



Sclérose en plaques et grossesse



Rev Med Suisse 2009; 5: 936-40

M. Chofflon
P. H. Lalive

Drs Michel Chofflon
et Patrice H. Lalive
Département des neurosciences
cliniques
Service de neurologie
HUG, 1211 Genève 14
Faculté de médecine
Université de Genève
CMU, 1211 Genève 4
michel.chofflon@hcuge.ch
patrice.lalive@hcuge.ch

Dr Patrice H. Lalive
Département de médecine génétique
et de laboratoire
Service de médecine de laboratoire
HUG, 1211 Genève 14

Multiple sclerosis and pregnancy

Multiple sclerosis (MS) is diagnosed between the second and fourth decade. More than 2/3 of patients are women and are often in child-bearing age. We may ask two main questions: Which implication of pregnancy on the evolution of MS has to be considered? Which influence of MS on the pregnancy is expected? In other words could the pregnancy worsen MS and could MS represent specific risks for the pregnancy?

La sclérose en plaques (SEP) est le plus souvent diagnostiquée entre 20 et 40 ans. Plus de deux tiers des patients souffrant de SEP sont des femmes. Elles sont jeunes, en âge de procréer. On peut se poser deux questions : quelle est l'influence de la grossesse sur l'évolution de la maladie? Quelle est l'influence de la SEP sur la grossesse? En d'autres termes, la grossesse aggrave-t-elle la SEP et la SEP représente-t-elle des risques spécifiques pour la grossesse?

INTRODUCTION

Il n'y a pas si longtemps, on conseillait aux femmes souffrant de sclérose en plaques (SEP) de ne pas avoir d'enfant. Ce conseil traduisait la crainte de voir la maladie devenir plus agressive : risque élevé de poussée, ou évolution plus rapide de la maladie.¹ Les risques réels furent évalués et, dès les années 90, on estima qu'il y avait une diminution des poussées durant le troisième trimestre de la grossesse et une augmentation de ces dernières en postpartum.² L'étude PRIMIS (Pregnancy in multiple sclerosis), étude européenne, multicentrique et prospective, confirma la diminution de la fréquence des poussées durant le troisième trimestre de la grossesse et son augmentation dans le premier trimestre du postpartum.³ Cette étude nous permet d'une part de mieux entrevoir et comprendre l'influence de la grossesse sur la SEP et, d'autre part, de se poser la question si la SEP et les traitements préventifs ou symptomatiques qu'elle nécessite influencent le déroulement de la grossesse. Les réponses à ces questions se dessinent mieux, en gardant leurs zones d'ombres, et nous permettent d'être plus précis dans les informations données aux patientes.

PHYSIOPATHOLOGIE ET ÉVOLUTIONS CLINIQUES DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES

On admet aujourd'hui que deux processus physiopathologiques sont impliqués dans la SEP : un processus inflammatoire d'origine immunologique et un processus dégénératif. L'inflammation périveineuse avec atteinte de la myéline est certes toujours reconnue mais l'atteinte axonale avec perte neuronale fut redécouverte dans la fin des années 90. Preuves de cette destruction dégénérative, les travaux de Trapp et coll.⁴ montrant la section des axones, cause de déficits neurologiques irréversibles, et la démonstration des trous noirs en IRM.⁵ La SEP détruit les structures nerveuses et cette activité est précoce dans la maladie. Ces constatations ont généré le concept d'un traitement précoce avant que des structures nerveuses soient irrémédiablement détruites. Les liens entre ces deux processus physiopathologiques sont étudiés. Une totale indépendance de l'un par rapport à l'autre semble peu envisageable. Les présentations évolutives cliniques sont en bon accord avec ces deux processus physiopathologiques envisagés. En effet, aux deux extrémités du spectre évolutif clinique, certains patients



présentent surtout une inflammation très active caractérisée par des poussées cliniques fréquentes suivies de rémissions avec peu de séquelles alors, qu'à l'autre extrémité du spectre, il n'y a pas de poussée individualisée mais une lente et continuelle aggravation des symptômes. Cette modalité évolutive correspondant alors à la forme chronique progressive : principalement chronique progressive (environ 10% des patients) si le patient connaît d'emblée une telle évolution, secondairement chronique progressive si cette phase évolutive fait suite à une phase poussées-rémissions. Ce glissement vers la phase secondairement chronique progressive se faisant au cours des années. Si la forme poussées-rémissions, traduction clinique du processus inflammatoire avec prise de gadolinium en IRM, répond aux traitements anti-inflammatoires (prednisone) et aux immunomodulateurs (interférons, acétate de glatiramère ou plus récemment anticorps monoclonaux spécifiques), ces mêmes médicaments restent sans effets sur les formes principalement chroniques progressives et ont peu d'effets sur des formes dites secondairement chroniques progressives, pendant d'un processus physiopathologique de type dégénératif. L'inflammation n'est pas exclue de ce processus physiopathologique dégénératif comme l'ont démontré Lasmann et coll. Mais elle est probablement de nature différente, plus diffuse dans le cerveau, impliquant les méninges et considérée comme se déroulant en vase clos, invisible en IRM (pas de prise de contraste) et liée à la dégénérescence du système nerveux central (SNC).^{6,7}

LA GROSSESSE INFLUENCE-T-ELLE LA FRÉQUENCE DES POUSSÉES ?

La fréquence des poussées diminue progressivement dès le premier trimestre de la grossesse. Dans l'étude PRIMIS,^{3,8} cette fréquence est observée à 0,6 poussée par an avant la grossesse pour tomber à 0,2 poussée par an au troisième trimestre de la grossesse (une diminution relative de -66%, ce qui est mieux que les résultats obtenus avec les thérapies actuelles). Par contre, en post-partum la fréquence des poussées est augmentée surtout dans les trois premiers mois (fréquence à 1,2). Ces remarquables observations témoignent de la modification de la réponse immunitaire en cours de grossesse et de l'impact de cette modification sur une des composantes inflammatoires de la SEP.

LA GROSSESSE : UNE RÉPONSE IMMUNE QUI DEVIENT ANTI-INFLAMMATOIRE

Pour éviter le rejet du fœtus, le système immunitaire doit s'adapter à la greffe semi-allogénique que représente le fœtus. Le fœtus se protège de l'attaque immunitaire maternelle. Le trophoblaste, interface entre le tissu maternel et le fœtus, n'exprime pas les CMH de classe I et II conventionnels. Il exprime par contre fortement HLA G contre-carant l'activation des NK (*natural killer*) maternels. Autre mécanisme de défense contre les lymphocytes T maternels : une forte expression de l'enzyme indoleamine 2,3-dioxygénase qui catabolise le tryptophane nécessaire à la survie des cellules T maternelles. Il y a donc une immunité innée modifiée lors de la grossesse. Qu'en est-il de l'immu-

unité adaptative ? Une diminution des cytokines de type Th1 (IFN γ , IL-2) et une augmentation des cytokines de type Th2 (IL-4, IL-10) dans le sang circulant, de même qu'une expression des gènes de cytokines par les lymphocytes T maternels sont en faveur d'un glissement progressif, en cours de grossesse, vers une prédominance de réponse Th2.⁹ La SEP est actuellement considérée comme état immunitaire de type Th1. Les cytokines pro-inflammatoires facilitent l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique, le recrutement des cellules immunes dans le SNC et, finalement, l'atteinte myélinique et axonale. 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. Si les œstrogènes peuvent contrôler l'encéphalite auto-immune expérimentale (EAE),¹⁰ l'œstriol, produit par le placenta (donc uniquement durant la grossesse), offre la meilleure corrélation avec la diminution de la fréquence des poussées durant la grossesse. Une étude pilote de traitement par œstriol de patientes SEP non enceintes a obtenu une diminution de l'activité IRM de 80%,¹¹ mais peut-on donner au long cours de telles doses d'hormones ? La progestérone placentaire augmente elle aussi en cours de grossesse et favorise également le glissement vers Th2. La concentration de calcitriol, forme hormonale de la vitamine D, atteint son niveau maximum durant le premier trimestre de la grossesse pour diminuer rapidement en post-partum. Cette fluctuation comme celle des œstrogènes sont le reflet inverse de la variation de la fréquence des poussées en cours de grossesse : une diminution de la vitamine D, en fonction d'une faible exposition au soleil sous des latitudes s'éloignant de l'équateur, s'accorderait bien avec le gradient équateur-pôle de l'augmentation de la prévalence de la SEP, plus élevée vers les pôles que sous l'équateur (ceci est aussi reconnu en Australie).¹² Tout ce qui concourt à diminuer la réponse immunitaire pro-inflammatoire protège des poussées mais qu'en est-il de l'évolution de la dégénérescence qui cliniquement se traduit par l'évolution du handicap telle que mesurée par l'EDSS (Expanded disability status scale) ?

GROSSESSE ET ÉVOLUTION DE L'INVALIDITÉ

Le but d'un traitement de SEP n'est pas seulement de contrôler les périodes inflammatoires (les poussées cliniques) mais surtout d'éviter l'accumulation des lésions cicatricielles, la destruction des structures nerveuses, les trous noirs vus en IRM, ce qui cliniquement se traduit par un handicap plus sévère mesuré par l'EDSS. Sur cette échelle allant de 0 à 10 (examen neurologique normal à événement rare, décès dû à la SEP), chaque patient a sa propre pente quasi plate ou raide, responsable d'une évolution cliniquement bénigne ou au contraire sévère. La grossesse influence-t-elle le degré de cette pente ? Y a-t-il un aplatissement de la courbe, un infléchissement ou au contraire une courbe plus raide ? Le résultat de l'étude PRIMIS est sans équivoque : le handicap continue de progresser régulièrement durant la période de l'étude comprenant l'année avant la grossesse, les neuf mois de la grossesse et les deux ans post-partum.⁸ Si la grossesse diminue la fréquence des poussées, elle semble par contre ne pas in-



fluencer le cours inéluctable de la maladie vers le moins bien, l'accumulation du handicap et l'aggravation du score EDSS.

GROSSESSE ET NATURE PHYSIOPATHOLOGIQUE DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES

Les résultats de l'étude PRIMS renforcent l'hypothèse de deux mécanismes physiopathologiques (indépendants ou non ?) de la SEP énoncés plus haut : un mécanisme inflammatoire, répondant aux traitements actuels, et un mécanisme dégénératif. Ce dernier est-il dépourvu d'inflammation ? Certainement pas si on en croit les travaux de Lassman et coll.^{6,7} Ces auteurs ont clairement démontré la présence d'une inflammation différente dans le SNC, décrite comme confinée au SNC devenu imperméable. Les méthodes conventionnelles d'IRM ne suspectent plus cette inflammation, pas de prise de contraste, et pourtant une inflammation importante, hors d'accès des thérapies actuelles (interférons, natalizumab) ou prochainement prévues (alemtuzumab, rituximab, par exemple), s'y déroule. C'est alors la phase chronique progressive de la maladie avec parfois, et surtout en son début, des poussées surajoutées qui bientôt ne se manifesteront plus. Voilà le champ futur d'investigation si l'on veut à l'avenir mieux contrôler la maladie.

SCLÉROSE EN PLAQUES : CONTRACEPTION ET FERTILITÉ

Pilule contraceptive

Le Compendium des médicaments mentionne que l'avis du médecin traitant est requis si une patiente désire prendre une pilule contraceptive. Aucun effet indésirable particulier, du fait de la SEP, n'est à craindre. Une précaution cependant si la patiente a une mobilité restreinte : le risque de thrombose s'en trouve majoré.

Fertilité

Aucune influence de la SEP sur la fertilité n'a été démontrée.¹³ Cependant, des études ont montré une prévalence élevée de dysfonctions sexuelles chez les hommes (près de 65%) et chez les femmes souffrant de SEP (40%) alors que la prévalence de ce trouble dans la population contrôle atteignait 10%.^{14,15}

SCLÉROSE EN PLAQUES : QUELLES INFLUENCES SUR LA GROSSESSE, L'ACCOUCHEMENT ET LE POST-PARTUM ?

Analysant leur registre des naissances entre 1967 et 2002, les Norvégiens comptabilisèrent 649 naissances d'enfants de mères souffrant de SEP vs deux millions de naissances d'enfants de mères n'en souffrant pas.¹⁶ Ils ont observé que le travail était plus difficile, nécessitant plus souvent une induction, la césarienne était plus fréquente. La proportion de nouveau-nés plus petits pour l'âge gestationnel était augmentée (OR 1,45), en revanche il n'y avait pas de différence dans le score d'Apgar, la survenue de malformations et la mortalité périnatale.

Deux observations majeures sont ressorties de l'étude PRIMS. Une anesthésie péridurale ne favorise pas la survenue d'une poussée. Il n'y avait en effet aucune différence dans la fréquence des poussées si l'on comparait les patientes qui avaient eu ce type d'anesthésie et celles qui n'en avaient pas bénéficié. On relèvera que les symptômes sensitifs et moteurs ressentis lors de la péridurale sont parfois mal vécus par les patientes avec SEP qui revivent alors les mêmes symptômes que ceux ressentis lors de précédentes poussées. Sentant ses muscles volontaires se paralyser, la parturiente peut s'angoisser mais les contractions utérines sous contrôle neuro-hormonal ne sont pas affectées. Une information claire quant à cette éventualité permet de dissiper l'angoisse. En post-partum, l'allaitement ne modifiait pas la fréquence des poussées.^{3,8}

TRAITEMENT DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES LORS DE LA GROSSESSE : EN CAS DE POUSSÉE

Bien que moins fréquente, une poussée peut se déclarer lors d'une grossesse.

Le principe de précaution limitera l'utilisation des corticostéroïdes (CS). La Food drug administration (FDA) place la prednisolone et le méthylprednisolone dans le groupe C (absence d'études adéquates chez l'homme ou chez l'animal). En fait, la fréquence globale de malformations n'est pas plus importante que celle de la population générale. Une augmentation des fentes labiales ou labio-palatines a été suggérée par certaines études cas-témoins. L'étude prospective suédoise basée sur le registre des naissances n'a pas mis en évidence une augmentation des fentes.¹⁷ Cette étude permet d'éliminer plus d'un doublement de la fréquence des fentes en cas d'exposition aux CS par voie générale au premier trimestre de la grossesse. En fin de grossesse, un traitement de CS pourrait induire une insuffisance surrénalienne néonatale. Ceci est décrit lors de l'utilisation de CS passant bien le placenta pour induire une maturation pulmonaire, mais semble peu probable lors du traitement d'une poussée sur une durée restreinte.¹⁸ Pratiquement, un traitement de poussée par CS est possible quel que soit le terme de la grossesse. Si le traitement est réalisé près de l'accouchement, on proposera un bilan néonatal (diurèse, glycémie, poids).

TRAITEMENT PRÉVENTIF DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES

Seuls les interférons seront discutés ici. Les immunosuppresseurs tels que azathioprine, ciclosporine, méthotrexate, cyclophosphamide, mycophénolate, anti-CD20 ne seront pas utilisés en cours de grossesse chez une patiente SEP. Leur utilisation dans d'autres maladies autoimmunes a fait l'objet d'une revue récente.¹⁹ Idéalement, on stoppera l'interféron β avant la conception, mais ceci ne va pas sans penser au risque de potentielles poussées avant la conception désirée. Malgré les consignes contraceptives données lors des études cliniques, plusieurs patientes ont conçu leur enfant alors qu'elles étaient sous interféron ou acétate de glatiramère. Sandberg-Wollheim et coll. ont ana-



lysé les grossesses survenues lors de huit essais cliniques avec l'interféron β .²⁰ 41 grossesses furent ainsi exposées à l'interféron β jusqu'à deux semaines après la conception. La fréquence d'avortement spontané ne fut pas significativement plus élevée, un effet tératogène n'est pas retenu et le déroulement de la grossesse et de l'accouchement reste comparable aux grossesses contrôles. Bien que ces observations soient rassurantes, on conseille encore de stopper le traitement d'interféron avant la conception et bien évidemment si la grossesse est en cours. On soulignera qu'en cours de grossesse, un traitement préventif n'est pas envisagé car la grossesse en soi a un effet protecteur plus marqué que les diverses molécules utilisées actuellement.

CONCLUSION

Lors d'une grossesse, la fréquence des poussées diminue au troisième trimestre pour augmenter à un niveau supérieur à la période pré-grossesse en post-partum. Ces fluctuations se neutralisant, on peut admettre que la grossesse ne modifie pas le paramètre de la fréquence des poussées tout comme n'est pas modifiée l'évolution de l'invalidité reflétée par le score EDSS. Ce score semble malheureusement poursuivre son évolution défavorable mais non aggravée. Le principe de précaution nous impose de stopper les traitements préventifs avant la conception, bien que l'on n'ait pas observé d'effet délétère évident si l'a conception se déroulait sous interféron β . La

reprise d'un traitement préventif peut être faite sitôt après l'accouchement (période à risque doublé de nouvelles poussées), pour autant (principe de précaution oblige) que la patiente n'allait pas. ■

Implications pratiques

- La grossesse n'est pas contre-indiquée en cas de sclérose en plaques
- La fréquence des poussées diminue en cours de grossesse. Au troisième trimestre, cette diminution de la fréquence des poussées est comparable à la diminution obtenue avec les traitements immunomodulateurs actuellement disponibles, ou envisagés ces prochaines années (interférons, copaxone, natalizumab ou alemtuzumab, rituximab)
- La grossesse n'influence pas l'élément dégénératif de la maladie et le score d'invalidité EDSS (Expanded disability status scale) continue son aggravation
- Péridurale, césarienne, et tout autre geste obstétrical seront réalisés selon les indications habituellement retenues par l'art obstétrical
- Une poussée survenant en cours de grossesse peut être traitée par corticostéroïdes
- Il faut donner à la patiente et au couple une information exhaustive sur les risques potentiels individuels, pour la mère et l'enfant

Bibliographie

- 1 Douglass LH, Jorgensen CL. Pregnancy and multiple sclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 1948;55:332-6.
- 2 Abramsky O. Pregnancy and multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994;(Suppl. 36):S38-41.
- 3 ** Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in multiple sclerosis group. *N Engl J Med* 1998;339:285-91.
- 4 * Trapp BD, et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;338:278-85.
- 5 van Walderveen MA, et al. Correlating MRI and clinical disease activity in multiple sclerosis: Relevance of hypointense lesions on short-TR/short-TE (T1-weighted) spin-echo images. *Neurology* 1995;45:1684-90.
- 6 * Lassmann H. Multiple sclerosis: Is there neurodegeneration independent from inflammation? *J Neurol Sci* 2007;259:3-6.
- 7 Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: An overview. *Brain Pathol* 2007;17:210-8.
- 8 * Vukusic S, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): Clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004;127:1353-60.
- 9 * Kayem G, Batteux F. Immunology of pregnancy. *Presse Med* 2008;37:1612-9.
- 10 Kim S, Liva SM, Dalal MA, Verity MA, Voskuhl RR. Estriol ameliorates autoimmune demyelinating disease: Implications for multiple sclerosis. *Neurology* 1999;52:1230-8.
- 11 Sicotte NL, et al. Treatment of multiple sclerosis with the pregnancy hormone estriol. *Ann Neurol* 2002;52:421-8.
- 12 VanAmerongen BM, Dijkstra CD, Lips P, Polman CH. Multiple sclerosis and vitamin D: An update. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:1095-109.
- 13 Damek DM, Shuster EA. Pregnancy and multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1997;72:977-89.
- 14 Zivadinov R, et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: II. Correlation analysis. *Mult Scler* 1999;5:428-31.
- 15 Zorzon M, et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: A case-control study. I. Frequency and comparison of groups. *Mult Scler* 1999;5:418-27.
- 16 Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Hoff JM, Gilhus NE. Pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65:1961-3.
- 17 Kallen B. Maternal drug use and infant cleft lip/palate with special reference to corticoids. *Cleft Palate Craniofac J* 2003;40:624-8.
- 18 Ng PC, et al. Effect of multiple courses of antenatal corticosteroids on pituitary-adrenal function in pre-term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80:F213-6.
- 19 Elefant E, Cournot MP, Assari F, Vauzelle C. Immunosuppressants for auto-immune diseases and pregnancy. *Presse Med* 2008;37:1620-6.
- 20 Sandberg-Wollheim M, et al. Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65:802-6.

* à lire

** à lire absolument