

Projet « EGR2 : étude prospective observationnelle sur la grossesse au cours des maladies rares »

Coordonnatrice :

Professeur Nathalie Costedoat-Chalumeau
Centre de Référence des Maladies Rares autoimmunes et systémiques
Hôpital Cochin, 27 rue du Faubourg Saint Jacques, 75014 Paris

Comité scientifique :

Pr Hervé Levesque, Médecine Interne, Hôpital de Bois Guillaume - Rouen
Pr Bertrand Godeau, Médecine Interne, Henri Mondor - Créteil
Pr Olivier Pourrat, Médecine Interne, CHRU - Poitiers
Pr Olivier Fain, Médecine Interne, Hôpital Jean Verdier - Bondy
Pr François Goffinet, Obstétrique, Hôpital Port Royal - Paris
Pr Nathalie Costedoat-Chalumeau, Médecine Interne, Hôpital Cochin – Paris
Pr Maxime Dougados, Rhumatologue (représentant pour la SFR), Hôpital Cochin – Paris

Un versant rhumatologique a également été développé pour la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante (étude GR2-RIC en partenariat avec la SFR).

Coordinateur du GR2-RIC:

Docteur Anna Molto
Rhumatologie B - Professeur Dougados
Hôpital Cochin, 27 rue du Faubourg Saint Jacques, 75014 Paris

Comité scientifique (GR2-RIC):

Pr Maxime Dougados, Rhumatologue, Hôpital Cochin – Paris
Pr Bernard Combe, Rhumatologue, Hôpital Lapeyronie – Montpellier
Pr Philippe Dieudé, Rhumatologue Hôpital Bichât – Paris
Pr Philippe Goupille, Rhumatologue Hôpital de Tours – Tours
Pr Corinne Micelli, Rhumatologue Hôpital Bicêtre – Kremlin-Bicêtre
Pr Daniel Wendling, Président de la SFR, Rhumatologue Hôpital Besançon– Besançon

A RESUME DU PROJET

La survenue d'une grossesse au cours des maladies rares est une situation devenue fréquente. La prise en charge optimale de ces patientes se heurte au fait que nous disposons de très peu de données prospectives sur ces grossesses. De ce fait, l'adaptation des traitements reste souvent empirique. Un groupe de recherche sur la grossesse et les maladies Rares (ou GR2), a été créé sous l'égide de la Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI) et avec le soutien de la Société Française de Rhumatologie (SFR) pour une sous étude rhumatologique. Ce groupe fédère différentes spécialités, et a pour objectif d'apporter des réponses aux questions posées sur la prise en charge de ces grossesses en mettant en place une étude française qui va permettre d'inclure de façon prospective les patientes enceintes et ayant une pathologie listée ci-dessous. Les inclusions seront simplifiées grâce à l'utilisation d'un cahier d'observation électronique (eCRF) unique.

B OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

B.1 OBJECTIF PRINCIPAL :

L'objectif principal est d'estimer la probabilité de présenter une grossesse avec bon pronostic obstétrical en fonction de l'activité de la maladie maternelle au cours de la grossesse

B.2 OBJECTIFS SECONDAIRES :

- Décrire la morbi-mortalité materno-fœtale et les facteurs déterminants cette morbi-mortalité.
- Décrire la fréquence d'exposition des patientes aux molécules compatibles ou non avec la grossesse (AINS, corticoïdes, immunosuppresseurs et biothérapies notamment).
- Décrire le délai de conception dans le Lupus, la Polyarthrite Rhumatoïde (PR) et la Spondyloarthrite (SpA),
- Explorer les facteurs démographiques et ceux liés à la maladie (activité, sévérité, handicap) associés à un délai de conception > 1 an.

Critère d'évaluation principal: Le "bon" pronostic obstétrical optimal est défini par une grossesse sans complication maternelle sévère (selon la définition Epimoms*) avec naissance d'un enfant vivant à un terme >35 semaines d'aménorrhée et un poids de naissance >10^{ème} percentile de la population générale.

Critères d'évaluation secondaires : Nous évaluerons pour chaque pathologie et en transversal lorsque cela s'appliquera, le pronostic obstétrical et maternel en étudiant les évènements suivants :

- Le nombre de naissances d'un enfant vivant,
- L'incidence de la prématurité et du retard de croissance intra-utérin,
- L'incidence des poussées de la maladie maternelle et leur sévérité au cours de la grossesse et du postpartum,
- L'incidence des complications liées aux traitements.
- Comparaison des complications de la fin de grossesse et de l'accouchement en fonction

d'une stratégie décidée (1) d'accouchement programmé, ou (2) d'accouchement spontané.

B.3 CONCEPTION DE L'ETUDE

- **Type d'étude**

Etude de cohorte nationale multicentrique, prospective observationnelle.

- **Pathologies étudiées**

Pathologies maternelles

Pathologie maternelle

Connectivites :

- Lupus systémique
- Syndrome des antiphospholipides
- Syndrome de Sjögren
- Sclérodémie systémique
- Myosites
- Biologie auto-immune sans pathologie définie selon les critères OU connectivite indifférenciée

Vascularites :

- Polychondrite atrophiante
- Maladie de Behçet
- GEPA (anciennement syndrome de Churg-Strauss)
- Granulomatose avec polyangéite (anciennement Wegener)
- Polyangéite Microscopique (PAM)
- Périartérite noueuse
- Syndrome de Goodpasture
- Artérite de Takayasu

Pathologies rhumatologiques :

- Spondylarthrite axiale ou périphérique (SpA, Rhumatisme psoriasique, ex)
- Polyarthrite rhumatoïde

Autres pathologies rares :

- Maladie de Still de l'adulte
- Sarcoïdose
- Mastocytose
- Angioedèmes
- Maladies auto-inflammatoires
- Déficit immunitaire primitif
- Lymphopénie CD4 idiopathique
- Anomalie de l'hémostase
- Anémie hémolytique auto-immune (AHAI)
- Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI)
- Purpura Thrombotique Thrombocytopénique (PTT)
- Antécédent de lupus néonatal
- Antécédent obstétrical (villite, intervillite, autre)
- Autre

AUCUNE de ces pathologies Aucune

- **Critères d'inclusion**

Survenue d'une grossesse chez une patiente ayant une maladie listée (la grossesse devra être confirmée par un dosage de béta-HCG ou par une échographie obstétricale)

○ Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion concernent les personnes bénéficiant d'une protection particulière : personnes majeures sous tutelle et sous curatelle ; personnes hospitalisées sans leur consentement et non protégées par la loi ; personnes privées de liberté.

Durée de participation pour une patiente : 21 mois (9 mois de grossesse et 1 an de suivi post-partum)

Nombre de centres participants : 83 centres (ce nombre étant amené à augmenter)

Nombre moyen d'inclusions attendues par mois par centre : entre 2 et 10 selon la taille du centre.

Faisabilité

Les inclusions devraient être facilitées par le caractère simple de l'étude : critères d'inclusion aisément identifiables (survenue d'une grossesse + pathologie listée) et inclusion via l'eCRF qui simplifie le recueil de données.

L'implication des membres du GR2, d'épidémiologistes et d'obstétriciens spécialisés dans le domaine des grossesses à risque, du CRAT (Centre de référence sur les agents tératogènes), le soutien de la SNFMI, de la SFR, de nombreux centres de référence de maladies rares, et de plusieurs associations de patients devraient accroître la visibilité et la faisabilité de l'étude.

C MISE EN ŒUVRE DE LA RECHERCHE

L'eCRF est finalisé et est actuellement dans sa phase de test avec une mise en production prévue en Septembre 2015. Les premières inclusions ont été faites en 2014 (sur CRF papier).

Aspects réglementaires

Cette étude a obtenu l'ensemble des accords réglementaires nécessaires :

- CPP - Ile de France VI : a émis un avis favorable le 29 août 2012
- CCTIRS : a émis un avis favorable le 3 octobre 2013
- CNIL : a donné l'autorisation aux traitements des données informatiques le 22 mai 2014
- Clinicaltrials.gov : projet enregistré sous le numéro NCT02450396