



MON PROJET DE GROSSESSE

Pr. Sandra VUKUSIC

Département Sclérose en plaques, pathologies de la myéline et neuro-inflammation
Fondation Eugène Devic EDMUS sur la Sclérose en Plaques
Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer – Hospices Civils de Lyon – France
Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP)
Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon - INSERM 1028 et CNRS UMR5292
Université Claude Bernard Lyon 1

SCLÉROSE EN PLAQUES - GÉNÉRALITÉS

- SEP = maladie inflammatoire et démyélinisante du système nerveux central
- 1^{ère} cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune
- Prévalence : $\approx 1/1000$ en France
- Incidence : 4 à 5000 nouveaux cas par an
- Sex-ratio: 3 femmes / 1 homme
- Age moyen de début : 30 ans

La SEP est une maladie de la femme jeune

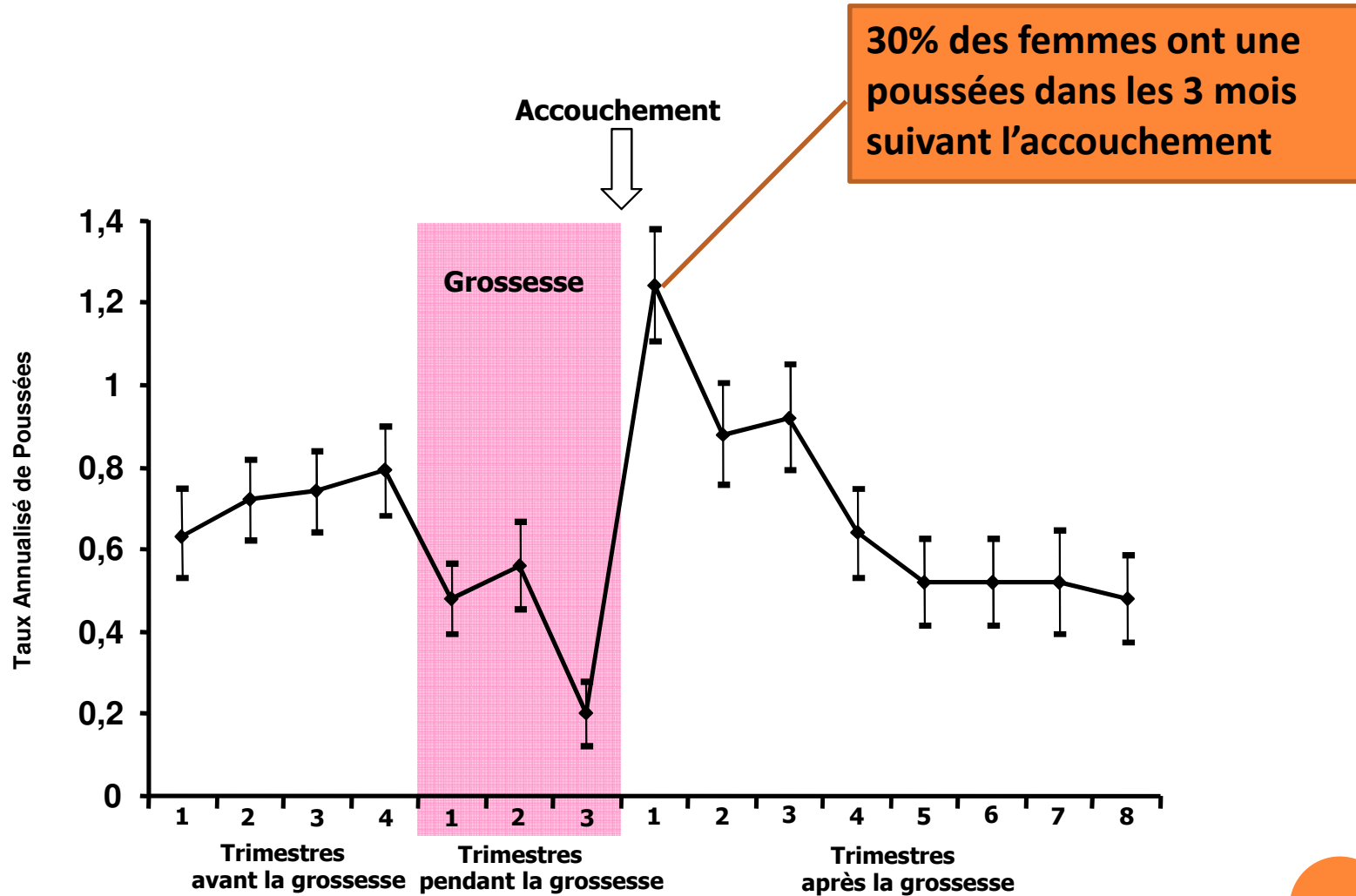
GROSSESSE – MESSAGES CLÉS

- Diminution de la fréquence des poussées au cours de la grossesse
- Augmentation de la fréquence des poussées au cours du 1^{er} trimestre du post-partum
- Pas d'impact négatif de l'analgésie loco-régionale pour l'accouchement
- Allaitement possible, sauf si reprise de certains traitements
- Déroulement de la grossesse normal, pas d'impact sur le développement du fœtus, pas de modification du suivi obstétrical

- Anticiper le projet pour limiter les risques +++



ETUDE P.R.I.M.S. *PREGNANCY IN MS*



GROSSESSE – EFFETS À LONG TERME

Research paper



Long-term effects of childbirth in MS

M B D'hooghe,¹ G Nagels,^{1,2} B M J Uitdehaag^{3,4}

Table 3 Hazard ratios for time from MS onset and age to reach EDSS 6 based on Cox regression analysis after correction for age at onset

Comparison*	Hazard ratio (95% CI)	p Value
Time from onset of MS to reach EDSS 6		
Group 3 versus 1	0.61 (0.37 to 0.99)	0.049
Groups (2, 3 and 4) versus 1	0.66 (0.47 to 0.95)	0.023
Age at EDSS 6		
Group 3 versus 1	0.57 (0.35 to 0.94)	0.027
Groups (2, 3 and 4) versus 1	0.68 (0.48 to 0.97)	0.032

*Patient groups: 1, no children; 2, children only before onset of MS; 3, children only after onset of MS; 4, children before and after onset of MS.

Conclusion

- Handicap moins important à long terme chez les femmes ayant eu des enfants
- Probablement en lien avec l'évolution de la maladie avant la grossesse : les femmes qui ont une SEP moins grave choisissent d'avoir des enfants

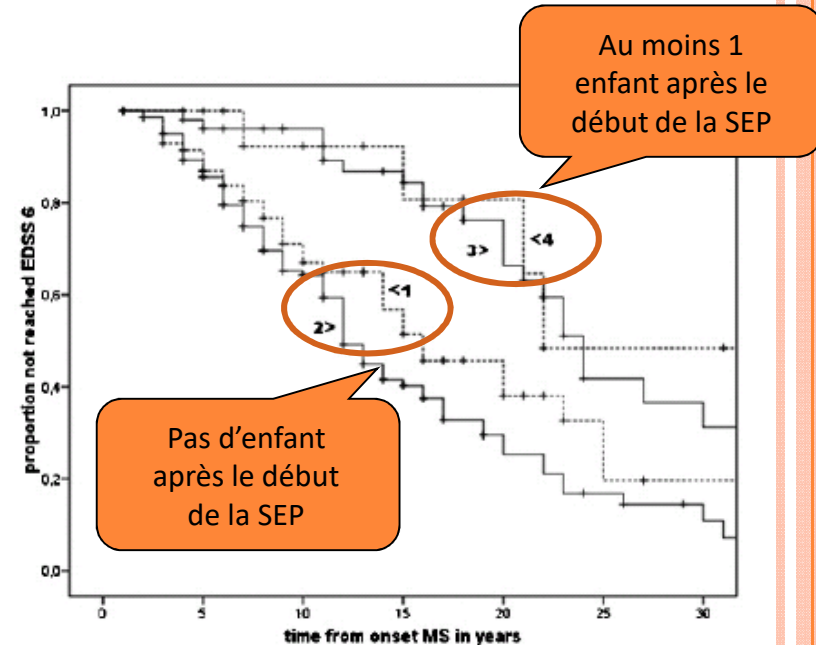
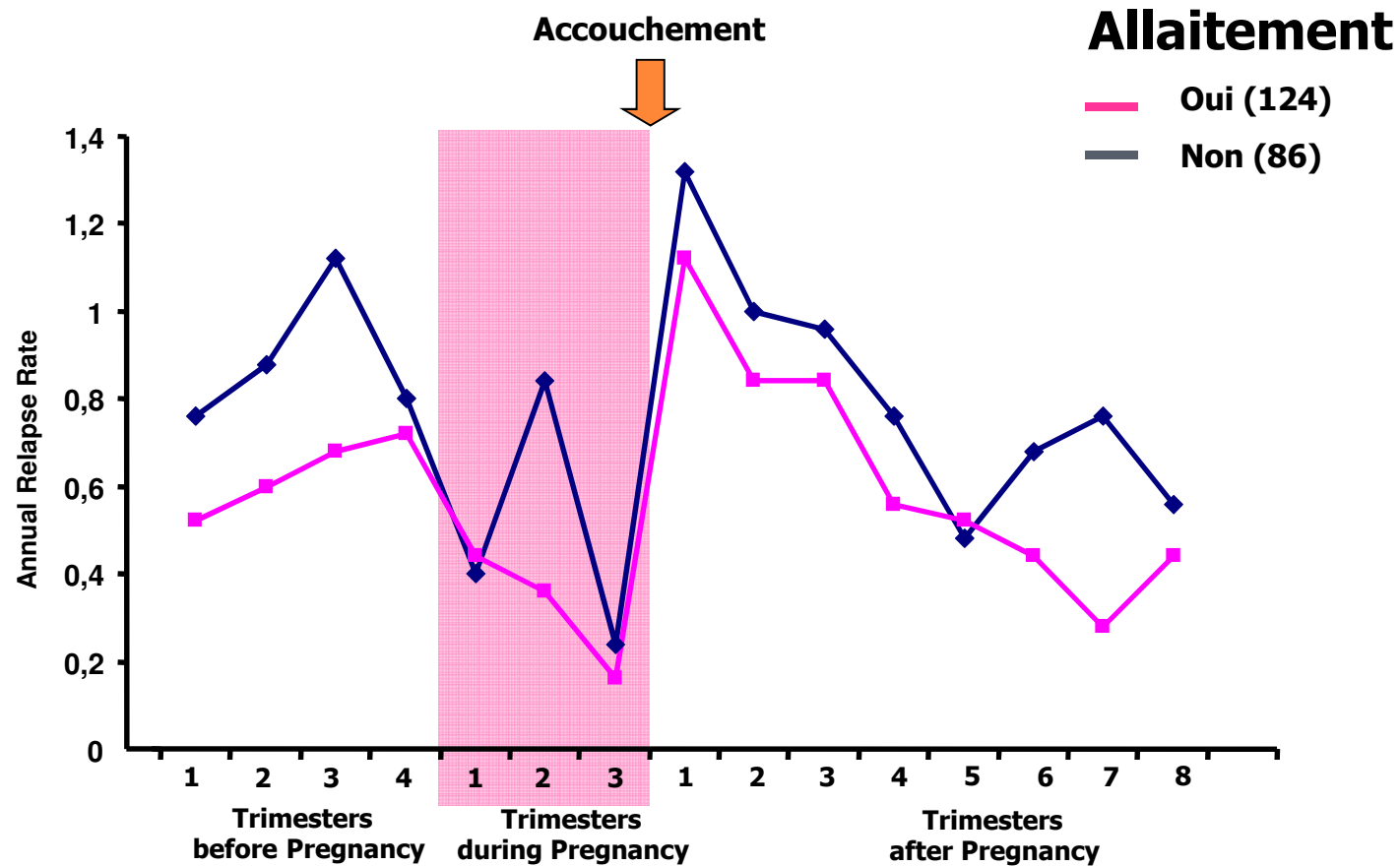


Figure 1 Kaplan–Meier survival curves (time from onset of MS) of the four patient groups to reach EDSS 6. Patient groups: 1, no children; 2, pregnancies only before onset of MS; 3, pregnancies only after onset of MS; 4, pregnancies before and after onset of MS. The curves differ significantly ($p < 0.001$; logrank test).

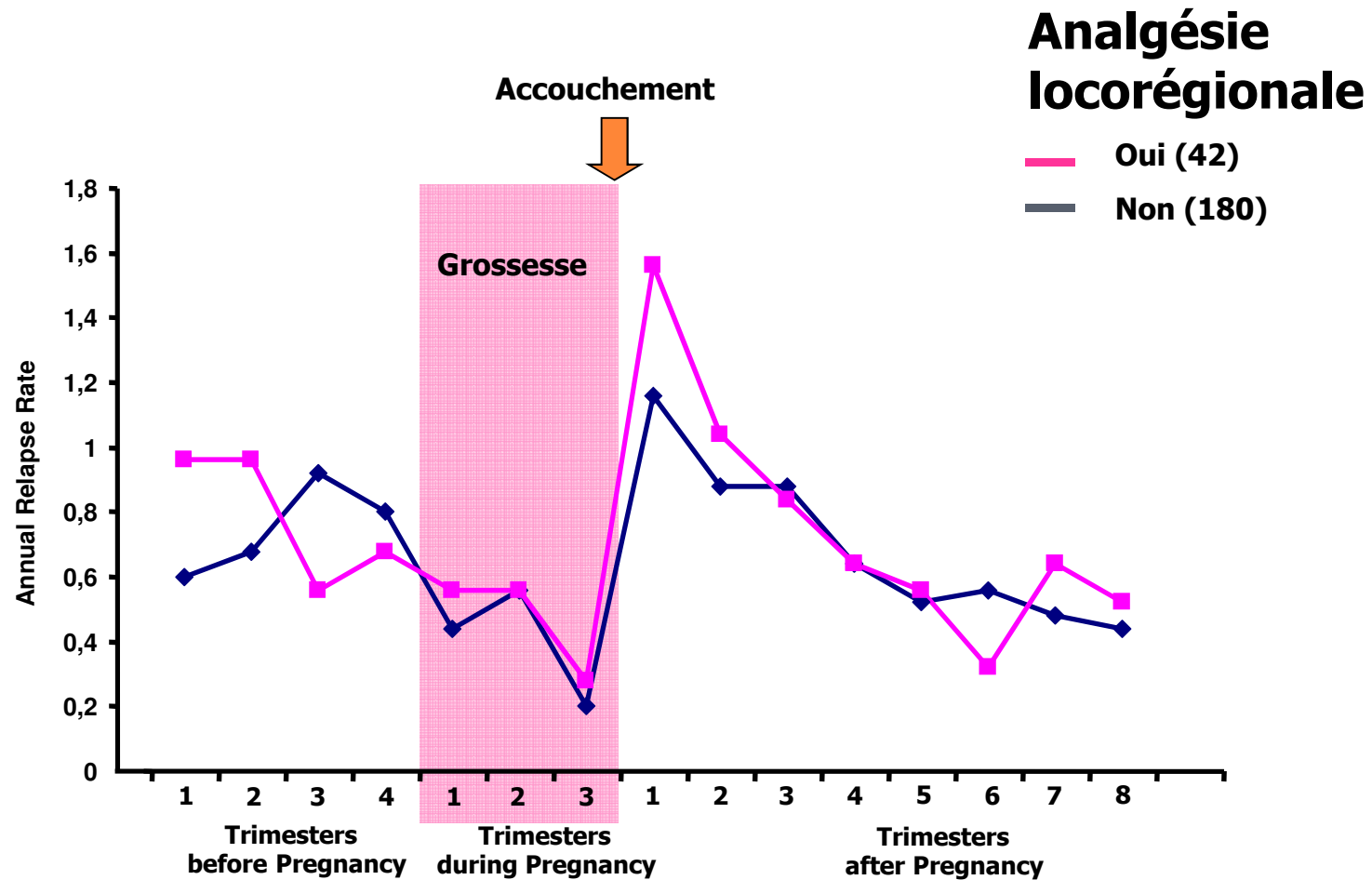
P.R.I.M.S.

PREGNANCY IN MS



P.R.I.M.S.

PREGNANCY IN MS




ANALGÉSIE LOCORÉGIONALE

MULTIPLE
SCLEROSIS
JOURNAL

MSJ

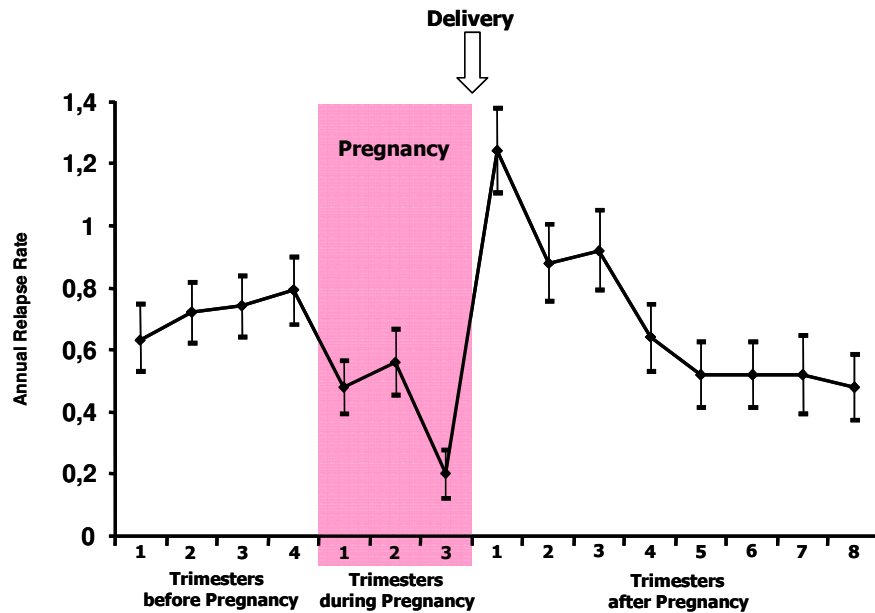
Original Research Paper

Neuraxial analgesia is not associated with an increased risk of post-partum relapses in MS

Caroline Lavie, Fabien Rollot, Françoise Durand-Dubief, Romain Marignier, Iuliana Ionescu, Romain Casey, Thibault Moreau, Patricia Tourniaire, Michael Hutchinson, Marie Béatrice D'Hooghe, David-Axel Laplaud, Pierre Clavelou, Jérôme De Sèze, Marc Debouverie, David Brassat, Jean Pelletier, Christine Lebrun-Frenay, Emmanuelle Le Page, Giovanni Castelnovo, Eric Berger, Patrick Hautecoeur, Olivier Heinzlef, Luca Durelli, Marinella Clerico, Maria Trojano, Francesco Patti and Sandra Vukusic  ; for the PRIMS and POPARTMUS investigators*

QUE FAIRE DES TRAITEMENTS ?

PRIMS (1998)



Arrêter ou continuer les traitements de fond ?

Risques pour le foetus

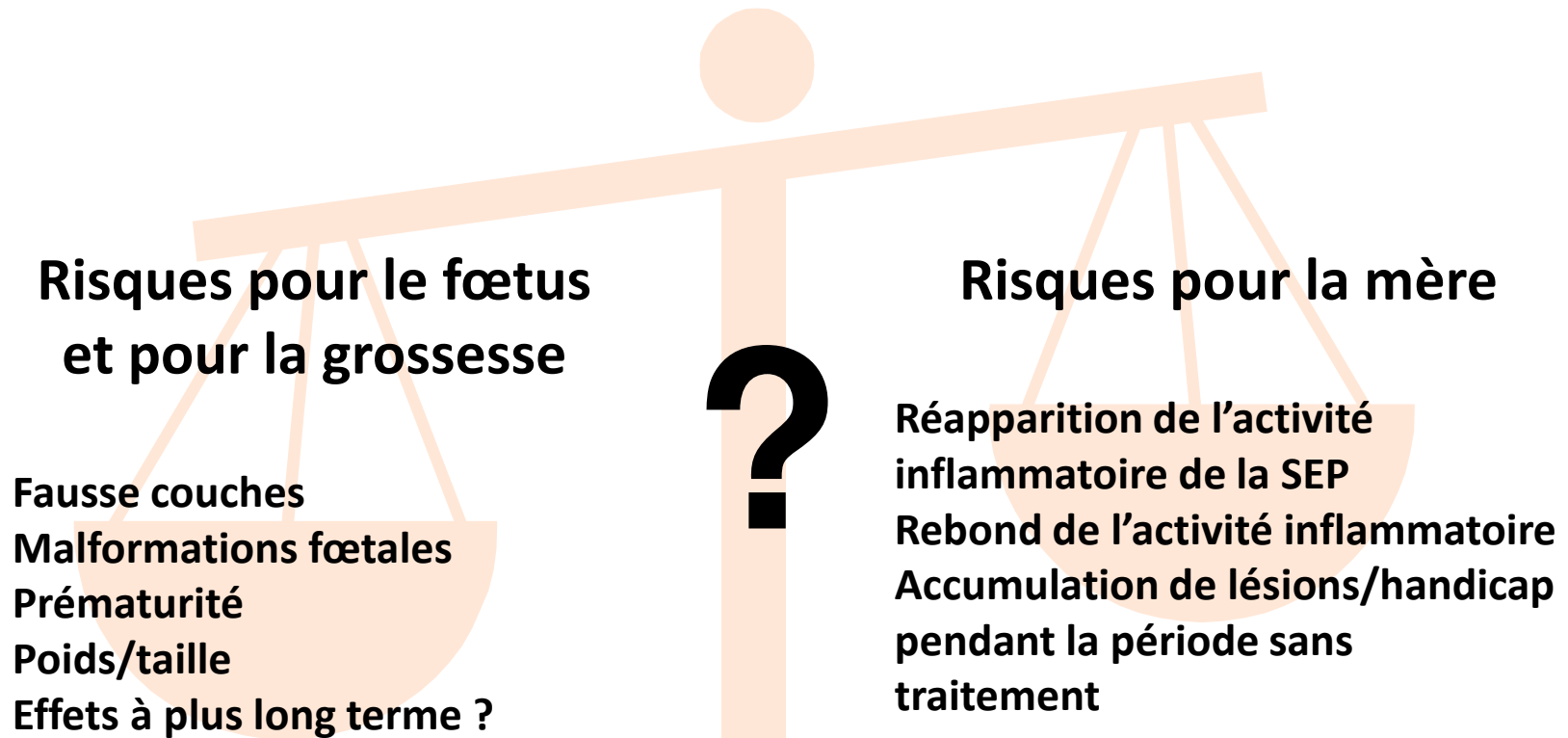
en cas d'exposition maternelle

? en cas d'exposition paternelle

Versus

Risques pour la mère

QUE FAIRE DES TRAITEMENTS ?



Que savons-nous de l'impact des traitements ?

=> Améliorer notre connaissance des traitements pour minimiser les risques pour l'enfant comme la mère

QUE FAIRE DES TRAITEMENTS ?

Toujours questionner sur les projets de maternité et la contraception avant d'initier/modifier un traitement +++

Tenir compte

- Du délai d'action du traitement
- De la date prévisionnelle de la grossesse
- De la nécessité d'arrêter ou non le traitement (risque tératogène) et du délai de cet arrêt avant conception
- Du risque de rebond
- Du risque d'évolution de la SEP sans traitement

CONTINUER LE TRAITEMENT

QUEL RISQUE POUR LE FOETUS ?

Position de l'EMA Présomption d'inocuité

➔ *La contre-indication devient une exception*

- Texte informatif
- Résumé des données sur la fertilité et la grossesse
- Description des malformations observées chez l'animal/Homme
- Recommandations thérapeutiques / Suivi si nécessaire

STOPPER LE TRAITEMENT

QUEL EST LE RISQUE POUR LA MÈRE ?

- Persistance ou reprise de l'activité inflammatoire de la maladie, accumulation de lésions et de handicap dans la période sans traitement...

qui peut être très longue dans certains cas !!

STOPPER LE TRAITEMENT

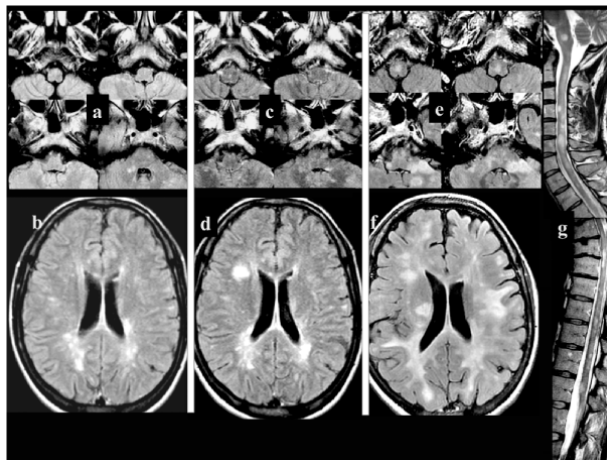
QUEL EST LE RISQUE POUR LA MÈRE ?

- Rebond d'activité inflammatoire avant ou pendant la grossesse ... décrite seulement avec certains tttts (natalizumab +++, fingolimod ?)

Short Report

Dramatic worsening following plasma exchange in severe post-natalizumab withdrawal multiple sclerosis relapse

C Papeix¹, R Depaz¹, A Tourbah^{1,2}, B Stankoff^{1,3} and C Lubetzki¹



MULTIPLE
SCLEROSIS
JOURNAL

MSJ

Short Report

Natalizumab for the prevention of post-partum relapses in women with multiple sclerosis

Sandra Vukusic, Françoise Durand-Dubief, Amandine Benoit, Romain Marignier, Bernard Frangoulis and Christian Confavreux

Multiple Sclerosis Journal
2015, Vol. 21(7) 953-955
DOI: 10.1177/
1352458514548056

© The Author(s), 2014.
Reprints and permissions:
<http://www.sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav>

Experience monocentrique à Lyon entre Avril 2007 et Déc 2012

352 patients traités par natalizumab, 70.2% femmes

24 (9.7%) d'arrêts pour désir de grossesse

6 (25%) ont eu un rebond Clinique et IRM d'activité avant et pendant la grossesse

QUE FAIRE DES TRAITEMENTS ?

• Arrêter



la plupart des immunosuppresseurs
mitoxantrone, *cyclophosphamide*,
methotrexate, *mycophenolate mofetil*
 fingolimode, **tériflunomide**

- Anticiper et arrêter le traitement avant conception
- Maintien d'une contraception efficace selon RCP (2 à 3 mois au moins)*

• Poursuivre si besoin

interférons, **acétate de glatiramer**
natalizumab
(azathioprine)

- Continuer jusqu'au début de la grossesse
- Discuter la poursuite au cas par cas

• Nouveaux traitements ?

diméthylfumarate
alemtuzumab
daclizumab
ocrelizumab

- Données insuffisantes, principe de précaution

Exposition et risque ≠ Interruption de grossesse

* Pour le tériflunomide, la période de 2 ans recommandée peut être réduite par la réalisation d'une procédure d'élimination

FERTILITÉ

- Pas de diminution de la fertilité du fait de la maladie
- Moins d'enfant, mais probablement plus par choix
- Impact possible de certains traitements de fond, à court ou plus long terme (anti-métabolites +++ - mitoxantrone)



PROCRÉATION MÉDICALEMENT ASSISTÉE

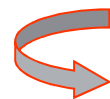
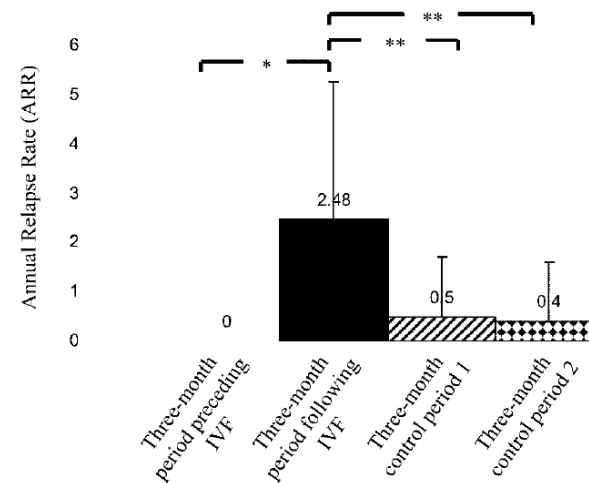
Increase in multiple sclerosis relapse rate following in vitro fertilization

D.-A. Laplaud, MD, MSc; E. Leray, PhD; P. Barrière, PhD; S. Wiertlewski, MD; and T. Moreau, MD**

NEUROLOGY 66 April (2 of 2) 2006

Increase in Relapse Rate during Assisted Reproduction Technique in Patients with Multiple Sclerosis

Kerstin Hellwig^a Sebastian Schimrigk^b Christian Beste^a Thomas Müller^{a,c}
Ralf Gold^a



Augmentation du taux de poussées post-stimulation

PROCRÉATION MÉDICALEMENT ASSISTÉE

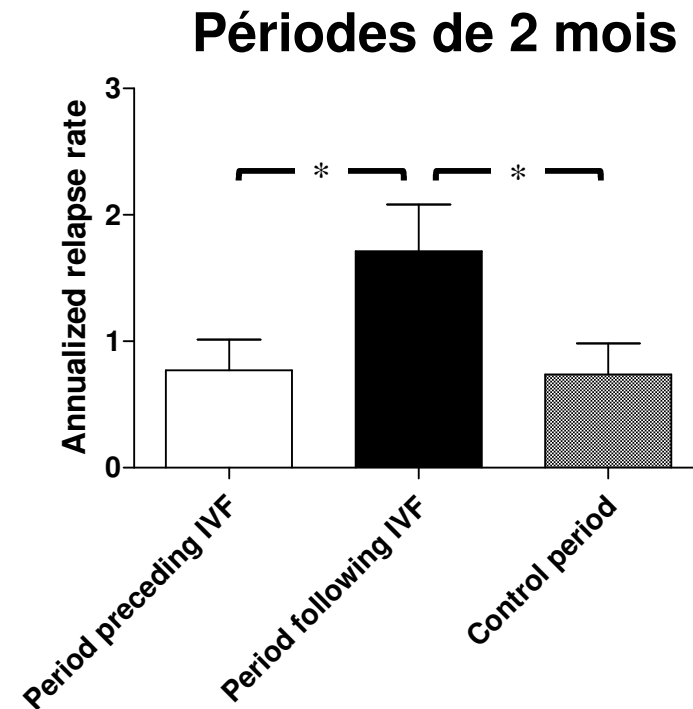
RESEARCH PAPER

Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation

Laure Michel,^{1,2} Yohann Foucher,^{2,3} Sandra Vukusic,⁴ Christian Confavreux,⁴ Jérôme de Sèze,⁵ David Brassat,⁶ Michel Clanet,⁶ Pierre Clavelou,⁷ Jean-Christophe Ouallet,⁸ Bruno Brochet,⁸ Jean Pelletier,⁹ Pierre Labauge,¹⁰ Christine Lebrun,¹¹ Emmanuelle Lepage,¹² Fabienne Le Frere,¹³ Marylène Jacq-Foucher,¹³ Paul Barriere,¹⁴ Sandrine Wiertlewski,^{1,13} David-Axel Laplaud,^{1,2,13} on behalf of the Club Francophone de la Sclérose En Plaques (CFSEP) *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;**83**:796–802.

Etude rétrospective

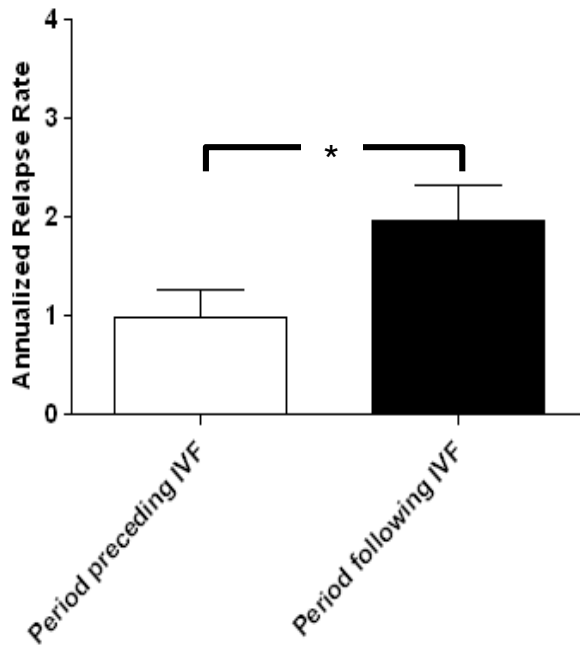
- 18 patientes extraites automatiquement via le PMSI des CHU français
- 14 patientes additionnelles adressées par leur neurologue



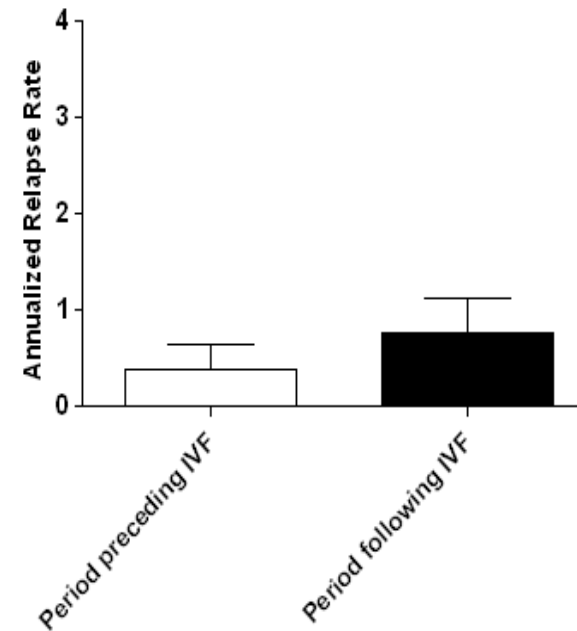
Augmentation significative du taux annualisé de poussées dans les deux mois suivant la FIV

PROCRÉATION MÉDICALEMENT ASSISTÉE

Echec de FIV – Pas de grossesse



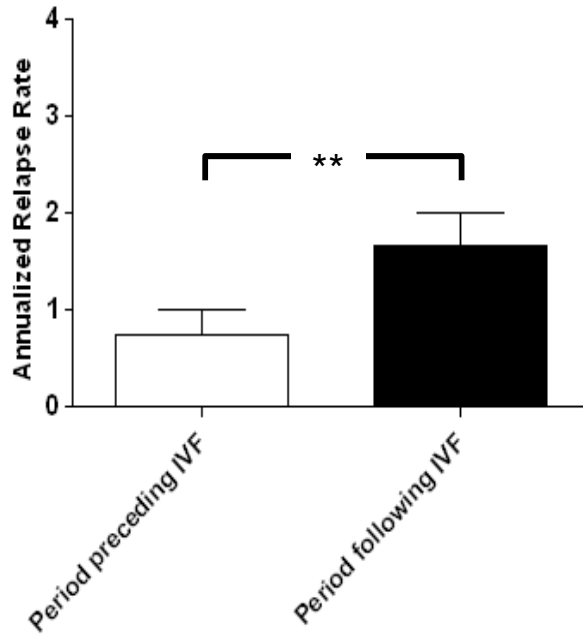
Succès de FIV - Grossesse



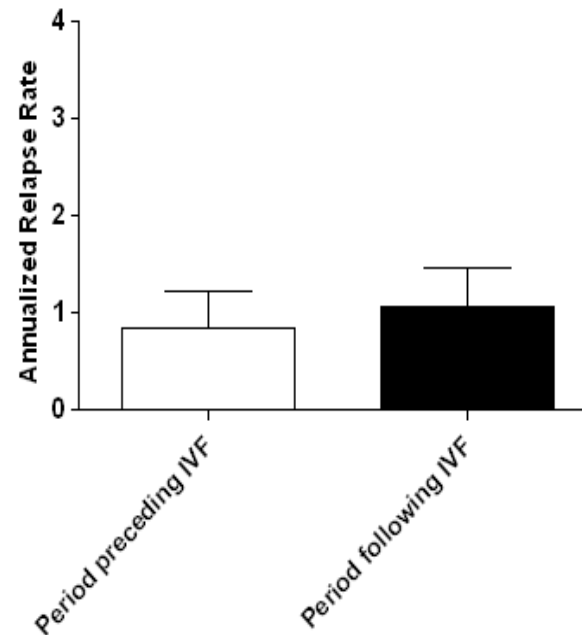
Augmentation significative du taux annualisé de poussées après FIV seulement quand elle échoue

PROCRÉATION MÉDICALEMENT ASSISTÉE

Agonistes de la Gn-RH



Antagonistes de la Gn-RH



Augmentation significative du taux annualisé de poussées après FIV seulement avec les agonistes de la Gn-RH

PROCRÉATION MÉDICALEMENT ASSISTÉE

Increase in Multiple Sclerosis Activity after Assisted Reproduction Technology

26 cycles de FIV chez 16 SEP
IRM cérébrale tous les 3 mois

Jorge Correale, MD, Mauricio F. Farez, MD, MPH, and María C. Ysraelit, MD

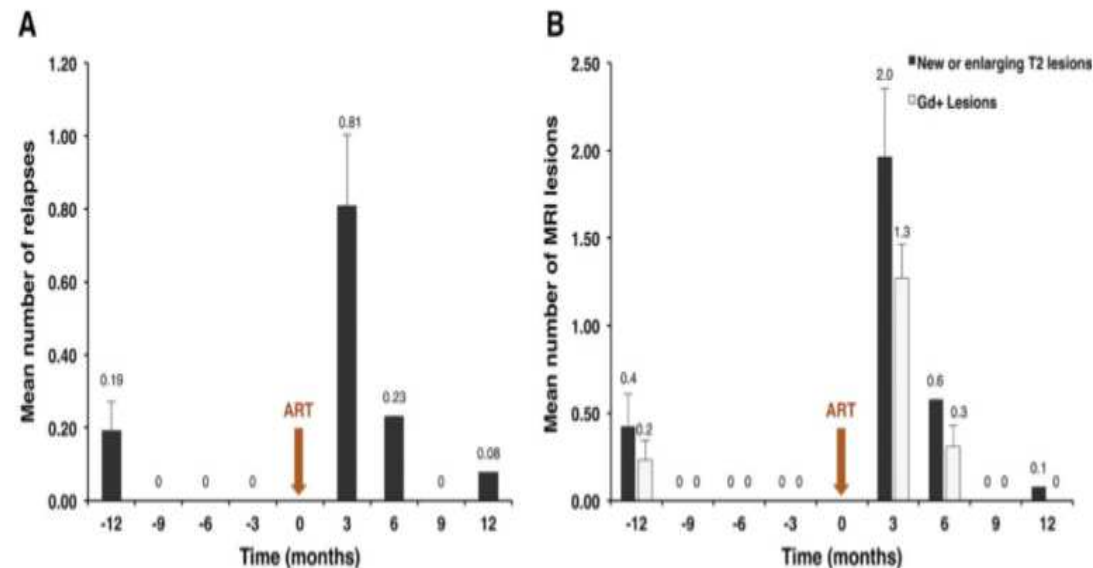


FIGURE 1: Comparison of (A) mean number \pm standard deviation (SD) of relapses and (B) mean number \pm SD of new or enlarging T2 lesions and Gd-enhancing magnetic resonance imaging (MRI) lesions during different 3-month periods. ART = assisted reproduction treatment. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at www.annalsofneurology.org.]

DESIR DE GROSSESSE

STOPPER OU CONTINUER LES TRAITEMENTS ?

1. Anticiper les questions en lien avec la grossesse

Dès que le diagnostic est posé
Chaque fois qu'un traitement est discuté

2. Eviter les traitements à risque de rebond chez les femmes envisageant une grossesse à court terme

(pas toujours possible !)

3. Switch vers un traitement à moindre risque chaque fois que cela est possible

(mais risque d'un moins bon contrôle de la maladie !)

DESIR DE GROSSESSE

STOPPER OU CONTINUER LES TRAITEMENTS ?

4. Toujours discuter l'arrêt du traitements quand la grossesse a débuté

(données insuffisantes sur l'utilisation tout au long de la grossesse)

5. De meilleures alternatives dans le futur ?

(demi-vie courte mais effet immunoactif prolongé)

6. Encourager les registres nationaux de grossesse

(contribution majeure à l'amélioration des pratiques)