



**GROSSESSE AU COURS D'UNE SCLEROSE EN PLAQUES
EXPERIENCE DE SERVICE DE NEUROLOGIE
CHU HASSAN II FES**

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur LAHMADI NABILA

Née le 19/05/1991 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME NATIONAL DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : NEUROLOGIE

Sous la direction du Professeur : SIHAM BOUCHAL

Session Juin 2023



PLAN

SOMMAIRE

I.	Introduction:	6
II.	Objectifs de l'étude :	7
III.	Matériels et méthodes	8
	a-Critères d'inclusion.....	8
	b -Critères d'exclusion :.....	8
	c-Recueil de données	8
IV.	Résultats.....	10
	1-Caractéristiques cliniques et radiologiques des patientes.....	10
	1-Groupe 1 : les grossesses ayant eu lieu avant le diagnostic de SEP	11
	2-Groupe 2 : Les grossesses ayant eu lieu après le diagnostic de SEP ...	12
	Poussées :	12
	Activité radiologique de la maladie pendant la grossesse et le post partum.....	14
	2-Gestion de Traitement du fond :	14
	a-Groupe 2a : Grossesses programmées	15
	b-Groupe 2a : Grossesses accidentelles.....	17
	3-Accouchement et enfants :	20
	4-Santé des nouveaux nés	20
	5-Allaitement.....	21
V.	Discussion.....	22
	□ Impact de la grossesse sur l'activité de la SEP :	22
	Poussées.....	22

- Les facteurs prédictifs de la survenue d'une poussée :	23
- Gestion de la poussée pendant la grossesse et en post-partum	25
- Traitement préventif des poussées du post partum	26
□ La gestion des traitements de fond pendant la grossesse : programmé ou accidentelle.....	27
□ Accouchement et post-partum.....	31
a. Analgésie loco-régionale.....	31
b. Allaitement	31
VI. Conclusion	37
VII. Résumé:.....	38
VIII. Annexe 1 :	41
IX. Bibliographie	44

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM: Autorisation de mise sur le marché.

CHU : Centre hospitalier universitaire.

EDSS : Expanded Disability Status Scal.

FCS : Fausse Couche spontanée

Forme RR : Forme rémittente

Forme PP : Forme progressive primaire

Forme SP : Forme progressive secondaire

IRM : Imagerie par résonance magnétique.

IG : Immunoglobuline.

IVG : Interruption volontaire de grossesse

MAb : monoclonal antibodies

SEP : Sclérose en plaques

PRIMS : Pregnancy for Multiple Sclerosis

I. Introduction:

La sclérose en plaques (SEP) est une pathologie neurologique auto-immune touchant préférentiellement les jeunes femmes en âge de procréer. Il n'y a pas si longtemps, on conseillait aux femmes atteintes de SEP de ne pas avoir d'enfant. Ce conseil traduisait la crainte de voir la maladie devenir plus agressive avec un risque élevé de poussée, ou progression plus rapide de handicap. Les risques réels furent évalués et, dès les années 90, depuis, PRIMS, première étude prospective de grande ampleur, a apporté une réponse épidémiologique solide sur les interactions entre SEP et grossesse [1]. On estima qu'il y avait une diminution de risque de poussée durant le troisième trimestre de la grossesse et une augmentation de risque en post-partum [1].

Le 2^{ème} obstacle qui explique aussi l'interdiction initiale de grossesse au cours d'une SEP, est le risque fœtal inconnu pour la plupart des traitements de fond, et le risque de réactivation de la maladie suite à un arrêt imprévu.

Des données récentes ont amélioré la qualité de vie des patientes en autorisant la grossesse et en éclaircissant les étapes à suivre pour mener une grossesse sans risque d'activation de la maladie.

On a jugé qu'un travail concernant la grossesse et le post-partum chez les patientes marocaines atteintes de SEP nécessaire au vu des particularités marocaines : traitements de fond hors AMM, la fréquence élevée des grossesses accidentelles, et la fréquence des formes actives.

II. Objectifs de l'étude :

- Décrire le déroulement de la grossesse et de l'accouchement des femmes atteintes de SEP.
- Comparer l'évolution de la SEP en cas de grossesses programmées et des grossesses accidentelles.
- Décrire la gestion des traitements de fond avant, pendant et après la grossesse.

III. Matériels et méthodes

C'est une enquête auprès de patientes suivies régulièrement pour une SEP en Hôpital du jour CHU Hassan II sur une période de 12 mois du Février 2022 au Février 2023.

Les données ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire direct avec les patientes concernant le nombre de grossesse et leur déroulement depuis le début de leur maladie.

La population a été recensée lors de leur consultation de SEP dans le cadre de leur suivi.

Les données concernant la SEP et les décisions précises par l'équipe soignante avant, pendant et après la grossesse ont été recueillies auprès des dossiers médicaux enregistrés sur « HOSIX ».

a-Critères d'inclusion

- Les patientes suivies en HDJ générale chu Hassan II Fès pour une SEP ayant eu une grossesse au cours de leur maladie, avant et après diagnostic et mise en route de traitement de fond.
- Accord de participation à l'enquête.

b -Critères d'exclusion :

- Les patientes ayant refusé de participer à l'étude

c-Recueil de données

Les données ont été recueillies à partir de l'Hosix :

- **L'échelle EDSS** : Outil clinique permettant d'évaluer le niveau de handicap des patients. Elle est cotée sur une échelle de 20 niveaux allant de 0 à 10 (0 = examen clinique normal, 10 = décès lié à la SEP). **(Annexe 1)**

- **La forme de SEP :**

- Les formes rémittentes évoluant par poussées-rémission : SEP-RR.
- Les formes progressives primaires : SEP-PP
- Les formes rémittentes secondairement progressives : SEP-SP

- **La date du diagnostic de SEP**
- **Le nombre des enfants avant le diagnostic de la maladie et après**
- **Le traitement de fond actuel et au cours de la grossesse**
- **Grossesse programmée ou accidentelle**
- **La décision de l'équipe soignante sur les différents aspects : gestion de traitement de fond ; gestion d'une poussée ; gestion de post-partum**
- **Le nombre d'interruption de grossesse : volontaire (IVG), médicale (IMG) ou spontanée**

L'hétéro-questionnaire cherche les points suivants :

- Le terme de naissance
- Les modalités d'accouchements (voie basse ou césarienne)
- Le sexe de bébé, son poids et son état de santé à la naissance
- Le type d'allaitement choisi
- Poussée(s) durant la grossesse et/ou le post-partum.

IV. Résultats

1-**Caractéristiques cliniques et radiologiques des patientes**

Sur un total de 380 patients suivis en HDJ, on a pu interroger 150 patientes et on a noté 27 grossesses, 17 grossesses ayant eu lieu après le diagnostic de SEP et 10 avant la confirmation du diagnostic.

- **Groupe 1** : Les grossesses survenues avant le diagnostic de SEP (Diagnostic encore méconnu).

Groupe 2 : Les grossesses survenues après le diagnostic de SEP

Les caractéristiques cliniques et évolutives des différents groupes sont représentées dans le **tableau 1**.

Tableau 1 : Les caractéristiques cliniques et évolutives des différents groupes.

	Groupe 1 (n= 10)	Groupe 2 (n= 17)
Age actuel (années)	34	36
<u>EDSS</u> <u>Au cours des grossesses</u>		
Moyenne	-	2.2
Médiane	-	1.5
Poussée	2	2
<u>Forme évolutive de SEP</u>		
SEP-RR	10	17
SEP-PP	0	0
SEP-SP	0	0
IVG	0	0
IMG	0	1
Avortement spontané	0	2
EDSS après L'accouchement	-	2.1

1-Groupe 1 : les grossesses ayant eu lieu avant le diagnostic de SEP

Poussées :

2 patientes ont fait une poussée dans la période du post-partum ayant, permis de poser le diagnostic de SEP dont une a reçu les corticoïdes.

EDSS :

Il n'y a pas d'aggravation significative de handicap entre les patientes ayant eu leurs enfants avant la découverte de la maladie et les patientes ayant eu des enfants après l'annonce du diagnostic.

Accouchement et enfants

- Il y a eu une anesthésie péridurale dans 81,82 % des cas.
- 7 accouchements par voie basse et 3 césariennes.
- 8 sont nés à terme et 2 sont nés prématurément.
- La moyenne des poids de naissance est de 3350 g.
- Concernant l'allaitement, nous avons chez 8 patientes un allaitement maternel, pendant une durée moyenne de 3,55 mois et chez 2 patientes un allaitement artificiel.

2-Groupe 2 : Les grossesses ayant eu lieu après le diagnostic de SEP

Pour les grossesses survenues après le diagnostic de SEP. Ce groupe a lui-même été divisé en deux sous-groupes des grossesses programmées et des grossesses accidentelles :

- 13/17 étaient des grossesses programmées
- 4/17 étaient des grossesses accidentelles

Leurs données cliniques sont résumées dans le **Tableau 2**.

Poussées :

1 patiente a fait une poussée en post- partum d'une grossesse programmée et 1 patiente lors du 1er trimestre d'une grossesse non programmée. Les 2 patientes ont été traitées par méthylprednisolone et l'évolution était favorable sans séquelles.

**Tableau 2 : Tableau récapitulatif des données concernant la grossesse ;
l'accouchement, les nouveau-né et l'allaitement des grossesses ayant eu lieu
après le diagnostic de SEP.**

	Grossesses accidentelles (4)	Grossesses programmées (13)
Age actuel (années)	33	34
<u>EDSS</u>		
<u>Au cours des grossesses</u>		
Moyenne	2.1	2.4
Médian	1.5	2
<u>Forme évolutive de SEP</u>		
SEP-RR	4	13
SEP-PP	0	0
SEP-SP	0	0
IVG	0	0
IMG	0	1
Avortement spontané	1	1
<u>Voie d'accouchement</u>		
Voie basse	2	9
Césarienne	1	2
Enfants nés à terme	3	11
Enfants prématurés	0	0
Patientes ayant bénéficiées d'une anesthésie péridurale	0	1
<u>Type d'allaitement</u>		
Maternel exclusif	3	10
Artificiel	1	1
Mixte	0	0
<u>EDSS</u>		
<u>après l'accouchement</u>		
Moyen	2.3	2.5
Médian	1.4	2

Activité radiologique de la maladie pendant la grossesse et le post partum

IRM cérébro-médullaire était réalisée chez 10 patientes objectivant chez 5 patientes des nouvelles lésions dont 2 patientes avaient des grossesses programmées et 3 patientes des grossesses accidentelles.

- **Patiente 1** : Elle avait une grossesse programmée sans traitement de fond pendant la grossesse
- **Patiente 2** : Elle avait une grossesse accidentelle sous Fingolimod
- **Patiente 3** : Elle avait une grossesse programmée sous Fingolimod
- **Patiente 4** : Elle avait une grossesse au cours d'une SEP méconnue sans traitement de fond.
- **Patiente 5** : Elle avait une grossesse SEP méconnue sans traitement de fond

2-Gestion de Traitement du fond :

La gestion du traitement de fond durant la grossesse est choisie en accord entre le patient et le neurologue, au cas par cas.

- 13/17 étaient des grossesses programmées dont 4 grossesses étaient sous Azathioprine 3 sous interférons, 2 sous Fingolimod 2 Ritux et 2 Natalizumab) (**Figure 1**) .

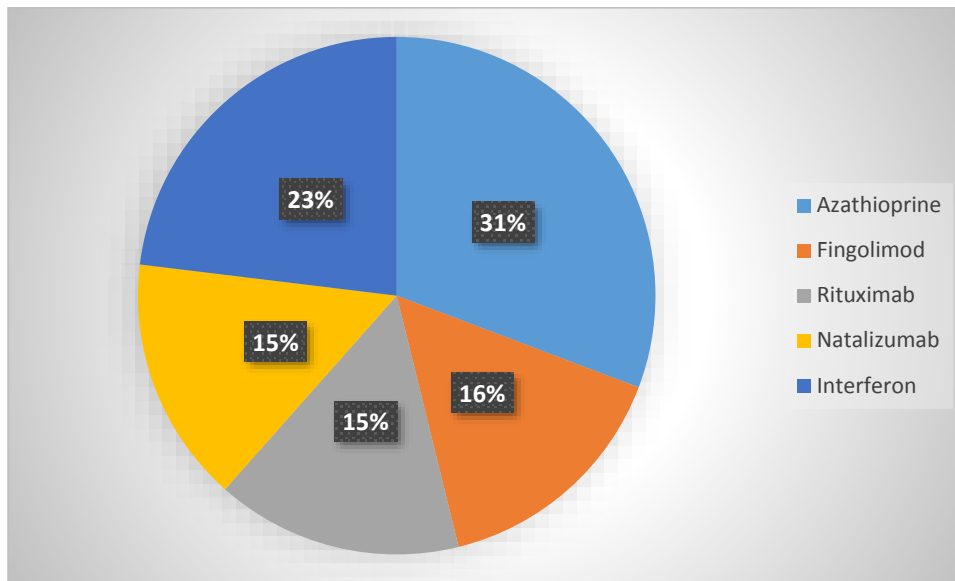


Figure 1 : répartition des grossesses programmées selon le traitement de fond.

- 4/17 étaient des grossesses accidentelles dont 2 sous Azathioprine , 1 Fingolimod et 1 sous Natalizumab .

a-Groupe 2a : Grossesses programmées

Parmi les 13 grossesses programmées :

- On a opté pour un arrêt du traitement chez 4 avant la conception, dans une moyenne de 6,2 mois : 1 patiente sous Interféron, 2 sous Fingolimod et 1 patiente sous Rituximab

Pour les deux patientes sous **Rituximab** :

- Mme K.E âgée de 35 ans sous RTX depuis 2019 La contraception était arrêtée 5 mois après la dernière cure de Rituximab puis après 4 mois d'arrêt de la contraception elle est devenue enceinte. la grossesse et l'accouchement sont déroulés sans incident. On a repris le traitement 27 jours après l'accouchement

- Mme Z.A de 23 ans sous Rituximab depuis 2ans. elle a eu sa grossesse 7mois après la dernière cure de Rituximab la grossesse et l'accouchement sont déroulés sans incident le traitement était repris 31 jours après l'accouchement .

La Pour les deux patientes sous **Fingolimode** :

- 1^{er} patiente âgée de 33 ans est sous Fingolimode depuis 2015

Le traitement était changé vers Rituximab avant la conception et après 4mois de la 1^{ère} cure de Rituximab la contraception était arrêté.

La 2^{ème} patiente âgée de 33 ans est sous Fingolimode depuis 2017. Le Fingolimod était arrêté avec la mise en place des bolus de méthylprednisolone mensuelle jusqu'à la conception. La patiente est tombée enceinte mais c'était une grossesse extra-utérine L'IRM de contrôle a montré des nouvelles lésions et un traitement par Rituximab était instauré pour se préparer à une autre grossesse.

- 6 patientes ont gardé le traitement de fond tout au long de leur grossesse après accord de leur neurologue :

- le traitement était l'Azathioprine chez 4 patientes
- Natalizumab jusque 3^{ème} trimestre chez 2 patientes.

- Le traitement de fond était modifié chez 3patientes en post partum :
La 1^{ère} patiente était sous Interféron arrêté au 1^{er} trimestre et non repris 7 mois après l'accouchement par décision de la patiente. La patiente a fait une poussée motrice avec des nouvelles lésions en IRM et donc on a instauré le fingolimod.

Pour les deux autres patientes qui ont était sous Fingolimod le

traitement était modifié par Rituximab.

- Le traitement a été repris en moyenne 21 jours après l'accouchement
- Une seule patiente a fait une fausse couche sous Azathioprine à 8 SA et une autre sous Rituximab à 10 SA (3mois après la dernière cure) .
- Une autre patiente a fait une GEU sous des bolus mensuels de méthylprednisolone après l'arrêt de Fingolimod.

b-Groupe 2a : Grossesses accidentelles

- 1 patiente sous Fingolimod a arrêté son traitement à la découverte de la grossesse 5SA :
C'est une patiente de 31 ans suivie pour SEP RR sous Fingolimod depuis 2018 ; elle est accidentellement tombée enceinte. Le Fingolimod a été arrêté au 1^{er} trimestre d'elle-même sans consulter. Après 10 semaines de son arrêt elle se présente pour une poussée motrice avec des nouvelles lésions à l'IRM cérébrale. On a mis un bolus de Methylprednisolone pendant 3 jours avec récupération complète. Son JCV était négatif, et la décision était de démarrer le Natalizumab jusqu'au 3^{ème} trimestre vu son action rapide et pour calmer cette effet rebond d'arrêt de fingolimod. L'accouchement était par voie basse à 39 SA. Le bébé avait un score d'Apgar normal et un poids à 3kg 300 et sa numération formule sanguine était sans anomalie. On a repris le sous Natalizumab le 4^{ème} jour du post partum.
- Une patiente sous Azathioprine a gardé le traitement tout au long de sa grossesse après accord de son médecin.

- On a démarré le traitement de fond durant la grossesse chez une patiente : interféron

C'est une patiente de 39 ans suivie pour SEP RR elle avait un EDSS à 1. L'interféron a été démarré après 8SA pour prévenir une poussée du post partum.

Elle a accouché par voie haute sans complication avec un poids de bébé à 3.5kg ; elle n'a pas fait de poussée au cours de la grossesse ni au post partum ; IRM cérébrale de contrôle était faite n'a pas montré des nouvelles lésions.

Tableau 3 : La gestion de traitement de fond dans notre série

	Traitement de fond	CAT durant la grossesse	Délai d'arrêt du traitement avant la conception	Durée moyenne de reprise du traitement après l'accouchement	Traitement après accouchement
Grossesse programmé	Azathioprine	Pas d'arrêt	-	7jours	Azathioprine
	Interféron	Patiente 1 :Pas d'arrêt pour une patiente	-	20jours	Interféron
		Patiente 2. Arrêt au premier trimestre de grossesse	1mois	7 mois Retard de reprise	Fingolimod parce qu'elle a fait une poussée et des nouvelles lésions
	Fingolimod	Patiente 1 Arrêt et switcher vers Rituximab	2mois	4jours	Rituximab
		Patiente 2 : Arrêt et switcher vers des bolus de solumédrol jusqu'au conception	3 mois	-	Avortement spontané
	Rituximab	Patiente 1 Arrêt 9mois avant la grossesse	5mois	27jours	Rituximab
		Patiente 2 Arrêt 7mois avant la grossesse	5mois	31jours	Rituximab
	Natalizumab	Pas d'arrêt jusqu'au 34 SA	-	1semaine	Natalizumab
Grossesse accidentelle	Fingolimod	Arrêt et switcher vers Natalizumab	2mois	12jours	Natalizumab
	Interféron	Pas d'arrêt	-	8jours	Interféron
	Natalizumab	Pas d'arrêt	-	20jrs	Natalizumab

c-Gestion des poussées qui ont révélées la maladie de la SEP Chez les femmes ayant eu des grossesses avant le diagnostic.

- 2 poussées étaient révélées la maladie chez 2 patientes :
La 1ere patiente Mme N.T âgée de 42 ans mère de 4 enfants Le diagnostic de la SEP était posé après la 4^{ème} grossesse suite D'une poussée motrice en post-partum ce qui a motivé la patiente a consulté. Le diagnostic de SEP sur les données cliniques et IRM avec une charge lésionnelle importante d'où la décision de la mettre sous Natalizumab (JCV négative)
La 2eme patiente Mme Z.H âgée de 29 ans mère de 4 enfants dont le diagnostic de SEP était posé lorsqu'elle s'est présentée 3mois du post partum (L'accouchement à terme voie basse) avec un syndrome cérébelleux et répondait aux critères de McDonald de SEP par une IRM cérébrale. L'EDSS transitoire était à 3.5. Elle a reçu de Methylprednisolone pendant 5 jours avec amélioration partielle. La patiente était mise sous Natalizumab.

3-Accouchement et enfants :

- 2 patientes ont bénéficié d'une anesthésie péridurale pendant le travail
- Concernant la finalité du travail, nous avons dénombré 20 accouchements par voie basse(83 ; 3%) et 4 césariennes (16.6%).

4-Santé des nouveaux nés

- Parmi les 22 enfants sont nés à terme et 2 sont nés prématurément.

La moyenne des poids de naissance est de 3350 pour les enfants nés avant le diagnostic du SEP et 3200g après le diagnostic du SEP (médiane = 3250g).

5-Allaitement

- Concernant l'allaitement, nous avons 70.8 % d'allaitement maternel exclusif et 29.2 % artificielle

Tableau 4 : récapitulatif des données concernant l'accouchement, les nouveau-nés et l'allaitement

	Enfants nés avant le diagnostic de SEP	Enfants nés après le diagnostic de SEP
Enfants nés à terme	8	14
Enfants prématurés	2	0
Poids de naissance (moyenne en grammes)	3350g	3200g
Patientes ayant bénéficié d'une anesthésie péridurale	2	1
Voie d'accouchement		
Voie basse	7(70%)	12(70%)
Césarienne	3	2
Type d'allaitement		
Maternel exclusif	8	10
Artificiel	2	4
Mixte	0	0

V. Discussion

➤ Impact de la grossesse sur l'activité de la SEP :

Poussées

Les mécanismes de la tolérance immunologique de la mère vis-à-vis du fœtus restent imparfaitement connus. Pour éviter le rejet du fœtus, le système immunitaire doit s'adapter à la greffe semi-allogénique que représente le fœtus (A). Il y a donc une immunité innée modifiée lors de la grossesse. La SEP est considérée comme un état immunitaire de type Th1. L'équilibre Th1-Th2 est sensible aux différentes modifications hormonales observées durant la grossesse qui toutes déplacent l'équilibre vers une réponse de type Th2 (C). Les œstrogènes (17- estradiol (E2) et estriol (E3)), la progestérone et la testostérone ont un impact anti-inflammatoire et neuroprotecteur connue [2]. La concentration de ces hormones augmente continuellement pendant la grossesse et se maximise au cours du dernier trimestre, offrant la meilleure protection contre les rechutes.

Après l'accouchement, cette immunomodulation est inversée ce qui expose à une augmentation de risque de poussée en post-partum [3].

L'étude PRIMS a été la première étude prospective incluant 254 patientes atteintes de SEP (269 grossesses) [1]. Les femmes ont été suivies pendant les grossesses et un an après l'accouchement. Les résultats de la recherche ont conclu que le taux de rechute de SEP diminuait pendant la grossesse, principalement au cours du dernier trimestre, tandis que le taux de rechute augmentait 3 mois après l'accouchement. L'étude a conclu aussi que le taux annualisé de poussée avant et après l'accouchement n'était pas différent [1] [5].

Dans la série d'Anderson et al [42] [47] Ils ont identifié 155 grossesses chez 119 femmes (médiane EDSS était de 2). Pour les 146 grossesses de naissances vivantes, le taux annualisé de rechute avant la grossesse était de 0,33 ; le taux annualisé de rechute a diminué pendant la grossesse, en particulier au

troisième trimestre (taux annualisé de rechute 0,10, $p = 0,017$) et a augmenté dans les 3 mois postpartum (taux annualisé de rechute 0,61, $p = 0,012$);

Les résultats de notre étude sont similaires à celles de la littérature, les rechutes étaient diminuées pendant la grossesse et augmentées en postpartum. Une seule patiente a fait une poussée durant la grossesse après l'arrêt de Fingolimod et 3 femmes ont fait une poussée postpartum.

- *Les facteurs prédictifs de la survenue d'une poussée :*

Dans une étude qui était inclus 343 grossesses chez des patientes SEP RR à partir de la base de données Vienna Innsbruck MS (VIMSD),. Le critère principal était la réactivation de la maladie. L'analyse multivariée dans l'échantillon a révélé 5 facteurs prédictifs indépendants de la réactivation de la maladie pendant la grossesse et le post-partum [7] :

(a) Une rechute dans l'année précédant la conception (risque multiplié par trois)

(b) Un EDSS ≥ 3 à la conception (risque accru de 2 fois)

(c) Un traitement de fond de haute efficacité avant la conception (risque accru de 4 fois)

(d) une période d'interruption du traitement de fond avant la conception (> 2 fois plus de risque si le temps de sevrage > 4 semaines)

(e) Un temps jusqu'à la reprise du traitement de fond après l'accouchement (> 2 fois plus de risque si > 4 semaines pour traitement de fond hautement efficace et > 12 semaines pour traitement de fond modérément efficace).

Sur la base de ce travail [7] un score combinant ces facteurs de risque a été généré (VIPRiMS), permettant de stratifier les patients à faible risque (VIPRiMS $\leq$ 2), les patients à risque intermédiaire (VIPRiMS 3–5) et les patients à risque élevé (VIPRiMS $\geq$ 6) de réactivation de la maladie avec des probabilités de 7, 27 et 65 %, respectivement [7] **Figure 2**

Par rapport au groupe à faible risque, le groupe à risque intermédiaire présentait un risque 4 fois plus élevé de réactivation de la maladie, tandis que le groupe à haut risque affichait un risque 14 fois plus élevé de réactivation de la maladie. [4].

VIPRiMS		score	IC à 95 %	P-valeur	Ponts de score de risque
Re chute dans l'année précédant la conception	<1	3.1	1.2-4.3	<0,001	2
	≥1	Réf.			0
EDSS avant la conception	≥3	1.1-3.1	0,023	1	
	<3	Réf.			0
Type DMT avant la conception	DMT très efficace (H-DMT)	4.3	2.5-7.1	<0,001	3
	modérément efficace (M-DMT)	1.8	0.8-3.5	0,097	0
	Pas de DMT	Réf.			0
Durée de la phase de lavage du DMT	H-DMT				
	> 12 semaines	3.2	2.1-4.3	<0,001	2
	4 à 12 semaines	2.3	1.4-4.1	<0,001	1
	<4 semaines	Réf.			0
	M-DMT				
	> 12 semaines	2.0	1.2-3.7	0,004	1
	≤12 semaines	Réf.			0
	N-DMT				
	N/A				0
Temps jusqu'au réajustement du DMT après l'accouchement	H-DMT				
	> 8 semaines	3.3	1.7-7.4	<0,001	2
	4 à 8 semaines	2.1	1.4-4.4	<0,001	1
	<4 semaines	Réf.			0
	M-DMT				
	> 12 semaines	2.2	1.5-4.8	<0,001	1
	≤12 semaines	Réf.			0
	N-DMT				
	> 12 semaines	1.9	1.2-3.4	0,011	1
	≤12 semaines	Réf.			0

DMT, thérapie modifiatrice de la maladie ; EDSS, échelle d'état d'invalidité étendue ; H-DMT, DMT hautement efficace comprenant du natalizumab et du fingolimod ; M-DMT, DMT modérément efficace, y compris les préparations d'interféron bêta, l'acétate de glatamère, le fumarate de diméthyle ou le térfenavir ; N-DMT, pas de DMT ; HR, rapport de risque ; Réf., catégorie de référence. Calculé par le modèle de régression multivariée de Cox (pseudo R au carré : 0,733 ; omnibus p < 0,001).

Figure 2 : Variables prédisant l'occurrence de la réactivation de la maladie clinique pendant la grossesse et le post-partum dans la cohorte générationnelle [7].

- Une patiente a fait une poussée en 1^{er} trimestre suite d'une grossesse accidentelle sous Fingolimod (effet rebond) : son VIPRiMS est à 5 (risque intermédiaire)
- La deuxième patiente qui a fait une poussée en post-partum avait un score VIPRiMS à 4 intermédiaires).

- **Gestion de la poussée pendant la grossesse et en post-partum**

Bien que les poussées soient moins fréquentes pendant la grossesse, toute femme atteinte de SEP souffrant d'une poussée invalidante devrait bénéficier de méthylprednisolone par voie intraveineuse à la dose recommandée dans la SEP, quel que soit le trimestre, une fois qu'une infection sous-jacente, telle qu'une infection des voies urinaires, a été exclue. Pour les rechutes très sévères qui ne répondent pas aux corticoïdes, des échanges plasmatiques peuvent être aussi envisagés [16]. Pour les poussées moins gênantes non handicapantes, la perfusion de corticoïde n'est pas nécessaire.

- Dans une cohorte multicentrique, observationnelle et prospective de 88 grossesses exposées à l'IFN [17], 9,5 % des femmes ont reçu des perfusions de méthylprednisolone pour une poussée (58 % au premier trimestre, 32 % au deuxième et 8 % au dernier), qui ont été bien tolérées. Plusieurs cas de fente palatine ont été rapportés en association avec des bolus de corticostéroïdes administrés au cours du premier trimestre de la grossesse [17,18]. Ces cas isolés ne constituent pas une contre-indication à l'utilisation de bolus de corticoïdes, quel que soit le trimestre de la grossesse. [19].
- Il n'y a pas d'indication à l'utilisation des immunoglobulines intraveineuses dans le traitement des poussées de SEP [19]: Deux études ont évalué l'utilisation d'immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (IgIV) comme traitement complémentaire à de fortes doses de méthylprednisolone dans la rechute de SEP par rapport à un placebo (Sorensen et al., 2004 [50]. ; Visser et al., 2004 [49].) Les deux études étaient négatives.

- Dans notre étude on avait 4 poussées sur 27 grossesse 3 poussées était traité par Méthylprednisolone; la patientes avait une récupération complète des poussées et des nouveau-nés en bonne santé .

- **Traitement préventif des poussées du post partum**

La prescription systématique des perfusions mensuelles de méthylprednisolone en prévention des poussées du post-partum n'a pas d'effet protecteur démontré. Une seule étude rétrospective non randomisée qui a suggéré que les rechutes sont réduites grâce à des bolus mensuels de méthylprednisolone en post-partum [8-9]. L'évolution de la maladie d'un groupe de 20 patientes traitées entre 1999 et 2001 par des perfusions mensuelles d'un gramme de méthylprednisolone pendant les 6 premiers mois du post-partum a été comparée à celle d'un groupe de 22 patientes ayant accouché entre 1996 et 1998 et n'avait reçu aucun traitement dans les 6 mois post-partum. Une augmentation du taux de rechute a été observée dans les deux groupes mais moins dans le groupe traité par de méthylprednisolone de façon non significative. Le caractère rétrospectif, observationnel et unique de cette étude justifie que ce traitement ne soit proposé systématiquement dans le post-partum [10,11].

Un traitement par immunoglobulines polyvalentes en prévention des rechutes du post-partum n'est pas aussi certain : Deux études évaluant les immunoglobulines intraveineuses ont montré des résultats contradictoires [12,13]. L'étude positive [12] avait un très petit nombre de patients, rendant toute conclusion définitive impossible.

EDSS : L'effet de l'ensemble grossesse et post-partum sur l'évolution du handicap paraît neutre au long terme [14].

➤ La gestion des traitements de fond pendant la grossesse : programmé ou accidentelle

- Il est important d'interroger régulièrement les patientes sur les changements de leur plan de grossesse et l'utilisation de contraceptifs, en particulier les femmes prenant des traitements de fond connus tératogènes, ou dont les données de leur profil de sécurité durant la grossesse ne sont pas claires.
- En pratique, l'acétate de **glatiramère** et **l'interféron bêta** sont les traitements de fond de la maladie à efficacité modeste préférés pour les femmes qui désirent une grossesse dans les premières années de diagnostic et qui ne peuvent pas reporter leur projet. En effet, l'exposition accidentelle au cours du premier trimestre à l'acétate de glatiramère ou à l'interféron bêta semble sans danger. Pour l'acétate de glatiramère, l'exposition accidentelle pendant la grossesse au cours du premier trimestre a maintenant été fermement établie comme sûre, avec plus de 4000 grossesses humaines exposées. [48] L'exposition accidentelle à l'interféron bêta est également sans danger, avec plus de 1200 grossesses humaines exposées, bien qu'un léger risque de diminution du poids à la naissance du nourrisson n'ait pas été totalement exclu. [20,21]. [39]
- Les auteurs recommandent d'arrêter le **fumarate de diméthyle** au moment de l'arrêt de la contraception en raison des risques incertains mais plausibles. [39]
- Chez les femmes qui ont besoin d'un traitement de fond de la maladie hautement efficace pour contrôler leur maladie tout en maintenant leur projet de grossesse, **le Rituximab** et **l'ocrelizumab** paraissent un choix intéressant [22]. Ils ne sont pas associés à un risque d'effet rebond après leur arrêt, [23]. Ils ont un délai d'action prolongés même après leurs l'élimination, [24] il est donc facile d'éviter une exposition accidentelle à la grossesse en posant des questions sur les dernières menstruations et, si

nécessaire, en effectuant un test de grossesse urinaire peu de temps avant chaque perfusion [25].

- L'exposition durant la grossesse au **Fingolimod** est associé à un taux accru de malformations congénitales avec un risque multiplié par 2[44]. Les malformations fœtales fréquemment rapportés sont la persistance du canal artériel et la communication interventriculaire [45].

Par conséquent, les femmes qui sont candidates à un traitement par fingolimod doivent avoir un test de grossesse négatif avant l'initiation du traitement et doivent utiliser une contraception efficace pendant leur prise. En raison de la longue demi-vie plasmatique du médicament, il doit être arrêté au moins 2 mois avant d'essayer de concevoir [39]. Des données récentes de MSBase suggèrent que l'utilisation du fingolimod avant la grossesse est associée à un risque accru de rechute pendant la grossesse, ce qui est probablement le résultat d'un rebond pendant la grossesse après l'arrêt du médicament [43]. Compte tenu de ces données, les femmes prenant du fingolimod devraient changer de médicament bien avant de planifier une grossesse [26]

L'exposition au Natalizumab pendant la grossesse ne semble pas augmenter le risque d'avortement spontané et de malformation congénitale, mais l'exposition au troisième trimestre de la grossesse est associée à des anomalies hématologiques, un faible poids de naissance et une augmentation des hospitalisations au cours de la première année de vie [46] [47]. Les femmes atteintes de SEP très active recevant du Natalizumab et qui souhaitent envisager une grossesse vont continuer les perfusions avec un intervalle de 6 à 8 semaines pendant la grossesse, et la dernière dose étant administrée au plus tard à 34 semaines de gestation, pour minimiser l'exposition du fœtus et aussi réduire le risque d'effet rebond [6]. . Il faut veiller à reprendre rapidement le Natalizumab après l'accouchement pour prévenir la réactivation de la maladie [27].

Le Tériflunomide est un traitement tératogène. Il est contre-indiqué pendant la grossesse même si la demi-vie du Tériflunomide est de 16 à 18 jours, parce qu'il peut rester dans le système jusqu'à 2 ans. La conception n'est pas préférable tant que la concentration de tériflunomide n'est pas inférieure à 0,02 mg/mL. En cas de conception accidentelle, le patient bénéficierait d'un protocole d'élimination rapide par la cholestyramine ou le charbon actif administrés pendant quelques jours pour réduire la concentration de tériflunomide à 0,02 mg/ mL. [46] [38].

Autres molécules :

Cladribine : il est conseillé d'utiliser des méthodes contraceptives doubles (par exemple des méthodes hormonales et de barrière) et ne pas essayer de concevoir que 6 mois après la dernière prise de cladribine.

Alemtuzumab : Il a été démontré que l'impact de l'alemtuzumab sur l'activité de la SEP inflammatoire se prolonge pendant de nombreuses années après le traitement initial [46]. Il est généralement admis que la conception peut se produire en toute sécurité 4 mois après l'administration du traitement, avec tout autre cours requis retardé jusqu'après la grossesse.

Siponimod et ozanimod : Ces 2 molécules sont des modulateurs du récepteur de la sphingosine-1-phosphate comme le fingolimod. À l'heure actuelle, aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation du siponimod ou de l'ozanimod pendant la grossesse [39]

Tableau 5 : les recommandations de la gestion du traitement de fond de la SEP durant la grossesse [48]

Traitement de fond	Durée nécessaire de washout selon l'étiquette de traitement	Recommandations
Interféron β	Pas de washout	Jusqu'à la conception et même durant la grossesse
Acétate de glatiramere	Pas de washout	Jusqu'à la conception et même durant la grossesse
Dimethyl fumarate	Pas de washout	Arrêt de la contraception en même temps que l'arrêt du traitement
Azathioprine	Pas de washout	Jusqu'à la conception et même durant la grossesse
Fingolimod (autres sphingosine 1 receptor agonist)	2 mois	-Arrêt de la contraception 2 mois après l'arrêt de traitement mais risque d'effet rebond -Penser à faire un bridge : AntiCD20/ Natalizumab
Natalizumab	Pas de washout	- Jusqu'à la conception et même durant la grossesse fin de 2^{ème} trimestre-Voire 34SA - Éviter un effet rebond +++ - EID 6-8S durant la grossesse Reprendre 1S-4S du post partum NFS chez le nouveau-né (Anémie-thrombopénie)
Cladribine	6 mois	La conception est autorisée 4-6 mois par rapport à la dernière prise
Les anti-CD20 (ocrelizumab, rituximab, ofatumumab)	6 mois	Si nécessité on peut réduire la période à 2 mois

➤ **Accouchement et post-partum**

a. Analgésie loco-régionale

Deux grandes études ont analysé le risque de poussée en fonction de la réalisation ou non d'une analgésie loco-régionale, incluant péridurale et rachianesthésie [28,29,30]. Aucune ne montre d'augmentation significative du risque de survenue d'une poussée après l'accouchement chez les femmes ayant eu une analgésie loco-régionale .

Une spasticité accrue gênante pendant le travail peut être contrôlée à l'aide de benzodiazépines et/ou d'une anesthésie péridurale [31].

La SEP ne doit pas influencer le mode d'accouchement ou l'analgésie/anesthésie à moins qu'il n'y ait un handicap significatif [6].

Les femmes présentant une atteinte de la moelle épinière ou une perte de sensation inférieure à T11 peuvent ne pas être conscientes du début du travail. Il faut leur apprendre à rechercher d'autres symptômes indiquant le début du travail, notamment une augmentation de la spasticité, des troubles gastro-intestinaux, des bouffées vasomotrices et des maux de dos. Les obstétriciens doivent être conscients que les femmes atteintes de SEP ayant une atteinte médullaire peuvent présenter une dysrèflexie autonome, dont le principal diagnostic différentiel est de la prééclampsie [6].

Dans notre série une seule patiente qui a bénéficié d'une anesthésie péridurale sans augmentation de l'activité de la maladie

b. Allaitement

Une étude prospective a été réalisée comparant des patientes atteintes de SEP allaitant exclusivement 2 mois après l'accouchement à un groupe de patientes allaitant pendant la même période de façon non exclusive (allaitement partiel ou non). Après un suivi d'un an, 38,3 % des mères qui n'allaitaient pas et 24,2 % des

mères qui allaitaient exclusivement ont rechuté dans les 6 mois suivant l'accouchement (**p à 0.04**) [32].

Une source de préoccupation pour de nombreuses femmes est le passage du traitement de fond dans le lait maternel et l'exposition du nourrisson qui en résulte. Historiquement, les femmes ont été obligées de choisir entre l'allaitement ou la reprise du traitement. Cependant, les preuves appuient une approche plus individualisée.

IFN-b et l'acétate de glatiramère; sont de grosses molécules nécessitant des voies d'administration injectables, dont leurs concentrations dans le lait maternels est très négligeable et donc l'allaitement paraît possible sans danger[33] [34] .

Le traitement de fond oral (tel que le fumarate de diméthyle, le Fingolimod et le Tériflunomide) passe dans le lait maternel avec une quantité importante dans le lait maternel donc l'allaitement ils sont contre-indiqués [35] [6].

Des études sur le lait maternel du fumarate de diméthyle ont montré que le métabolite actif, le fumarate de monométhyle, semble être détectable dans le lait maternel à des concentrations variables, avec une dose relative chez le nourrisson compris entre 0,007 et 0,019 % 12 h après l'administration [36]

Le Fingolimod a une demi vie plasmatique longue 6-9 jours ce qui est un facteur de risque d'accumulation dans le lait et chez l'enfant allaité ; les effets indésirables notamment des bradyarythmie des œdèmes maculaires et des infections [37]

Le Teriflinomide a une demi vie d'élimination plasmatique longue 19jours ce qui est un facteur de risque d'accumulation de la molécule chez l'enfant allaité. Ses effets indésirables sont essentiellement hématologiques et hépatiques [39]

La courte demi-vie plasmatique et la durée de traitement limitée de la cladribine [36] signifient qu'elle n'est détectable dans le lait maternel que pendant une courte période de temps [38]. Le résumé des caractéristiques du produit recommande de ne pas allaiter 7 jours après la dernière prise de cladribine [39]. Les femmes doivent être informées qu'elles devront continuer à jeter le lait maternel pendant toute suspension de l'allaitement pour maintenir l'approvisionnement.

Les traitements monoclonaux (mAb) peuvent être détectés à de très faibles niveaux dans le lait maternel [40], qui sont nettement inférieurs à ceux de la circulation maternelle et inférieurs à la dose relative de 10 % pour le nourrisson [40]. Comme la majorité des mabs utilisés dans la SEP sont soit des thérapies d'induction, soit des intervalles prolongés entre les doses, cela limite l'exposition du nourrisson. Il reste un risque théorique autour de la posologie cumulée chez les mères qui choisissent d'allaiter sous natalizumab. Cependant, on pense que l'absorption de ces anticorps par le tractus gastro-intestinal des nourrissons est limitée. Dans une revue récente, un total de 368 nourrissons était identifié qui avaient été suivis pendant au moins 6 mois après une exposition au lait maternel de mères traitées avec des mAb ; Aucun n'a signalé de retard de développement ou d'infections graves [40]

Généralement, l'allaitement n'est pas contre-indiqué en cas d'un traitement par bolus de méthylprednisolone, mais une interruption d'au moins 4 h entre la perfusion du médicament et l'allaitement est nécessaire [32]

Grossesse au cours d'une sclérose en plaques

Expérience de service de Neurologie CHU HASSAN II FES

Tableau 1. Résumé des recommandations pour l'utilisation d'un traitement modificateur de la maladie pendant la grossesse

DMT	Avant la grossesse : considérations	Utilisation pendant la grossesse	Allaitement/Post-partum : considérations sur le tour	Considérations particulières
Médicaments injectables de première ligne				
IFN- β glatiramère acétate	Peut être poursuivi au moins au moment de la conception	Généralement considéré comme sûr à utiliser pendant grossesse, même si nombre limité de grossesses exposées dans registres dédiés	Peut être utilisé par les mères qui allaitent	Jusqu'à 3 mois pour atteindre le plein efficacité – impact limité sur les rechutes de PP si arrêté en grossesse
Médicaments oraux				
Fumarate de diméthyle	Aucune preuve d'augmentation avortement spontané ou taux de MCM si utilisé peu de temps avant grossesse Demi-vie courte : continuer jusqu'à peu de temps avant TTC	Très peu de cas de continuation tout au long de la grossesse	Pass DMT oral minimal dans le lait maternel – cependant, transfert probable au nourrisson	Envisager des troubles gastro-intestinaux impact sur l'utilisation de contraceptifs oraux conduisant à une grossesse non désirée
Fingolimod	Test de grossesse négatif avant l'initiation au médicament ; contraception efficace obligatoire Doit être arrêté au moins 2 mois avant TTC	Tératogène connu : strictement contre-indiqué pendant grossesse Risque accru de rechute pendant la grossesse probablement secondaire au rebond	Passage oral de DMT dans lait maternel – probablement transfert au nourrisson	c2 fois plus de risque de MCM avec exposition fœtale Risque de rebond suite à un médicament cessation
Siponimod, Ozanimod	Pas de données; tératogène impact du fingolimod probablement un effet de classe	Tératogène probable : contre-indiqué pendant grossesse	Passage oral de DMT dans lait maternel – probablement transfert au nourrisson	Demi-vie plasmatique plus courte pour siponimod signifie lavage plus court que fingolimod
Térfunomide	Tératogène et embryofœtal chez les animaux Élimination accélérée avec demi-vie plasmatique <0,02 mg/l avant TTC	Contre-indiqué pendant grossesse (probable tératogène) MCM non augmenté en données de cohorte, mais exposition précoce uniquement	Passage oral de DMT dans lait maternel – probablement transfert au nourrisson	La FDA suggère d'accélérer élimination du térfunomide si TTC pour les hommes et les femmes - L'EMA ne le suggère que chez les femmes
AcM				
Natalizumab	Peut continuer au moins jusqu'à conception Envisager un commutateur géré à haute alternative thérapie d'efficacité	Pas d'augmentation des taux de avortement spontané/ MCM Exposition T3 associée avec hématologie anomalies dans nouveau née Réactivation et rebond médicament suivant sevrage pendant la grossesse possible	Très faibles niveaux détectables dans le lait maternel (bien en dessous de 10 % RID) ; théorique inquiétude autour dose cumulée	Envisager de prolonger l'intervalle entre les doses pendant la grossesse à 6-8 semaines avec la dernière dose administrée environ 34 sur 40

Figure 3 : résumés des recommandations pour l'utilisation d'un traitement de fond de la maladie pendant la grossesse et l'allaitement [39]

Tableau 1 (A continué)				
DMT	Avant la grossesse considérations	Utilisation pendant la grossesse	Allaitement/Post-partum considérations sur le tour	Considérations particulières
AcM anti-CD20 : rituximab ocrelizumab	Dosage semestriel ; peut TTC 1 à 3 mois après dose avec une autre dose 6 à 9 mois plus tard en l'absence de grossesse	Réserver l'utilisation pendant grossesse pour les personnes les plus à risque - risque de déplétion méritale des lymphocytes B	Très faibles niveaux détectables dans le lait maternel (bien en dessous de 10 % RDD)	Risque d'infection pendant la grossesse chez B- les mères sévères en culture pourraient être une précaution
Thérapies d'induction				
Cladribine	Embryolethal et tératogène chez les animaux mâles et femelles Les mâles et les femelles doivent pas de TTC pendant 6 mois après la cladribine cours	Ne doit pas être utilisé pendant grossesse	Chaque semaine pendant dans lait maternel pendant une courte période - temporairement suspendre l'allaitement pendant le traitement et au moins 7 jours après la dernière dose	L'efficacité va au-delà du dosage calendrier afin de pouvoir avoir une grossesse non exposée dans la fenêtre d'efficacité
Alemtuzumab	Can TTC 4 mois traitement suivant Retarder d'autres cours jusqu'à après la grossesse	Ne doit pas être administré pendant la grossesse Exigences de surveillance continuer pendant grossesse, en particulier FBC et fonction thyroïdienne	Aucune donnée - probablement limitée transfert dans le lait maternel mais inquiétude concernant l'impact biologique de exposition	L'efficacité va au-delà du dosage horaire si utile si grossesse non désirée tout de suite
Gestion des rechutes				
Méthyprednisolone	Pas de soucis	Association potentielle avec délivrance à long terme neurodéveloppemental résultats	Envisager l'administration IV en évitant de allaitement pendant 4 h après la perfusion	Tenir compte des risques potentiels pour le mère, par exemple diabète sucré gestationnel

DMT, thérapie modifiante de la maladie ; EMA, Agence européenne des médicaments ; FBC, numération globulaire complète ; FDA, Food and Drug Administration ; IV, intraveineux ; MCM, malformation congénitale majeure ; PP, post-partum ; RDD, dose relative ; T3, troisième trimestre ; TTC, essai de grossesse.
«Doit être arrêté 10 jours avant la conception.
«Doit être arrêté 3 mois avant la conception.

Disease-modifying therapy	Description	Detectable in breast milk?	Translumenal transfer? ^b	Possible effects with Infant exposure ^c	Compatible with lactation?
Large molecules					
Glatiramer acetate	Large molecule (4.7-13 kDa) heterogeneous strings of amino acids	Not done, unlikely	Yes, as with any amino acid	None	Yes
Interferon beta	Large molecule, protein	0.0006% relative infant dose	Exceedingly low	Flulike symptoms	Yes
Monoclonal antibodies					
Natalizumab	IgG4; 149 kDa	<1:200 of maternal serum level; 2-5% relative infant dose	Low	Infections, ^d impaired vaccine responses or disseminated disease from live vaccines, ^d hepatitis, ^d anemia ^d	Probably
Rituximab	IgG1; 145 kDa	Approximately 1:240 of maternal serum level; <1% relative infant dose	Low	B-cell depletion, infections, ^d impaired vaccine responses or disseminated disease from live vaccines ^d	Probably
Ocrelizumab	IgG1; 145 kDa	Humans not done; monkeys yes	Low	Infections, ^d impaired vaccine responses or disseminated disease from live vaccines, ^d hepatitis, ^d anemia ^d	Probably
Ofatumumab	IgG1; 146 kDa	Humans not done; animals not reported	Low	Infections, ^d impaired vaccine responses or disseminated disease from live vaccines, ^d hepatitis, ^d anemia ^d	Probably

Figure 4 : Facteurs qui déterminent la compatibilité des traitements de fond de la sclérose en plaques avec les recommandations d'allaitement maternel.

[36]

VI. Conclusion

Les données concernant la gestion des traitements de la SEP pendant la grossesse se sont considérablement enrichies au cours de la dernière décennie avec la disponibilité des recommandations plus claires. Il n'est plus acceptable d'interdire la grossesse et l'allaitement chez les femmes atteintes de SEP mais par contre une approche individualisée est nécessaire. Il faut tenir compte de l'activité de la maladie de SEP d'une femme individuelle au moins un an avant la conception, le type de traitement de fond et l'âge de la patiente. La réussite de ce projet est assurée par la bonne collaboration entre le neurologue, le couple et l'obstétricien.

Dans la prescription initiale du traitement de fond il faut toujours discuter le projet de grossesse et son timing pour choisir des traitements permettant le contrôle de la maladie pour la mère avec un risque minimum en cas d'exposition pour le fœtus. De plus, les femmes doivent être informées qu'il est possible d'allaiter avec certains traitements de fond et l'effet protecteur de l'allaitement exclusif.

Il est aussi très souhaitable de faire un registre national pour regrouper toutes les grossesses programmées et accidentelles, le suivi des bébés au long court pour pouvoir avoir des conclusions claires concernant les effets maternels et fœtaux des différents traitements de fond dans la population marocaine

VII. Résumé:

Grossesse au cours d'une sclérose en plaques **Expérience de service de Neurologie CHU HASSAN II FES** **(A propos de 27 cas)**

Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une pathologie neurologique inflammatoire chronique affectant préférentiellement la femme jeune en âge de procréer. La question de la grossesse occupe une place importante dans la prise en charge de ces patientes. Autrefois, la grossesse était considérée comme nocive en cas de SEP. Les études rassurantes des vingt dernières années ont permis d'intégrer ce projet dans le parcours de soins.

Objectifs de l'étude :

- Décrire le déroulement de la grossesse et de l'accouchement des femmes atteintes de SEP.
- Décrire la gestion des traitements de fond avant, pendant et après la grossesse.

Matériels et méthodes :

C'est une enquête auprès de patients suivies régulièrement pour une SEP en Hôpital du jour, sur une période de 12 mois. Les données ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire direct avec les patients concernant le nombre de grossesse et leur déroulement depuis le début de leur maladie. Les données concernant la SEP et les décisions précises par l'équipe soignante avant, pendant et après la grossesse ont été recueillies auprès des dossiers médicaux enregistrés sur « HOSIX ».

Résultats :

Sur un total de 380 patientes on a pu interroger 150 patientes et on a identifié 27 grossesses.

17 grossesses ayant eu lieu après le diagnostic de SEP et 10 avant la confirmation du diagnostic.

13/17 étaient des grossesses programmées dont 4 grossesses étaient sous Azathioprine 3 sous interférons, 2 sous Fingolimod 2 Rituximab et 2 Natalizumab) 4 grossesses accidentelles : 2 sous Azathioprine. 1 sous Natalizumab et 1 sous Fingolimod .

3 avortements ont eu lieu chez 3 patientes : une GEU chez une patiente était sous Fingolimod

Une autre sous Azathioprine et la 3ème sous Rituximab.

3 ont fait une poussée en post- partum et 1 patiente a fait une poussée lors du 1^{er} trimestre (4 poussées sur 27 grossesses). Toutes les poussées ont été traitées par les corticoïdes et l'évolution était favorable sans séquelles. Le délai moyen pour la reprise de traitement de fond est de 21 jours.

Aucune aggravation du score d'handicap « EDSS » après la grossesse n'a été enregistrée.

24/27 grossesses (3 avortements) L'accouchement de 20 grossesses était fait par voie basse et 4 accouchements par voie haute pour des indications obstétricales.

18 femmes ont choisi un allaitement exclusif au sein alors que 6 étaient artificiels dès l'accouchement.

Toutes les naissances étaient en bonne santé à l'accouchement.

Discussion :

La grossesse est actuellement autorisée chez les patientes atteintes de sclérose en plaques, puisque qu'elle n'aggrave pas le handicap à long terme. Il est cependant nécessaire de la planifier, afin de privilégier la conception lors des périodes d'accalmie de la maladie d'au moins 12 mois, et en adaptant les traitements préalablement si nécessaires. Une concertation entre les neurologues et l'équipe obstétricale est très souhaitée. L'accouchement ne présente pas de spécificités. L'allaitement n'est pas déconseillé chez les patientes ayant une SEP mais il faut tenir en compte surtout de l'activité de la maladie et de la nécessité de reprise de traitement de fond.

Conclusion :

La majorité des patientes atteintes de SEP n'ont plus besoin de modifier les plans de grossesse ou d'allaitement en raison de leur maladie ;il est maintenant possible de contrôler avec succès l'activité de la maladie chez des femmes atteintes de SEP tout au long de la grossesse et de la période de post partum .

VIII. Annexe 1 :

Score	Critères
0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.
3.5	Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).

Grossesse au cours d'une sclérose en plaques
Expérience de service de Neurologie CHU HASSAN II FES

7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10	Décès lié à la SEP.

7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10	Décès lié à la SEP.

IX. -Bibliographie

- [1] Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, CortinovisTourniaire P, Adeleine P, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study). Clinical predictors of postpartum relapse. *Brain* 2004;127:1353–60.
- [2] Mendibe Bilbao, M. ; Boyero Durán, S.; Bárcena Llona, J.; Rodriguez-Antigüedad, A. Sclérose en plaques : Grossesse et problèmes de santé des femmes. *Neurologie (éd. angl.)* 2019,34, 259–269.
- [3] Pozzilli, C.; Pugliatti, M. Un aperçu des problèmes liés à la grossesse chez les patientes atteintes de sclérose en plaques. *EUR. J. Neurol.* 2015,22, 34–39.
- [4] Christian, C. ; Michael, H.; Marie, HM ; Patricia, C.-T.; Thibault, M. Taux de rechute liée à la grossesse dans la sclérose en plaques. *N. Engl. J. Med.* 1998,339, 285–291.
- [5] Grossesse et sclérose en plaques : mise à jour sur la stratégie de traitement modificateur de la maladie et examen de l'impact de la grossesse sur l'activité de la maladie Guoda Varyte^{1,*}, Jolita Zakarevičienė², Diana Ramašauskaitė², Dalia Laužikienė² et Audrone Arlauskienė²
- [6] Consensus britannique sur la grossesse dans la sclérose en plaques : directives de l'Association des neurologues britanniques Ruth Dobson,^{1,2} Pooja Dassan,^{3,4} Megan Roberts,⁵ Gavin Giovannoni,^{2,6} Catherine Nelson-Piercy,^{7,8} Pierre A Brex
- [7] Estimating Risk of Multiple Sclerosis Disease Reactivation in Pregnancy and Postpartum: The VIPRiMS Score Gabriel Bsteh¹ * † , Harald Hegen² † , Katharina Riedl ¹ , Patrick Altmann¹ , Franziska Di Pauli ² , Rainer Ehling³ , Gudrun Zulehner ¹ , Paulus Rommer ¹ , Fritz Leutmezer ¹ , Florian Deisenhammer ² and Thomas Berger ¹ on behalf of the VIMSD Study group

- [8] de Seze 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.
- [9] Multiple sclerosis and pregnancy Consensus formalisé d'experts : sclérose en plaques et grossesse E. Bodiguel a, *, b,c , C. Bensa d , D. Brassat e , D. Laplaud f,g , E. Le Page h , J.-C. Ouallet i , H. Zephir j , J. De Seze k
- [10] Argyriou AA, Makris N. Multiple sclerosis and reproductive risks in women. *Reprod Sci* 2008;15:755–64
- [11] Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, CortinovisTourniaire P, Adeleine P, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study). Clinical predictors of postpartum relapse. *Brain* 2004;127:1353–60.
- [12] Achiron A, Kishner I, Dolev M, Stern Y, Dulitzky M, Schiff E, et al. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. *J Neurol* 2004;251:1133–7.
- [13] Haas J. High dose IVIG in the postpartum period for prevention of exacerbations in MS. *Mult Scler* 2000;6(Suppl. 2):S18–20 [discussion S33].
- [14] Ebers. Natural history of multiple sclerosis. In: Compston A, Ebers G, Lassmann H, editors. *McAlpine's Multiple sclerosis*. 3rd edn. London: Churchill Livingstone; 1998. p. 191–221.
- [15] McDonald WI, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121–7
- [16]. Hakkarainen KM, Juuti R, Burkill S, et coll. Issues de grossesse après exposition à l'interféron bêta : une étude de cohorte basée sur des registres chez

des femmes atteintes de SEP en Finlande et en Suède. *Ther Adv Neurol Disord* 2020; 13:1756286420951072

[17] Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Zipoli V, Martinelli V, et al. Pregnancy and fetal outcomes after r e v u e n e u r o l o g i q u e 1 7 0 (2 0 1 4) 2 4 7 – 2 6 5 263 interferon- β exposure in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;75:1794–802.

[18] De Las Heras V, De Andre's C, Te'llez N, Tintore' M, EMPATIE Study Group. Pregnancy in multiple sclerosis patients treated with immunomodulators prior to or during part of the pregnancy: a descriptive study in the Spanish population. *Mult Scler* 2007;13:981–4.

[19] Laplaud D, Bodiguel E, Bensa C, Blanc F, Brassat D, Magy L, et al. Recommendations for the management of multiple sclerosis relapses. *Rev Neurol (Paris)* 2012; 168:425–33.

[20] Lu E, Wang BW, Guimond C, et al. Maladiemodifier les médicaments pour la sclérose en plaques pendant la grossesse : une revue systématique. *Neurologie* 2012 ;79(11):1130–1135. doi:10.1212/WNL.0b013e3182698c64

[21] Thiel S, Langer-Gould A, Rockhoff M, et al. L'exposition à l'interféron-bêta au cours du premier trimestre est sans danger chez les femmes atteintes de sclérose en plaques - une étude de cohorte prospective du registre allemand de la sclérose en plaques et de la grossesse. *Mult Scler* 2016;22(6):801–809. doi:10.1177/1352458516634872

[22] Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, et al. L'allaitement n'est pas lié aux rechutes post-partum dans la sclérose en plaques. *Neurologie* 2011 ; 77(2):145–150. doi:10.1212/ WNL.0b013e318224afc9.

- [23] Smith J, Leimpeter A, Albers K, et al. Vitamine D et rechutes de sclérose en plaques post-partum. Affiche présentée au : 70e congrès annuel de l'American Academy of Neurology; 21-27 avril 2018 ; Los Angeles, CA.
- [24] Langer-Gould A, Huang SM, Gupta R, et al. Allaitement exclusif et risque de rechutes postpartum chez les femmes atteintes de sclérose en plaques. Arch Neurol 2009;66(8):958–963. doi:10.1001/archneurol.2009.132.
- [25] Hellwig K, Rockhoff M, Herbstritt S, et al. Allaitement exclusif et effet sur les rechutes de sclérose en plaques post-partum. JAMA Neurol 2015 ; 72(10):1132–1138. doi:10.1001/jamaneurol.2015.1806.
- [26] Hemat S. Activité de la maladie pendant la grossesse après Arrêt du fingolimod en raison de la planification d'une grossesse chez les femmes atteintes de sclérose en plaques. Bibliothèque en ligne du Comité européen pour le traitement et la recherche sur la sclérose en plaques (ECTRIMS) 2018
- [27] Ami S, Richman S, Bloomgren G, et al. Évaluation des résultats de la grossesse à partir du registre d'exposition à la grossesse Tysabri (natalizumab): une étude de suivi globale, observationnelle. BMC Neurol 2016 ;16(1):150. doi : 10.1186/s12883-016-0674-4.
- [28]. Cooper, SD ; Felkins, K.; Boulanger, TE ; Hale, TW Transfert de méthylprednisolone dans le lait maternel chez une mère atteinte de sclérose en plaques.J. Hum. Lact.2015,31, 237–239.
- [29] Fog T, Linnemann F. The course of multiple sclerosis in 73 cases with computer-designed curves. Acta Neurol Scand 1970;42(suppl 19):9–11.
- [30] Confavreux C, et al. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerised data processing of 349 patients. Brain 1980;103:281–300

[[31] Grossesse et sclérose en plaques : mise à jour sur la stratégie de traitement modificateur de la maladie et examen de l'impact de la grossesse sur l'activité de la maladie Guoda Varyte^{1,*}, Jolita Zakarevičienė², Diana Ramašauskaitė², Dalia Laužikienė² et Audrone Arlauskienė²

[32]. Hellwig, K. ; Rockhoff, M.; Herbstritt, S.; Borisow, N.; Haghikia, A.; Elias-Hamp, B. ; Menck, S.; Or, R. ; Langer-Gould, A. Allaitement maternel exclusif et effet sur les rechutes de sclérose en plaques post-partum. JAMA Neurol. 2015, 72, 1132–1138

[33] Ciplea AI, Langer-Gould A, Stahl A, et coll. Sécurité du lait maternel potentiel exposition à l'IFN- β acétate de glatiramère : résultats chez les nourrissons à un an. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2020; 7:e757.

[34] 7. Dobson R, Dassan P, Roberts M, et coll. Consensus britannique sur la grossesse en sclérose en plaques : directives de l'Association des neurologues britanniques. Pratique Neurol 2019; 19:106–114

[35] Pregnancy and Family Planning in Multiple Sclerosis By Annette M. Langer-Gould, MD, PhD

[36]. Ciplea AI, Datta P, Rewers-Felkins K, et coll. Transfert de fumarate de diméthyle dans le lait maternel. Ther Adv Neurol Disord 2020; 13:1756286420968414

CONTINUUM (MINNEAP MINN) 2019;25(3, MULTIPLE SCLEROSIS AND OTHER CNS INFLAMMATORY DISEASES):773–792.

[37] le centre de référence sur les agents Tératogènes CRAT

[38]. Résumé des caractéristiques du produit pour Aubagio (térfunomide). Disponible via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagioepar-productinformation_en.pdf. [Consulté le 1er décembre 2020]

[39] Use of disease-modifying drugs during pregnancy and breastfeeding Ruth Dobson^{a,b} and Kerstin Hellwig

[40]..LaHue SC, Anderson A, Krysko KM,et coll.Transfert d'anticorps monoclonaux dans le lait maternel dans les maladies neurologiques et non neurologiques. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7:e769

[41]..Hakkarainen KM, Juuti R, Burkill S,et coll.Issues de grossesse après exposition à l'interféron bêta : une étude de cohorte basée sur des registres chez des femmes atteintes de SEP en Finlande et en Suède. *Ther Adv Neurol Disord* 2020; 13:1756286420951072

[42] Activité clinique et radiologique de la maladie pendant la grossesse et le post-partum dans la SEP Annika Anderson, BA, Kristen M. Krysko, MD, MAS, Alice Rutatangwa, DO, MSc, Tanya Krishnakumar, BA, Chelsea Chen, William Rowles, BA, Chao Zhao, MS, Maria K. Houtchens, MD, et Riley Bove, MD, MSc

[43]..Steingo B, Al Malik Y, Basse AD,et coll.Efficacité et sécurité à long terme de l'alemtuzumab chez les patients atteints de SEP-RR : suivi de 12 ans du CAMMS223. *J Neurol* 2020; 267:3343–3353atteintes de SEP traitées par rituximab, en particulier par rapport à la nataliz périconceptionnelle.

[44].. Résumé des caractéristiques du produit pour Ocrevus (ocrelizumab). Disponible via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevusepar-product-information_en.pdf. [Consulté le 1er décembre 2020]

[45].. Karlsson, G.; Francis, G.; Koren, G.; Heining, P.; Zhang, X.; Cohen, JA; Kapos, L.; Collins, W. Résultats de la grossesse dans le programme de développement clinique du fingolimod dans la sclérose en plaques.*Neurologie*2014,82, 674-680.

[46]..Portaccio E, Moiola L, Martinelli V,et coll.Décision de grossesse chez les femmes atteintes de sclérose en plaques traitées par natalizumab : II : Risques maternels. *Neurologie* 2018 ; 90:e832–e839.

[47]..Ciplea AI, Langer-Gould A, de Vries A,et coll.Traitement par anticorps monoclonaux pendant la grossesse et/ou l'allaitement chez les femmes atteintes de SEP ou d'un trouble du spectre de la neuromyéélite optique. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7:e723.

[48].. Sandberg-Wollheim M, Neudorfer O, Grinspan A, et coll. Résultats de la grossesse à partir de la base de données de grossesse sur l'acétate de glatiramère de marque. *Int J MS Care* 2018;20(1):9–14. doi : 10.7224/1537-2073. 2016-079.

[49] Visser LH, Beekman R, Tijssen CC, Uitdehaag BM, Lee ML, Movig KL, et al. Une étude pilote randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo sur les immunoglobulines iv en association avec la méthylprednisolone iv dans le traitement des rechutes chez les patients atteints de SEP. *Mult Scler* 2004;10:89–91

[50] Sorensen PS, Haas J, Sellebjerg F, Olsson T, Ravnborg M, Étude groupe TARIMS. Immunoglobulines IV comme traitement d'appoint à la méthylprednisolone pour les rechutes aiguës de la SEP. *Neurologie* 2004;63:2028–33.