de Rhumatologie du CHU de Toulouse. Un questionnaire anonyme a été adressé par courrier aux patientes âgées de 18 ans à 50 ans, atteintes de PR, SpA, RP ou ACJ avec un diagnostic posé avant 40 ans et ayant consenti à participer à l'étude. Une partie médicale du questionnaire était à remplir par nos soins à partir du dossier médical.

**Résultats** : Sur les 521 patientes éligibles, nous en avons inclus 202. Dans la PR, 26% des patientes n'ont pas réussi à concevoir après le diagnostic contre seulement 3% avant, et dans la SpA 18% contre 6%. En revanche, le délai nécessaire à la conception n'apparaissait pas augmenté, quel que soit le rhumatisme, et le taux de FCS précoces était lui aussi normal. Cependant, 2/3 des patientes rapportaient une diminution de la fréquence des rapports sexuels après le diagnostic, et dans 75% des cas à cause des douleurs liées à la maladie.

**Conclusion** : Notre étude retrouve une tendance à une diminution de la fertilité dans la PR alors que les résultats sont rassurants dans la SpA et le RP. Le pronostic obstétrical apparaît également rassurant quel que soit le rhumatisme. L'effectif trop faible dans l'ACJ n'a pas permis d'analyser les résultats. De façon notable, plus de la moitié des patientes signalent une altération de leur sexualité après le diagnostic, dont les deux principales causes sont les douleurs articulaires et les troubles du désir. Une concertation multidisciplinaire entre rhumatologue, gynécologue et peut-être sexologue apparaîtrait nécessaire afin d'optimiser la prise en charge des patientes.

---

TITRE EN ANGLAIS : Fertility of women with inflammatory arthritis : « FERTIRHUM »

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée en Gynécologie Médicale

---

MOTS-CLÉS : fertilité, taux de naissances vivantes, rhumatisme inflammatoire chronique, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, arthrite chronique juvénile, grossesse, délai de conception, procréation médicalement assistée, troubles de la sexualité

---

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

Directeur de thèse : Professeur Jean PARINAUD