

Sclérose en plaques et grossesse

Multiple sclerosis and pregnancy

Sandra Vukusic*

La sclérose en plaques (SEP) touche chaque année 2 à 3 000 nouvelles personnes en France âgées en moyenne de 30 ans, dont 2 tiers sont des femmes. L'annonce du diagnostic est rapidement confrontée aux choix de vie, et, chez les femmes, au désir de maternité. Cette question doit être abordée précocement par le neurologue, car certaines idées reçues sur la grossesse ont la vie dure. Cette mise au point reprend donc les questions essentielles sur les interactions entre SEP et grossesse.

SEP et grossesse : l'histoire naturelle

L'influence de la grossesse sur la SEP a été longtemps sujette à controverse. Jusqu'à la publication des résultats de l'étude PRIMS (*PRegnancy In Multiple Sclerosis*), en 1998 (1), il a été déconseillé aux femmes atteintes de SEP d'avoir des enfants, du fait de l'aggravation de la maladie au cours de la grossesse, mais surtout juste après l'accouchement. Depuis, PRIMS, première étude prospective de grande ampleur, a apporté une réponse épidémiologique solide sur les interactions entre SEP et grossesse.

Influence de la grossesse sur la SEP

Plus de 250 femmes ont été suivies dans 12 pays européens au cours de leur grossesse et des 2 premières années suivant leur accouchement. Les conclusions principales sont qu'il y a une diminution des poussées au cours de la grossesse, en particulier lors du troisième trimestre ; une augmentation des poussées dans les 3 premiers mois après l'accouchement, 1 femme sur 3 subissant une poussée à cette période. Ensuite, la fréquence des poussées est la même qu'en dehors de la grossesse. Cependant, en moyenne, la fréquence des poussées de

l'année-grossesse (9 mois de grossesse et 3 mois de post-partum) est similaire à celle des 2 années précédant la grossesse, et les poussées survenant à cette période ne sont pas plus sévères qu'à n'importe quel autre moment de la vie. Ces poussées peuvent être traitées, si cela est nécessaire, par corticoïdes à forte dose par voie intraveineuse, pendant la grossesse mais aussi si la femme allaite, à condition de tirer le lait pendant la durée de la perfusion et dans les 4 à 6 heures qui suivent. Il n'y a pas de modification de l'évolution du handicap à l'occasion de la grossesse (2). À plus long terme, une étude semble même suggérer que les femmes ayant des enfants après le diagnostic de SEP ont un meilleur pronostic que celles qui n'ont pas d'enfant ou n'en ont eu qu'avant le diagnostic. Cette étude est cependant difficile à interpréter, car le choix d'avoir un enfant après le diagnostic est dépendant de la sévérité évolutive de la maladie. Quoi qu'il en soit, elle permet de rassurer sur l'absence d'impact négatif de la maternité.

Influence de la SEP sur la grossesse

Le suivi de la grossesse et le déroulement de l'accouchement chez une femme atteinte de SEP ne sont pas différents de ceux que connaissent les autres femmes. La décision d'un accouchement par voie basse ou césarienne est obstétricale. Seule une spasticité importante, entraînant une adduction gênante des membres inférieurs, pourrait faire conseiller plutôt une césarienne. Certaines études retrouvent une augmentation du recours à la césarienne (qui pourrait être davantage liée au choix de l'obstétricien), aux expulsions assistées (forceps, ventouses), un risque légèrement plus important de retard de croissance intra-utérin. D'autres sont au contraire rassurantes, notamment au sujet du risque de complications obstétricales et du poids de naissance du bébé (3-5). En conclusion, il faut

* Service de neurologie A et fondation Eugène-Devic-EDMUS contre la sclérose en plaques, hôpital neurologique Pierre-Wertheimer, Hospices civils de Lyon. Centre des neurosciences de Lyon, Inserm 1028 et CNRS UMR5292, équipe neuro-oncologie et neuro-inflammation, Lyon. Université de Lyon et de Lyon 1.

Points forts⁺⁺

- » La grossesse au cours de la sclérose en plaques (SEP) est normale.
- » La fréquence des poussées diminue au fur et à mesure de la grossesse. Elle augmente lors du premier trimestre, pendant lequel 1 femme sur 3 fait une poussée.
- » Le moment de la grossesse doit être anticipé, notamment si la SEP est active et si elle nécessite un traitement de fond. Certains traitements sont strictement contre-indiqués, car tératogènes : surtout les immuno-suppresseurs. Les immunomodulateurs, en revanche, peuvent être pris au moins jusqu'au diagnostic de grossesse. Leur poursuite au cours de la grossesse doit être évaluée au cas par cas.
- » Des stratégies spécifiques de prévention des poussées du post-partum sont à l'étude (hormones sexuelles, corticoïdes).

Mots-clés

Sclérose en plaques
Grossesse
Post-partum
Poussée
Prévention

surtout retenir que la grossesse chez une femme atteinte de SEP est normale.

Analgesie péridurale

Dans l'étude PRIMIS, il n'a pas été montré de différence significative en ce qui concerne le risque de survenue d'une poussée après l'accouchement chez les femmes ayant ou n'ayant pas eu une péridurale. PRIMIS étant une étude observationnelle, la patiente et son médecin décidaient librement de la péridurale, ce qui pourrait faire discuter des biais potentiels. C'est cependant le meilleur niveau de preuve que l'on peut apporter aujourd'hui, dans la mesure où un essai randomisé est impossible éthiquement. Il n'y a donc pas de contre-indication d'ordre neurologique à réaliser une analgesie péridurale chez une femme atteinte de SEP, mais la décision du geste reste cependant de la responsabilité du médecin anesthésiste.

Allaitement

Hormis la nécessité de reprendre un traitement, l'allaitement est sans risque chez une femme atteinte de SEP : il n'y a pas d'augmentation du risque de poussée lors du post-partum et, bien entendu, pas de risque de transmission de la SEP. Certains auteurs considèrent même qu'un allaitement exclusif aurait un effet protecteur sur les poussées (6). Cette interprétation est sujette à caution : comme pour la péridurale, le choix d'allaiter n'est pas aléatoire. Il est même démontré qu'il est fortement lié à l'activité inflammatoire de la maladie dans l'année précédant la grossesse et au cours de celle-ci. Ainsi, les femmes ayant présenté au moins 1 poussée au cours de ces 2 périodes, et qui sont donc plus à risque de présenter une poussée dans les 3 mois suivant l'accouchement, choisissent plus fréquemment de ne pas allaiter (1, 7). La décision d'allaiter est un choix très personnel. Si l'allaitement est sans risque, il faut cependant se garder de l'imposer et de culpabiliser la future mère. Car, dans le choix de la mère, d'autres paramètres liés à la maladie interviennent aussi, comme la fatigue ou la nécessité de reprendre un traitement immuno-actif ou symptomatique.

Avant la grossesse : anticiper

Si la grossesse n'est plus déconseillée chez les femmes atteintes de SEP, il est cependant recommandé d'essayer de la programmer, dans un moment où la maladie est peu active et après avoir discuté de l'arrêt des traitements non indispensables.

Choisir le bon moment

Si les poussées de SEP surviennent de manière aléatoire et imprévisible, il paraît raisonnable d'envisager une grossesse dans une période "calme" depuis au moins 1 an, ce qui permettra d'envisager l'arrêt d'un traitement de fond et augmentera les chances d'une grossesse tranquille sur le plan neurologique. Une analyse complémentaire de l'étude PRIMIS (8) a d'ailleurs montré que les principaux facteurs prédictifs associés à la survenue d'une poussée dans le post-partum étaient l'existence d'une poussée dans l'année précédente ou pendant la grossesse.

Que faire des traitements ?

Cette question a peu été étudiée et l'étude PRIMIS n'est pas informative, car aucun traitement de fond n'était disponible à l'époque où elle a été réalisée. De manière générale, l'arrêt des traitements doit être discuté pour des raisons de sécurité (tératogénicité potentielle ou données insuffisantes de l'effet des traitements sur le développement du fœtus et sur le déroulement de la grossesse) et en tenant compte de l'évolutivité de la maladie, amenant à discuter au cas par cas le rapport bénéfices/risques. On peut distinguer 3 groupes de traitements de fond.

◆ Les interdits

Leur tératogénicité est connue, chez l'animal comme chez l'homme. Il s'agit de la plupart des immuno-suppresseurs : mitoxantrone, cyclophosphamide, méthotrexate et mycophénolate mofétil. Il y a peu de données concernant l'utilisation du fingolimod chez la femme enceinte, mais les données chez l'animal montrent une toxicité sur la reproduction et le récepteur à la sphingosine 1-phosphate est impliqué

Highlights

Pregnancy in women with multiple sclerosis is normal. The frequency of relapses decreases during pregnancy and increases in the first trimester after delivery, where one third of the patients experience a relapse. The frequency of relapses in the pregnancy-year is however similar to the years before and after.

It is recommended to anticipate the timing of pregnancy, notably in active disease and when a disease-modifying treatment is needed. Most of immunosuppressants are contra-indicated as they are teratogenic. Immunomodulators however can be used until pregnancy is diagnosed. Specific therapeutic strategies for preventing post-partum relapses are currently evaluated in phase III trials (sexual hormones, IV steroids).

Keywords

*Multiple sclerosis
Pregnancy
Post-partum
Relapse
Prevention*

Références bibliographiques

1. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;339:285-91.
2. D'Hooghe MB, Nagels G, Uitdehaag BM. Long-term effects of childbirth in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:38-41.
3. Mueller BA, Zhang J, Critchlow CW. Birth outcomes and need for hospitalization after delivery among women with multiple sclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:446-52.
4. Kelly VM, Nelson LM, Chakravarty EF. Obstetric outcomes in women with multiple sclerosis and epilepsy. *Neurology* 2009;73:1831-6.
5. Van der Kop ML, Pearce MS, Dahlgren L et al. Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2011;70:41-50.
6. Langer-Gould A, Huang SM, Gupta R et al. Exclusive breastfeeding and the risk of post-partum relapses in women with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009;66:958-63.
7. Airas L, Jalkanen A, Alanen A, Pirttilä T, Marttila RJ. Breastfeeding, post-partum and pre-pregnancy disease activity in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;75:474-6.
8. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M et al., for the PRenancy In Multiple Sclerosis group. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004;127:1353-60.

dans l'angiogenèse. Quelques cas de malformations fœtales ont été rapportés chez des femmes exposées au cours des essais cliniques (1 malformation tibiale, 1 tétralogie de Fallot et 1 acranie). Pour tous ces produits, il convient d'arrêter impérativement le traitement avant la conception, en maintenant une contraception efficace pendant 2 à 3 mois. En cas d'exposition, il est recommandé de se rapprocher des centres de pharmacovigilance et des équipes d'obstétriques spécialisées, pour discuter de la poursuite ou non de la grossesse.

◆ Les autorisés

C'est le cas aujourd'hui des interférons bêta, de l'acétate de glatiramer et de l'azathioprine. Tous étaient initialement contre-indiqués au cours de la grossesse en raison des données initiales insuffisantes, mais les données des registres de suivi des femmes exposées ont permis une modification des pratiques. Pour les interférons bêta, l'autorisation de mise sur le marché a été modifiée après quelques années de commercialisation, et autorise, après discussion du rapport bénéfices/risques, en cas de maladie active, à poursuivre le traitement. En revanche, l'instauration d'un traitement au cours de la grossesse reste contre-indiquée. Les bénéfices attendus du traitement sont à mettre en rapport avec un risque accru d'avortements spontanés, dont l'éventualité reste discutée avec les interférons. Dans une étude italienne récente (9), comparant l'issue de 423 grossesses chez des patientes SEP, exposées ou non à un interféron bêta en début de grossesse, le risque de fausse couche spontanée n'était pas significativement augmenté. Les auteurs retrouvaient en revanche un risque un peu accru de prématurité et un poids de naissance plus faible du bébé. L'acétate de glatiramer reste officiellement déconseillé au cours de la grossesse. Les données des registres ne montrant pas de risque fœtal particulier, les usages se sont modifiés et le traitement est souvent maintenu jusqu'au diagnostic de grossesse. Enfin, pour l'azathioprine, des centaines d'observations de grossesses exposées, essentiellement chez des femmes transplantées ou porteuses de maladies auto-immunes, permettent d'écarter un risque malformatif. La suspension du traitement reste souhaitable si cela est possible, mais l'azathioprine est un traitement à envisager chez les femmes désireuses d'une grossesse au cours de maladies neurologiques justifiant d'un traitement immunosuppresseur (neuro-opticomyélite de Devic ou myasthénie par exemple).

Cette possibilité de maintenir un traitement jusqu'au

début de la grossesse est un progrès dans la SEP, évitant à certaines femmes de rester des mois, voire des années, sans traitement de fond, au risque de voir leur maladie évoluer et un handicap s'installer.

◆ Les autres

Au moment de la commercialisation, les informations concernant le risque en cas de grossesse exposée sont insuffisantes. Le principe de précaution doit cependant s'appliquer et ces traitements doivent être évités. C'est le cas du natalizumab dans la SEP. Curieusement, le résumé des caractéristiques du produit ne mentionne pas de contre-indication, alors même que l'absence de données pertinentes est soulignée. Pour ces nouveaux traitements, la prudence suggère donc de leur appliquer les mêmes précautions que pour les médicaments interdits, à savoir un arrêt programmé avec maintien de la contraception pendant 2 à 3 mois.

La décision est aujourd'hui rendue encore plus compliquée pour le natalizumab. En effet, alors que l'arrêt de tous les autres traitements immunoactifs n'entraîne pas de recrudescence de l'activité inflammatoire, la question d'un risque de rebond se pose pour le natalizumab. Faut-il arrêter le natalizumab ? À quel moment, avant la grossesse ou au moment de son diagnostic ? Faut-il proposer un traitement immuno-actif en relais, et lequel, en attendant la grossesse ? Quand le reprendre après l'accouchement ? Autant de questions qui sont encore irrésolues.

Enfin, il ne faut pas négliger les traitements symptomatiques, dont la poursuite est à discuter au cas par cas, en fonction des risques connus et du bénéfice du traitement dans la vie quotidienne. Là encore, le principe de précaution s'applique, et la règle sera de garder le moins de médicaments possible au cours de la période de conception et de la grossesse.

Fertilité, fécondation in vitro et SEP

La SEP ne diminue pas la fertilité des femmes, en dehors de la prise de certains traitements de fond, comme la mitoxantrone, qui peut donner des aménorrhées transitoires et parfois définitives, en particulier au-delà de 35 ans. En cas d'hypofertilité du couple, les femmes atteintes de SEP peuvent se voir proposer différentes techniques de procréation médicalement assistée. Dans des séries de cas, une augmentation du risque de poussée dans les 2 ou 3 mois après la fécondation in vitro (FIV) a été constatée (10). À partir des données du programme

de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), une étude française plus systématique (10) confirme cette augmentation, en particulier après des protocoles utilisant des agonistes du GnRH et en cas d'échec de la FIV. Cependant, ces données sont insuffisantes pour contre-indiquer la FIV. Les mêmes conseils que pour la grossesse pourront être donnés quant à l'activité de la maladie ou aux traitements de fond.

Pendant la grossesse : informer

La grossesse étant normale, il n'y a pas lieu de proposer de suivi spécifique. Il est cependant utile, et généralement apprécié, de prévoir une consultation au cours de la grossesse, pour reprendre les informations générales sur les interactions entre SEP et grossesse avec la patiente, mais aussi pour les communiquer au gynécologue et à l'anesthésiste.

Après la grossesse : traiter ?

La principale crainte après l'accouchement est la reprise évolutive, en particulier la poussée du post-partum.

Prévenir la poussée du post-partum

La reprise systématique d'un traitement de fond dès l'accouchement ne permettrait probablement pas de prévenir cette poussée, en raison du délai de plusieurs semaines avant que le traitement ne soit efficace, en dehors peut-être du natalizumab. C'est pourquoi plusieurs pistes ont été explorées de traitements spécifiques de cette période de la vie.

◆ Immunoglobulines intraveineuses

Les résultats prometteurs d'une étude non randomisée israélienne (11) n'ont pas été confirmés par l'unique essai randomisé (12).

◆ Corticoïdes intraveineux

La comparaison d'une cohorte de patientes traitées en ouvert à Lille après la publication de l'étude PRIMIS, avec une cohorte historique non traitée, montre une réduction du risque de poussées dans le premier trimestre sous corticoïdes (13). Un projet vient d'être soumis par Jérôme de Sèze à Strasbourg

dans le cadre de l'appel d'offres du programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) national 2012, pour évaluer l'effet préventif des corticoïdes par rapport au placebo. Cette piste thérapeutique est d'autant plus intéressante qu'elle peut être proposée à toutes les femmes, qu'elles aient décidé d'allaiter ou non.

◆ Hormones sexuelles

Il existe un parallèle entre les taux plasmatiques élevés au cours de la grossesse et la diminution de fréquence des poussées, et un effet inverse après l'accouchement. Par ailleurs, les études in vitro confirment les interactions entre hormones sexuelles et système immunitaire (14). L'étude POPART'MUS (15) est un essai randomisé contre placebo, conduit en France et en Italie depuis 2005, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité, sur la prévention des poussées du post-partum, d'un traitement par progestérone et estradiol pris dès le lendemain de l'accouchement et pendant 3 mois. Les résultats devraient être disponibles à l'automne 2012.

Reprendre un traitement de fond

Aucune étude ne permet de répondre à la question : "Quand reprendre un traitement de fond" ? Le seul élément de certitude est que le traitement ne doit pas être proposé tant que la femme allaite. La décision est ensuite individuelle, et s'opère en fonction surtout de l'évolution de la maladie avant et au cours de la grossesse.

Conclusion

Il est aujourd'hui clairement établi que rien ne contre-indique a priori la grossesse chez une femme atteinte de SEP. C'est une excellente nouvelle après des décennies d'interdiction. Le moment de cette grossesse doit, dans la mesure du possible, être choisi pour discuter la poursuite ou non des traitements. Le choix d'une maternité n'est pas sans poser d'autres questions, plus philosophiques, quant à l'incertitude sur le pronostic de la maladie à plus ou moins long terme. Cette question, qui n'a pas été abordée dans cette mise au point, devra cependant être évoquée avec tact, notamment chez les patientes dont la maladie est plus évolutive. ■

Références bibliographiques

9. Amato MP for the MS study group of the Italian Neurological Society. Pregnancy and fetal outcomes after interferon- β exposure in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;75:1794-802.
10. Laplaud DA, Leray E, Barriere P, Wiertlewski S, Moreau T. Increase in multiple sclerosis relapse rate following in vitro fertilization. *Gynecol Obstet Fertil* 2007;35:1047-50.
11. Achiron A, Kishner I, Dolev M et al. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and post-partum related relapses in multiple sclerosis. *J Neurol* 2004;251:1133-7.
12. Haas J, Hommes OR. A dose comparison study of IVIG in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:900-8.
13. De Sèze J, Chapelotte M, Delalande S, Ferriby D, Stojkovic T, Vermersch P. Intravenous corticosteroids in the postpartum period for reduction of acute exacerbations in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;10:596-7.
14. El-Etr M, Vukusic S, Gignoux L et al. Steroid hormones in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2005;233:49-54.
15. Vukusic S, Ionescu I, El-Etr M et al. Prevention of post-partum relapses with progestin and estradiol in multiple sclerosis study group. the prevention of post-partum relapses with progestin and estradiol in multiple sclerosis (POPART'MUS) trial: rationale, objectives and state of advancement. *J Neurol Sci* 2009;286:114-8.