



Vie de couple: Grossesse



Etat des lieux
Traitements

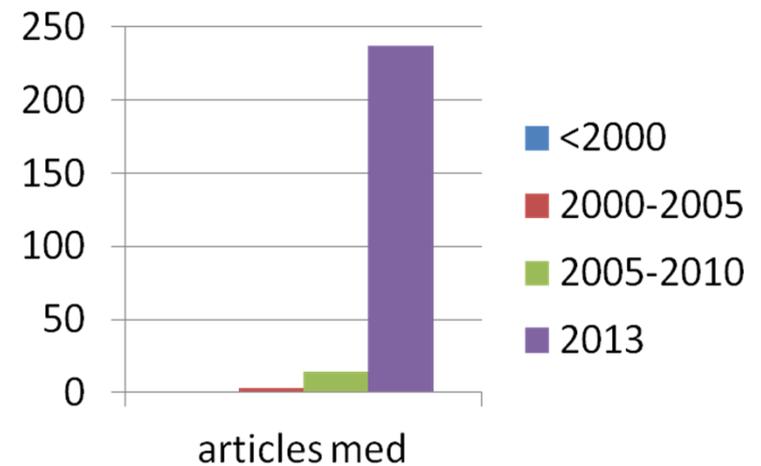


Dr Guilloton, 3^o session, Ecole de la SEP, 11 avril 2015



Introduction

- Grossesse : état physiologique à risque
 - Source de complications de maladie
 - Source de révélation de maladie
 - Diabète
- SEP
- Intérêt croissant médical





Problématique

- SEP : dangereuse pour la maman?
- SEP : dangereuse pour le bébé à venir?
 - Par la prise de traitement, allaitement?
- Etat de fait :
 - Risque fausses couches : 1 femme/5 à 7
 - Risque malformation du grossesse :
 - 3% population générale
 - <5% dues à des médicaments
 - Risque ZERO n'existe pas



Historiquement, 3 périodes :

Jusqu'à 1950 : Séries de cas: grossesse contre-indiquée

- Chez les femmes atteintes de SEP
- Aggravation de la maladie au cours de la grossesse.
- Pb : Biais de mémorisation et de publication
 - on se rappelle et on rapporte plutôt les cas difficiles que tous ceux qui se passe bien)

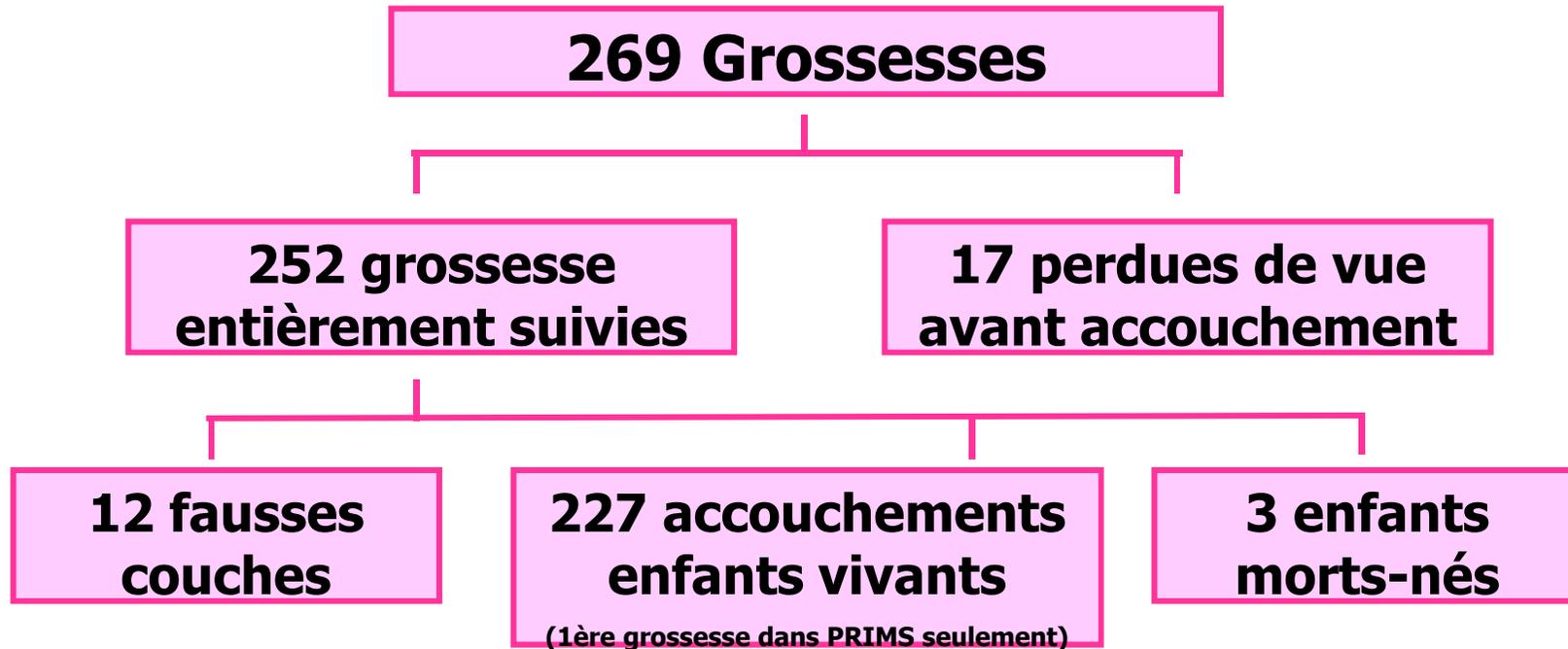
Etudes rétrospectives

- Petite taille :
- Augmentation de fréquence des poussées dans les 3 mois suivant l'accouchement et une élévation significative du nombre de poussées sur « l'année-grossesse »

Etudes prospectives => **P.R.I.M.S. (1998) +++**



PRIMS : Etude prospective, multicentrique, dans 12 pays européens, conduite entre Janvier 1993 et Juillet 1995

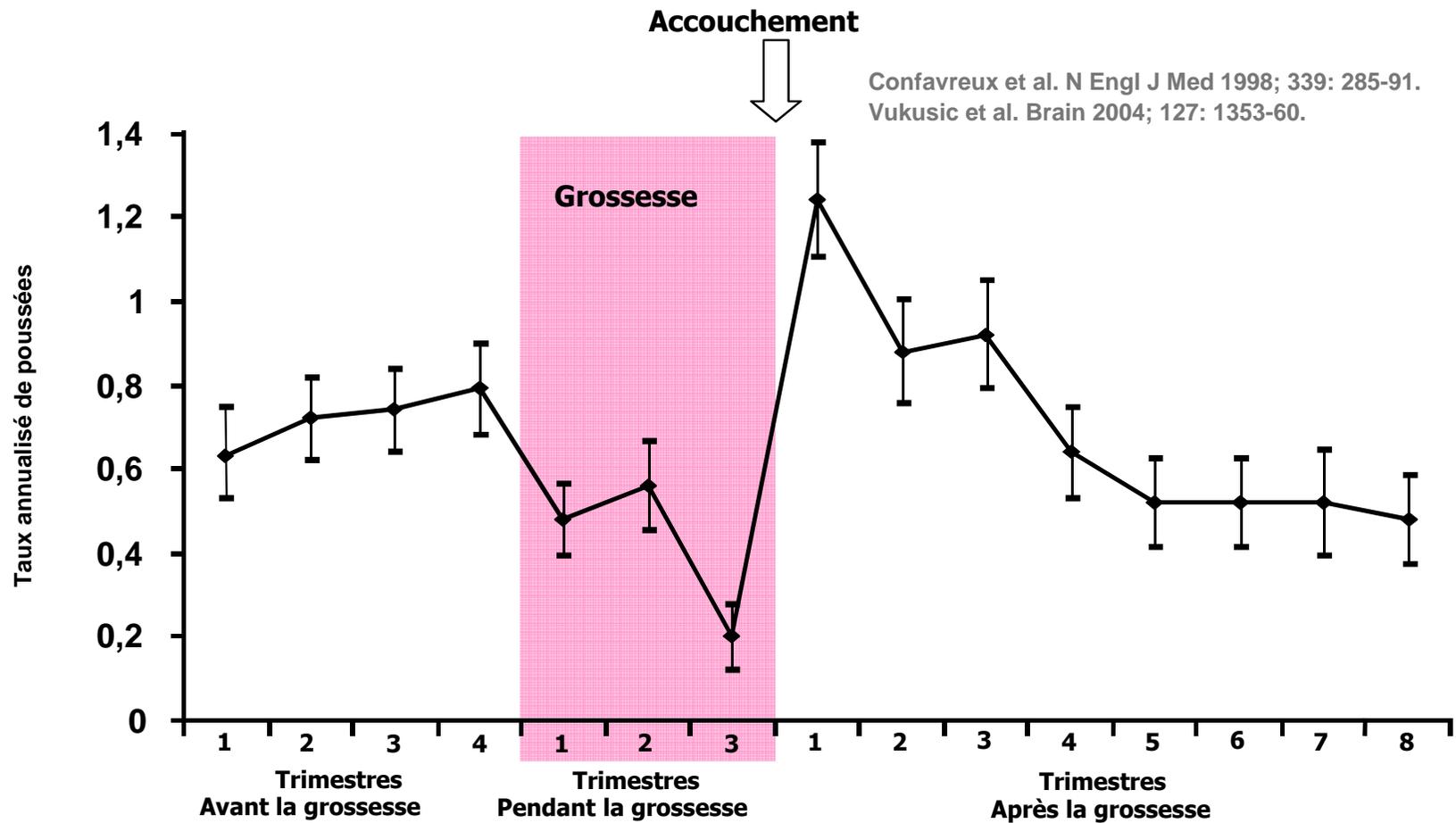


Confavreux et al. N Engl J Med 1998; 339: 285-91.
Vukusic et al. Brain 2004; 127: 1353-60.

- durée grossesse : 39.4 semaines, < 36SA : 25 cas
- Poids de naissance : 3.3 kg, < 2.5kg : 7 cas
- Sex ratio : 1.16
- Paires de jumeaux : 8



PRIMS



Risque majoré si Fréquence élevée Poussées avant



Population de l'étude PRIMIS peut être considérée comme représentative des femmes SEP désirant avoir un enfant :

- Hospitalier ou libéral Suivi
 - Effectué par le neurologue habituel
- Age moyen lors de la grossesse : 30 ans
- Forme rémittente
- DSS moyen : 1.3
- Taux moyen de poussées avant grossesse : 0.7

Validité externe : confirmation par autres études



Corrélation entre deux grossesses successives

- **Objectif** : Termes d'activité de la SEP au cours de la grossesse et du post-partum
- Etude franco italienne
- *Pas de corrélation entre la survenue d'une poussée au cours ou au décours d'une première grossesse et la survenue d'une poussée à la même période au cours de la grossesses suivante*



Evolution grossesse sur le handicap

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 1 Characteristics of the four patient groups

		Relapse onset	Age at onset of MS	Age at first child	No of children	EDSS 6 reached	Time to EDSS 6
	N (%)	n (%)	Mean (SD; min to max)	Mean (SD; min to max)	Mean (range)	n (%)	Median (IQR)
(1) No children	80 (24)	74 (93)	28.2 (9.7; 13 to 58)	–	–	42 (52)	8.0 (3.75 to 15.0)
(2) Children only before onset of MS	170 (52)	143 (84)	37.8 (8.6; 21 to 68)	25.1 (4.4; 16 to 40)	1.8 (1 to 4)	100 (59)	10.0 (6.0 to 14.0)
(3) Children only after onset of MS	61 (18)	60 (98)	22.2 (4.4; 9 to 34)	28.0 (4.8; 19 to 43)	1.6 (1 to 4)	31 (51)	21.0 (14.0 to 27.0)
(4) Children before and after onset of MS	19 (6)	18 (95)	28.2 (3.5; 22 to 35)	25.3 (4.0; 19 to 31)	2.8 (2 to 5)	7 (37)	21 (12.0 to 28.0)

Evolution SEP selon nombre d'enfants



Long-term effects of childbirth in MS

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

D'Hooghe et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; 81: 38-41.

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.

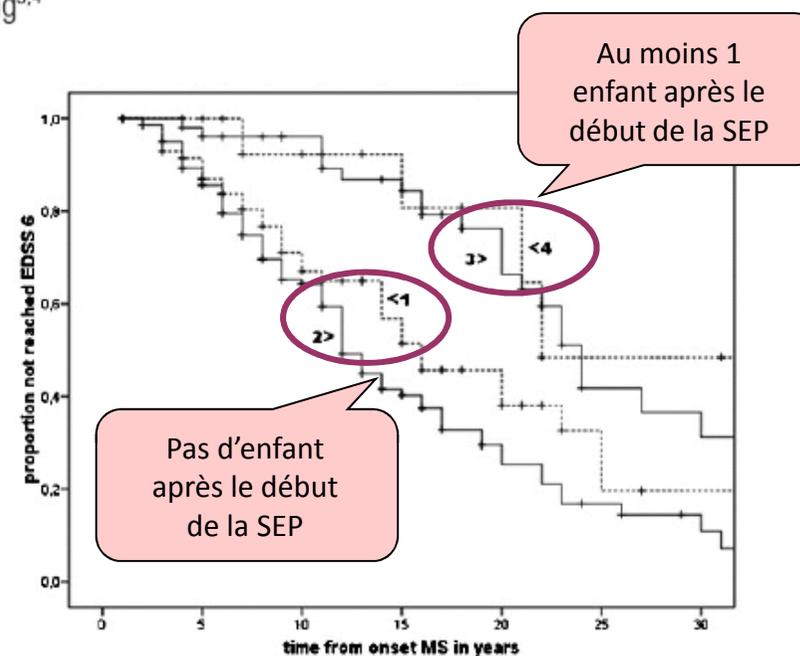


Figure 1 Kaplan–Meier survival curves (time from onset of MS) of the four patient groups to reach EDSS 6. Patient groups: 1, no children; 2, pregnancies only before onset of MS; 3, pregnancies only after onset of MS; 4, pregnancies before and after onset of MS. The curves differ significantly ($p < 0.001$;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

EFFET PROTECTEUR DE LA GROSSESSE

Cohérence avec l'Effet Protecteur de la Grossesse sur l'EAE

dans de Nombreuses Espèces

Keith AB. J Neurol Sci 1978; 38: 317-

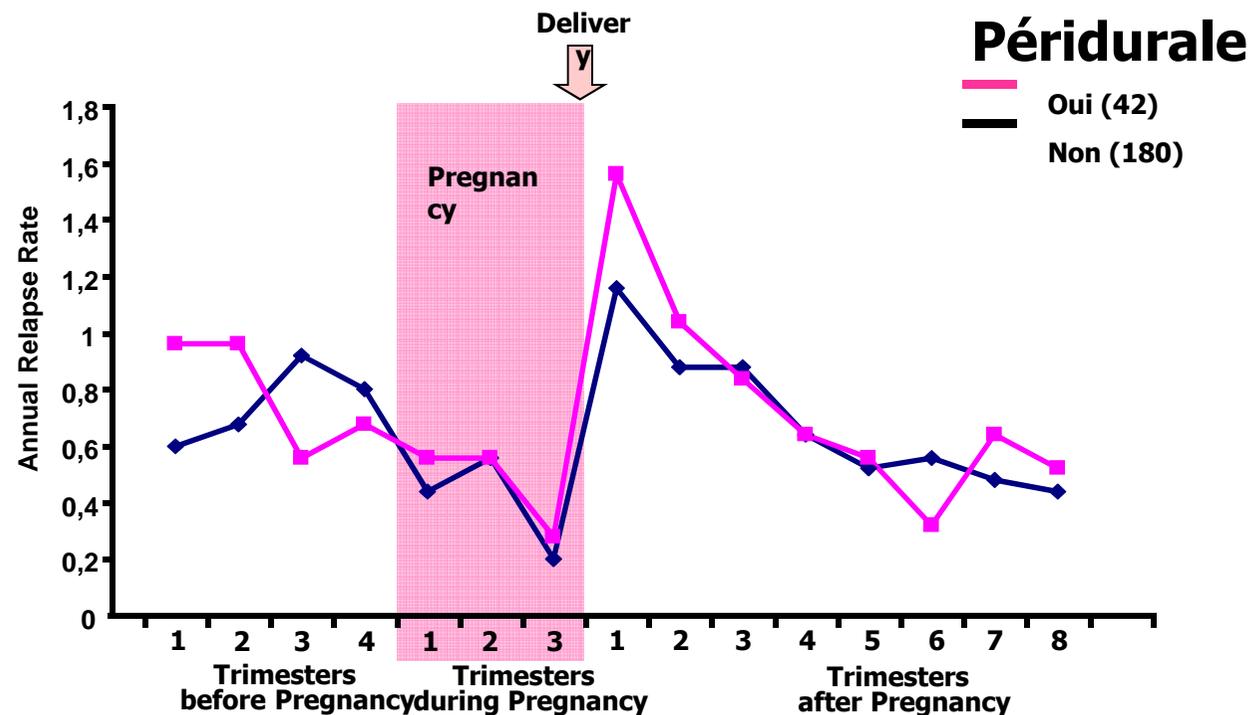
26

Evron S et al. Amer J Reprod Immunol 1984; 5: 109-13



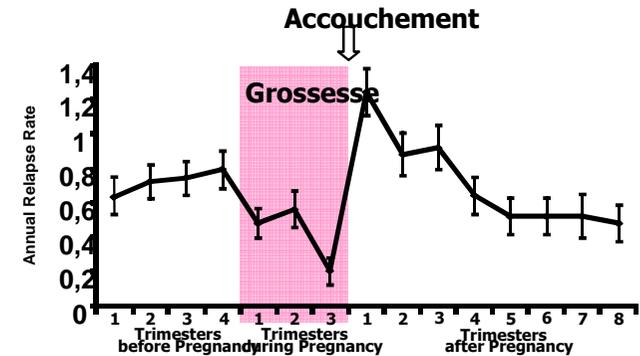
Accouchement

- Pas de contre-indication neurologique à un accouchement par voie basse,
- Sauf si SEP évoluée avec déficit moteur important
 - Lésion médullaire au dessous de T10
 - Césarienne





Prévention de la poussée post partum



■ Corticothérapie intra-veineuse

- Étude lilloise (2004) : 6 bolus mensuels vs placebo : résultats encourageants mais non statistiquement significatifs

■ Immunoglobulines intra-veineuses

- Étude israélienne (2004) efficacité des Ig IV mais non confirmée par essai prospectif (2007)

■ Traitements hormonaux

- Essai POPARTMUS (progestatif PO + œstrogènes patch) négatif

■ Traitements spécifiques de la SEP

- Reprise précoce après l'accouchement : délai d'efficacité trop long (sauf peut-être Natalizumab TYSABRI®)
- Intérêt d'un traitement avant la grossesse ?
 - (études controversées : Hellwig et Golg, 2011 : positif; Portaccio et al, 2011 : négatif)

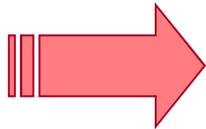
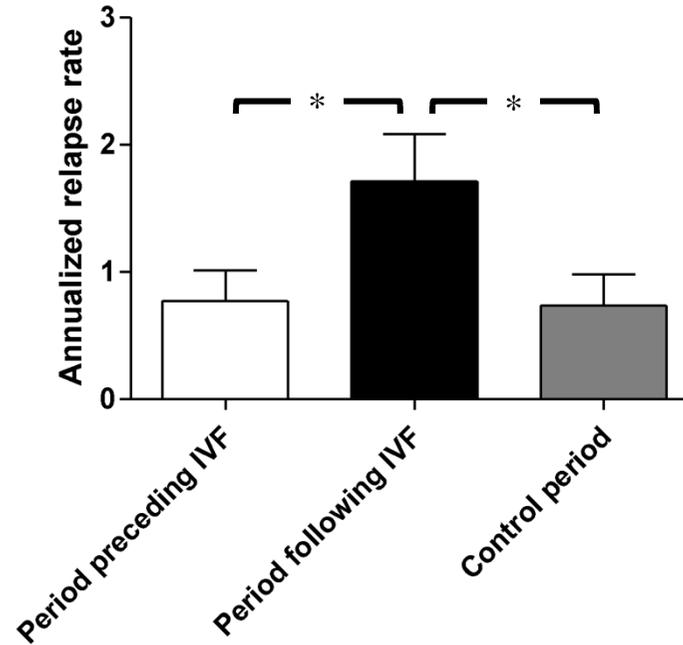


FIV et SEP

Analyse du nombre de poussées en post-FIV

Périodes de 2 mois

Test de Wilcoxon



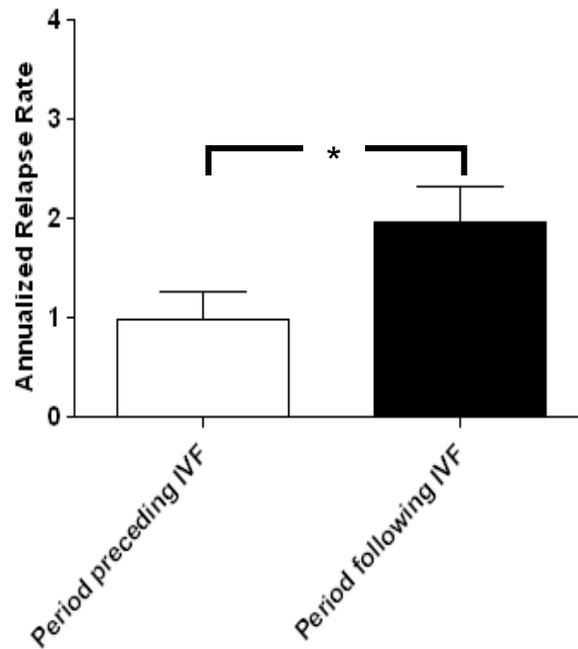
Augmentation significative du nombre de poussées après la stimulation ovarienne



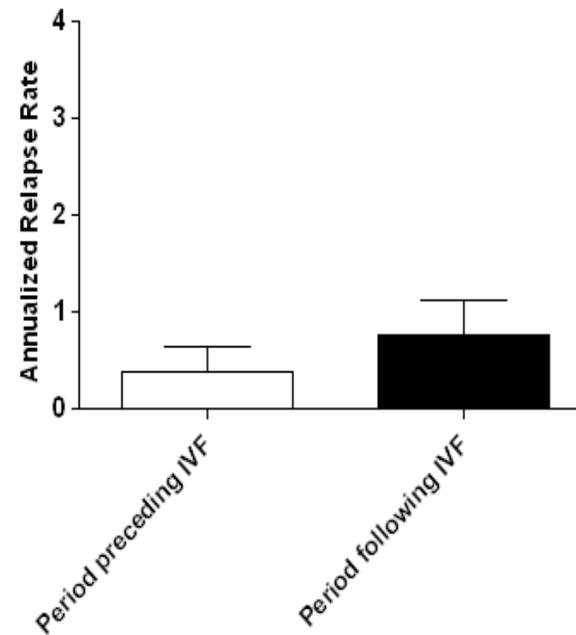
FIV et SEP

Influence du résultat de la FIV sur les poussées

- Échec de FIV



- Réussite de FIV



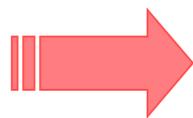
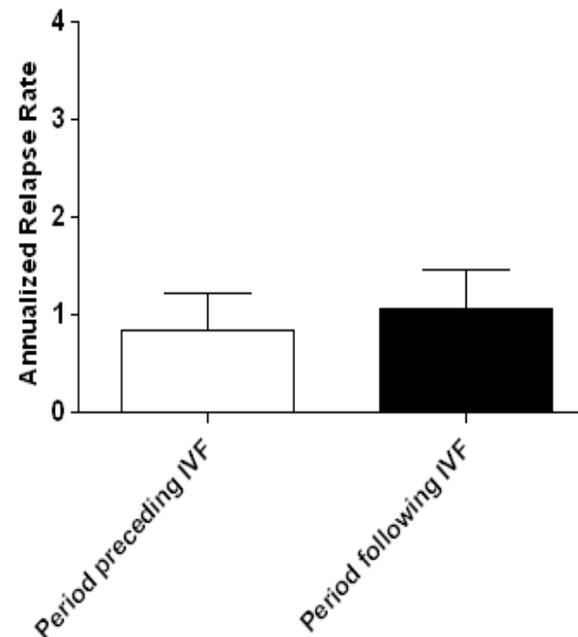
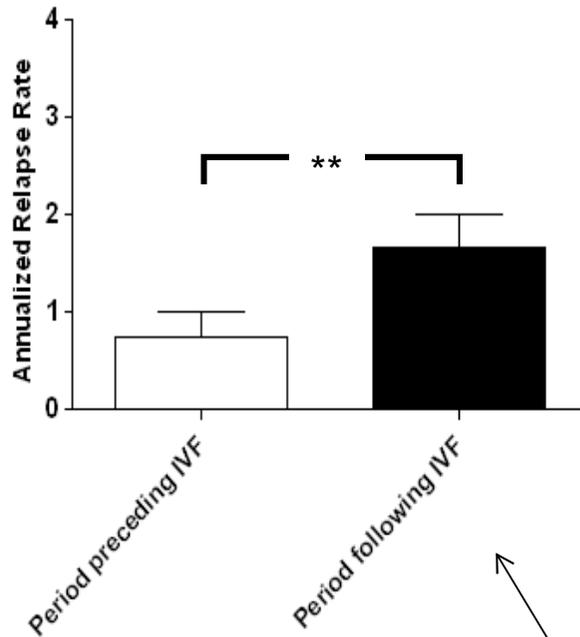
Augmentation significative du nombre de poussées en post stimulation chez les patientes dont la FIV a été un échec



FIV et SEP

Influence du protocole utilisé sur le nombre de poussées

- Protocole Agonistes du Gn-RH
- Protocole Antagonistes du Gn-RH

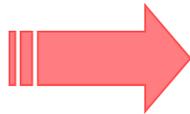


Augmentation significative du nombre de poussées chez les patientes ayant bénéficiées du protocole « agoniste » de la GnRH



FIV et SEP

- 1- La stimulation ovarienne (dans le cadre de protocoles de FIV) augmente significativement le risque de faire une poussée dans les 3 mois suivants.
- 2- Les échecs de FIV sont un facteur de risque de faire une poussée en post stimulation.
- 3- Les protocoles utilisant les agonistes de la GnRH augmentent significativement le risque de faire une poussée en post stimulation.



- Conseil aux patientes
- Conseil aux Gynécologues



Traitements

Traitements de fond
Traitements symptomatiques
Autres traitements
Allaitement



Evaluation risque

- FDA (Food Drugs Administration)
 - Classement A, B, C, D X

FDA	
A	Pas de risque démontré chez l'homme par des études, les plus sûrs
B	Pas de risque chez animal mais pas d'étude chez l'homme
C	Pas d'études adéquates chez animal ou risque chez animal sans données humaines
D	Preuves chez l'humain mais intérêt thérapeutique supérieur aux risques
X	Risques prouvés dépassant l'intérêt du traitement

- Classement Agence Européenne du médicament
 - 1 à 4
 - 1= X



Centre de Références des Agents Tératogènes

Situé à Paris, à l'Hôpital Armand-Trousseau

Le **champ d'activité** du CRAT couvre :

Risques tératogènes ou fœtotoxiques en cours de **grossesse**
médicaments,
radiations, virus,
expositions professionnelles et environnementales...)

Risques d'expositions diverses en cours d'**allaitement**
(médicaments, vaccins, radiations...)

Répercussions d'expositions **paternelles** sur une future grossesse
Risques sur la **fertilité** féminine ou masculine

Le CRAT propose deux moyens d'information :

un **site internet** (www.lecrat.org)

un **service hospitalier exclusivement réservé aux professionnels**

Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
CRAT

Interféron bêta

Mise à jour : 23 janvier 2013

Pour en savoir plus : [Interféron alpha](#)

REBIF®, AVONEX®, BETAFERON®, EXTAVIA®

L'interféron bêta est un immunomodulateur.
Son poids moléculaire est très élevé (environ 20 000 daltons).

ETAT DES CONNAISSANCES

- Les données publiées chez les femmes enceintes exposées au 1er trimestre à l'interféron bêta sont nombreuses et rassurantes.
- Le passage placentaire de l'interféron bêta n'a pas été étudié. Mais en raison de son analogie structurale avec l'interféron alpha, il y a tout lieu de penser qu'il ne passe pas le placenta.
- L'interféron bêta n'est pas tératogène chez l'animal. Un effet abortif a été décrit chez le singe à des doses supérieures à celles utilisées en thérapeutique.

EN PRATIQUE

- En prévision d'une grossesse**
 - L'interféron bêta pourra être poursuivi jusqu'à la conception, voire tout au long de la grossesse.
- En cours de grossesse**
 - Rassurer la patiente quant au risque malformatif de l'interféron bêta.
 - L'utilisation de l'interféron bêta est possible quel que soit le terme de la grossesse.
- Allaitement**
 - Le passage de l'interféron bêta dans le lait est négligeable (dosages réalisés sur un petit effectif), probablement en raison de son poids moléculaire très élevé.
 - Aucun événement particulier n'a été rapporté à ce jour chez des enfants allaités.
 - Par ailleurs l'interféron bêta n'est pas absorbé par voie digestive.
 - Au vu de ces éléments, un risque pour l'enfant n'étant pas attendu, l'utilisation de l'interféron alpha est envisageable pendant l'allaitement.

CRAT - Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
Hôpital Armand Trousseau, 26 avenue du Docteur Arnold Netter, 75012 PARIS
Tel / fax : +33 (0)143412622 - www.lecrat.org

Copyright CRAT 2013 - Tous droits réservés 2013 -



Classement FDA

Produits	FDA	EMA	Effets indésirables	ALLAITEMENT
INTERFERON	C	2	petits poids de naissance	CI
COPAXONE	B	2	pas de malformations	DECONSEILLE
TYSABRI	C	2	rsique reproduction chez animal	CI
GILENYA	C	2		CI
NOVANTRONE	D	1	risque atteinte ADN foetal	CI
ENDOXAN	D	1	retard croissance; embryopathie; risque cancer enfant	CI
IMUREL	D	2	pas de malformations; utilisation courante autres pathologies	DECONSEILLE
CELL CEPT	C	3	malformations des oreilles; chez animal	DECONSEILLE
METHOTREXATE	X	1	tératogène	CI
ALEMTUZUMAB	C	2		DECONSEILLE
AUBAGIO	X	1	tératogene	CI
TECFIDERA	C	2	rien chez le lapin; Données insuffisantes ?	CI



Registres de Grossesse

- Registres des laboratoires
- Déclarations des praticiens aux centres de PV
- Copaxone
 - Registre Copaxone 253 G 2003 (Coyle et al, 2003)
- IFN :
 - Registre Avonex 306 G en 2012
 - Ensemble > 1500 grossesses



Résultats

- Acétate de Glatiramer (AG) [Copaxone] :
 - Est discuté risque de Fausses couches 18%
 - Pas de risque foetal
 - Un pied bot
 - Une communication atrioventriculaire
- IFN :
 - Risque FC discuté initialement non confirmé
 - Absence de passage placentaire
 - Poids de naissance plus faible
 - Suivi à 2 ans : absence d'anomalies de développement (Amato et al, 2010)



Résultats

- NATALIZUMAB (Tysabri) :
 - Animal : risque hématologique?
 - Hommes : Ebrahimi N et al. Mult Scler. 2015 Feb; 21(2): 198-205
 - 101 G, comparées Femmes sous IFN et sans TTT
 - Taux FC superposable population générale
 - Petits poids 3159 g vs 3406 g
 - Naissance prématurée : pas de différence
 - Risque tératogène estimé 8%
 - Quelques cases reports
 - Suivi Tysabri tout au long de grossesse : RAS
Fagius et al Acta Neurol Scand, 2014
 - Quid du Dvlpt à long terme des enfant ?



Résultats

- FINGOLIMOD (Gilenya) :
 - Toxicité foétale existe chez animal (rat, lapin)
 - Registre 66 Grossesse (Karlsson et al, Neurology, 2014)
 - 24% FC
 - 37 Grossesses à terme
 - 2 Malformations
 - Osseuse : anomalie déformation tibiale (position Bébé?)
 - Acrânie rattachée au fingolimod



Nouveaux traitements oraux

- **AUBAGIO** : FDA : X; EMA : 1
- Existe :
 - Risque FC, petit poids de naissance
 - Toxicité

Registre Grossesse : Bernd KIESEIER, JNLF 2015

- 22 Grossesses chez partenaires patients SEP : RAS
- 70 patientes : Rassurants
 - Sans FC
 - Pas de petit poids
 - Pas de malformation
- Toutefois : Contraception obligatoire
 - Arrêt Wash out avec
 - Prise de Questran 11 j
 - Dosage du taux résiduel < 0.02 ng/l ; fait 2 fois



Nouveaux traitements oraux

- **ALEMTUZUMAB** : FDA C; EMA 2
 - patientes exposées (Mc Combe P842 Ectrims 2014)
 - 104 P; 139 G/1486 P exposés
 - 133 après 4 mois arrêt
 - FC 17,3%
- **FUMARATE (Tecfidera)** : FDA : C ; EMA : 2
 - Rien de découvert chez l'animal
 - Registre 135 Grossesses (Gold P 839; Ectrims 2014)
 - 60% naissances; 28% avortements; 9,6 % FC
 - Pas de malformations



En pratique

- **Les autorisés**



- AMM : Interférons
- Autres : AG, Azathioprine

Poursuite désormais possible jusqu'à la grossesse
Discuter arrêt ou poursuite au Dg de grossesse

- **Les interdits**

- Immunosuppresseurs



- Mitoxantrone, cyclophosphamide,
- Méthotrexate,
- Mycophénolate mofétil
- Aubagio

Arrêt impératif avant conception
Maintien Contraception efficace
Pendant 2 à 3 mois (6 Mitoxantrone)

- **Les autres :**

- Tysabri, Fumarate ...
- et l'avenir Alemtuzumab...

Principe de précaution
Cf interdits



Et l'homme? Exposition aux TTT

- Absence de baisse de fertilité
 - IFN, Copaxone, Tysabri, Fingolimod
 - Tecfidera : rien d'attendu
 - Aubagio : ? Hypospermie possible
 - Wash out recommandé aux USA par FDA
 - Europe : pas de consignes

Bernd KIESEIER, JNLF 2015

suivi partenaires de patients SEP

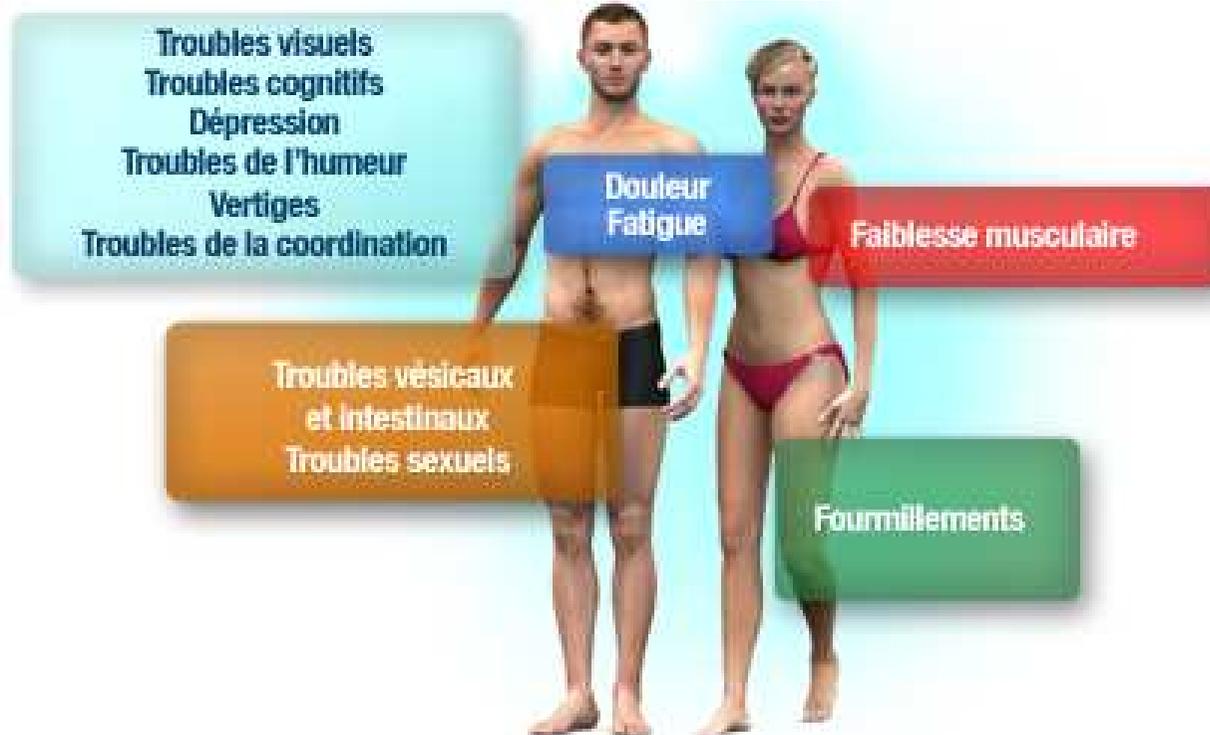
- Immunosuppresseurs :
 - Mitoxantrone, Endoxan : CECOS

(centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme)





Traitements symptomatiques





Corticothérapie

- Pas d'études humaines
- Mais recul : Pas de risque malformatif
 - (fente labiale?)
- Le passage placentaire est de l'ordre de 40%:
 - Retards de croissance intra utérins et Petits poids de naissance
 - Signalés chez des enfants de mère traitée au long cours par des corticoïdes
- Allaitement :
 - 1% passage de la dose maternelle.
 - *0 événement signalé chez enfants allaités*
- Impact sur la surrénale fœtale et néonatale: ?
 - Possible en théorie
 - Administrés à la mère par voie générale en fin de grossesse



Corticothérapie

- Suivi des recommandations de l'EULAR
 - Expérience arthrites inflammatoires ; 2007
 - Pas de contre indications 2° et 3° trimestre
 - Utilisation au 1° à discuter au cas par cas
 - En fait pas de restriction
 - Il n'est pas justifié d'arrêter ou de modifier un traitement par méthylprednisolone en prévision d'une grossesse



Traitements symptomatiques

- **Spasticité** LIORESAL[®], DANTRIUM[®], MYOLASTAN[®]
- **Tremblements** RIVOTRIL[®] Hors AMM
- **Troubles sensitifs** antalgiques, AD tricycliques, anti-épileptiques
- **Troubles urinaires**

Hyperactivité du détrusor : CERIS[®], DITROPAN[®], DRIPTANE[®] (anticholinergiques).
Surveillance du RPM.

Hyperactivité du sphincter lisse : XATRAL[®], OMIX[®], JOSIR[®] (alpha-bloquants)

- **Trouble la marche** : FAMPYRA
- **Spasticité douloureuse** : SATIVEX



- **Constipation** 29 à 43 % des patients dans la SEP (Awad, 2011); 30% SEP
Conseils hygiéno-diététique (boissons suffisantes, régime riche en fibres)
Laxatifs : DUPHALAC[®], MOVICOL[®], FORLAX[®].
Suppositoires : EDUCTYL[®]
- **Troubles sexuels**
VIAGRA[®], CIALIS[®], LEVITRA[®]
- **Fatigue** Amantadine (MANTADIX[®]), anti-dépresseurs,
- **Symptômes paroxystiques**
TEGRETOL[®], NEURONTIN[®]
- **Kinésithérapie, centre de rééducation, appareillages, bains froids**



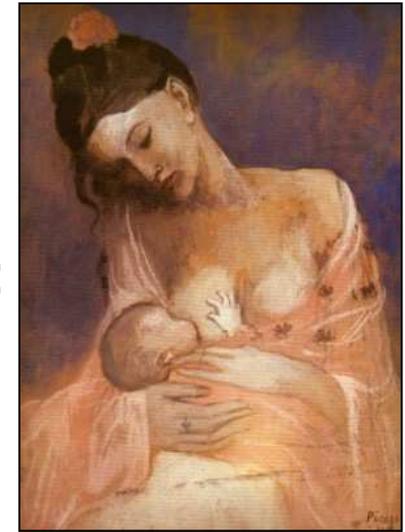
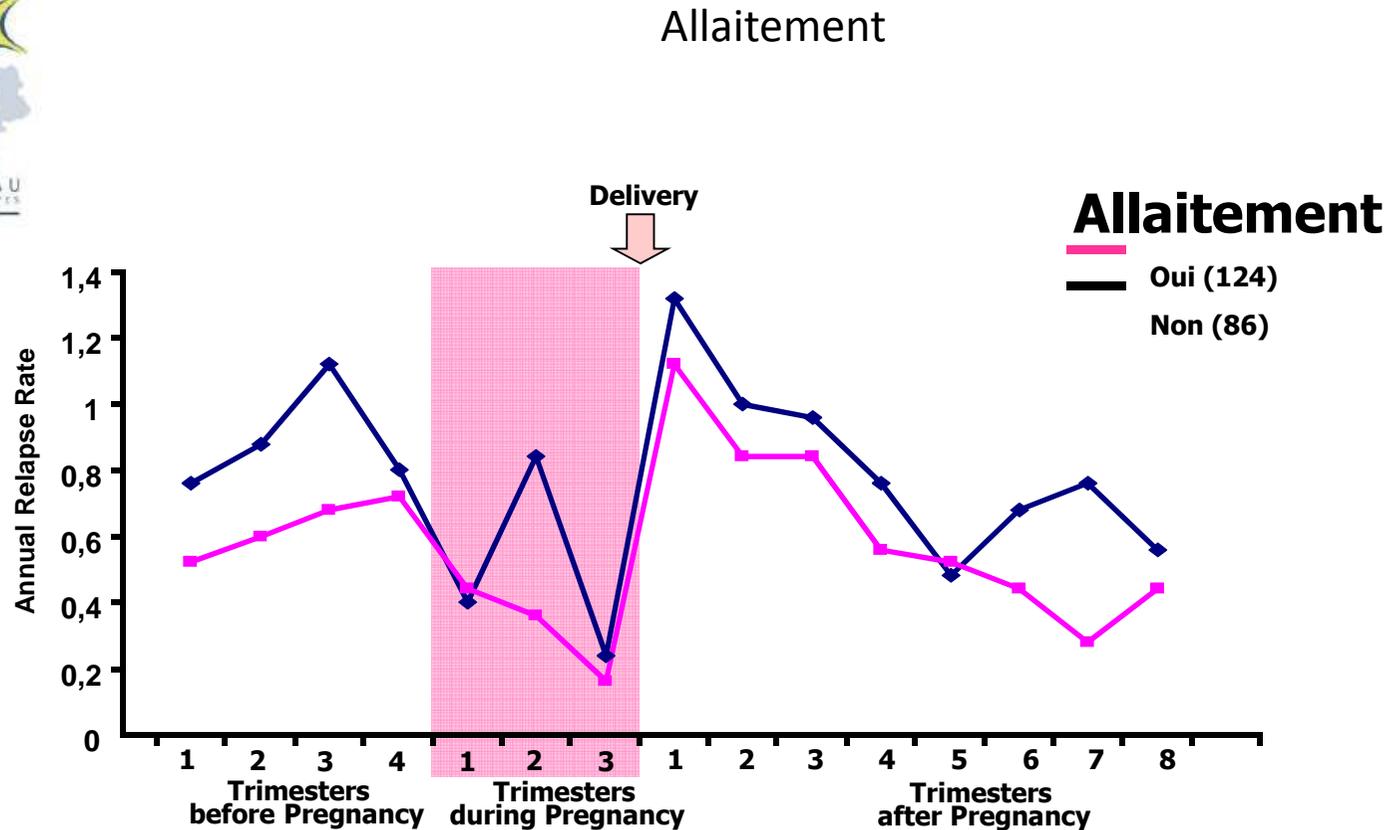
Conduite à tenir : bon sens

- Limiter au mieux l'ensemble des traitements
 - Principe de précaution, balance bénéfice risque
 - AE, Antidépresseurs, ttt de Fatigue
 - Antispastique : arrêt pompe baclofène avant grossesse
 - Baclofène : CI : 1° T; déconseillé 2° et 3° T au cas par cas
 - Troubles urinaires (alphabloquants non indiqués chez femme)
 - Fampyra : toxicité chez animal; allaitement : passage?
 - Sativex : absence d'expérience;
 - déconseillé grossesse et allaitement
 - Constipation : laxatifs non irritants
 - Paracétamol
 - AINS non indiqué 1° trimestre et CI 3° trimestre



Autres traitements

- Neuro modulation sacrée : pas d'études
- Stimulation médullaire : pas d'études
- Stimulation transcutanée : pas de soucis
- Rééducation ; relaxation etc... pas de soucis



- Nécessite de s'adapter :
- AG : pas de données sur passage
IFN ne passent pas dans lait maternel

– Pas formellement CI

Si pas d'allaitement : reprise au plus tôt

– parfois à la maternité (Tysabri)

« Qui sommes nous pour interdire à une femme un désir de maternité et d'allaitement »

Pr Vukusic



Merci de votre écoute

- Merci
 - Aux mamans
 - A leur progéniture... actuelle et future

Aïcha

Gabin

Elman

Matthieu

Juliette

Séléna

Adem

Kais

Maeva

Thomas