

MRIE-LOU TARDIF MD

CHUSJ

RÉUNION INTERCHU 15 AVRIL 2021

SEP ET GROSSESSE
ÊTRE UN BON
ACCOMPAGNANT



CE QUE JE
SAVAIS DE
LA SEP

...

...

PULSE DE MÉDROL SI ATTEINTE
FONCTIONNELLE

PULSE DE MÉDROL SI ATTEINTE
FONCTIONNELLE

PULSE DE MÉDROL SI ATTEINTE
FONCTIONNELLE

CE QUE JE
PENSAIS
SAVOIR DE
LA SEP
EN
GROSSESSE

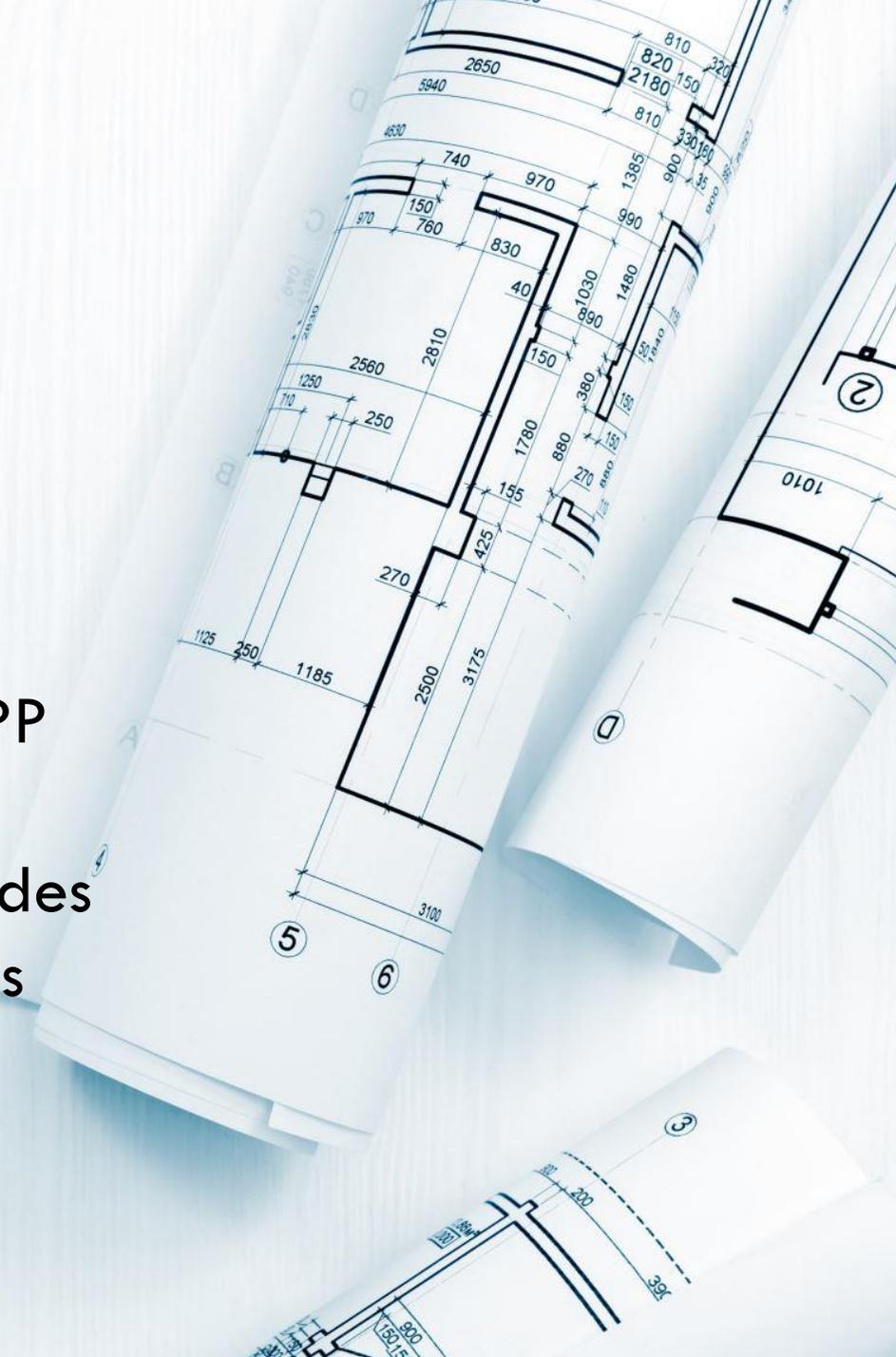
MIEUX EN G

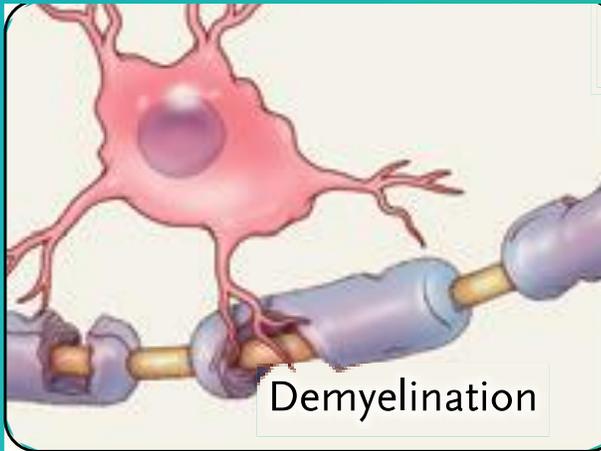
PIRE EN PP



PLAN

1. SEP - généralités
2. SEP \Rightarrow G
3. G \Rightarrow contrôle et devenir de la SEP
4. Gestion de la Rx
périmétrie ad PP
5. Allaitement \Rightarrow SEP
6. Tx des poussées et des
sx accompagnateurs





GÉNÉRALITÉS



Maladie inflammatoire AI touchant la gaine de myéline du SNC
(cellules gliales du SNC = oligodendrocytes = protéger les axones)

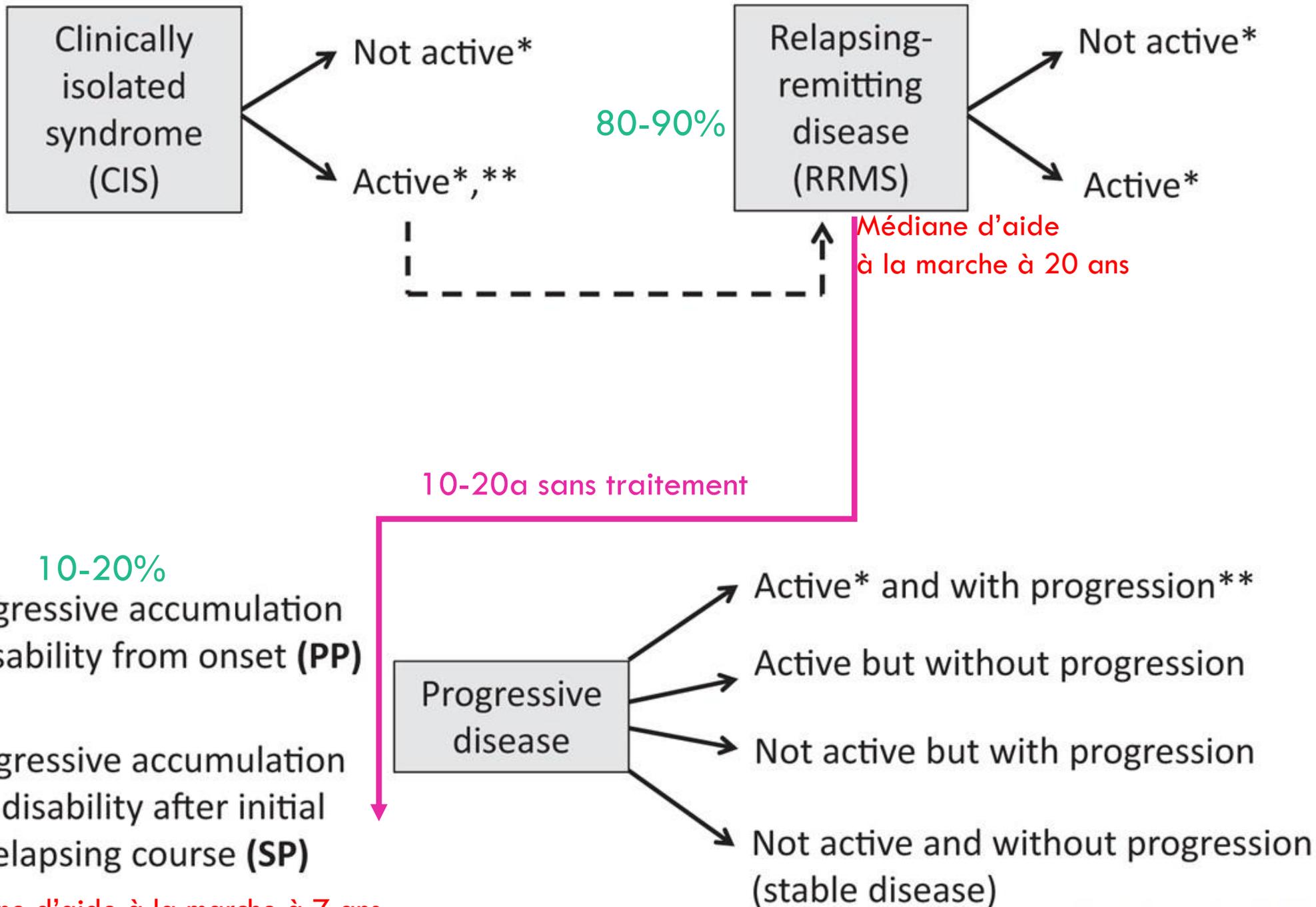
Autoréactivité des lymphocytes > inflammation de la glie >
démýélinisation/plaques > destruction axonale (dommage permanent)

SNC: cerveau, cervelet, tronc, NC dont NO, moëlle épinière

Hypothèses :

- Prédisposition génétique: HLA-DRB1:3x
- EBV symptomatique: 2x
- Latitude géographique (Nord>Sud) ? Vit D
 - Pas uniquement génétique re: études chez les migrants
- Tabagisme (rôle chez les femmes au 20^e s)
- PAS d'insuffisance veineuse cérébrospinale chronique (Zamboni)

3F:1H, dx 20-30a, Espérance de vie \searrow 8 ans
#1 handicap neuro chez les jeunes adultes



****ACTIVITÉ =
POUSSÉE
OU
LÉSION à
l'IRM**

Médiane d'aide à la marche à 7 ans

POUSSÉE

Sx classiques, signes objectivables, min 24h, en l'absence de F° ou infection. Évolution monophasique, durée qq jours à qq semaines, avec ou sans récup.

NO

DOULEUR monoculaire ↑ MEO, puis scotome central (intensité variable). 1/3 phosphènes. 1/3 fundi aN. Pupille Marcus-Gunn. 90% récupère en 2-6 mois.

Désaturation rouge

SIGNE DE L'HERMITTE

Mélange signe/sx: choc électrique dans la moelle ou les mi à la flexion du cou.

SEP > autres pathologies cervicales médullaires

PHÉNOMÈNE DE UHTHOFF

Apparition/aggravation TRANSITOIRE des sx antérieurs/connus (pseudopoussée) avec ↑ de la T° corporelle (exercice, bains, F°) car ↓ conduction nerveuse dans les nerfs démyélinisés (plaques)

TABLE 6.7 Common Symptoms and Signs in Chronic Multiple Sclerosis

FUNCTIONAL SYSTEM	PERCENT FREQUENCY
MOTOR	
Muscle weakness	65–100
Spasticity	73–100
Reflexes (hyperreflexia, Babinski's sign, absent abdominal cutaneous reflexes)	62–98
SENSORY	
Impairment of vibratory/position sense	48–82
Impairment of pain, temperature, or touch sense	16–72
Pain (moderate to severe)	11–37
Lhermitte's sign	1–42
CEREBELLAR	
Ataxia (limb/gait/truncal)	37–78
Tremor	36–81
Nystagmus (brainstem or cerebellar)	54–73
Dysarthria (brainstem or cerebellar)	29–62
CRANIAL NERVE/BRAINSTEM	
Vision affected	27–55
Ocular disturbances (excluding nystagmus)	18–39
Cranial nerves V, VII, VIII	5–52
Bulbar signs	9–49
Vertigo	7–27
AUTONOMIC	
Bladder dysfunction	49–93
Bowel dysfunction	39–64
Sexual dysfunction	33–59
Others (sweating and vascular abnormalities)	38–43
PSYCHIATRIC	
Depression	8–55
Euphoria	4–18
Cognitive abnormalities	11–59
MISCELLANEOUS	
Fatigue	59–85

Source: Rowland LP (ed.). 2000. *Merritt's Textbook of Neurology*. 10th Ed., Table 13.1. Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, MD.

A close-up photograph of a person's eye during a swinging flashlight test. The eye is wide open, and the pupil is dilated. The light from the flashlight is visible as a bright spot on the cornea. The background is dark, and the person's face is partially visible in shadow.

SWINGING FLASHLIGHT TEST

Défaut pupillaire afférent D
ou Pupille Marcus-Gunn D
Signe de NO D

SEP ➤ G

FERTILITÉ

- ↓ Taux de fécondité (contradictoire)
- Impacts directs? ↓ AMH, + d' endométriose. PAS d'impact selon consensus Britannique 2019
- INDIRECTS: ↓ désir de G ou G retardé/AMA: Choc nouveau dx, crainte des Rx, dysfonction sexuelle, fatigue, incapacité à s'occuper d'un enfant
- 5x plus d'insémination artificielle (Jalkanen 2010)
- TRA: ↑ Poussées/lésions à l'IRM dans les 3 mois post-TRA ↑ 0.92/année (vs 12 mois avant) – Métaanalyse de 6 cohortes. Agonistes (Lupron) > antagonistes GnRH (pas de chutes d'oestrogènes). PAS de groupe contrôle. Arrêt de la Rx? Stress des procédures.
- Consensus: Ne PAS déferer TRA. Préférer les antagonistes de la GnRH. Avoir le ok du neuro.

COMPLICATIONS OBSTÉTRICALES

- NON AUGMENTÉES pour la plupart: Malformations, AS, GE, PÉ, DG, HPP, MIU.
- 5 grands registres nationaux (et plusieurs petites études récentes...)
Mueller 2002, Dahl 2005, Chen 2009, Kelly 2009, Jalkanen 2010
- ↑ Préma (1)
- + petit poids (3 et plusieurs autres...) mais pas nécessairement RCIU
 - fdr: rechutes en G (Bsteh 2020)
- ↑ Anémie (1)

PAS une indication de GARE

Pas une indication d'échos supplémentaires

ANESTHÉSIE & ACCOUCHEMENT

- ↑ induction (1), ↑ AVA (2), ↑ c/s (2)
 - ?Faiblesse périnéale, hypoesthésie, spasticité, douleur... \propto échelle EDSS
- Consensus Britannique 2019:
SEP n'influence PAS le mode de naissance, mais tenir compte des handicaps
- PAS de maisons de naissance (certains auteurs)
- Épidurale . Rachianesthésie : responsable des rechutes PP par toxicité directe des anesthésiants locaux sur les axones démyélinisés? NON
- Spasticité dérangeante en travail: Benzo et/ou épidurale
- Traitement (symptomatique + causal) de la F° pour éviter phénomène de Uhthoff

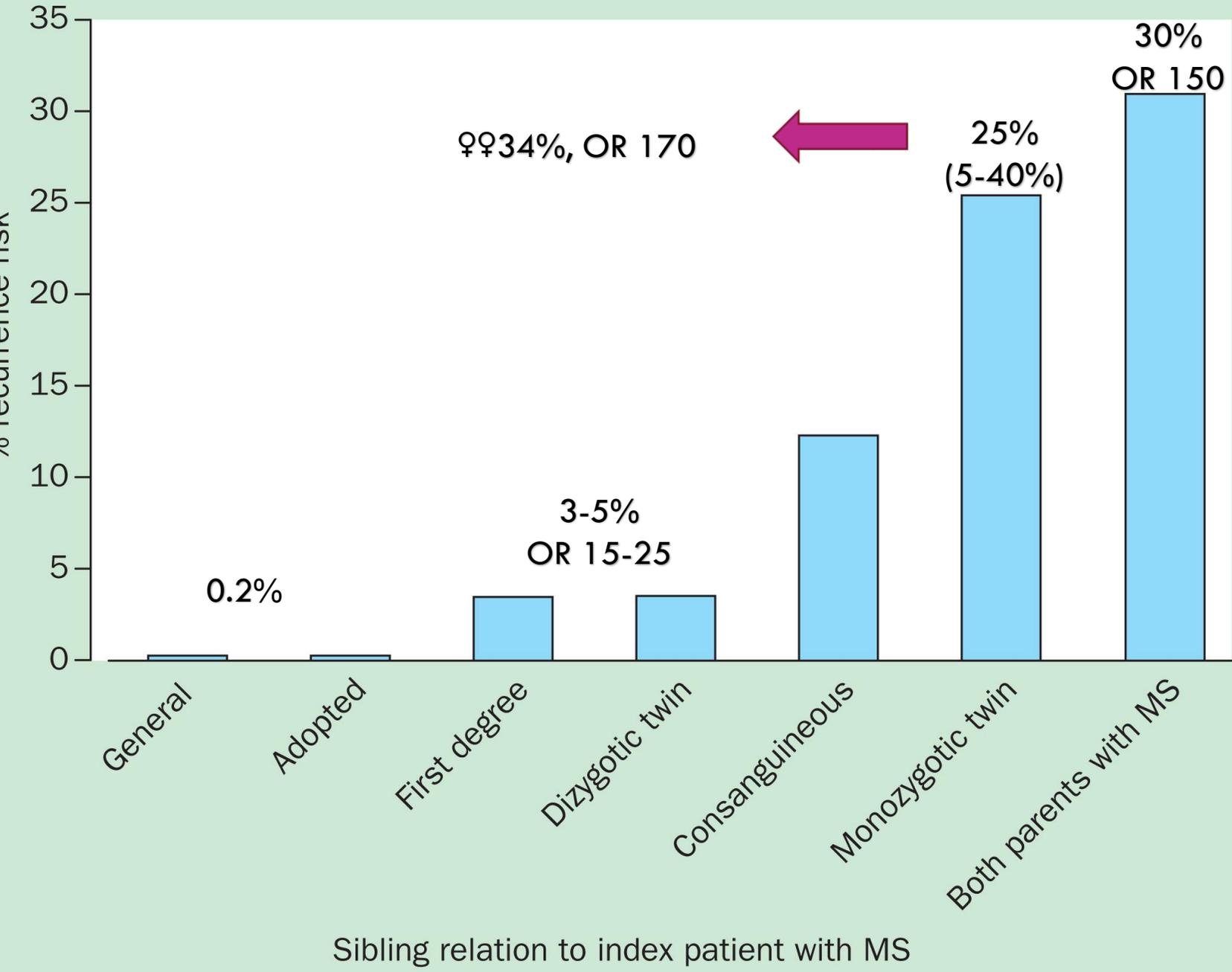
ATTEINTE MÉDULLAIRE

Au-dessus de T11: Possiblement CU non ressenties

- Être à l'affût des autres signes: palpation de l'utérus, ↑ spasticité, Δ GI, bouffées de chaleur, lombalgie, Δ col q sem et hospitalisation libérale

Au-dessus de T6: risque de dysautonomie réflexique (ou hyperréflexie autonome) = hyperactivité sympathique car absence de contrôle hypothalamique

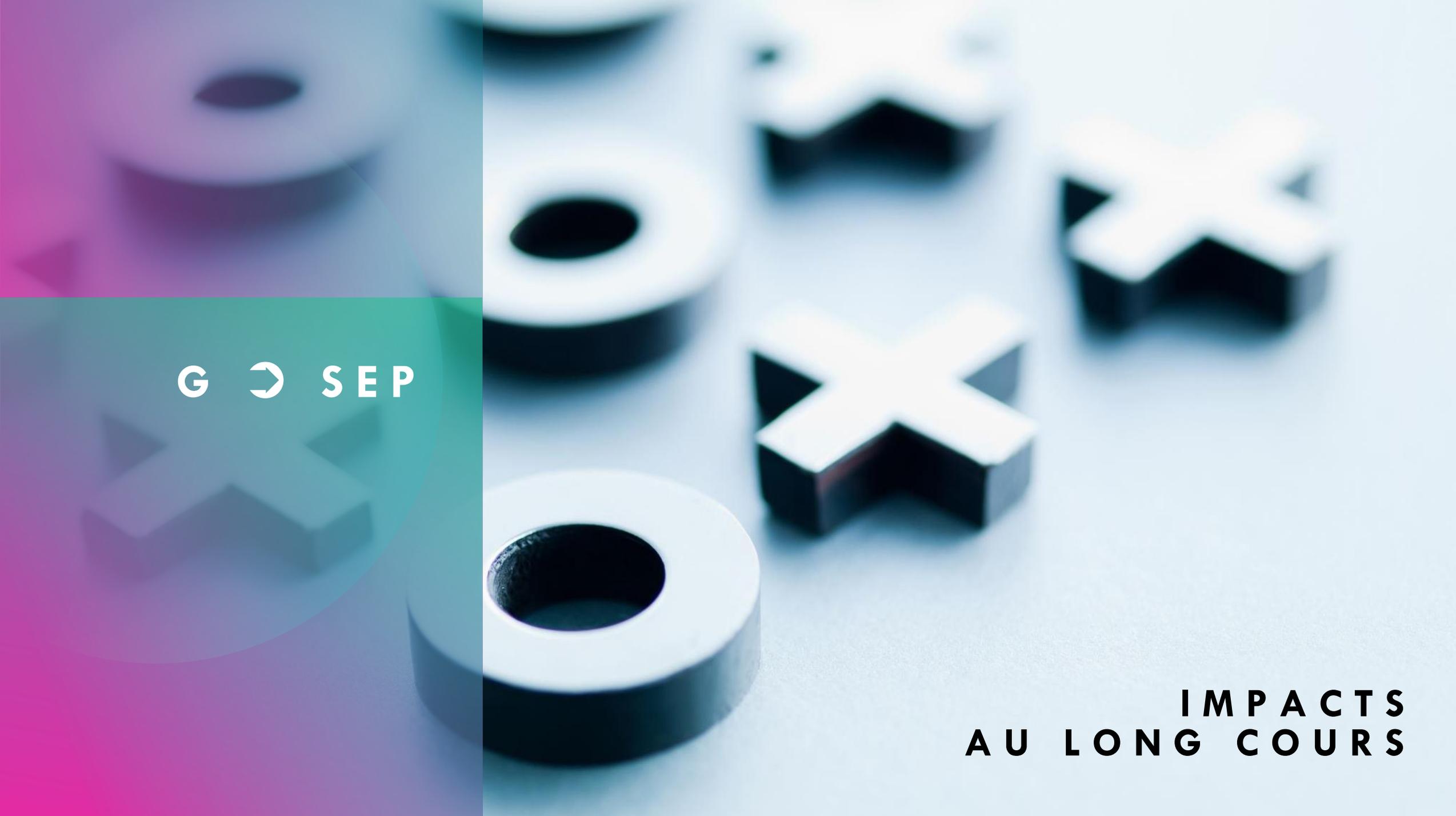
- Précipité par distension/manipulations col-vagin-rectum-vessie-CU
- HTA, brady-tachy , céphalées, érythème facial, congestion nasale, sueurs, piloérection
- Ad VC Utéroplacentaire et hypoxie foetale \Leftrightarrow Monitoring foetal
- dxd PÉ... Tx antiHTA – labétalol IV, nifédipine CA. Éviter IECA (TA maintenue grâce au système RAA)
- Prévention: Épidurale ad T10 MÊME si pas de douleur. Foley, émollients.



NOUVEAU-NÉ

- Petit poids...
- dx SEP DESCENDANCE
- Mais... interaction entre génétique et environnement... R faible

McGinley JAMA. 2021;325(8):765-779
Kaisey et al. Neurol Clin Pract. 2018;8(2):142-7
Dyment. Lancet Neurol 2004;3:104-110.



G ➔ SEP

IMPACTS
AU LONG COURS

N'↑ ∅ INCAPACITÉ AU LONG COURS



La plupart des études avec suivi >10 ans démontrent un effet NEUTRE, et parfois FAVORABLE de la parité APRÈS le dx de la maladie (VS avant le dx ou VS nulliparité), avec effet dose-dépendant, mais **biais de causalité inversé** (sévérité de la maladie) et autres confondants (Rx)



G ➔ SEP

IMPACT SUR LES POUSSÉES

MME C. N. 40A, G3P2, 30 SEM

- RC DG... mais SEP dx 2007, RR, dernière poussée per-G1 (2011): NO bilat, s/p Médrol 1g x 5 jours.
- Glatiramer 2007 à 2011 (cessé avant G1), puis Diméthyl Fumarate 2013 à 2015 (1 an post G1 ad 3 mois avant G2) puis en 2017 (1 an post G2, x 6 mois, cessé re: effets 2^e persistants flushings). Rien depuis 2017
- IRM fév 2019: « **high burden multiple sclerosis** » mais stable p/r 2017.

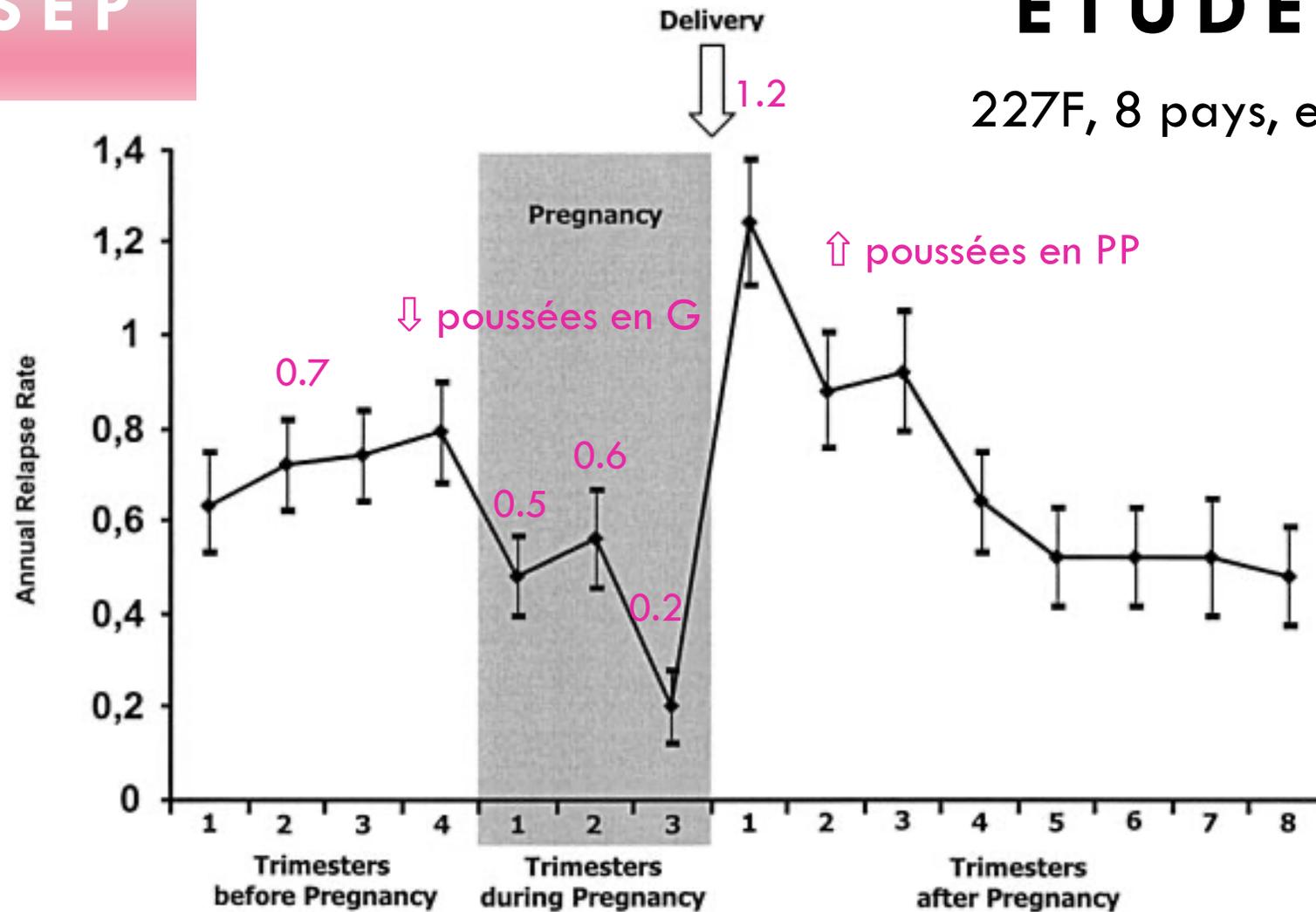
G n'est-il pas protecteur?

Risque de poussées en G et en PP re : « high burden » ?

Reprise d'un agent (après allaitement)? Allaitement protecteur à chaque fois ?

ÉTUDE PRISM 1998

227F, 8 pays, enrôlées en G, EDSS moyen 1.1



- ⇔ sur la période totale
- Prédicteurs de poussées PP:
ARR pré-G, en G, EDSS
- 28% de poussées globale
- Allaitement non protecteur

Fig. 1 Annualized relapse rate in the year before pregnancy, during pregnancy and in the two years after delivery among 227 women with MS (vertical bars represent means and 95% confidence intervals).

G ➔ SEP

SOULÈVE
ENCORE
DES
QUESTIONS

Cette étude résume ce que je savais de la SEP en G!
Mais: c'était en 1998.

- Ère **pré-Rx modulateurs**
- Dx + précoce de la maladie depuis ce temps:
 - population ajd moins malade et donc moins à risque?
 - mieux traitée ?
- Prévention des poussées post-partum?
 - Reprendre la Rx ? quitte à cesser allaitement?
 - Allaitement protecteur, ou non?

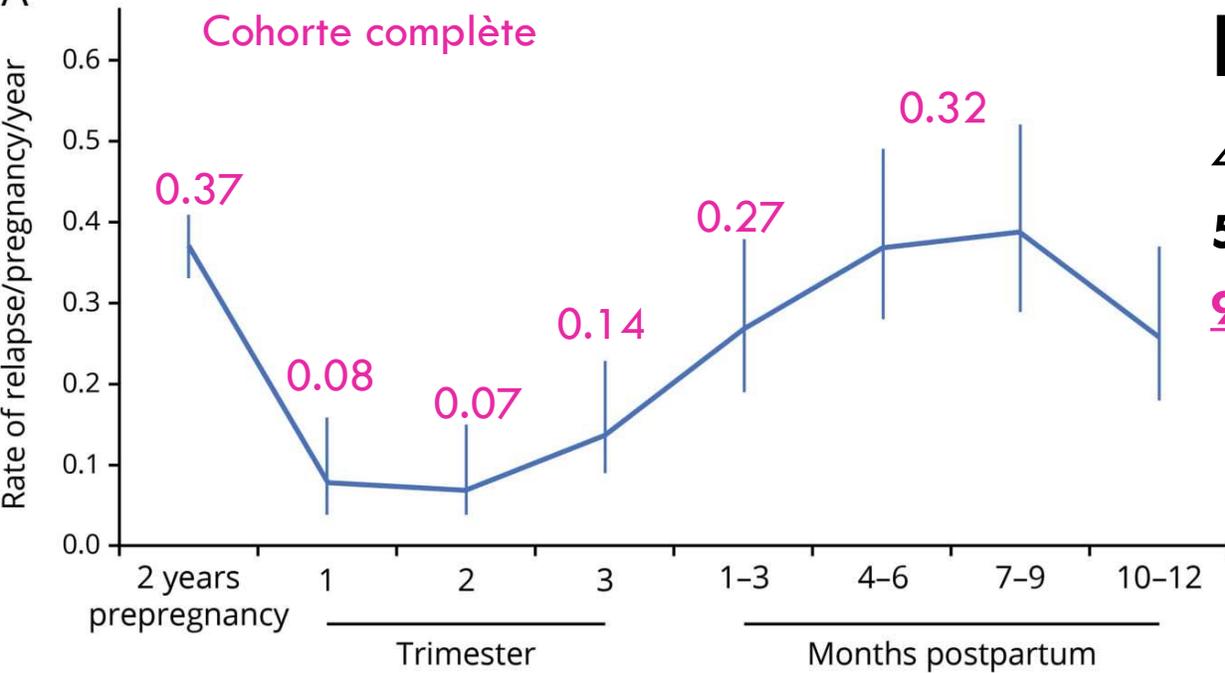
LANGER-GOULD 2020

466G (375F), Californie, rétrospectif, EDSS similaire

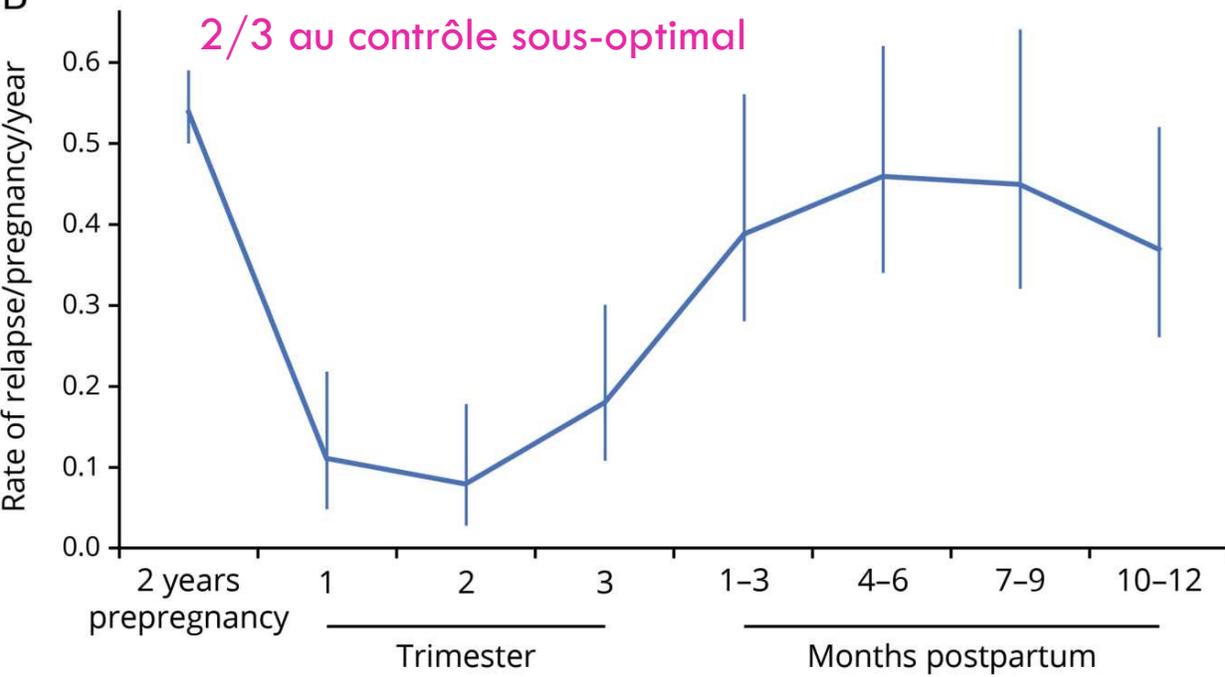
52% exposé à des Rx en préconception

94% Interféron et Glatiramer, 6% RX haute efficacité

A



B



- **PAS** ↑ de poussées PP, ajusté pour allaitement
- 9% de poussées en G et 26% en PP
- Prédicteurs de poussées PP:
pré-G, en G, score d'incapacité (idem)
- Allaitement exclusif protecteur pour les 6 premiers mois → OR 0.33
- Reprendre Rx < 2 mois PP: ↔ rechutes (ajusté pour allaitement)

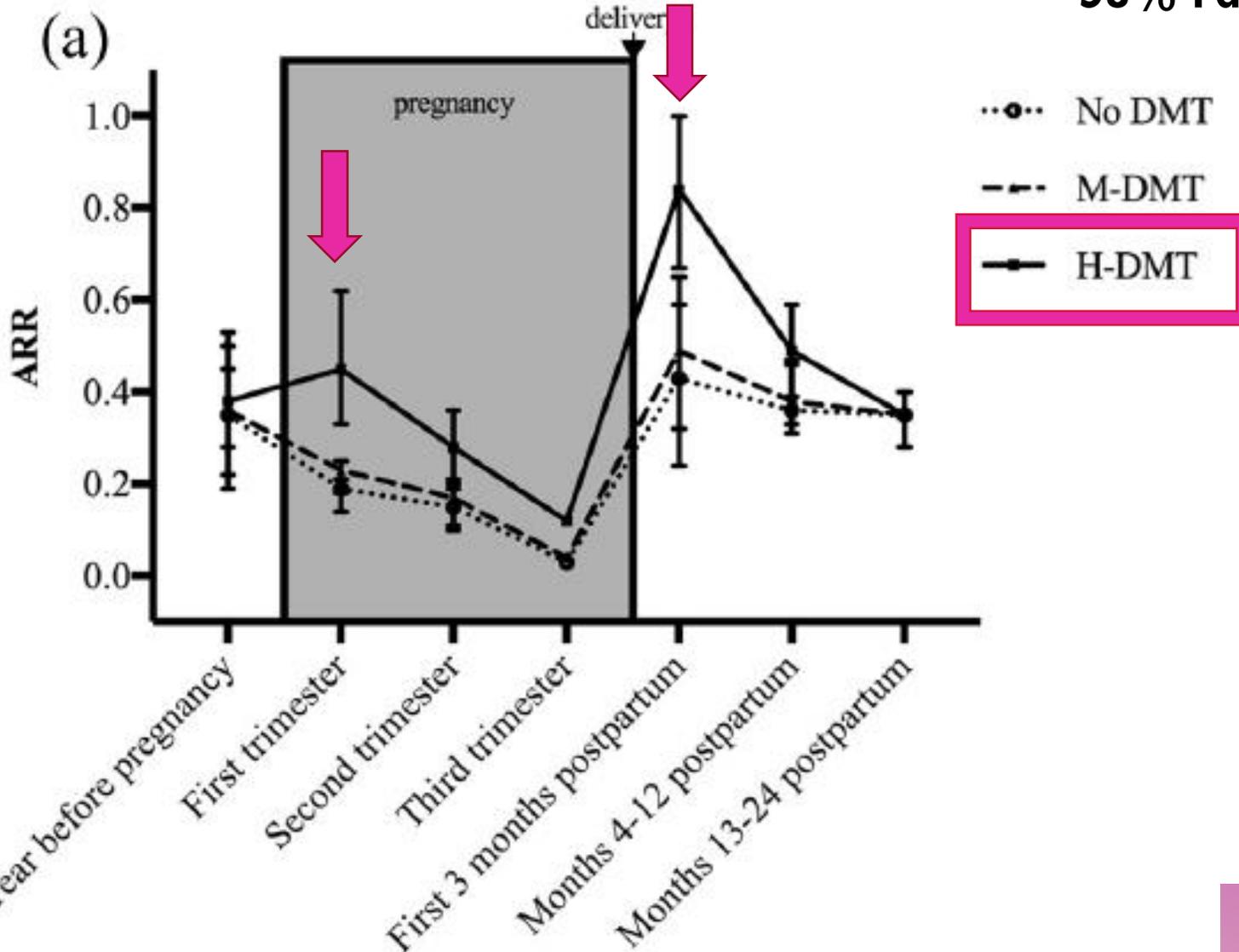
BSTE H 2020

344G (239F), Autriche, rétrospectif, EDSS et ARR similaire

70% exposé à des Rx en préconception

58% Faible efficacité, **42%** haute efficacité

(Natalizumab & Fingolimod)



- ARR 0.38 → 0.18 → 0.56

- Rx Haute efficacité:

- 29% de poussées en G (vs 5.1 et 4.7%)

- **53% de poussées en PP** (vs 18.1 et 18.9%)

- **Pas d'impact de l'allaitement**

BSTEH 2020: PRÉDICTEURS DE POUSSÉES

en G

- Activité pré conception
- Utilisation de Rx à haute efficacité
- Longue période de sevrage pré-G

en PP

- Activité pré conception
- Utilisation de Rx à haute efficacité
- Non reprise de Rx
- Long délai avant reprise

5x moins de rechutes: Rx haute efficacité + zéro poussée dans l'année pré-G + sevrage < 4 sem

Bémol: Natalizumab et Fingolimod FONT des poussées REBOND 3-6 mois à leur arrêt...

VÉRITÉ?

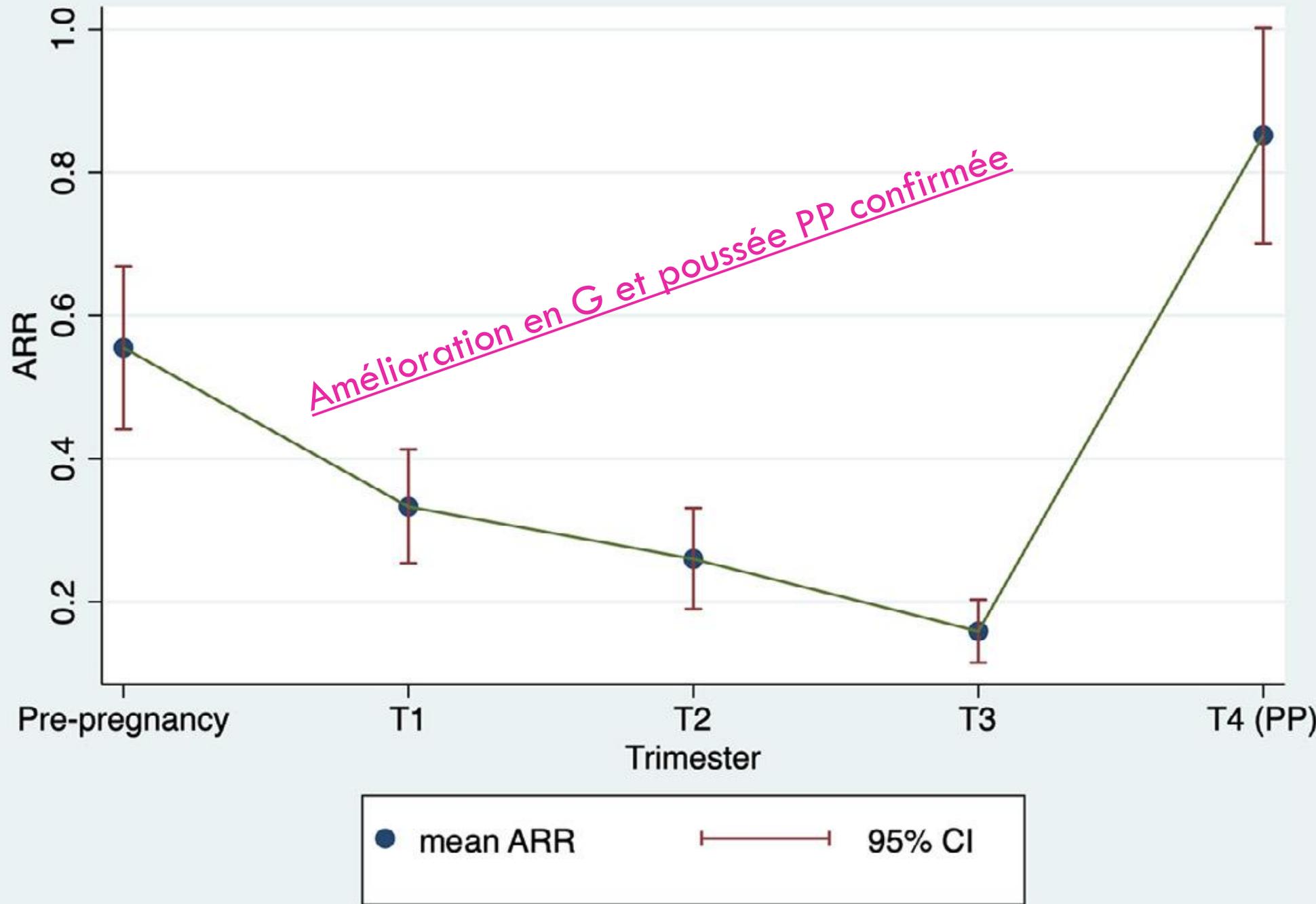


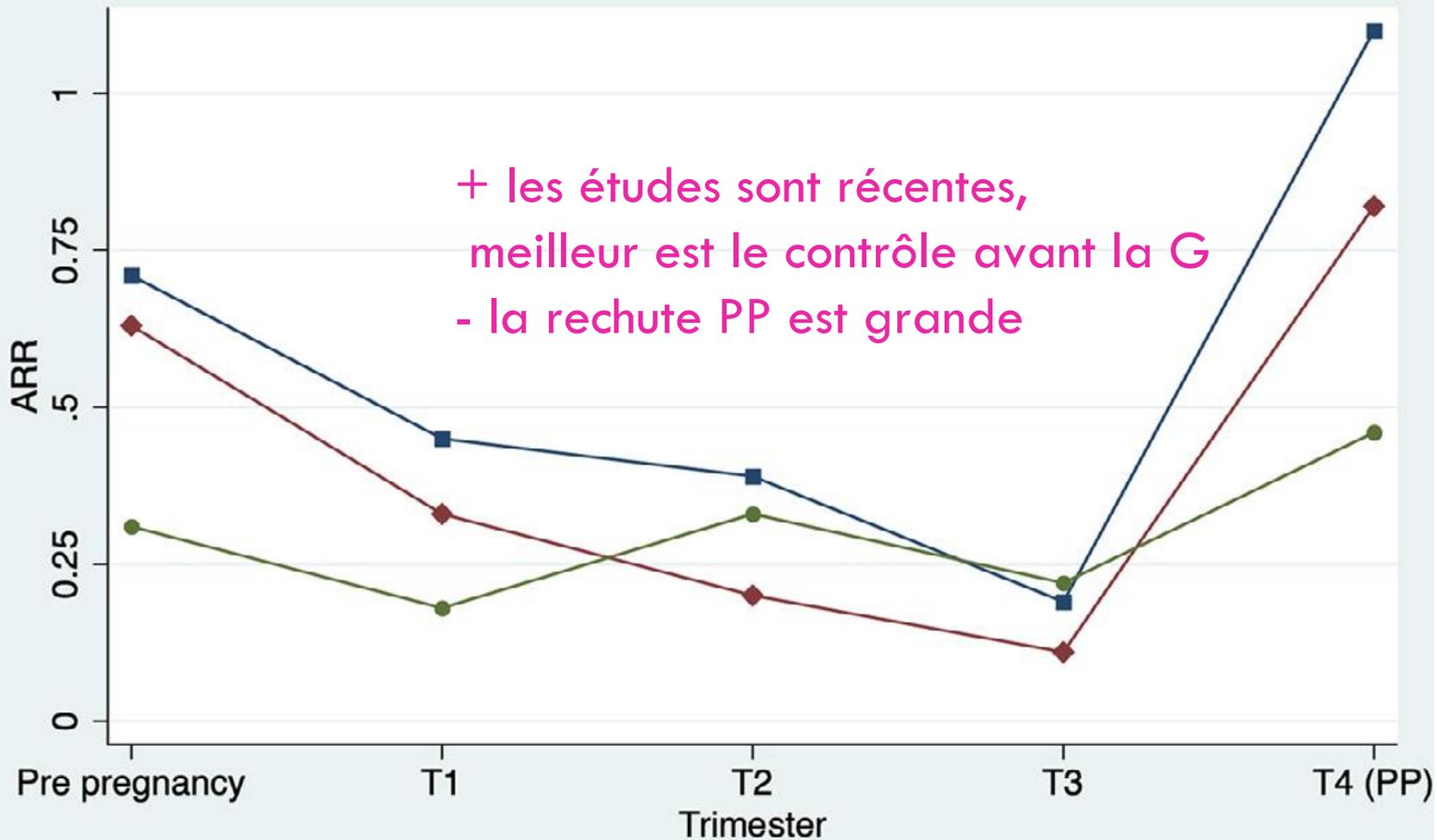
MÉTAANALYSE DE 28 ÉTUDES

DOBSON SEPT 2020. 7034 F, 6430 G

Table 1
Included studies, with subgroups where used

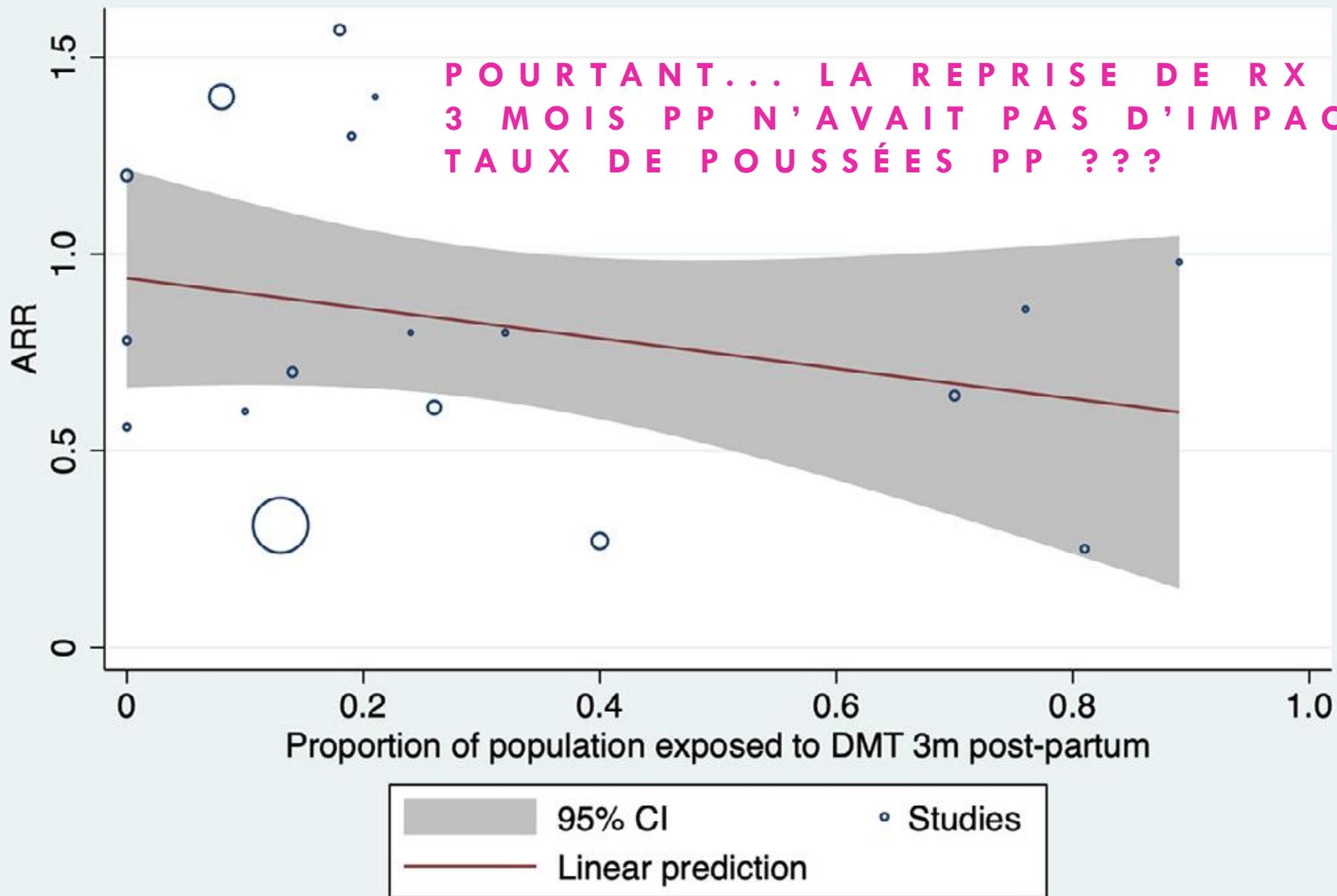
Author, year	Subgroup(s)	Date of pregnancy	Pregnancy data source	Study design	MS, n	Pregnancies, n	Age (mean, sd)	Disease duration (mean, sd)	EDSS (median)
Langer-Gould, 2019	NS	NS	Clinic database	Retrospective	466	466	31.9 (4.73)	5.46 (4.6)	NS
Beech, 2018	NS	2008-2018	MS clinical database	Retrospective	239	344	30.7 (4.9)	6.5 (5.1)	1
Devereux-Rizic, 2019	NS	2009-2018	MS clinical database	Prospective	66	65	32.1 (4.2)	6.1 (4.2)	1.2
Alroqayan, 2019	NS	2010-2017	National MS registers (MS focused)	Retrospective	132	164	32.4 (4.0)	7.8 (4.7)	1.5
Laine, 2018	NS	2005-2012	Pregnancy-specific database	Prospective ^a	174	174	32.5 (4.8)	6.1 (4.5)	0.8% EDSS < 3
Ngou, 2019	NS	2011-2015	Medical records (MS specific)	Retrospective	97	97	32.5 (4.3)	6.9 (5.2)	1
Henrichsen, 2008	NS	2006-2015	Clinic database	Retrospective	2158	2158	30.3 (4.7)	NS	NS
Togg, 2018	NS	NS	Questionnaire and clinical notes	Retrospective	128	134	34.8 (3.9)	7 (5.6)	NS
Petravici, 2018	MS/Non-MS exposed	2009-2015	Pregnancy-specific register	Prospective ^a	70	74	31.2 (4.9)	9.1 (4.5)	2.4
	Control				345	350	31.8 (4.7)	7.2 (4.8)	1.5
Jones-Roberts, 2018	NS	1993-2015	Medical records (MS specific)	Retrospective	97	111	31.9 (4.9)	4.9 (2.7)	1.6
Bentley, 2016	Pregnancy 1 Pregnancy 2	1993-2013	MS clinical database	Retrospective	93	93	28.4 (4.0)	5.5 (3.7)	1.3
Fares, 2016	NS	1995-2015	Pregnancy-specific study	Prospective ^a	29	64	26.6 (NS)	3.6 (NS)	NS
Althuis, 2015	NS	NS	Medical records (MS specific)	Retrospective	86	86	NS	NS	NS
Coello, 2017	NS	2007-2012	Pregnancy-specific register	Prospective ^a	35	40	NS	NS	0.7
Hirpes, 2014	NS	Until 2011	MS specific database (MSBase)	Retrospective	674	893	30 (NS)	5.6 (NS)	1.5
Hellwig, 2012	MS/NT EM-B CA	2008-2012	Pregnancy-specific register	Prospective ^a	216	216	31.0 (4.6)	5.0 (3.7)	NS
					78	78	31.0 (4.0)	5.4 (3.9)	NS
					41	41	31.3 (3.4)	6.6 (4.0)	NS
Kerhnan, 2012	NS	2008-2017	MS clinical database	Retrospective	102	102	28.3 (4.9)	10.7 (5.2)	1.4
Neuhoff, 2011	NS	NS	Pregnancy-specific register	Prospective ^a	35	35	31.2 (3.8)	4.0 (4.0)	1.5
Petravici, 2011	EMF Non-EMF	2002-2018	Pregnancy-specific register	Prospective ^a	104	104	31.6 (5.0)	7.6 (5.5)	1.3
					198	198	31.5 (4.6)	7.0 (4.6)	1.6
Hellwig, 2011	MS/NT exposed No DMF exposure	2008-2011	Pregnancy-specific register	Prospective ^a	29	29	NS	NS	NS
Finkbeiner, 2011	NS	2008-2011	Pregnancy-specific register	Prospective ^a	128	142	29.8 (5.0)	2.8 (5.2)	1.2
Jalilovici, 2010	NS	2003-2015	Pregnancy-specific register	Prospective ^a	60	61	30.5 (NS)	5.0 (NS)	1.3
Hellwig, 2008	NS	1996-2016	Questionnaire	Retrospective	73	88	31.0 (NS)	5.0 (NS)	NS
Periniani, 2007	NS	2004-2016	Pregnancy-specific register	Prospective ^a	28	28	30.2 (3.9)	5.4 (4.1)	1.2
Las Heras, 2007	NS	NS	Medical records (MS specific)	Retrospective	74	88	30.5 (4.2)	5.5 (2.5)	1.5
Serret, 2007	NS	2003-2014	Pregnancy-specific register	Prospective ^a	42	42	29.5 (3.8)	4.5 (3.6)	NS
Selzer, 2004	NS	NS	Questionnaire	Retrospective	70	98	NS	NS	NS
Confavreux, 1998	NS	1993-1995	Pregnancy-specific register	Prospective ^a	241	256	30.0 (4.0)	6.0 (4.0)	1.3





+ les études sont récentes,
meilleur est le contrôle avant la G
- la rechute PP est grande

- Dx + tôt ?
Femmes moins malades,
mieux traitées
- Probablement un lien
d'un arrêt tardif et de
la reprise rapide de la
Rx ?

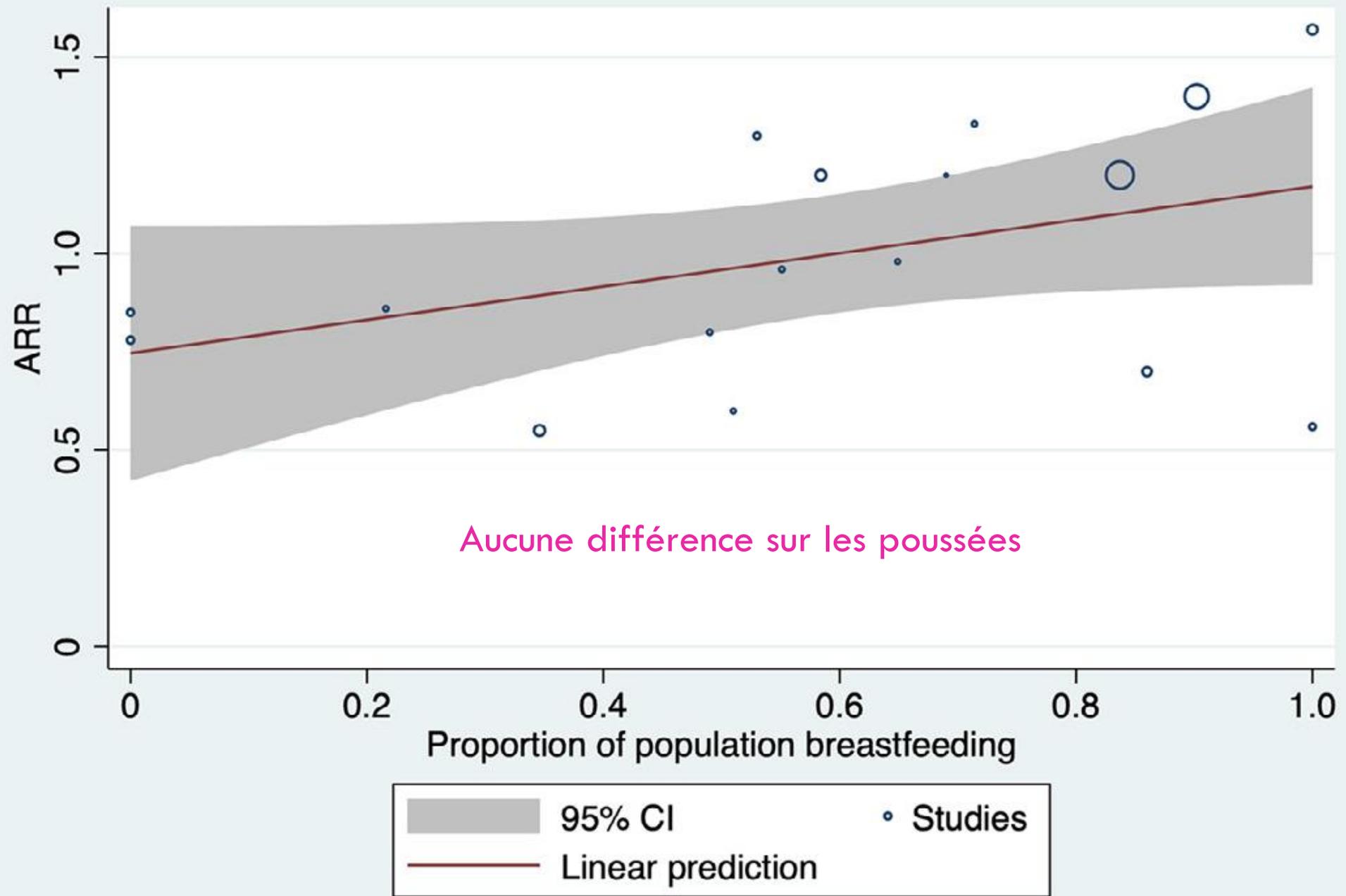


Weights: Inverse-variance

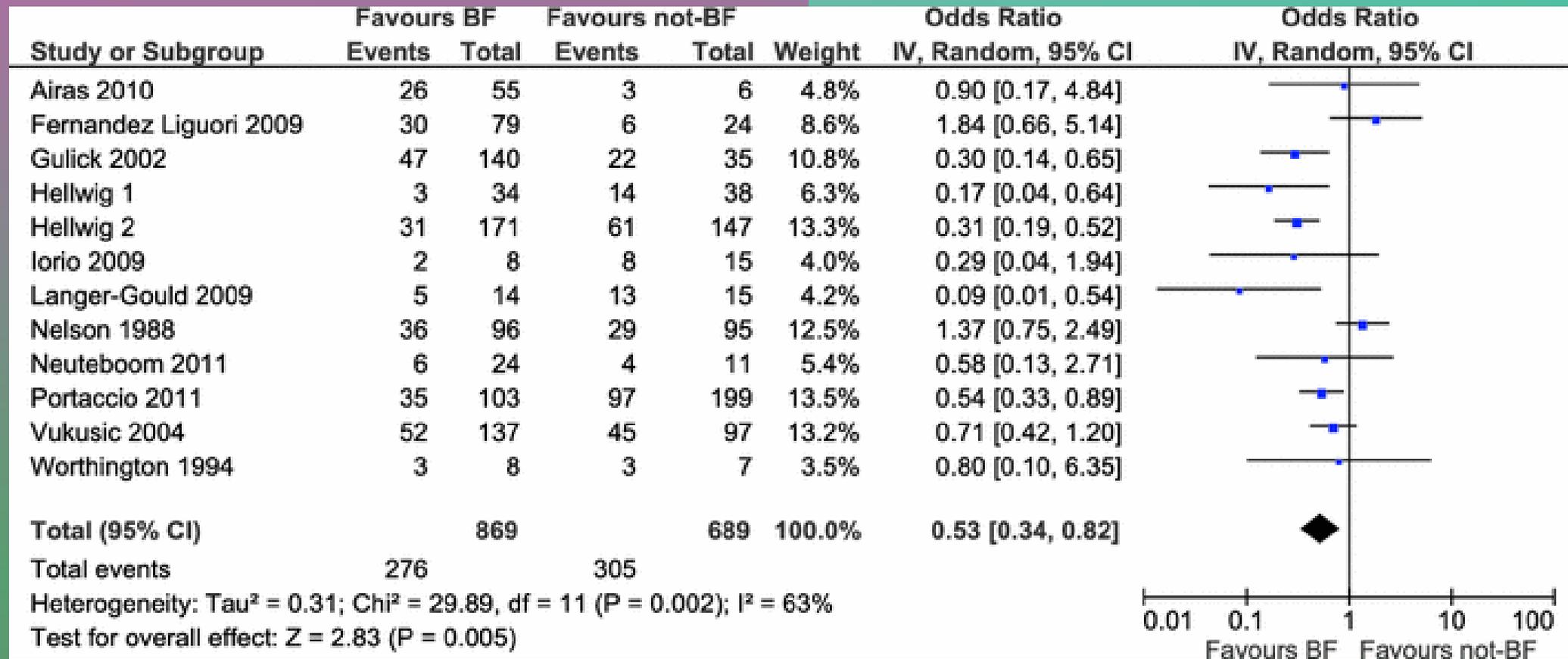
MAIS...

- Pas d'analyse en fonction de type de Rx (haute vs basse efficacité)
- Rx hautes efficacités dilués dans ces analyses
- Rx basse efficacité: prennent 12 semaines à faire un plein effet

ET L'ALLAITEMENT...



Weights: Inverse-variance



**MÉTA-ANALYSE DE 2012
DÉMONTRANT UN BÉNÉFICE
DE L'ALLAITEMENT SUR LES
POUSSÉES PP**

**Facteurs confondants +++
Médication
Activité de la maladie pré-G**

DONC G \Rightarrow SEP

- **Pas d'↑ incapacité au long cours**
- **Bénéfice de la G sur l'activité de la maladie, surtout chez les femmes à faible risque**
- Poussées PP semblent réelles:
↑ si mal contrôlé pré-G ou en G
Prévention potentielle si Rx haute efficacité gardé longtemps en pré-G et repris rapidement en PP
- **Possible bénéfice de l'allaitement**, mais indissociable de la reprise de la Rx et du risque intrinsèque de la patiente



LIENS IMMUNOBIO- LOGIQUES

- Shift Lymphocytes TH1 (infections, AI) \Rightarrow TH2 (allergies, parasites) dès l'implantation
 - Amélioration de d'autres Mx AI bien connues
- Effet des oestrogènes (oestriol, oestradiol) bien démontré dans d'autres circonstances
 - utilisatrices COC faibles doses:
 - début + tardif de la Mx et – d'incapacités que chez les non utilisatrices ou utilisatrices avant le début de la Mx
 - \uparrow des sx en péri-menstruel ou « pilules placebo »
 - IRM sériés en G et en PP: 2 IRM avec \uparrow des lésions à 35 et 37 semaines, moment où placenta \searrow production E³
 - Effets in vitro anti-inflammatoires
 - Effet des agonistes de la GNRH (chute des E) qui \uparrow poussées
 - ÉRC phase 2 a démontré une diminution des rechutes PP avec la prise d'E³ pendant 1 an contre placebo (avec 6 mois de progestérone): Tx prometteur pour prévention des rechutes PP

GESTION DE LA RX EN PÉRICONCEPTION: CAS PAR CAS

- Activité de la maladie
- Rx haute efficacité vs efficacité modeste
- Durée de vie et effets de chaque médicament
- R de rebond à l'arrêt de CERTAINS Rx

Pregnancy and Family Planning in Multiple Sclerosis

By Annette M. Langer-Gould, MD, PhD



REVIEW ARTICLE



CONTINUUM AUDIO
INTERVIEW AVAILABLE
ONLINE

Pregnancy

Pregnancy with multiple sclerosis

S. Vukusic^{a,b,c,d}, L. Michel^{e,f}, S. Leguy^e, C. Lebrun-Frenay^{g,*}

^a Service de neurologie, sclérose en plaques, pathologies de la myéline et neuro-inflammation et centre de recherche, ressources et compétences sur la sclérose en plaques, hospices civils de Lyon, 69677 Bron, France

^b Inserm 1028 et CNRS UMR 5292, observatoire français de la sclérose en plaques, centre de recherche en neurosciences de Lyon, 69003 Lyon, France

^c Université de Lyon, université Claude-Bernard Lyon 1, 69000 Lyon, France

^d Eugène Devic EDMUS Foundation against multiple sclerosis, state-approved foundation, 69677 Bron, France

^e Inserm, CIC 1414 [(centre d'investigation clinique de Rennes)], neurology, université Rennes, CHU Rennes, 35000 Rennes, France

^f Inserm, établissement français du sang, unité mixte de recherche (UMR) S1236, university of Rennes, Rennes, France

^g CRCSEP, CHU de Nice Pasteur 2, Université Nice Côte d'Azur UR2CA URRIS, Nice, France



MMÉSP

MÉDICAMENTS MODIFICATEURS DE L'ÉVOLUTION DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES

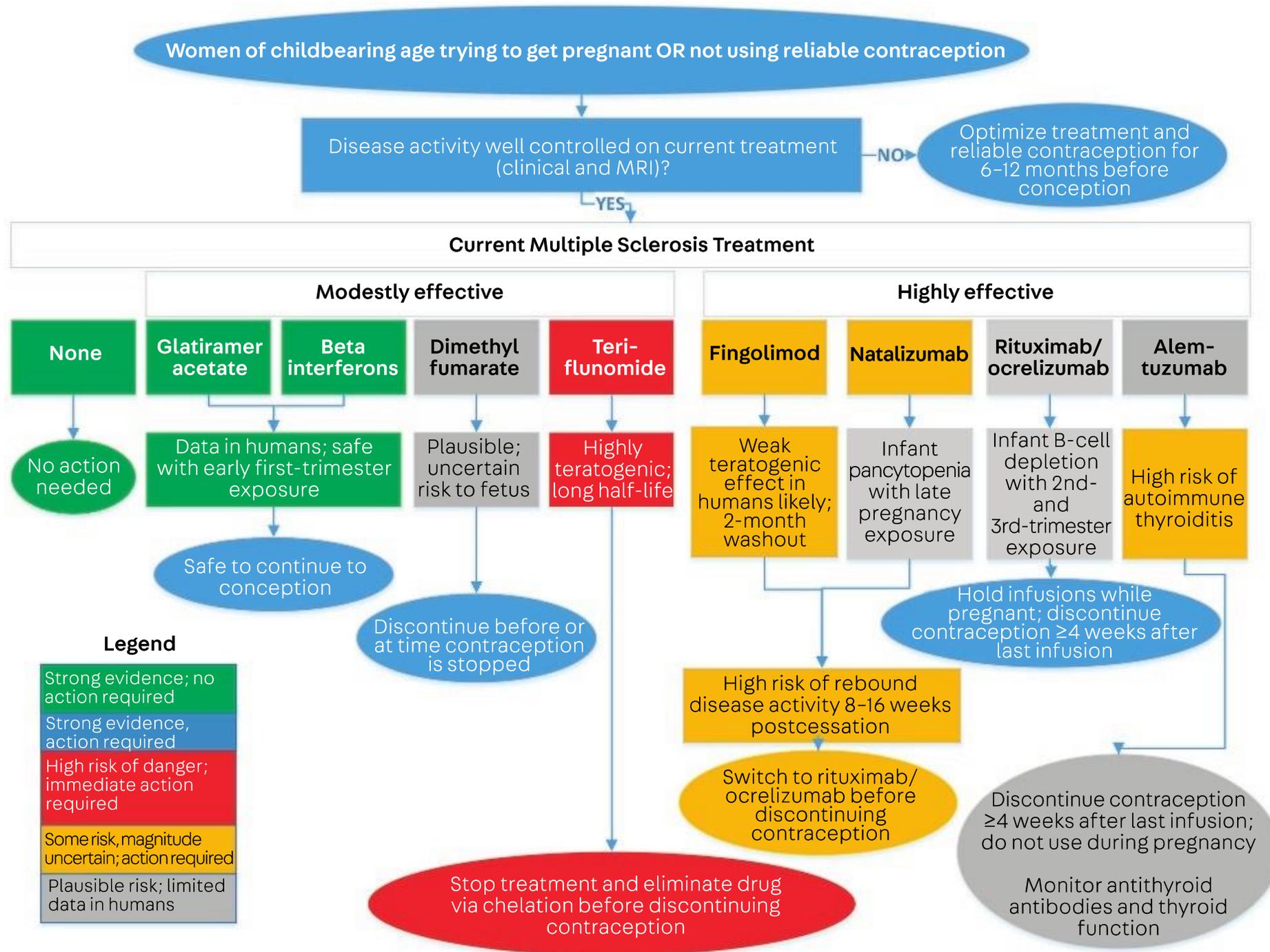
Haute efficacité

- Fingolimod, Natalizumab, Rituximab/Ocrelizumab et Alemtuzumab
- Supérieurs aux agents modestes dans des RCT comparatives, OU efficace dans des RCT ayant testé des patients à haut risque slmt
- ↓ ARR 45 à 70% (Natalizumab ++)

Efficacité modeste

- Glatiramer, Interferon β , dimethyl fumarate, teriflunomide
- Non supérieur aux autres de la même catégorie dans des RCT comparatives
- ↓ ARR ~ 30%

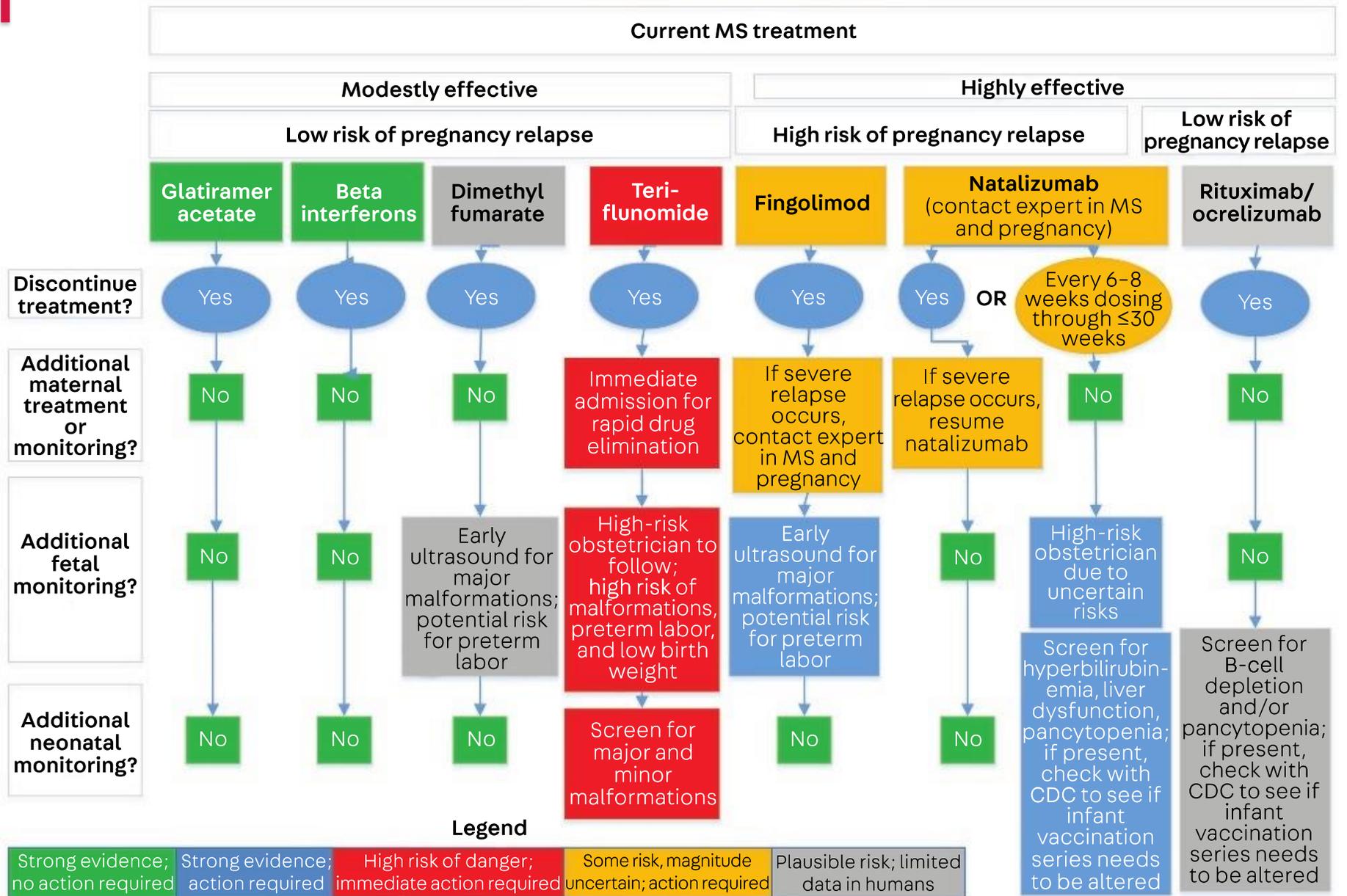
En pré-G

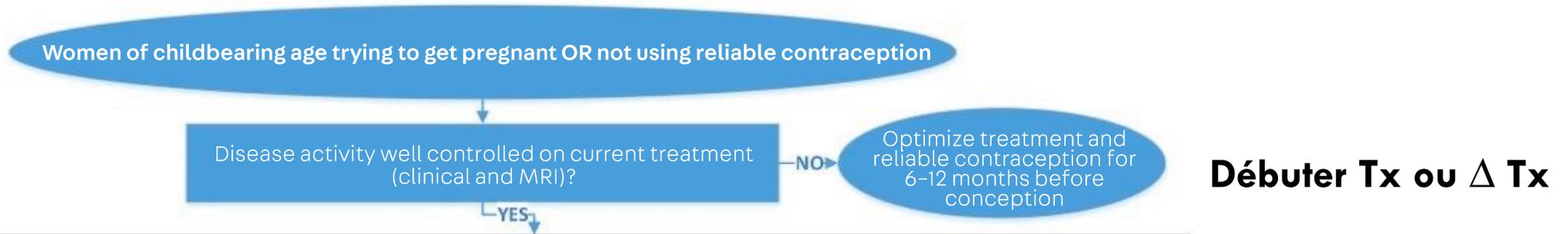


Pendant

la
G

First-trimester exposure to MS treatment

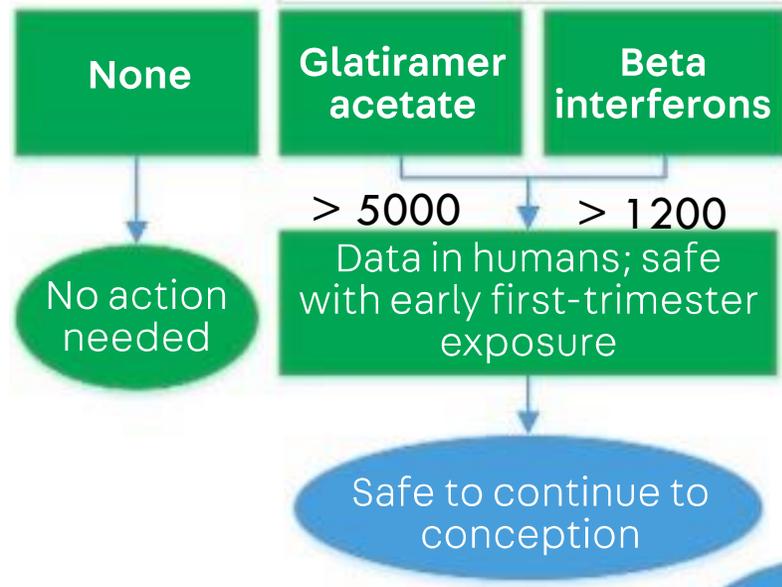




Rx HAUTE EFFICACITÉ? si haut R d'incapacité au long cours:

- Atteinte des sphincters (= atteinte médullaire, avec ou sans atteinte motrice)
- Rémission incomplète entre les poussées = mx progressive
- Poussées fréquentes en début de mx
- ≥ 6 mois sur un agent à efficacité modeste et Mx active (Poussées OU nouvelles lésions à l'IRM)
- « High T2 Burden »: lésions nombreuses et volumineuses

Modestly



Legend

Strong evidence; no action required
Strong evidence, action required
High risk of danger; immediate action required
Some risk, magnitude uncertain; action required
Plausible risk; limited data in humans

- \emptyset de tx pré-G: $\emptyset \uparrow$ du R de rechutes.
Important = contrôle de la maladie
- Glatiramer (Copaxone) et Interferon β (Rebif) agents modestes préférés, re:
Nécessitent peu de monitoring
Sécuritaires au 1^{er} T si exposition accidentelle
- **Garder jusqu'à la conception**

First-trimester exposure to MS treatment

Current MS treatment

Modestly effective

Highly effective

Low risk of pregnancy relapse

High risk of pregnancy relapse

Low risk of pregnancy relapse

Glatiramer acetate

Beta interferons

Yes

Yes

No

No

No

No

No

No

Discontinue treatment?

Additional maternal treatment or monitoring?

Additional fetal monitoring?

Additional neonatal monitoring?

- Interferon β : Passage placentaire improbable, haut poids moléculaire. >1200 cas en G mais moment d'exposition variable.
- Glatiramer: Passage placentaire improbable: haut poids moléculaire, polypeptide rapidement hydrolysé sans accumulation plasmatique. >5000 cas en G mais moment d'exposition variable.
- **Sécuritaires en G** selon plusieurs auteurs/monographie européenne
- Ok de continuer si bénéfice potentiel ?
- **CESSER : protection Grossesse > Rx (femmes à FAIBLE risque)**

Strong evidence; no action required

Strong evidence; action required

High risk of danger; immediate action required

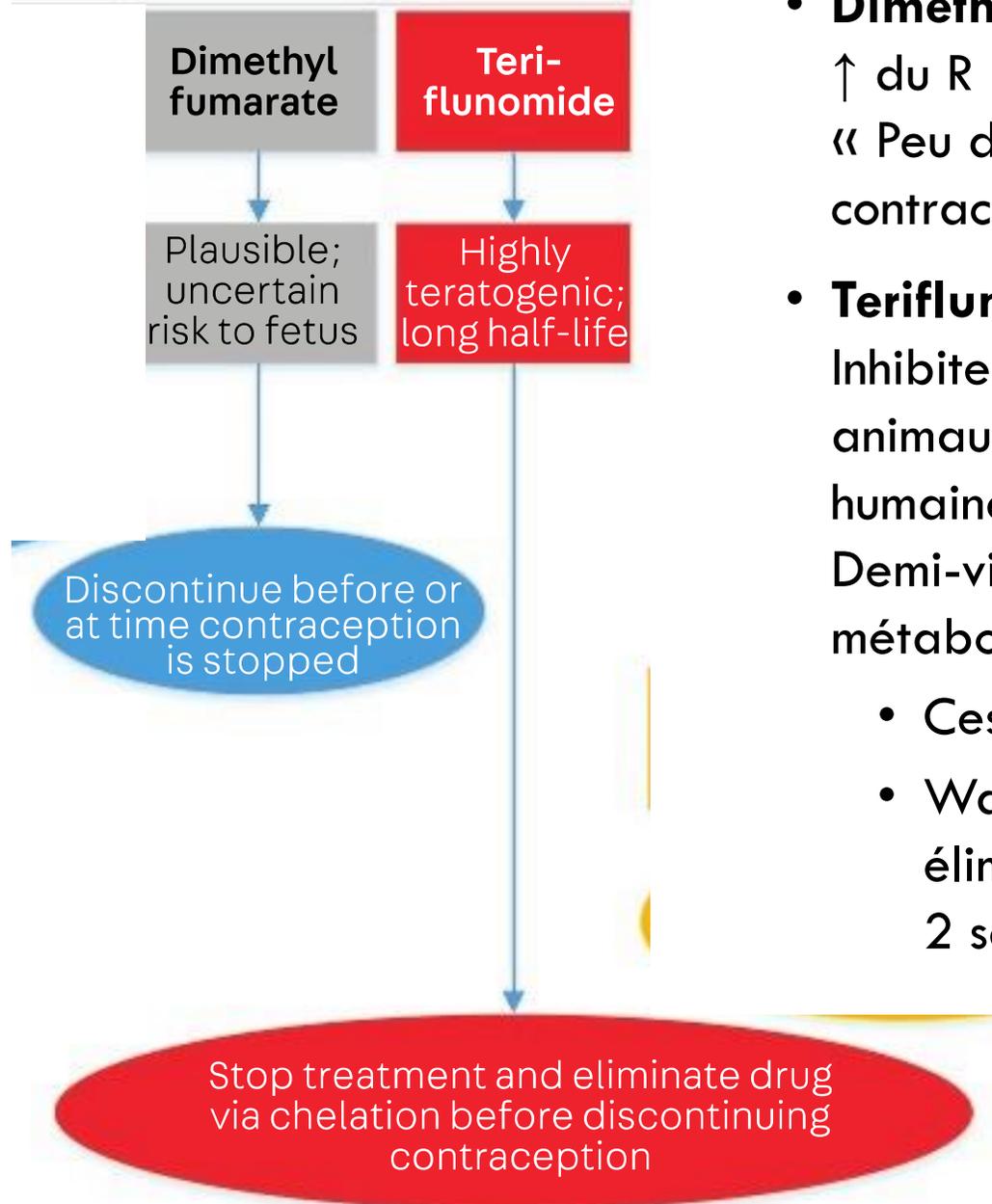
Some risk, magnitude uncertain; action required

Plausible risk; limited data in humans

vaccination series needs to be altered

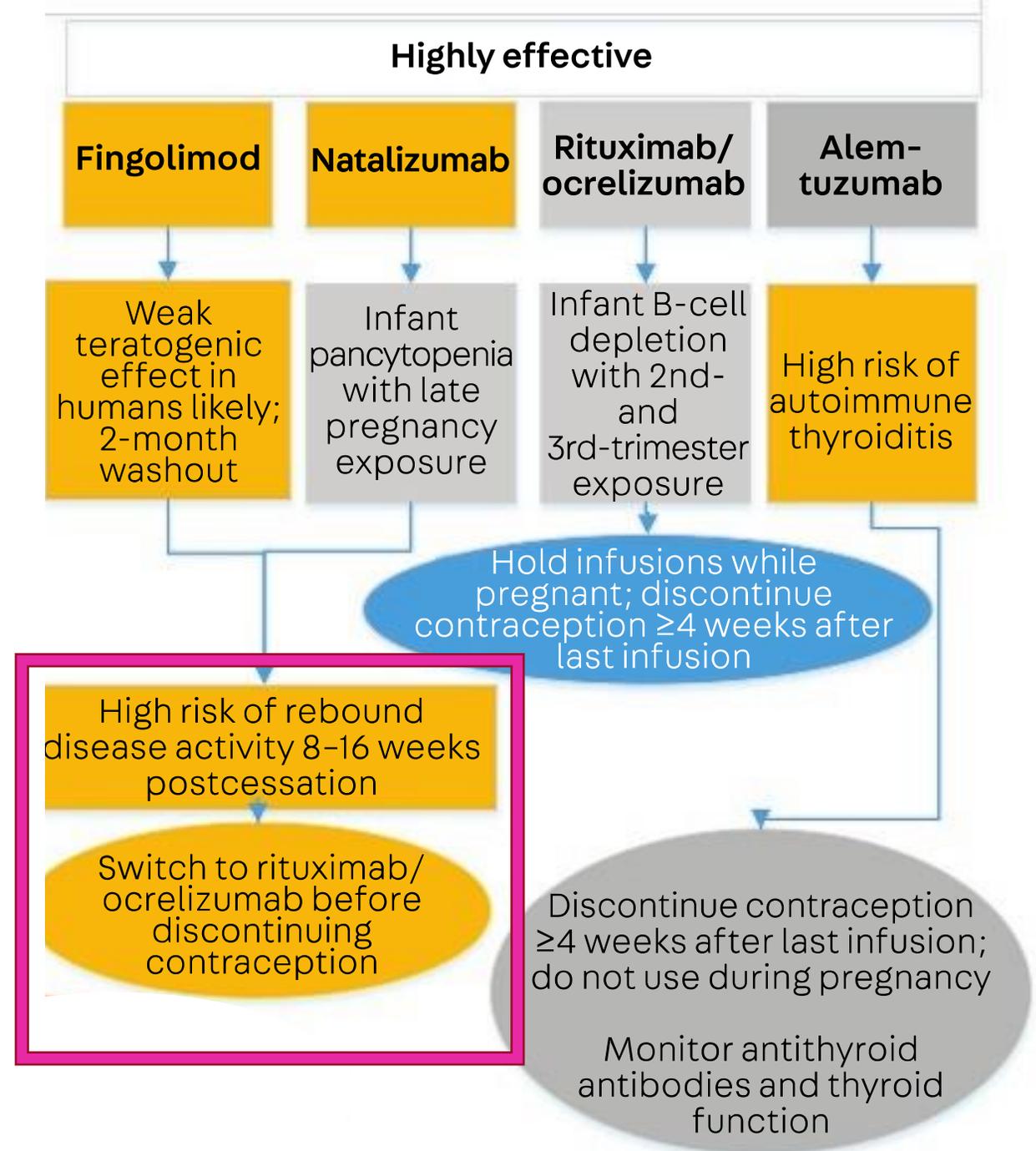
vaccination series needs to be altered

destly effective



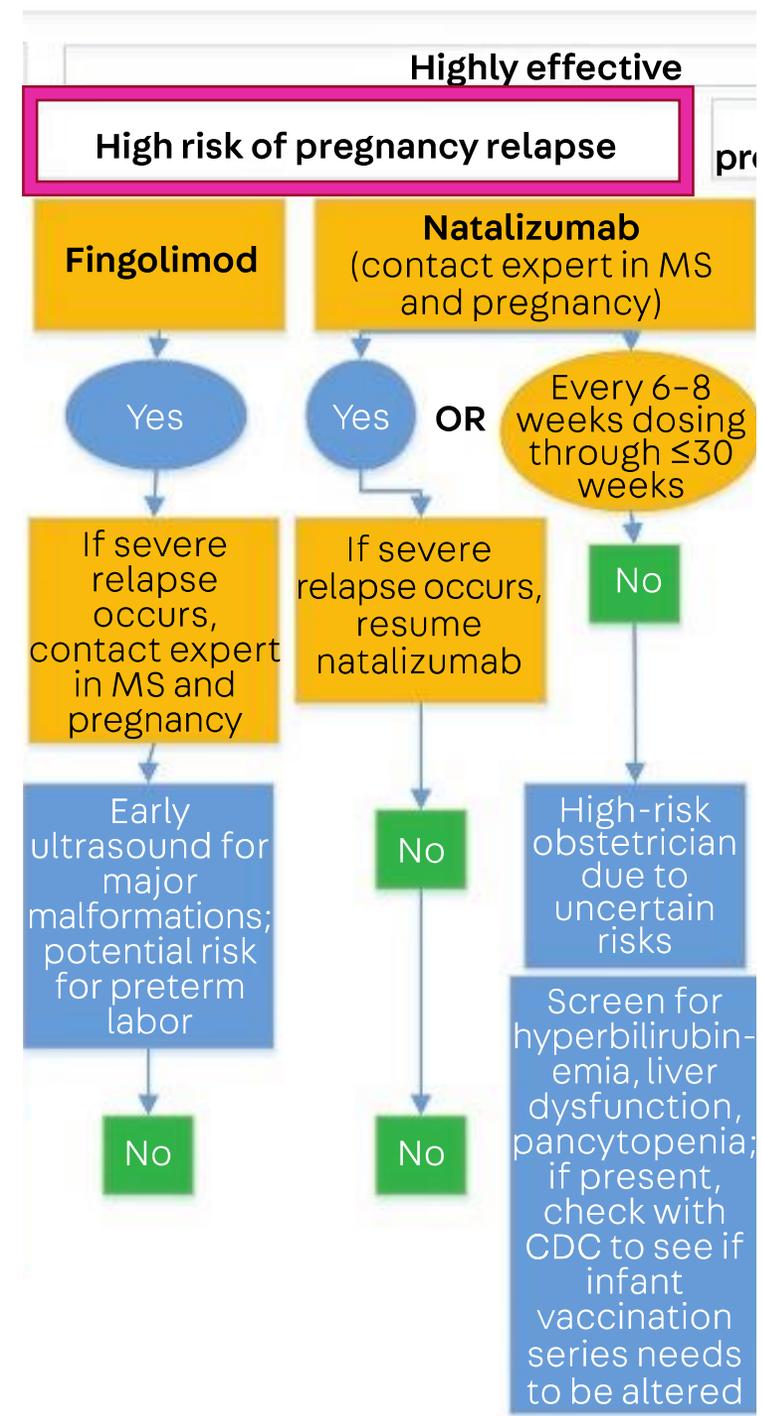
- **Diméthyl fumarate (Tecfidera)** : ~ 500 expositions au 1^{er} T sans ↑ du R rapporté (AS, malfo, G ectopiques, etc.) « Peu de données », préférable de cesser à l'arrêt de la contraception, ou dès la G (courte demi-vie: 1 h!)
- **Teriflunomide (Aubagio)**: Agent actif de la leflunomide. Inhibiteur de la synthèse de la pyrimidine. Tératogène chez les animaux à doses < que chez les humains. ~ 200 expositions humaines sans ↑ du R rapporté, idem pour Leflunomide, mais... Demi-vie 15 jours mais LONGUE circulation entérohépatique: métabolites détectables 8 mois à 2 ans après l'arrêt:
 - Cesser contraception 2 ans après l'arrêt OU
 - Washout Cholestyramine 8 g TID x 11 jours et confirmer élimination avec 2 dosages de teriflunomide <0.02mg/L à 2 sem d'intervalle

- **Fingolimod (Gylenia):** Faible tératogène ~ 5 % de MCM sur 1000 G, exposition dans les 8 semaines précédent la G ad 1^{er} T. Cesser 2 mois avant la G.
- **Natalizumab (Tysabri) :** Anti-intégrine type IgG4, demi-vie 11 jours. Données rassurantes 1^{er} T donc cesser au dx de G ou 1^{er} T. Passage placentaire ACTIF 2^e et 3^e T, dosage dans le sang de cordon > dosages plasmatiques maternels (selon intervalle de la dernière dose). Thrombopénie, anémie (léger-moderé) rapportée sur 10/13 expositions 3^e T (et autres cohortes), auto-résolutif et sans conséquence
- **Problème: HAUT R DE REBOND À L'ARRÊT.**
40% à 1 an, poussées graves, voire fatales.
En G: Dans le mois pour Fingolimod et dans les 3-4 mois pour Natalizumab.
- **CHANGER POUR OCRELIZUMAB** en préconception et attendre min 6 mois avant l'arrêt de la contraception. *Neurologue*

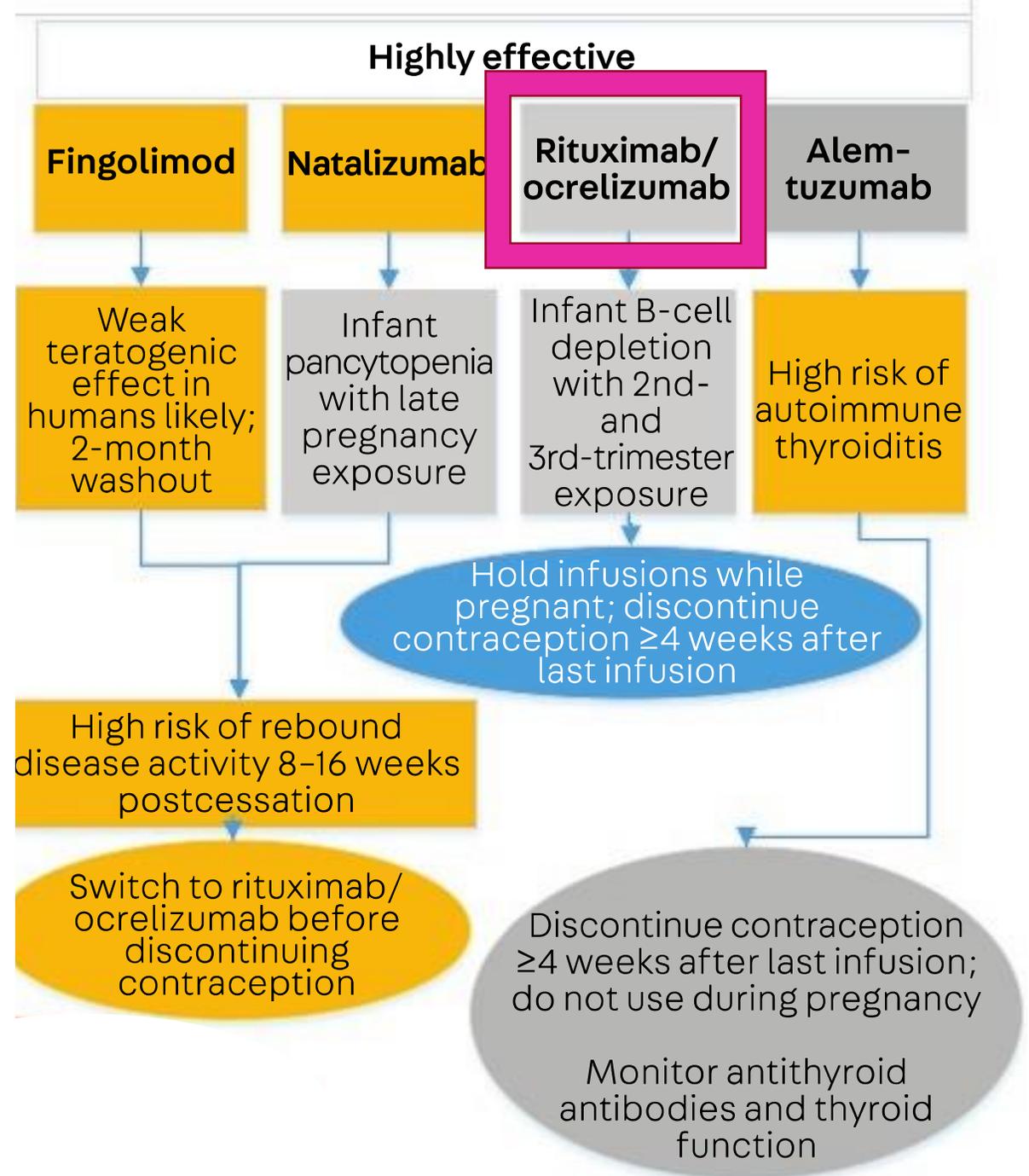


EN G, VU LES RISQUES DE POUSSÉES GRAVES...

- Reprendre le Natalizumab en cas de poussée. OU
- Le poursuivre en grossesse mais espacer q 6-8 semaines (habituellement 300mg q 4 semaines) jusqu'à la 30^e semaine maximum (autres ref: 34 sem)
- Natalizumab: R de Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP)+ grand qu'avec les autres: poursuivre surveillance usuelle avec IRM
- NN: Éviter ventouse, FSC, fonction hépatique, pas de vaccin vivant atténué > 6mois. Pas de cas de LMP rapporté



- **Ocrelizumab (Ocrevus):** Anti-CD20 type IgG1, demi-vie 26 jours, pas de données sur passage placentaire (probablement idem aux anti-TNF et au Rituximab), données rassurantes 1^{er} T.
- Élimination complète en 6 mois... Posologie d'entretien: 600mg IV q 6 mois. Grossesse permise 2-3 mois post infusion donc ok de cesser contraception 1 mois post infusion (vs monographie Eu et USA 6-12 mois)



- Préférer l'ocrelizumab en pré-G car faible R de rebond à l'arrêt (vs fingolimod et natalizumab)
- Si patiente très haut R: pourrait à la limite être administré en G si nécessaire.
Administer l'UNIQUE infusion le plus tôt possible avant la naissance (q 6 mois)
- NN: 120 cas sans signal. 1 cas de déplétion des lymphocytes B rapportés, résolu en 2 mois et demi, sans conséquence. Biologiquement possible et similaire à Rituximab. Surveillance FSC, pas de vaccin vivant atténué > 6 mois

Low risk of pregnancy relapse

Rituximab/
ocrelizumab

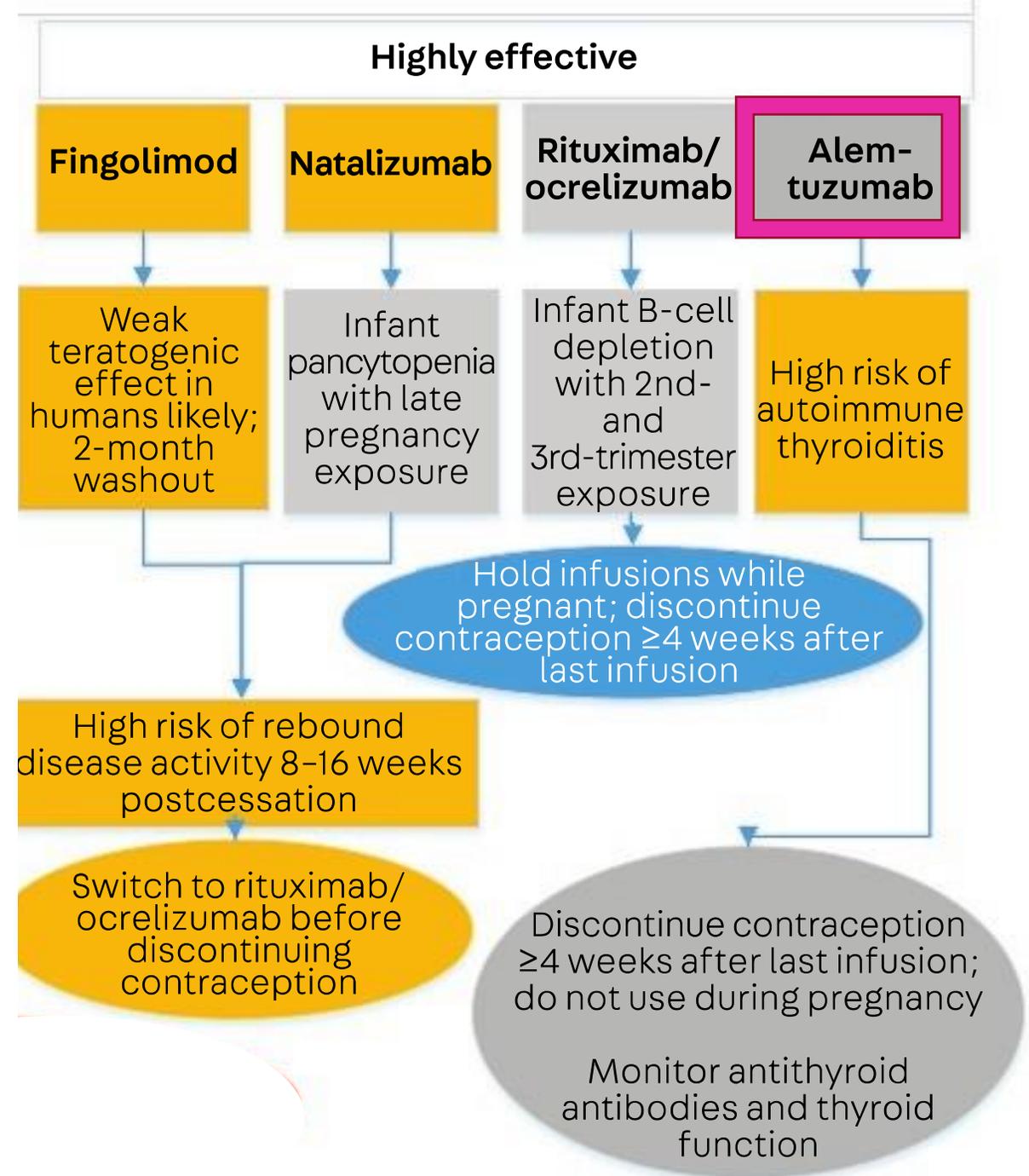
Yes

No

No

Screen for B-cell depletion and/or pancytopenia; if present, check with CDC to see if infant vaccination series needs to be altered

- **Alemtuzumab (Lemtrada):** Anti-CD52 (lympho B et T). Campath pour LLC. Demi-vie 2 à 6 jours, élimination complète en 30 jours mais action bcp + longue. Pas de données sur passage placentaire (probablement idem aux IgG). >300 G... mais 18 G dans les 4 mois après dernière dose: pas valable.
- Risques tr thyroïdiens AI 16-18% sur 2 ans, 30% à 3 ans. 1 cas de Graves néonatal rapporté. 1 à 3% de PTL. 1% autres mx AI.
- Administration annuelle sur 3 à 5 jours: ok pour cesser contraception 1 mois après infusion (4 mois selon monographie) VS attendre 1 an pour diminuer R de Graves ou Hashimoto



RX ET ALLAITEMENT

MME I O-B... 31A, G3P1, 10 SEM

Crohn x 2013 avec résection iléo-caecale x fév 2015 et sous Ustekinumab (Stelara) 90mg sc q 4 sem depuis avant résection, en rémission depuis.

- SEP dx 2011, Teriflunomide cessé 6 mois avant G lors d'une AS(2016) (pas de washout/dosage) car désir de G, 2 poussées sous Teriflunomide, 1 poussée à l'arrêt. Pas de poussées en G1(2017). Début glatiramer 2017 à 1 sem PP (pendant l'allaitement) Natalizumab x 1 dose à l'arrêt de l'allaitement. Or poussée grave 1 mois (dysarthrie, sx sensitifs, ataxie), et IRM > 50^e lésions. Crainte de LMP: cght pour Ocrelizumab depuis mai 2018. Dernière dose mai 2020 (1 mois pré-conception).

IRM fév 2019: ↑ marquée du nombre de lésions x 1 an

- Était-ce ok de débuter glatiramer pendant l'allaitement en 2017 ?
- Fallait-il cesser d'allaiter pour débuter Natalizumab en mai 2018 ?
- Me demande si c'est raisonnable d'allaiter avant de reprendre Ocrelizumab en PP?

MMÉSP	Données en allaitement		En pratique
Glatiramer (Copaxone)	Hydrolyse rapide, pas de données passage mais peu probable, absorption GI probablement faible, recul clinique	☑	Rarement nécessaire, prend 3 mois avant de faire effet et ne réduit pas le R de rechutes dans les 6 mois. Femmes faibles R.
Interferon β (Rebif)	Concentrations faibles à indétectables, absorption GI probablement faible, recul clinique sur >45 NN.		
Diméthyl Fumarate (Tecfidera)	Faible poids moléculaire, passage probable <5%, aucune expérience clinique, attendre 3-4h après allaitement pour minimiser exposition	⊙	Rarement nécessaire, femmes à faible R. Éviter.
Teriflunomide (Aubagio)	Faible poids moléculaire, absence de données, potentiel d'accumulation et de toxicité néonatale	✗	
Fingolimod (Gylenia)	Faible poids moléculaire, absence de données, potentiel d'accumulation et de toxicité néonatale	✗	
Natalizumab (Tysabri)	Concentrations faibles à indétectables (moins que les autres IgG), plus grande que les autres IgG, absorption GI mensuelle, absorption GI maternelle, Rx hautement efficace	⊙... ☑	<u>Peser R vs B.</u> Reprise recommandée > 1 sem PP (acidité gastrique NN). Si exposition au 3 ^e T, retarder la prise n'est pas justifiée. Suivi vulnérabilité aux infections (et fonction thyroïdienne pour Alemtuzumab)
Ocrelizumab (Ocrevus)	Pas de données, mais faible transfert des IgG et absorption GI limitée, en dehors de la période néonatale. Peu de recul clinique.		
Alemtuzumab (Lemtrada)			

Femmes haut risques
 Rx hautement efficace
 Reprise rapide encouragée
 IRM pour se guider



MCGINLEY ET AL. DIAGNOSIS
AND TREATMENT OF MULTIPLE
SCLEROSIS
A REVIEW

JAMA. 2021;325(8):765-779
DOI:10.1001/JAMA.2020.26858

MÉCANISME D'ACTION,
POSOLOGIE,
EFFETS SECONDAIRES,
SURVEILLANCE

OUTRE RX ET ALLAITEMENT... AUTRES TX POUR PRÉVENTION DES POUSSÉES EN PP?

IGIV

- Études rétrospectives avec dosages variables (qq jours q 6 sem sur 3 mois vs q mois pour 6 mois), sans groupe contrôle ou groupe contrôle historique.
- 1 RCT sans différence entre 2 dosages.
- Méta-analyse Rosa 2018: hétérogènes ++, peu de cas, au mieux NNT 6: 82 000\$ US pour prévenir 1 rechute
- Non recommandé actuellement

Méthylprednisolone en pulse

- 1 dose vs q mois
- Petites données rétrospectives seules, pas de groupe contrôle
- Aucune conclusion possible
- Non recommandé actuellement

G ↔ SEP

AGGRAVATION
DES « PETITS
BOBOS »...
COMMUNS À LA
SEP
ET LA G... À
DIFFÉRENCIER
DE POUSSÉES!

Fatigue, dépression

Troubles d'équilibre et de la marche

Constipation

Sx vésicaux

Dlr dorso-lombaires

Spasmes, jambes sans repos

↑ infections urinaires, ad aggravation des sx de SEP (« poussées-like »)

Neuropathies compressives: Paralyse de Bell, TC, Meralgia paraesthetica

SEP « rémitante » dx 2014: sx « somatoformes » x >1 an et lésions à l'IRM attribuables aux migraines ? parésie des mi persistante >ms. Béquilles canadiennes dans la maison: EDSS 5 (?rémitante)

Fatigue, tremblements, étourdissements, spasmes, incontinence urinaire.

Pourtant: IRM cérébrale août 2020: qq lésions stables p/r fév 2019 et 2017, PAS de lésions médullaire

Rebif tenté à deux reprises mais cessé re: aggravation neutropénie AI.

Copaxone die: aggravation de sa tachycardie. Aucun tx depuis été 2020: Neuro planifiait de reprendre Copaxone à 3 fois semaine per-G... suffisant ? Atteinte médullaire ? Dysautonomie? Mx progressive?

9 semaines: Incommodée par **spasmes +++** Hors G: Elavil 35 mg, cessé depuis G1 (?sécurité), Cyclobenzaprine 10 bid pris en G1 (cessé en allaitement?). Clonazepam 0.5mg die à bid.

11 semaines: **^incontinence** mais à l'effort, dysurie initiatrice, diminution sensation périnée, difficulté à sortir les selles, le fait manuellement. **Poussée vs** faiblesse du plancher pelvien???. Examen + IRM à venir par sa neuro le lendemain... **?utilité d'un IRM sans Gado**

MME JJ, 29A, G2P1

Table 4. Comorbidity and Symptom Management in Multiple Sclerosis

	Prevalence	Symptom management		
		Pharmacological	Nonpharmacological	Potential etiologies/risk factors
Comorbidities				
Depression	37% (n = 2312) ⁶⁷ to 45% (n = 8722) ⁶⁸	SSRIs and SNRIs (fluoxetine 20-60 mg/d, sertraline 50-200 mg/d, duloxetine 60 mg/d, venlafaxine 75-225 mg/d)	Screened regularly with short questionnaires, psychotherapy	Combination of biological (fatigue, cognitive dysfunction, pain, family history of depression, female sex) ⁶⁹ and psychosocial factors (lower SES and education levels)
Anxiety	16.5% (n = 8729) ⁶⁸ to 35.6% (n = 140) ⁷⁰	SSRIs and SNRIs (fluoxetine 20-60 mg/d, sertraline 50-200 mg/d, duloxetine 60 mg/d, venlafaxine 75-225 mg/d)	Psychotherapy	Reactive to stress of chronic illness (increased psychosocial stressors, decreased social supports), dysfunction of the frontostriatal circuits ⁷⁰
Vascular comorbidities (hypercholesterolemia, hypertension, heart disease, diabetes, peripheral artery disease)	52.8% (n = 8983) ⁶⁴ Mean age, 52.7 (SD, 10.4) y	Targeted treatment of hyperlipidemia, hypertension, heart disease, diabetes, and peripheral artery disease	Lifestyle modifications (ie, diet and exercise)	Similar to the general population
Sleep disorders (restless legs syndrome, obstructive sleep apnea, insomnia)	51.5% (n = 1063) ⁷¹ to 70% (n = 11 400) ⁷²	Restless legs syndrome: pramipexole (0.125-0.5 mg every night at bedtime), gabapentin (300-2400 mg daily), and benzodiazepines (as low a dose as possible), clonazepam 0.5-2 mg every night at bedtime)	Obstructive sleep apnea: weight loss, positive upper airway pressure, and sometimes surgical interventions Insomnia: education on proper sleep hygiene, stimulus control, sleep restriction, biofeedback, and cognitive behavioral therapy	Pain, depression, spasticity, urinary dysfunction, brainstem dysfunction, hypothalamic dysfunction, medication adverse effect
Vitamin D deficiency	30% ⁷³	Vitamin D supplementation (1000-4000 IU/d, aiming for blood level >70 nmol/L) ⁷⁴	NA	Immunomodulatory and anti-inflammatory effects ^{8,74}
Tobacco use	45% (n = 1190) ⁷⁵	Varenicline (1 mg twice daily after initial titration)	Counseling	

Symptoms

Neuropathic pain	39.8% (n = 428) ⁷⁶	Gabapentin (300-2700 mg/d split into 3 doses), pregabalin (300-600 mg/d in 2-3 doses), amitriptyline (25-150 mg/d), duloxetine (30-60 mg/d), carbamazepine (600-800 mg/d), oxcarbazepine (300-1200 mg/d in 2 doses), lamotrigine (50-200 mg/d after slow titration), topiramate (25-200mg/d in 2 doses)	Exercise, physical therapy, psychological treatments (eg, cognitive behavioral therapy), neuromodulation (transcutaneous electrical nerve stimulation, transcranial direct current stimulations, or spinal stimulators), nerve blocks	Demyelinating lesions in the nociceptive pathways Amitriptyline ✓ mais pour douleurs neuropathiques ADT et Cymbalta >AED
Trigeminal neuralgia	4% (n = 428) ⁷⁶	Carbamazepine (600-800 mg/d), oxcarbazepine (300-1800 mg/d in 2 doses): lamotrigine (50-400 mg/d in 2 doses after slow titration), baclofen (60-80 mg/d in divided doses after titration)	Consider surgical or radiation interventions	Lesions in trigeminocervical complex
Spasticity	84% (n = 20 969) ⁷⁷	Baclofen (5-80 mg/d in divided doses with titration), tizanidine (2-36 mg/d in divided doses after titration), benzodiazepines at lowest possible dose (diazepam 5-40 mg/d in divided doses), dantrolene (100 mg ×3/d after titration) intrathecal baclofen pump; botulinum toxin injections for focal spasticity	Exercise, physical therapy Benzo ✓ Cyclobenzaprine !?	Upper motor neuron dysfunction causing combination of central paresis and muscle hyperactivity
Fatigue	78% (n = 656) ⁷⁸ to 94%(n = 25 728) ⁷⁹	Amantadine (100 mg twice daily), modafinil (200 mg daily), armodafinil (150 mg daily)	Cognitive behavioral therapy, relaxation therapy, aerobic exercise, and cooling devices	Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction, monoaminergic system dysfunction, secondary causes from other comorbid conditions (medication adverse effect, sleep-related disorders, depression, thyroid dysfunction) ^{80,81}
Cognitive impairment	43% (n = 100) ⁸² to 56% (n = 45) ⁸³	Can consider donepezil (5-10 mg daily) and memantine (5-20 mg daily), but no strong evidence to support their use	Occupational therapy and cognitive rehabilitation	Grey matter lesions, cerebral atrophy (especially in mesial temporal lobes), and other psychosocial factors and general health-related factors (education level, depression)

Table 4. Comorbidity and Symptom Management in Multiple Sclerosis (continued)

	Prevalence	Symptom management		
		Pharmacological	Nonpharmacological	Potential etiologies/risk factors
Urinary dysfunction	90% (n = 1882) ⁸⁴	Detrusor overactivity: oxybutynin (2.5-20 mg daily), tolterodine (1-4 mg daily), mirabegron (25-50 mg daily), botulinum toxin injections	Pelvic floor exercises and intermittent self-catheterization If intermittent self-catheterization becomes not possible, consider suprapubic catheter	Lesions in the lateral corticospinal tracts and reticulospinal tracts in cervical cord causing detrusor and sphincter dysfunction
		Antispasmodiques vésicaux ✗ Cathétérisme, exercices, culottes d'incontinence ✓ Botox!?		
Gait impairment	50%-91%, depending on disease duration (n = 25 728) ⁷⁹	Dalfampridine (10 mg twice daily)	Physical therapy	Weakness, spasticity
Bowel dysfunction	52% ⁸⁵ (n = 77) to 68% (n = 280) ⁸⁶	Stool softeners, stimulants, laxatives, enema	Timed bowel evacuation, dietary fiber, biofeedback, physical activity, hydration	Combination of cortical dysfunction of the frontal lobe and spinal cord dysfunction, pelvic floor dyssynergia
		Émoullients et laxatifs ✓		
Sexual dysfunction	73% ⁸⁷ (n = 99)	Phosphodiesterase-5 inhibitors, intracavernous vasodilator agents	Penile prostheses, vaginal lubricants	Sphincteric dysfunction, psychological factors, medication adverse effects
Tremor	25% (n = 200) ⁸⁸ - 58% (n = 100) ⁸⁹	β-Blockers (propranolol 60-320 mg/d in divided doses), primidone (250-750 mg/d in divided doses after titration), gabapentin (300-2700 mg/d in divided doses)	Joint stabilization maneuvers, limb weights, use of large-handled utensils, deep brain stimulation	Cerebellar and cerebellar connection dysfunction
		BB ✓		
Dysphagia	38% (n = 103) ⁹⁰	Referral to speech and language pathologist for formal evaluation	Diet modification, swallowing exercises, electrical stimulation	Dysfunction of corticobulbar tracts, cerebellum, brainstem, lower cranial nerves

Abbreviation: NA, not applicable; SES, socioeconomic status; SNRI, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor.

TX DES POUSSÉES: IDEM À HORS G

Seulement si déficits
significatifs ou
incapacitants

Éliminer une infection
sous-jacente

Méthylprednisolone 1g pour 3 à 5 jours

- Effet des stéroïdes hautes doses déjà discutés/connus: doute sur fentes palatines, effets systémiques, RPPM
- Allaitement: 3h après l'infusion pour minimiser l'exposition

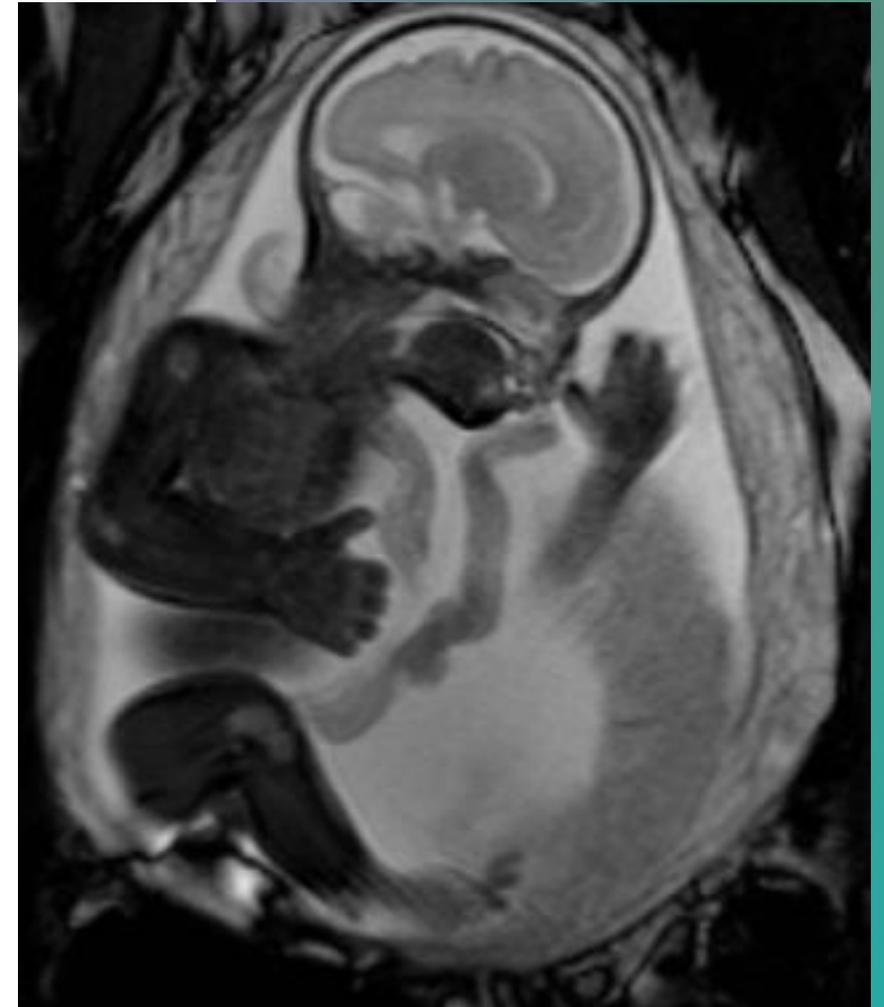
Plasmaphérèse si réfractaire (peu/pas d'amélioration dans les premiers jours): die ou q 2 jours x 3 à 7 tx

Immunoabsorption en 3^e ligne (PLEX spécifique aux Ig)

?Natalizumab/Ocrélizumab

IRM ?

- Sécuritaire à tous les T mais non nécessaire de routine si ne change pas la prise en charge
 - R théoriques de malfo via \uparrow T° 1^{er} T et R de surdité...
- Gadolinium C-I: placenta \rightarrow fœtus \rightarrow élimination rénale \rightarrow LA \rightarrow aval  / réabsorbé. Longue exposition.
 \uparrow R *potentiel* de MIU, décès NN et mx rhumatologiques/infiltratives
 - **Gado pas absolument nécessaire pour suivi de l'activité: comparatif avec anciens IRM**
- en PP/allaitement: utile pour surveiller périodiquement l'activité de la maladie et prendre une décision sur le début/la reprise de MM SP
 - Gado <0.0004 % absorbé par l'enfant (AC Radiology) \rightarrow sécuritaire, mais pas absolument nécessaire



MESSAGES CLÉS

Ne pas retarder la G:

- infertilité indirecte > directe
- Pas d'augmentation d'incapacités au long cours

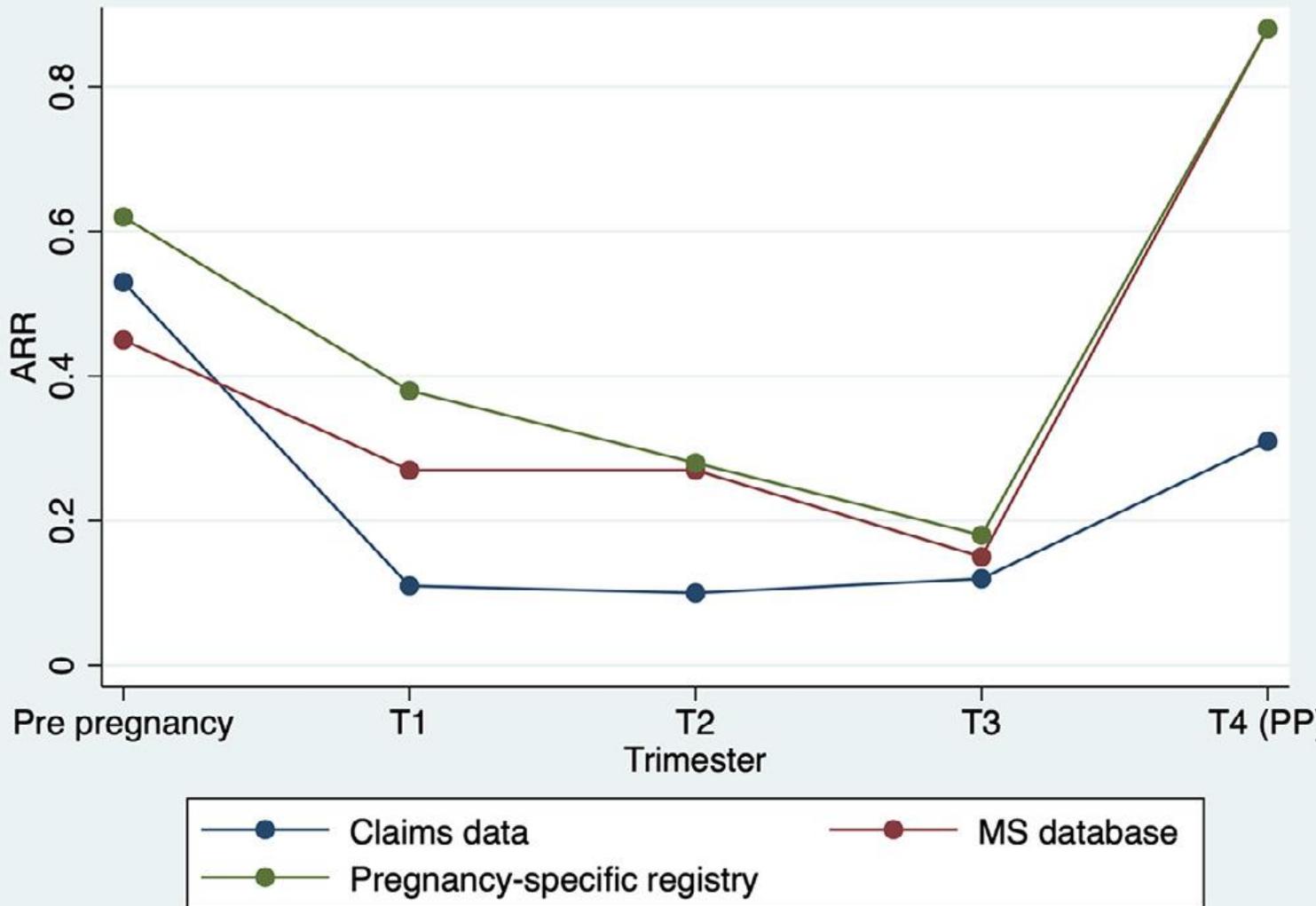
Préconception/G/allaitement

- Bon contrôle pré-G
- Mieux en G, pire en PP, allaitement protecteur?
- En fonction des caractéristiques de la patiente ET de sa Rx

Pas une grossesse à risque mais s'adapter à la condition de la patiente

- Différencier sx de G / comorbidités / poussées
- Accouchement

Gestion des poussées comme les non-G mais Gado non nécessaire



- « claims data »: MOINS DE RECHUTES PP
- VS banque de données des cliniques spécialisées de SEP: beaucoup plus de rechutes PP
- tendance à - rapporter les poussées?
- Sous-types plus légers sur-représentés?

HÉTÉROGÉNÉITÉ DES
RÉSULTATS... SELON LE TYPE DE
BASE DE DONNÉES