

GROSSESSE ET SCLÉROSE EN PLAQUES



Dr Claude Mékies (Toulouse), d'après la communication du Pr Sandra Vukusic (Lyon)

INTRODUCTION

La SEP n'est pas une contre-indication à la grossesse. Elle n'a de répercussion délétère ni sur la fertilité, ni sur le déroulement de la grossesse, ni sur l'accouchement, ni sur le nouveau-né. Un suivi obstétrical classique est préconisé.

Cette présentation vise à faire le point sur quatre situations : la gestion des traitements de fond, la procréation médicalement assistée (PMA), la gestion du *post-partum* et l'allaitement.

LA GESTION DES TRAITEMENTS DE FOND

L'histoire naturelle de la SEP au cours de la grossesse est maintenant bien connue à l'échelon du groupe, mais ne peut être extrapolée à l'échelon individuel. L'étude PRIMS (*Pregnancy in Multiple Sclerosis*) menée dans 12 pays européens, multicentrique et prospective, réalisée entre janvier 1993 et juillet 1995, a suivi l'évolution de 227 patientes enceintes (chacune étant son témoin), pendant la grossesse et 2 ans après l'accouchement. Cette étude a permis de confirmer l'existence d'une nette diminution du taux annualisé de poussées

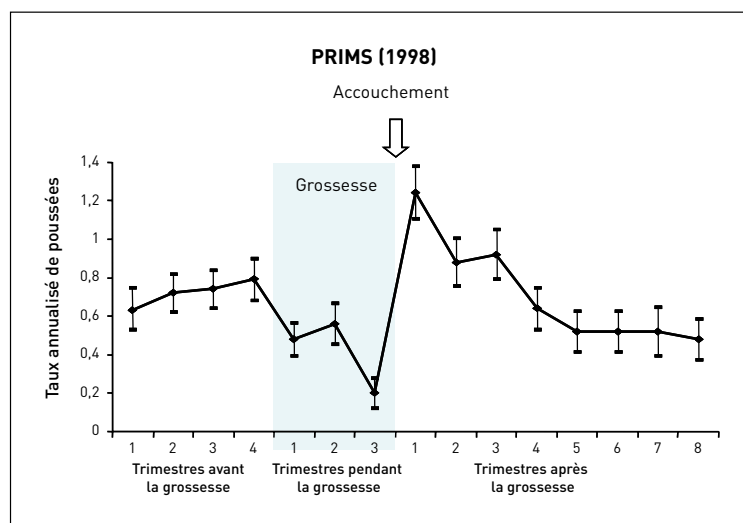


FIGURE 1 - Diagramme représentant le taux annualisé de poussées au cours du temps.

(TAP) pendant la grossesse, maximale au 3^e trimestre de celle-ci, puis une nette augmentation de la fréquence des poussées durant le 1^{er} trimestre du *postpartum* (Fig. 1). Il n'a pas été mis en évidence de majoration du handicap pendant la grossesse, ni pendant la période de l'accouchement et du *postpartum* jusqu'à 2 ans après l'accouchement. [1, 2]

L'étude PRIMS a été réalisée avant l'ère des traitements de fond.

Aujourd'hui, en pratique quotidienne, la question principale est de savoir s'il faut arrêter ou continuer les traitements de fond en cas de projet de grossesse. Cela revient à se poser deux questions :

- Quels sont les risques potentiels pour le fœtus en cas de poursuite du traitement pendant la grossesse ?

- Quels sont les risques pour la mère en cas d'arrêt du traitement ?

1. QUELS SONT LES RISQUES POTENTIELS POUR LE FŒTUS EN CAS DE POURSUITE DU TRAITEMENT PENDANT LA GROSSESSE ?

Certains risques sont plus étudiés que d'autres, notamment le risque de malformations fœtales ou de fausses couches. Cependant, la prématurité, un faible poids de naissance, une petite taille ou encore des effets à plus long terme

*CRCSEP, Pasteur 2, Nice ; UTSW, Dallas, USA

TABLEAU 1 - ÉVALUATION DU RISQUE D'UN MÉDICAMENT POUR LE FŒTUS.

Données humaines	Données non cliniques	
	Effets détectés ou données insuffisantes	Pas d'effets détectés
Tératogénicité démontrée chez l'humain (ou fœtotoxicité)	Risque prouvé chez l'humain : contre-indiqué pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception.	
Tératogénicité supposée ou suspectée chez l'humain (ou fœtotoxicité)	Risque soupçonné chez l'humain : ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que les conditions cliniques de la femme ne requièrent ce traitement. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception.	
Données cliniques insuffisantes Pas d'exposition ou moins de 300 grossesses potentielles exposées avec des conséquences connues au cours du 1 ^{er} trimestre et pas de hausse du taux de malformations identifiée	Risque possible : non recommandé pendant la grossesse et pour les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.	Risque faible - peu de preuves : Par mesure de précaution, il est préférable d'en éviter l'usage pendant la grossesse.
Données cliniques conséquentes Au moins 300 grossesses potentielles exposées avec des conséquences connues au cours du 1 ^{er} trimestre et pas de hausse du taux de malformations identifiée	Risque faible - peu de preuves : Par mesure de précaution, il est préférable d'en éviter l'usage pendant la grossesse.	Risque faible - preuves conséquentes : l'usage peut être considéré pendant la grossesse si nécessaire
Données cliniques rassurantes Au moins 1 000 grossesses potentielles exposées avec des conséquences connues au cours du 1 ^{er} trimestre et pas de hausse du taux de malformations identifiée	Risque très faible - preuves très fortes : peut être utilisé pendant la grossesse si nécessaire.	

sur l'enfant doivent aussi être considérés.

Si ces risques sont bien sûr à prendre en compte en cas d'exposition maternelle, ils doivent l'être également en cas d'exposition paternelle.

Finalement, que savons-nous de l'impact des traitements de fond?

La communauté médicale, mais également les firmes pharmaceutiques et les autorités de santé, contribuent sans cesse à améliorer nos connaissances des traitements afin de minimiser les risques pour l'enfant comme la mère.

Il faut savoir qu'au moment de la commercialisation des traite-

ments de fond de la SEP, les informations sur la sécurité d'un produit sont relativement limitées. En effet, celles-ci sont essentiellement liées au recueil de données sur une période courte des phases II et III de nos études, où la survenue d'une grossesse est exceptionnelle puisque la contraception est obligatoire.

Il est donc primordial d'obtenir des données supplémentaires sur l'exposition au cours de la grossesse, après la commercialisation des médicaments. Celles-ci peuvent être générées par :

- des études de cas ;
- des données de pharmacovigilance ;

- des registres industriels sur la grossesse ;
- des études académiques, avec des registres SEP.

Les recommandations des autorités de santé, notamment de l'*European Medicines Agency* (EMA), ont évolué avec le temps, passant d'une contre-indication de principe en l'absence d'informations suffisantes, à une présomption d'innocuité depuis une dizaine d'années. **La contre-indication formelle devient donc une exception.**

L'évaluation du risque pour le fœtus est évaluée au moyen des données de la littérature selon le schéma présenté dans le [tableau 1](#).

Les résumés des caractéristiques des produits (RCP) comprennent ainsi des textes informatifs, des résumés des données sur la fertilité et la grossesse, une description des malformations observées chez l'animal, mais également chez l'humain, ainsi que des recommandations concernant la thérapeutique et le suivi nécessaire si besoin. Ces données peuvent évoluer avec le temps, en fonction des résultats de nouvelles études (*Encadré*).

■ 2. QUELS SONT LES RISQUES POUR LA MÈRE EN CAS D'ARRÊT DU TRAITEMENT ?

On peut bien évidemment craindre la réapparition de l'activité inflammatoire de la SEP, c'est-à-dire la survenue de poussées ou d'une activité radiologique. Le phénomène de rebond de l'activité inflammatoire, à savoir une activité inflammatoire clinique ou radiologique supérieure à celle de l'état antérieur à la mise en route du traitement, est décrit avec certaines molécules, en particulier le natalizumab ou le fingolimod. Enfin, il ne faut pas négliger l'accumulation de lésions et/ou une aggravation du handicap pendant la période sans traitement surtout en cas d'arrêt pour grossesse programmée dans le cas où celle-ci tarderait à survenir.

En pratique, il n'y a donc pas de règle absolue, et il convient de faire des propositions individuelles, tenant compte de ce que l'on connaît à un moment donné sur les risques d'un traitement de fond pour le fœtus, mais aussi de l'évolution de la maladie chez la mère, et donc des risques de l'arrêt du traitement.

LES RECOMMANDATIONS PRATIQUES RELATIVES AUX TRAITEMENTS DE LA SEP PENDANT LA GROSSESSE.

- Arrêt de la plupart des immunosuppresseurs (*mitoxantrone, cyclophosphamide, méthotrexate, mycophenolate mofétil, fingolimod, tériflunomide*).
Pour cela, il faut savoir anticiper et arrêter le traitement avant conception. Par ailleurs, on recommande le maintien d'une contraception efficace pour une durée qui est variable selon les produits, et indiquée dans les RCP : 2 à 3 mois au moins. Pour le tériflunomide, la période de 2 ans recommandée peut être réduite par la réalisation d'une procédure d'élimination rapide.
- Poursuite si besoin des interférons, de l'*acétate de glatiramer*, du *natalizumab*, et de l'*azathioprine*, selon un certain nombre d'éléments, dont l'activité de la maladie.
Sur le plan pratique, il est conseillé de continuer le traitement de fond jusqu'au début de la grossesse déclarée et de discuter la poursuite de celui-ci au cas par cas.
- Concernant les nouveaux traitements (*diméthylfumarate, alemtuzumab, ocrelizumab*), **les données sont insuffisantes, et le principe de précaution est donc appliqué. Toutefois, la durée de la période de *wash-out* recommandée initialement est variable, fonction de la demi-vie des produits, très courte pour le diméthylfumarate (quelques heures), plus longue pour l'alemtuzumab (4 mois) ou pour l'ocrelizumab (12 mois)**

PROCRÉATION MÉDICALEMENT ASSISTÉE (PMA)

Il n'y a pas de diminution de la fertilité chez les personnes atteintes de SEP. Les études montrent que les patientes porteuses d'une SEP ont moins d'enfants, mais probablement plus par choix de vie, du fait des craintes en lien avec l'évolution de la maladie, et non pas du fait d'une baisse de la fertilité. L'impact possible de certains traitements de fond, à court ou plus long terme, est moins connu, mais on sait que certaines molécules ayant un effet anti-métabolite peuvent diminuer cette fertilité, notamment la mitoxantrone.

Concernant la procréation médicalement assistée (PMA), l'augmentation du taux de poussées

post-stimulation est décrite depuis une dizaine d'années, essentiellement à partir de séries de cas rétrospectives. [3, 4]

En 2012, une nouvelle étude rétrospective est publiée, mais elle est moins biaisée, car l'identification des cas s'est faite principalement *via* le PMSI des CHU français (18 patientes), avec 14 patientes additionnelles identifiées par leur neurologue. Cette étude montrait une augmentation significative du taux annualisé de poussées dans les 2 mois suivant la fécondation *in vitro* (FIV) (*Fig. 2*) ainsi qu'en cas d'échec de la FIV, alors qu'il n'y avait pas d'augmentation au début de la grossesse (*Fig. 3*) [5].

Par ailleurs, cette étude apportait des arguments pour penser que

l'augmentation du taux annualisé de poussées après la FIV n'est significative qu'avec les agonistes de la Gn-RH (Fig. 4).

Enfin, un suivi IRM tous les 3 mois chez 16 patientes atteintes de la SEP ayant reçu 26 cycles de FIV vient apporter des arguments supplémentaires concordants. Les résultats montrent une augmentation significative de la fréquence des poussées, mais également de l'activité radiologique [6].

PRÉVENTION DES POUSSÉES DU POSTPARTUM

Les données de l'étude PRIMS montrent qu'il existe une **augmentation de 70 % du taux annualisé de poussées dans le premier trimestre du postpartum**, en comparaison avec l'année précédant la grossesse. Ainsi, environ 30 % des femmes auront une poussée dans cette période particulière. (Fig. 5).

Les femmes les plus à risque de présenter une augmentation de poussées au cours du *postpartum* sont celles ayant eu une activité importante de la maladie l'année précédant la grossesse et pendant la grossesse. Dans ce cadre, plusieurs stratégies thérapeutiques ont été étudiées. Parmi elles, les immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse (IgIV), la corticothérapie et les stéroïdes sexuels.

LES IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSES (IGIV)

Les données de la littérature permettent de discuter de deux études avec des résultats contradictoires.

La première est une étude monocentrique, rétrospective, non ran-

domisée, dont la décision de traiter la patiente est influencée par la couverture de son assurance maladie [7].

Trois groupes de faibles effectifs ont été définis :

- Groupe I (non traité) ;
- Groupe II (IgIV en *postpartum* seulement) ;
- Groupe III (IgIV pendant la gros-

sesse et le *postpartum*).

Cette étude décrit la diminution significative du taux annualisé de poussées chez des patientes traitées (groupe II et III) comparativement au groupe non traité (groupe I).

La seconde est une étude européenne, randomisée en double aveugle et comparant deux doses

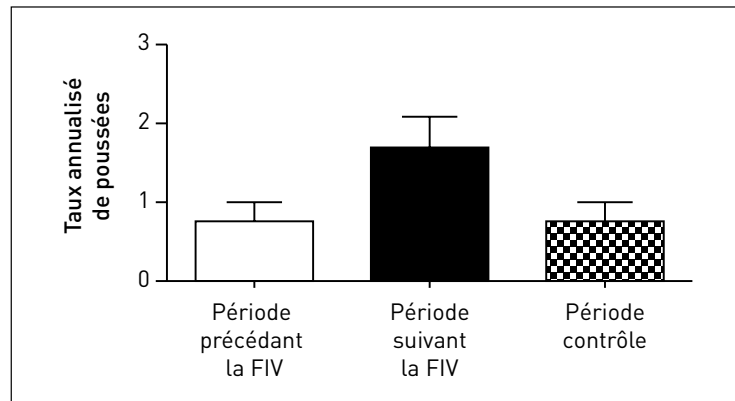


FIGURE 2 - Taux annualisé de poussées en fonction des périodes de 2 mois précédant la FIV et suivant la FIV.

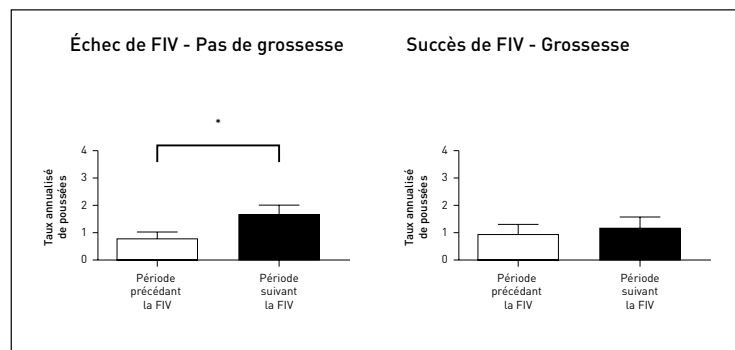


FIGURE 3 - Le taux annualisé de poussées augmente significativement suite à l'échec de la FIV alors que ce n'est pas le cas en début de grossesse.

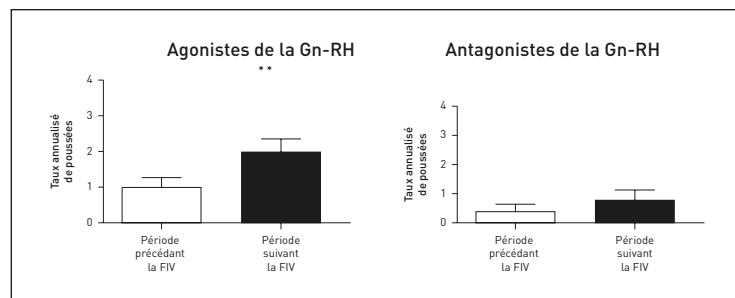


FIGURE 4 - Augmentation significative du taux annualisé de poussées pour des patientes sous agonistes de la Gn-RH versus des patientes sous antagonistes de la Gn-RH.

d'IgIV administrées en *postpartum* [8].

- Groupe I (82 patientes) : 150 mg/kg le 1^{er} jour *postpartum* puis placebo ;
- Groupe II (81 patientes) : 450, 300, puis 150 mg/kg respectivement à J1, J2, J3.

Puis, une administration de 150 mg/kg toutes les 4 semaines pour les deux groupes.

Il n'a été observé aucune différence concernant ces deux stratégies, cette étude contredit donc la première.

En pratique, il n'est donc pas recommandé de prescrire des immunoglobulines polyvalentes en prévention des poussées du *postpartum*.

■ LES CORTICOÏDES

Une étude rétrospective et prospective [9], non randomisée, a permis de comparer le taux annualisé de poussée chez 20 patientes traitées en *postpartum* avec une perfusion d'un gramme de méthylprednisolone par voie intraveineuse (MP-IV) mensuelle pendant 6 mois (entre 1999 et 2001), à 22 patientes qui n'avaient pas reçu de traitement sur une cohorte historique (de 1996 à 1998). Une augmentation du taux de poussée a été observée dans les deux groupes, mais de manière moins importante dans le groupe traité (taux annualisé de poussée $0,8 \pm 0,4$ versus $2,2 \pm 0,6$). La méthodologie de cette étude, en particulier son caractère rétrospectif, ne permet pas de conclure formellement.

Une autre étude rétrospective [10], sans randomisation, a permis d'évaluer l'efficacité d'un gramme de MP-IV dans les 6 heures *postaccouchement*. Les 39 patientes du groupe MP-IV ont été comparées à

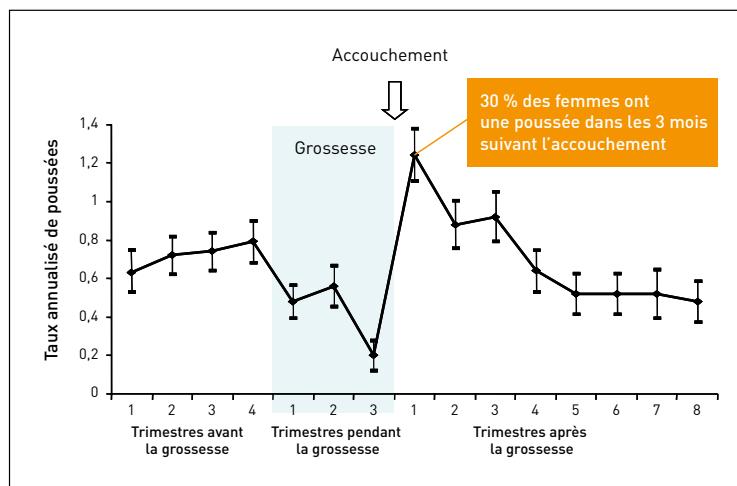


FIGURE 5 - Augmentation du taux annualisé de poussées après la grossesse.

13 patientes n'ayant pas reçu de traitement et aucune différence n'a été observée entre les deux groupes.

En pratique, il n'est donc pas recommandé de prescrire systématiquement des perfusions mensuelles de méthylprednisolone en prévention des poussées du *postpartum*. Cette stratégie peut en revanche être envisagée au cas par cas, d'autant qu'elle est peu risquée et peu coûteuse.

■ LES STÉROÏDES SEXUELS

Une étude européenne [11], multicentrique, randomisée, en double aveugle, contre placebo visait à comparer le taux annualisé de poussée en période de *postpartum* (3 mois après l'accouchement) chez des patientes ayant reçu un traitement hormonal (progestérone à forte dose + estradiol) juste après l'accouchement pendant 3 mois, à celui de patientes non traitées. Un suivi en ouvert a été réalisé les 3 mois suivants incluant 202 patientes (102 dans le groupe traité et 100 dans le groupe placebo).

Cette étude ne retrouve pas de diminution de la fréquence des poussées en période de *postpartum* à

3 mois (critère principal), chez des patientes traitées par rapport à des patientes non traitées. (Fig. 6)

En pratique, il n'y a pas d'intérêt à prescrire un traitement hormonal en prévention des poussées du *postpartum*.

■ LE PROBLÈME DE LA REPRISE DU TRAITEMENT DE FOND APRÈS L'ACCOUCHEMENT

Aucune étude ne permet de répondre à cette question.

Pour la plupart des patientes, le traitement a été interrompu durant la grossesse.

On peut donc conseiller de reprendre le traitement le plus tôt possible en tenant compte du délai d'action des produits et du possible rebond inflammatoire en l'absence de reprise du traitement. Cette reprise dépend bien évidemment du désir ou non d'allaiter. Elle dépend également de l'activité de la maladie avant et pendant la grossesse. Elle est fortement conseillée chez des patientes à risque de poussée lors du *postpartum* (patientes ayant fait au moins une

poussée dans l'année précédant la grossesse et/ou au cours de la grossesse).

L'ALLAITEMENT : UN EFFET PRÉVENTIF ?

La décision d'allaiter est un choix personnel. Un allaitement exclusif pendant au moins 6 mois est recommandé par l'OMS. Cette recommandation, chez les femmes atteintes de SEP, doit être mise en perspective avec les risques d'évolution et les symptômes séquellaires de la maladie, ainsi qu'avec le désir de reprendre au plus vite un traitement de fond.

L'allaitement n'aggrave pas la maladie. S'il existe dans certaines études [1, 2] une diminution relative du taux annualisé de poussées chez les femmes allaitantes, il est vraisemblable que cette diminution soit liée au choix d'allaitement qui est privilégié par les femmes ayant une maladie moins active, ce qui les encourage à choisir d'allaiter, contrairement à celles qui ont une maladie plus active et qui ont tendance à choisir de ne pas allaiter pour reprendre plus rapidement un traitement de fond (Fig. 7).

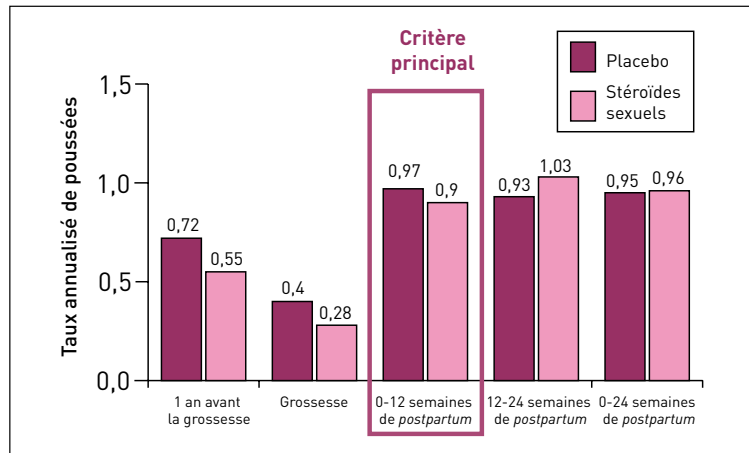


FIGURE 6 - Taux annualisé de poussées en fonction de la période avant, pendant et après la grossesse pour des patientes sous stéroïdes sexuels par rapport à des patientes sous placebo.

■ ALLAITEMENT EXCLUSIF ?

Une étude de faible effectif (14 avec allaitement exclusif et 15 avec allaitement non exclusif) [12], montre un effet positif de l'allaitement exclusif avec un taux de patientes libres de poussées plus important (Fig. 8). Cependant, la critique principale de ce travail est que les patientes sont classées *a posteriori*, et que donc, le groupe des patientes avec allaitement exclusif prolongé ne comprend pas les patientes qui souhaitent allaiter,

mais ont arrêté du fait de la survenue d'une poussée.

Une autre étude [13] évalue les comportements concernant l'allaitement en fonction de l'évolution antérieure de la SEP, dans l'année précédant la grossesse. Les patientes ont été réparties en 3 groupes comme suit :

- pas de poussée n = 30 ;
- 1 poussée n = 31 ;
- > 1 poussées n = 15.

Les résultats montrent que les patientes avec une activité de la

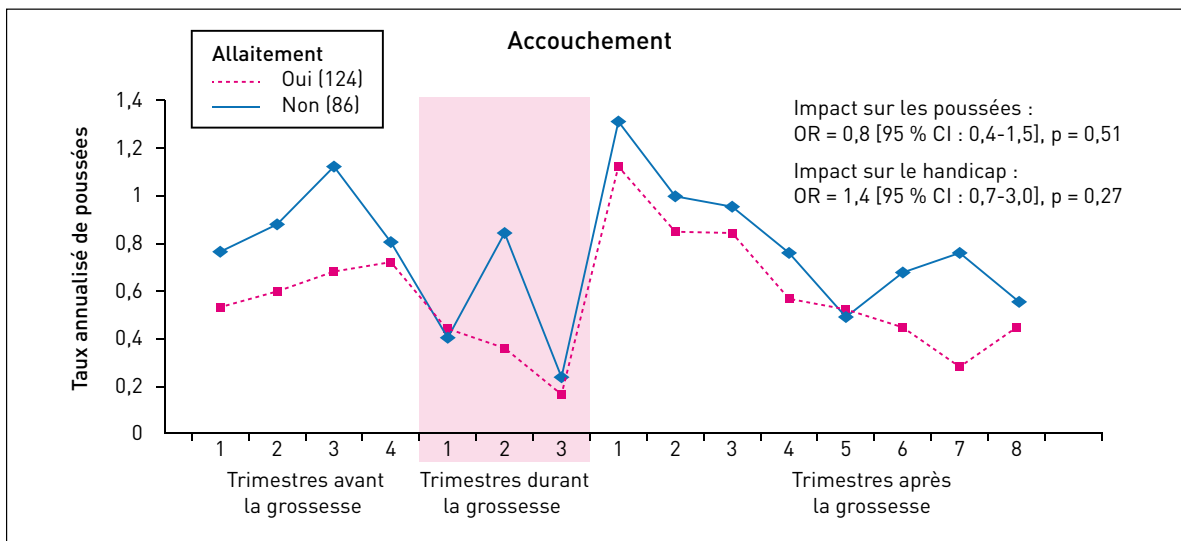


FIGURE 7 - Influence de l'allaitement sur le taux annualisé de poussées.

maladie (> 1 poussée) n'allaitaient pas pour la plupart et lorsqu'elles allaitaient, elles le faisaient moins longtemps (la plupart du temps inférieur à 2 mois et toujours inférieur à 6 mois). (Fig. 9)

Cette étude confirme donc bien le biais dans le choix d'allaiter et sa durée, qui est clairement lié à l'activité de la SEP.

En pratique, l'allaitement reste donc possible dans le *postpartum* dans la mesure où la maladie ne justifie pas la reprise rapide d'un traitement de fond. Si la reprise d'un traitement de fond est nécessaire, même si aucun médicament n'est re-

commandé dans cette situation, seuls l'interféron bêta et l'acétate de glatiramer semblent envisageables avec l'allaitement.

* L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

MOTS-CLÉS

SEP, Grossesse, Postpartum, Recommandations, Allaitement, Traitements

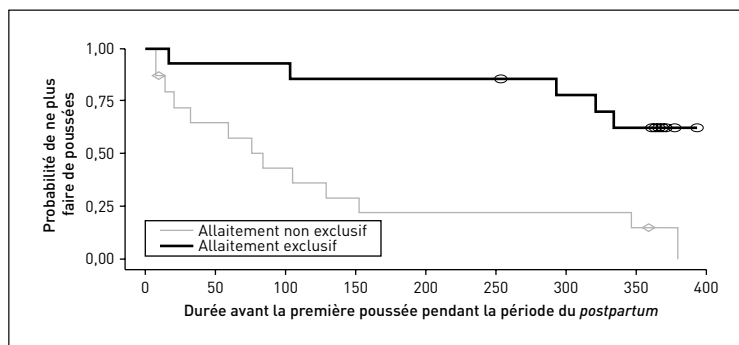


FIGURE 8 - Effet de l'allaitement exclusif sur la survenue de poussées pendant la période du *postpartum*.

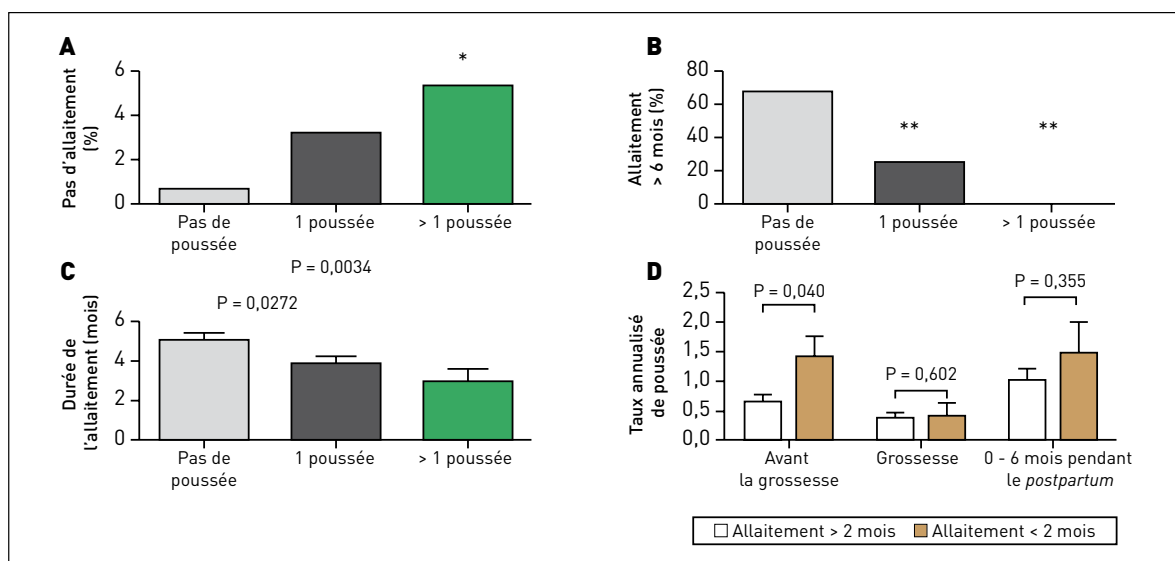


FIGURE 9 - Relations entre l'allaitement et la fréquence de poussées avant la grossesse et au cours du *postpartum*.

Bibliographie

1. Confavreux C et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group*. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 285-91.
2. Vukusic S et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMs study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004 ; 127 : 1353-60.
3. Laplaud DA et al. Increase in multiple sclerosis relapse rate following in vitro fertilization. *Neurology* 2006 ; 66 : 1280-1.
4. Helwig K et al. Increase in Relapse Rate during Assisted Reproduction Technique in Patients with Multiple Sclerosis. *Eur Neurol* 2009 ; 61 : 65-8.
5. Michel L et al. Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilization. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012 ; 83 : 796-802.
6. Correale J, Farez MF, Ysraelit MC. Increase in Multiple Sclerosis Activity after Assisted Reproduction Technology. *Ann Neurol* 2012 ; 72 : 682-94.
7. Achiron A et al. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. *J Neurol* 2004 ; 251 : 1133-1137.
8. Haas J, Hommes OR. I A dose comparison study of IVIG in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis *Multiple Sclerosis* 2007 ; 13 : 900-908.
9. De Seze J et al. Intravenous corticosteroids in the postpartum period for reduction of acute exacerbations in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 2004 ; 10 : 596-597.
10. Avila-Orenas J et al. The Role of Postpartum Intravenous Corticosteroids in the Prevention of Relapses in Multiple Sclerosis. *Int J MS Care* 2011 ; 13 : 91-3.
11. Vukusic S et al. The Prevention of Post-Partum Relapses with Progesterin and Estradiol in Multiple Sclerosis (POPART MUS) trial: rationale, objectives and state of advancement. *J Neurol Sci* 2009 ; 286 : 114-8.
12. Langer-Gould A et al. Exclusive Breastfeeding and the Risk of Postpartum Relapses in women with Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 2009 ; 66 : 958-963.
13. Airas L et al. Breast-feeding, postpartum, and prepregnancy disease activity in multiple sclerosis. *Neurology* 2010 ; 75 : 474-476.