



FONDATION CHARCOT

VAINCRE LA SCLÉROSE EN PLAQUES

Numéro 54
2^e semestre 2023

BULLETIN

Fondation Charcot
Fondation d'utilité publique

Sous le Haut Patronage
de Sa Majesté la Reine

Avenue Huart Hamoir, 48
1030 Bruxelles
Tél. : +32 (0)2 426 49 30
info@fondation-charcot.org
NN 468 831 484

Photos : iStock & Shutterstock
Editeur responsable : I. Bloem
Av. Huart Hamoir, 48 - 1030 Bruxelles
© Fondation Charcot 2022



www.fondation-charcot.org
BE43 0001 6000 1601

SEP et grossesse : pas d'incompatibilité !

Ce bulletin est essentiellement consacré à la gestion d'une grossesse, de l'allaitement et du post-partum chez les femmes souffrant de SEP. En effet, cette maladie affecte 3 fois plus souvent la femme que l'homme et débute généralement entre 25 et 35 ans, c'est-à-dire durant les années de procréation. Les conséquences sur un planning familial sont donc très fréquentes et posent de multiples interrogations aux personnes concernées.

L'un des problèmes principaux consiste en la poursuite ou en la suspension du traitement de fond durant la grossesse et le post-partum, et la réponse dépend très fortement de la médication utilisée, qui peut dans certains cas être poursuivie durant la grossesse et l'allaitement, qui doit dans d'autres cas être arrêtée même avant la conception ou dès un test de grossesse positif, ou encore, qui doit être après un arrêt durant la grossesse, être reprise dès l'accouchement pour éviter les poussées du post-partum. Cette problématique complexe est décrite par le Prof. Brigitte Capron, avec les avantages et inconvénients de toutes les médications utilisées actuellement dans la maladie.

Ce qui est rassurant, comme le montre l'article du Dr Barbara Willekens, c'est que la grossesse ne modifie pas négativement l'évolution de la SEP sur le long cours. **Il n'y a pas d'aggravation significative de la maladie ni de progression plus rapide chez les personnes ayant été enceintes, que ce soit avant ou après le début de la maladie.**

Dans l'immense majorité des cas, il n'y a donc pas de contre-indication neurologique à débiter une grossesse en cas de SEP. Une étude américaine remarquable a analysé la proportion de femmes enceintes avec ou sans SEP entre 2006 et 2015, et il est très réconfortant de voir que cette proportion a augmenté de 7,91 % à 9,47 % chez les femmes SEP, alors qu'elle diminuait de 8,83 % à 7,75 % chez les femmes indemnes de cette maladie. Dans leur volonté de mener une vie normale et de fonder une famille, et avec une résilience remarquable, les patientes SEP menaient plus souvent à terme une grossesse que la population féminine contrôle. Ceci est aussi une indication de l'efficacité accrue de nos médications en termes de handicap et d'autonomie.

Prof. Dr Christian Sindic

Président



Rejoignez-nous sur Facebook

Un projet de grossesse : comment gérer les traitements ?

Après plusieurs décennies de croyances erronées concernant le risque d'une grossesse chez les patientes SEP, les données provenant d'études prospectives à large échelle, telles que PRIMS en 1998, ont permis de remettre les pendules à l'heure et de conseiller les patientes sur des bases scientifiques solides.

“ À l'heure actuelle, il est clairement établi que la grossesse n'est pas déconseillée aux patientes atteintes de SEP.

Le post-partum reste cependant une période critique en termes de recrudescence de l'activité de la maladie qui revient à son niveau pré-conceptionnel et peut donc être assez élevé dans les formes très actives avant la grossesse. Il est donc important de couvrir cette période par une thérapeutique efficace et des modalités d'hygiène de vie adéquates, comme des périodes de repos suffisantes.

Ainsi, il est proposé d'aborder précocement avec les patientes SEP le sujet de la planification familiale, principalement au regard du choix du traitement de fond. En effet, **certains traitements de fond sont contre-indiqués durant la grossesse et doivent être interrompus, d'où l'importance de discuter du désir de grossesse avec les patientes dès la mise en route du premier traitement et d'en parler régulièrement** (au moins à chaque changement de médication). Ces discussions pré-conceptionnelles sont capitales pour aider les patientes à faire des choix réfléchis.

S'il est nécessaire d'arrêter un traitement en cas de grossesse, il s'avère primordial de choisir le moment opportun. En effet, la patiente risque de se retrouver sans traitement durant près d'un an, voire plus. Le choix de couvrir la grossesse par un traitement de fond compatible dépend principalement du risque de poussée durant la grossesse, surtout dans les formes très actives, mais aussi de ce risque majoré dans le post-partum. Or, peu de traitements ont une efficacité immédiate pour couvrir cette période cruciale dès leur reprise.

De manière générale, il est préférable de privilégier la planification d'une grossesse lorsque la SEP est parfaitement stable, idéalement depuis 2 ans, au minimum depuis 12 mois. Dans ce cas, si une suspension du traitement de fond doit être envisagée, il l'est au moins dans une période de stabilité. Pour ce faire, outre la clinique, une évaluation de l'IRM cérébrale dans l'année qui précède la grossesse donnera une indication supplémentaire sur l'absence de nouvelles lésions ou de plaques actives, afin de confirmer l'absence d'activité de la maladie.

Il arrive néanmoins assez souvent que les grossesses ne soient pas planifiées et, dans ce cas il est difficile de respecter les recommandations énumérées plus loin. Pas de panique si cela arrive ! Il est recommandé dans cette situation d'arrêter immédiatement le traitement en cours (sauf si celui-ci a été confirmé comme compatible avec une grossesse) et de se mettre en contact avec son neurologue, mais également avec le gynécologue-obstétricien afin de mettre en place un suivi obstétrical rapproché (par échographies morphologiques répétées, entre autres). Enfin, il est indispensable de communiquer ce début de grossesse sous médication à la pharmacovigilance afin d'assurer son suivi et son issue ou, s'il en existe un, d'en référer au registre de grossesse ouvert spécifiquement pour le traitement en cause.

Maintenir un traitement de fond durant la grossesse doit être évalué en mettant en balance le risque pour le fœtus et le risque pour la mère d'une aggravation de sa SEP.

Dans cet article, nous allons discuter, pour chacun des traitements de fond, de la poursuite ou de l'arrêt éventuel de ceux-ci, principalement chez la femme, en cas de souhait de grossesse (on reste dans la planification !) : le bon moment pour stopper la contraception, l'arrêt ou la poursuite de la médication, la reprise du traitement après l'accouchement, la compatibilité éventuelle avec un allaitement...

Les recommandations préconisées ci-dessous relèvent de l'avis de groupes d'experts – dits « guidelines internationaux », basé à la fois sur les notices médicamenteuses des traitements, la classification de ceux-ci selon le système de la FDA (« Food and Drug Administration »), les caractéristiques moléculaires des médicaments, les données de vie réelle...

Les traitements dits de « première ligne »

Les interférons Béta et l'acétate de glatiramère

Ces deux types de médicaments ne nécessitent pas d'interruption du traitement avant la conception et peuvent être poursuivis pendant la grossesse et l'allaitement.

Le diméthyl fumarate

Le traitement par diméthyl fumarate peut être poursuivi jusqu'à ce que la grossesse soit avérée par un test positif. Il est ensuite préconisé de l'interrompre. Il n'est pas recommandé d'utiliser cette médication durant l'allaitement, sa prise doit être post-posée jusqu'à la fin de celui-ci.



Le teriflunomide

Ce traitement est contre-indiqué durant la grossesse, mais un arrêt simple de cette médication n'est pas suffisant étant donné sa persistance dans le sang durant plusieurs semaines (voire mois). Il est donc recommandé de maintenir une contraception efficace après avoir interrompu le teriflunomide et pendant la procédure d'élimination accélérée du produit par administration de cholestyramine 3x4g/j durant 11 jours. Celle-ci permet d'atteindre un taux sanguin résiduel inférieur à 0,02 mg/l et d'arrêter alors la contraception. Ce traitement est contre-indiqué durant l'allaitement.

Le ponesimod, le siponimod et l'ozanimod

Ces médicaments, apparentés au fingolimod, sont contre-indiqués durant la grossesse et ne sont pas compatibles avec l'allaitement. La contraception doit être maintenue pendant 7 jours après la dernière prise de ponesimod, 10 jours après la dernière prise de siponimod et durant 3 mois après l'arrêt de l'ozanimod - selon les durées de vie différentes de chacun de ces produits. Le risque de rebond n'étant pas formellement identifié comme pour le fingolimod, le remplacement de ce traitement par un autre en vue d'une grossesse est à discuter au cas par cas avec le neurologue traitant, en fonction, entre autres, de l'activité de la maladie au cours des 24 derniers mois.

Les traitements dits de « seconde ligne »

Le fingolimod

Le fingolimod est contre-indiqué durant la grossesse. De plus, il est recommandé de maintenir une contraception efficace jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement. Enfin, étant donné le risque de « rebond » de l'activité inflammatoire de la maladie (sous forme de poussée sévère ou de majoration de la charge lésionnelle), il est fortement recommandé d'effectuer un relais vers un autre traitement de fond compatible avec la grossesse (à discuter avec le neurologue traitant). L'allaitement est également contre-indiqué sous cette médication.

Le natalizumab

Le traitement par natalizumab peut être poursuivi jusqu'à ce que la grossesse soit avérée. Ensuite, au vu du risque de récurrence de poussées à l'arrêt du traitement (surtout en cas de

SEP très active avant son instauration), il faut parfois le poursuivre durant les 2 premiers trimestres de la grossesse (jusqu'à 32-34 semaines) et le reprendre dès que possible après la naissance pour limiter l'interruption du traitement à 8-12 semaines. La poursuite ou l'instauration du natalizumab durant le 3^e trimestre doit être discutée en fonction de la sévérité de la maladie (forte poussée récente par exemple) et mise en balance avec les effets secondaires hématologiques potentiels pour le fœtus.

Il est conseillé d'espacer les doses (intervalle de 6 semaines entre les administrations, au lieu de 4 semaines), afin de réduire l'exposition médicamenteuse.

L'allaitement peut être envisagé en cas de traitement par natalizumab, car les concentrations de ce produit dans le lait sont très faibles et, de plus, il sera en grande partie détruit dans le tractus gastro-intestinal de l'enfant.

L'ocrelizumab

Il est recommandé de ne pas utiliser l'ocrelizumab durant la grossesse. Un délai d'au moins 2 mois entre la dernière perfusion intraveineuse et l'arrêt de la contraception est conseillé par les experts français, voire un arrêt immédiat de la contraception après la dernière perfusion selon les experts anglais. En effet, il n'y a pas de transfert transplacentaire significatif de cet anticorps durant le premier trimestre de la grossesse.

Si la patiente n'est pas enceinte 6 mois après son dernier traitement, un allongement de l'intervalle de dose (de 6 à 9-12 mois) peut être envisagé, de manière à offrir une plus grande période de conception possible. L'administration exceptionnelle de ce produit durant la grossesse est envisageable si le contrôle de la maladie le nécessite et qu'aucune autre alternative satisfaisante ne peut être envisagée.

La reprise du traitement durant l'allaitement peut être réalisée car, comme pour les autres anticorps monoclonaux, la transmission par le lait maternel est très faible, comme pour les autres anticorps monoclonaux.

Avec le soutien de



L'ofatumumab

Son administration n'est pas recommandée durant la grossesse et la contraception est nécessaire jusqu'à l'arrêt du traitement.

Son administration durant l'allaitement est autorisée car, au vu de sa grande taille moléculaire, le passage dans le lait est fortement réduit, et ce type de molécule se trouve partiellement détruite dans le tractus gastro-intestinal de l'enfant.

La cladribine

La cladribine est contre-indiquée durant la grossesse. Il est recommandé de maintenir une contraception efficace jusqu'à 6 mois après la dernière prise médicamenteuse. Cette recommandation est **également d'application chez la patiente SEP** qui souhaite procréer. Ce traitement de reconstitution immunitaire offre toutefois une fenêtre thérapeutique facile pour envisager la conception, étant donné son schéma d'administration intermittent réparti sur 5 semaines/an durant 2 années consécutives.

L'allaitement est contre-indiqué chez les patientes traitées par cladribine, et ce durant la prise du médicament et jusqu'à 1 semaine après la dernière prise.

L'alemtuzumab

Il est recommandé de ne pas utiliser l'alemtuzumab pendant la grossesse. Toutefois, ce traitement étant réservé à des patientes souffrant d'une maladie à très haute activité, on peut imaginer que la question de planifier une grossesse n'est pas à l'ordre du jour au moment du choix de ce traitement. Si cependant tel était le cas, son schéma de traitement cyclique (5j de traitement IV la première année, puis 3j de traitement IV la seconde année) autorise facilement de trouver une fenêtre d'opportunité pour débiter la conception : une contraception efficace est recommandée jusqu'à 4 mois après la dernière administration du traitement, puis peut être interrompue en cas de souhait de grossesse.

Une évaluation mensuelle de la fonction thyroïdienne est recommandée si le dernier traitement par alemtuzumab remonte à moins de 4 ans, afin de dépister les dysthyroïdies auto-immunes fréquemment rapportées comme effets secondaires à moyen et long terme de ce traitement.

Il est contre-indiqué également durant l'allaitement, et ce jusqu'à 4 mois après son administration selon l'agence européenne du médicament. Mais, suivant le même principe que les autres anticorps monoclonaux concernant le passage dans le lait maternel et la destruction dans le tractus gastro-intestinal infantile, il pourrait probablement être utilisé sans délai.

Malgré les « guidelines » proposés dans la littérature scientifique depuis quelques années pour aider les neurologues dans leurs décisions, nombre d'entre eux restent réticents à poursuivre un traitement de fond durant la grossesse et la période d'allaitement, et la pratique clinique en la matière est très hétérogène.

L'objectif de ce résumé est de fournir un aperçu le plus clair possible de la gestion des traitements de fond de la SEP en cas de grossesse et d'allaitement. Ceci reste à mettre bien entendu en parallèle avec la sévérité de la maladie et le souhait des patientes (prise en charge personnalisée).

Enfin, ces recommandations ne sont pas figées et sont susceptibles d'évoluer avec le temps en fonction des données de vie réelles récoltées au niveau mondial dans les registres de grossesse pour chacun des produits (grossesse planifiée ou non avec exposition permanente ou temporaire à l'un des traitements). D'où l'importance de répertorier toute grossesse survenue après une exposition aux traitements de fond dans les registres de pharmacovigilance ou dans les études observationnelles.

Prof. Brigitte Capron, CHU Marie Curie, Charleroi

► Les références de toutes les études citées sont disponibles sur demande à la Fondation Charcot.



**Vaincre la sclérose en plaques
et faire des projets d'avenir**

**Soutenez la recherche,
faites un don à la Fondation Charcot**



Vaincre la sclérose en plaques

BE43 0001 6000 1601



La grossesse a-t-elle un impact sur l'évolution de la SEP ?

Depuis la publication en 1998 de l'étude séminale sur le taux de récurrence de la SEP lié à la grossesse par le Prof. Christian Confavreux et le groupe d'étude PRIMS, d'autres études concernant l'impact de la grossesse sur l'évolution de la SEP ont été réalisées. Depuis, les conclusions de ces études de cohorte contemporaines n'ont pas fondamentalement changé.

Il est à présent bien établi que le taux de récurrence diminue, particulièrement au troisième trimestre de grossesse, mais qu'il connaît une augmentation au cours des trois premiers mois qui suivent l'accouchement avant de revenir au taux d'avant la grossesse.

En 2004, des facteurs de risque de récurrence post-partum ont été identifiés dans la cohorte PRIMS. L'activité de la maladie pendant l'année précédant la grossesse et pendant la grossesse a été identifiée comme risque d'augmentation des récurrences post-partum. Toutefois, malgré ce risque, les trois quarts des femmes n'ont pas connu de récurrence clinique post-partum.

Une méta-analyse a été réalisée récemment sur 11 études de cohorte, soit un total de 2.739 grossesses, afin de déterminer le rapport entre la grossesse et les récurrences de SEP. Le taux de récurrence dans les 6 mois suivant l'accouchement était nettement plus important que ce taux avant la conception. Le rapport des taux d'incidence (RTI) avait presque doublé au cours des 3 mois après l'accouchement (1,87, IC95 % 1,40 à 2,50). L'analyse des facteurs de risque potentiels suggère que l'administration de traitements modificateurs (DMT) avant la conception (RTI des TM hautement efficaces 2,76, IC95 % 1,34 à 5,69) et l'allaitement exclusif (rapport des risques 0,39, IC95 % 0,18 à 0,86) avaient un effet significatif sur le risque de récurrence post-partum.

Les premières études n'ont pas inclus l'IRM cérébrale parmi les résultats. Une étude récente réalisée aux Etats-Unis rapporte une association significative entre inflammation active détectée par IRM et activité de la maladie. Sur 70 grossesses pour lesquelles on disposait de 2 IRM cérébrales, de nouvelles lésions T2 et/ou Gd+ post-partum apparaissaient chez 53 % des patientes, contre 32 % avant la grossesse ($p < 0,001$). Les récurrences cliniques post-partum étaient associées aux lésions Gd+ ($p < 0,001$). Par contre, chez 31 % des patientes sans activité clinique de la maladie post-partum, les IRM du cerveau montraient de nouvelles lésions T2 et/ou Gd+.

On peut en conclure que l'augmentation du risque de récurrence post-partum et le risque d'augmentation de l'activité inflammatoire de la maladie sur les IRM sont clairement établis.

Cependant, les effets à long terme de la grossesse sur l'évolution de la SEP restent plus controversés. Des études plus anciennes ont même suggéré que la grossesse pouvait exercer un effet protecteur sur les patientes, c'est-à-dire que chez une femme ayant eu au moins une grossesse, l'accumulation du handicap était plus lente. Cependant, ces résultats ont été remis en cause par d'autres études.

“ Il est rassurant de constater que la grossesse n'affecte pas l'évolution de la maladie à long terme.



**7 EURO PER MAAND / 1 JAAR
= 1 DAG BAANBREKEND ONDERZOEK**

Met een doorlopende opdracht aan uw bank van 7 euro per maand / 1 jaar maakt u een aanwijsbaar verschil voor het onderzoek naar MS

BE43 0001 6000 1601



Iedere gift vanaf 40 euro per jaar geeft u recht op een fiscaal attest.



Dans le cadre de la cohorte Barcelone-CIS (syndrome cliniquement isolé), une enquête transversale employant une approche multivariées et temporelle a été réalisée afin de collecter les informations sur la reproduction de 501 participantes. Au sein de cette cohorte, l'apparition des règles, la grossesse et l'allaitement ne modifiaient pas de manière significative le risque de développer une SEP cliniquement définie ou un handicap plus important. Le fait que la grossesse n'a pas d'effet sur l'accumulation du handicap à long terme a été confirmé par le registre national danois de la SEP, dans lequel 425 femmes ayant accouché au moins une fois étaient comparées à 840 femmes nullipares. Le temps d'atteinte des EDSS 4 ou 6 n'était pas influencé par la grossesse.

Des études de cohorte contemporaines confirment les résultats historiques d'augmentation du risque de récurrence au cours de la période post-partum. Il est rassurant de constater que la grossesse n'affecte pas l'évolution de la maladie à long terme.

Ces informations peuvent aider à conseiller les patientes SEP ayant un désir de grossesse.

Dr Barbara Willekens, UZA, Anvers



VOTRE LEGS PERMETTRA AUX CHERCHEURS D'ALLER PLUS LOIN ET PLUS VITE

La réflexion autour de sa propre succession n'est pas chose aisée. Nous aimerions tous avoir encore une influence après notre départ et décider nous-mêmes de ce qui adviendra de nos biens.

C'est ce que Jacqueline nous confie : « Avec le temps, je porte un regard différent sur la vie. Aujourd'hui j'ai 75 ans, j'ai des petits-enfants et je voudrais leur assurer le meilleur avenir possible. Ma sœur est touchée par la sclérose en plaques et toute la famille se sent concernée par le sujet. C'est ainsi tout naturellement qu'à l'occasion de la réflexion sur la transmission de mon patrimoine, j'ai inclus dans mon testament un legs à la Fondation Charcot pour la recherche pour vaincre la sclérose en plaques. Je poursuivrai ainsi le soutien apporté à la Fondation depuis plusieurs années. » Jacqueline B.

Pourquoi penser à la Fondation Charcot dans votre testament ?

- Parce que la SEP est encore incurable, parce qu'elle évolue très souvent vers un handicap et bouleverse la vie de milliers de personnes.
- Parce que tous les efforts que nous pouvons faire maintenant nous rapprochent des solutions. Freiner la maladie, réparer ses dégâts et un jour la vaincre totalement.
- Parce que nous nous engageons à investir complètement votre legs dans la recherche en sclérose en plaques.

Vous avez des questions ? Nous sommes là pour y répondre en toute discrétion.

Isabelle Bloem - Fondation Charcot
48 Avenue Huart Hamoir, B-1030 Bruxelles
isabelle.bloem@fondation-charcot.org

