



**HAL**  
open science

# Bénéfices et risques de la poursuite du natalizumab jusqu'à la fin du premier trimestre de grossesse en cas de sclérose en plaques active : étude prospective

Sarah Demortiere

## ► To cite this version:

Sarah Demortiere. Bénéfices et risques de la poursuite du natalizumab jusqu'à la fin du premier trimestre de grossesse en cas de sclérose en plaques active : étude prospective. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02399530

**HAL Id: dumas-02399530**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02399530>**

Submitted on 9 Dec 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Bénéfices et risques de la poursuite du natalizumab jusqu'à la fin du premier trimestre de grossesse en cas de sclérose en plaques active : étude prospective.**

# **T H È S E A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 24 Octobre 2019**

**Par Madame Sarah DEMORTIERE**

**Née le 30 mars 1990 à Talence (33)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de NEUROLOGIE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur PELLETIER Jean**

**Président**

**Monsieur le Professeur AUDOIN Bertrand**

**Directeur**

**Madame le Docteur (MCU-PH) TABOURET Emeline**

**Assesseur**

**Madame le Docteur RICO Audrey**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur MAAROUF Adil**

**Assesseur**

# AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

**Président** : Yvon BERLAND

## FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

**Administrateur provisoire**: Georges LEONETTI

**Affaires Générales** : Patrick DESSI  
**Professions Paramédicales** : Philippe BERBIS

**Assesseurs** :

- aux Etudes : Jean-Michel VITON
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

**Chargés de mission** :

- 1<sup>er</sup> cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2<sup>ème</sup> cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3<sup>ème</sup> cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

**Chef des services généraux** : Déborah ROCCHICCIOLI

**Chefs de service** :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

### DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND  
M. André ALI CHERIF  
M. Jean-François PELLISSIER

**PROFESSEURS HONORAIRES**

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHIERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCOIS Georges
	ASSADOURIAN Robert		FUENTES Pierre
	AUFFRAY Jean-Pierre		GABRIEL Bernard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GALINIER Louis
	AZORIN Jean-Michel		GALLAIS Hervé
	BAILLE Yves		GAMERRE Marc
	BARDOT Jacques		GARCIN Michel
	BARDOT André		GARNIER Jean-Marc
	BERARD Pierre		GAUTHIER André
	BERGOIN Maurice		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUVE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARREL Michel		LOUCHET Edmond
	CHAUVEL Patrick		LOUIS René
	CHOUX Maurice		LUCIANI Jean-Marie
	CIANFARANI François		MAGALON Guy
	CLEMENT Robert		MAGNAN Jacques
	COMBALBERT André		MALLAN- MANCINI Josette
	CONTE-DEVOLX Bernard		MALMEJAC Claude
	CORRIOL Jacques		MARANINCHI Dominique
	COULANGE Christian		MARTIN Claude
	DALMAS Henri		MATTEI Jean François
	DE MICO Philippe		MERCIER Claude
	DESSEIN Alain		METGE Paul
	DELARQUE Alain		MICHOTEY Georges
	DEVIN Robert		MILLET Yves
	DEVRED Philippe		MIRANDA François
	DJIANE Pierre		MONFORT Gérard
	DONNET Vincent		MONGES André
	DUCASSOU Jacques		MONGIN Maurice
	DUFOUR Michel		MONTIES Jean-Raoul
	DUMON Henri		NAZARIAN Serge
	ENJALBERT Alain		NICOLI René

MM NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SERRATRICE Georges  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

## PROFESSEURS HONORIS CAUSA

### 1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)  
CID DOS SANTOS (Portugal)

### 1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)  
T.A. LAMBO (Suisse)

### 1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)  
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

### 1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)  
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

### 1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)  
C.GIBBS (U.S.A.)  
J. DACIE (Grande-Bretagne)

### 1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

### 1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)  
R.D. ADAMS (U.S.A.)

### 1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)  
M. SCHOU (Danemark)  
M. AMENT (U.S.A.)  
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)  
S. REFSUM (Norvège)

### 1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

### 1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)  
KLINSMANN (R.D.A.)

### 1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)  
T. MUNSAT (U.S.A.)  
LIANA BOLIS (Suisse)  
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

### 1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

### 1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)  
W.K. ENGEL (U.S.A.)  
V. ASKANAS (U.S.A.)  
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)  
A. DAVIGNON (Canada)  
A. BETTARELLO (Brésil)

### 1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

**1990**

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)  
J. PORTER (U.S.A.)

**1991**

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)  
W. BURGDORFER (U.S.A.)

**1992**

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)  
D. CARSON (U.S.A.)  
T. YAMAMURO (Japon)

**1994**

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)  
W.J. KOLFF (U.S.A.)

**1995**

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)  
M. MULLER (Suisse)  
V. BONOMINI (Italie)

**1997**

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)  
D. STULBERG (U.S.A.)  
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)  
P.I. BRANEMARK (Suède)

**1998**

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

**1999**

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)  
D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)  
G. HUGUES (Grande Bretagne)  
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

**2002**

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur Sir T. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

## PROFESSEURS EMERITE

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

### 2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016



**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

**2018**

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AZULAY Jean-Philippe	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLI Michel	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOUBLI Léon	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MONCLA Anne
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	OUAFIK L'Houcine

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERTGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSON François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

---

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES**

ADALIAN Pascal  
 AGHABABIAN Valérie  
 BELIN Pascal  
 CHABANNON Christian  
 CHABRIERE Eric  
 FERON François  
 LE COZ Pierre  
 LEVASSEUR Anthony  
 RANJEVA Jean-Philippe  
 SOBOL Hagay

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

BRANDENBURGER Chantal

### **PRAG**

TANTI-HARDOUIN Nicolas

### **PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS**

ADNOT Sébastien  
 FILIPPI Simon

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent ( <i>disponibilité</i> )	EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>dispo oct 2018</i> )	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	VERNA Emeline
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic  
GENTILE Gaëtan

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
GUIDA Pierre  
JANCZEWSKI Aurélie

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion  
REVIS Joana

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
*LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
GUYE Maxime (PU-PH)  
*MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre*  
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

*CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)  
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
*ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)  
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
BONELLO Laurent (PU PH)  
BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
CUISSSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

**CHIRURGIE GENERALE 5302**

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 CURVALE Georges (PU-PH)  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
*PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité*  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 COWEN Didier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony (PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
 GRISOLI Dominique (MCU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

*ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité*  
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
*SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre*  
 THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)  
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)  
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

GUYS Jean-Michel (PU-PH)  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)  
 FAURE Alice (MCU PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH)  
*BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre*  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
 SEITZ Jean-François (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 MONCLA Anne (PU-PH)  
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)  
 TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Héléne (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
 BOUBLI Léon (PU-PH)  
 BRETELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**IMMUNOLOGIE 4703**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

KERBAUL François (PU-PH)  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU  
 VEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
*FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre*  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)  
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)  
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

**NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)  
 RACCAH Denis (PU-PH)  
 VALERO René (PU-PH)

*ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité*  
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)  
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

**IMMUNOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)  
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**NEPHROLOGIE 5203**

*BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre*  
 BRUNET Philippe (PU-PH)  
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)  
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)  
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)  
 MOAL Valérie (PU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)  
 FUENTES Stéphane (PU-PH)  
 REGIS Jean (PU-PH)  
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)  
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)  
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)  
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)  
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)  
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)  
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)  
 FELICIAN Olivier (PU-PH)  
 PELLETIER Jean (PU-PH)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DENIS Danièle (PU-PH)  
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*  
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

**PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)  
 POINSO François (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)  
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)  
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)  
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)  
 MICHEL Justin (PU-PH)  
 NICOLLAS Richard (PU-PH)  
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)  
 DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*  
 REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)  
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*  
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)  
 SIMON Nicolas (PU-PH)  
 BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

CASSAGNE Carole (MCU-PH)  
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)  
 MARY Charles (MCU-PH)  
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)  
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)  
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)  
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)  
 MICHEL Gérard (PU-PH)  
 MILH Mathieu (PU-PH)  
 REYNAUD Rachel (PU-PH)  
 SARLES Jacques (PU-PH)  
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)  
 BREGEON Fabienne (PU-PH)  
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)  
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)  
 FABRE Alexandre (MCU-PH)  
 OVAERT Caroline (MCU-PH)  
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)  
 BONINI Francesca (MCU-PH)  
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)  
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)  
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
 REY Marc (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH)  
 LANCON Christophe (PU-PH)  
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101****RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)  
 GIRARD Nadine (PU-PH)  
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)  
 JACQUIER Alexis (PU-PH)  
 MOULIN Guy (PU-PH)  
 PANUEL Michel (PU-PH)  
 PETIT Philippe (PU-PH)  
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)  
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)  
 BARLESI Fabrice (PU-PH)  
 CHANEZ Pascal (PU-PH)  
 CHARPIN Denis (PU-PH) *Surnombre*  
 GREILLIER Laurent (PU PH)  
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)  
 TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
 PAPAIZIAN Laurent (PU-PH)  
 ROCH Antoine (PU-PH)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**

GUIS Sandrine (PU-PH)  
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)  
 PHAM Thao (PU-PH)  
 ROUDIER Jean (PU-PH)

**UROLOGIE 5204**

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
 KARSENTY Gilles (PU-PH)  
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
 ROSSI Dominique (PU-PH)



## **Remerciements**

Au Professeur PELLETIER, au Professeur AUDOIN, au Docteur TABROURET, au Docteur RICO et au Docteur MAAROUF que je remercie pour l'honneur que vous me faites de siéger au sein de mon Jury de thèse de Médecine. En espérant que la route à vos côtés soit encore longue.

A ma famille. A ma mère, mon père et mon frère à qui je dois la personne que je suis devenue.

A mon fiancé. A qui je dois la personne que je deviens.

Aux patients. Sans qui ma vocation perdrait son sens.

# Sommaire

<b>1. Introduction</b> .....	<b>6</b>
<b>2. Rappels neuro-anatomiques</b> .....	<b>7</b>
<b>2.1. Le système nerveux</b> .....	<b>7</b>
<b>2.2. Le neurone</b> .....	<b>7</b>
<b>2.3. Les cellules de soutien</b> .....	<b>8</b>
<b>2.4. La barrière hémato-encéphalique</b> .....	<b>9</b>
<b>3. Généralités concernant la sclérose en plaques</b> .....	<b>10</b>
<b>3.1. Définition et critères diagnostiques</b> .....	<b>10</b>
<b>3.2. Physiopathologie</b> .....	<b>10</b>
3.2.1. Le modèle animal : l'encéphalomyélite auto immune expérimentale .....	11
3.2.2. Immunopathologie chez l'homme .....	11
3.2.3. Les acteurs majeurs de la SEP .....	12
3.2.4. Les étapes et mécanismes lésionnels .....	13
3.2.5. Facteurs étiologiques .....	18
<b>3.3. Épidémiologie</b> .....	<b>21</b>
<b>3.4. Caractérisation de la maladie</b> .....	<b>23</b>
3.4.1. Notion d'activité et de progression .....	23
3.4.2. Les formes de la SEP .....	24
3.4.3. Le rebond inflammatoire .....	27
3.4.4. Les échelles .....	28
<b>3.5. La SEP et la grossesse</b> .....	<b>29</b>
3.5.1. Fertilité.....	29
3.5.2. Risque de poussées.....	29
3.5.3. Évolution du handicap .....	32
3.5.4. Enfant né de mère atteinte de SEP .....	33
<b>4. Les thérapies dans la SEP</b> .....	<b>34</b>
<b>4.1. Traitement symptomatique des poussées</b> .....	<b>34</b>
<b>4.2. Traitements de fond</b> .....	<b>35</b>
4.2.1. Les molécules disponibles.....	36
4.2.2. Le cas du natalizumab (TYSABRI) .....	38
<b>5. La grossesse et les médicaments</b> .....	<b>40</b>
<b>5.1. Les périodes de la grossesse et les risques inhérents</b> .....	<b>41</b>
<b>5.2. Les modifications de la pharmacocinétique</b> .....	<b>42</b>
<b>5.3. Le passage de la barrière foeto placentaire</b> .....	<b>42</b>
5.3.1. Le placenta.....	42
5.3.2. Les moyens de transfert.....	43
<b>5.4. Évaluation du risque médicamenteux chez l'enfant à naître</b> .....	<b>44</b>
5.4.1. Données expérimentales .....	44
5.4.2. Données cliniques.....	44
5.4.3. Les recommandations.....	45
<b>5.5. Les données concernant les thérapeutiques de la SEP</b> .....	<b>45</b>
5.5.1. Les molécules de première ligne.....	45

5.5.2.	Les molécules de deuxième ligne.....	46
5.5.3.	Le cas du natalizumab.....	46
<b>6.</b>	<b><i>Problématique et objectif de notre travail</i></b> .....	<b>50</b>
<b>7.</b>	<b><i>Article en anglais</i></b> .....	<b>51</b>
7.1.	<b>Abstract</b> .....	<b>51</b>
7.2.	<b>Introduction</b> .....	<b>52</b>
7.3.	<b>Material and methods</b> .....	<b>53</b>
7.4.	<b>Results</b> .....	<b>55</b>
7.5.	<b>Discussion</b> .....	<b>61</b>
7.6.	<b>Conclusion</b> .....	<b>62</b>
<b>8.</b>	<b><i>Article en français</i></b> .....	<b>64</b>
8.1.	<b>Résumé</b> .....	<b>64</b>
8.2.	<b>Introduction</b> .....	<b>65</b>
8.3.	<b>Matériel et méthode</b> .....	<b>67</b>
8.4.	<b>Résultats</b> .....	<b>69</b>
8.5.	<b>Discussion</b> .....	<b>75</b>
8.6.	<b>Conclusion</b> .....	<b>76</b>
<b>9.</b>	<b><i>Discussion</i></b> .....	<b>78</b>
<b>10.</b>	<b><i>Conclusion</i></b> .....	<b>81</b>
<b>11.</b>	<b><i>Références</i></b> .....	<b>82</b>
<b>12.</b>	<b><i>Annexes</i></b> .....	<b>88</b>
12.1.	<b>Annexe 1 : l'EDSS</b> .....	<b>88</b>
12.2.	<b>Annexe 2 : structure d'une immunoglobuline</b> .....	<b>90</b>

## **Table des figures**

Figure 1: Illustration des principales cellules composant le système nerveux central.....	8
Figure 2: Schématisation de la barrière hémato-encéphalique (BHE) en condition physiologique .....	9
Figure 3: Illustration des possibilités de différenciation d'un LT CD4+ naïf.....	12
Figure 4: Illustration de la dérégulation périphérique de la tolérance du soi et de l'activation de lymphocytes auto réactifs .....	14
Figure 5: Illustration du passage des lymphocytes T activés au travers de la BHE.....	15
Figure 6: Illustration des mécanismes lésionnels de la SEP .....	17
Figure 7: Risque de SEP au sein d'une famille avec un sujet porteur de la maladie .....	18
Figure 8: Prévalence mondiale de SEP en 2013 .....	22
Figure 9: Évolution des critères entre 1996 et 2013 pour les formes rémittentes récurrentes de SEP .....	24
Figure 10: Évolution des critères entre 1996 et 2013 pour les formes progressives de SEP ...	25
Figure 11: Facteurs de risque des formes hautement actives .....	26
Figure 12: Taux annualisé de poussées par trimestre avant, pendant et après la grossesse avec naissance vivante de femmes atteintes de SEP .....	30
Figure 13: Évolution du handicap selon l'échelle EDSS avant, pendant et après la grossesse avec naissance vivante de femmes atteintes de SEP .....	32
Figure 14: Mécanisme d'action du natalizumab par blocage des interactions entre intégrines et cellules endothéliales de la BHE.....	38
Figure 15: Les moyens de transferts des médicaments via le placenta .....	43
Figure 16: Flowchart of pregnancies enrolled in this study .....	56
Figure 17: Organigramme des grossesses incluses à cette étude .....	70

## **Liste des tableaux**

Tableau 1: Gènes associés au risque de développer une SEP .....	19
Tableau 2: Prédicteurs cliniques des poussées du post-partum (régression logistique multivariée) .....	31
Tableau 3: Traitements de fond actuellement disponibles pour la SEP .....	36
Tableau 4: Principaux facteurs régulant le transfert placentaire des médicaments.....	44
Tableau 5: Informations concernant la fertilité, la grossesse et l'allaitement pour les molécules de seconde ligne. ....	49
Table 6: Characteristics of the cohort .....	57
Table 7: Logistic regression analyses assessing predictor of disease activity during pregnancy .....	58
Table 8: Logistic regression analyses assessing predictor of EDSS progression in post-partum .....	59
Table 9: Supplementary data: Morphological characteristics of newborns .....	63
Tableau 10: Caractéristiques de la cohorte .....	71
Tableau 11: Analyses de régression logistique évaluant le prédicteur de l'activité de la maladie pendant la grossesse .....	72
Tableau 12: Analyses par régression logistique évaluant les prédicteurs de la progression de l'EDSS après l'accouchement .....	73
Tableau 13: Données complémentaires : Caractéristiques morphologiques des nouveau-nés	77

## **Liste des abréviations**

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

CHU : centre hospitalo-universitaire

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

DMT : Disease-Modifying Therapies

EAE : Encéphalomyélite Auto-immune Expérimentale

EBV : Epstein Barr virus

EDSS : Expanded Disability Status Scale

EMA : European Medicines Agency, agence européenne du médicament

FCS : Fausses Couches Spontanées

FDA : Food Drug Administration, agence américaine des produits alimentaires et des médicaments

HLA : Human Leukocyte Antigen

Ig : Immunoglobuline

LCS : Liquide Cérébro-Spinal

LEMP : Leuco-Encéphalopathie Multifocale Progressive

MadCAM-1 : Mucosal addressin Cell Adhesion Molecule-1

MBP : Protéine Basique de la Myéline

MOG : Glycoprotéine Oligodendrocytaire de la Myéline

PEV : Potentiels Évoqués Visuels

PLP : Protéine Protéolipidique

SEP : Sclérose En Plaques

SNC : Système Nerveux Central

VCAM-1 : Vascular Cell Adhesion Molecule-1

VLA4: Very Late Activation antigen-4

# **1. Introduction**

Maladie inflammatoire chronique du système nerveux central, la sclérose en plaques (SEP) est une des affections démyélinisantes les plus répandues au monde avec une incidence croissante<sup>1</sup>. Depuis les débuts de sa documentation anatomo-clinique au XIX<sup>ème</sup> siècle<sup>2</sup>, la SEP est essentiellement caractérisée par des lésions dénaturant la myéline du système nerveux central, disséminées dans le temps et dans l'espace, aboutissant à des troubles de la conduction de l'influx nerveux. Évoluant fréquemment par des poussées plus ou moins agressives, séparées par des phases de rémission, la SEP peut être responsable in fine d'un déclin neurologique physique et/ou cognitif. Première cause de handicap non traumatique chez le jeune adulte<sup>3</sup>, l'origine de cette maladie demeure encore inconnue.

Cette affection touche préférentiellement les sujets jeunes, avec un début compris dans la majorité des cas entre 20 et 40 ans et une prédilection pour le sexe féminin<sup>4</sup>. La SEP se déclare en pleine période de projets de vie, et touche classiquement la femme jeune en âge de procréer, posant rapidement la question de la grossesse dans la prise en charge de cette pathologie.

Longtemps considérée comme une maladie incurable, la SEP a connu des avancées importantes dans le diagnostic et le traitement. Aucun traitement n'est actuellement curatif mais les traitements de fond permettent de diminuer la fréquence des poussées voire de retarder la progression du handicap. En outre, depuis les années 1990, l'arsenal thérapeutique s'est énormément développé avec l'usage des interférons<sup>5</sup> et de l'acétate glatiramère<sup>6</sup> puis des molécules de seconde ligne, dont le natalizumab<sup>7</sup>.

Sous l'appellation de SEP, il existe une diversité de présentations cliniques et radiologiques avec pour certaines des degrés d'activité et de sévérité nécessitant une prise en charge intensive d'emblée. Dans ce cas, une période d'interruption thérapeutique, comme pour une grossesse, représente un véritable risque neurologique.

Les essais thérapeutiques sont devenus la référence pour la validation et la standardisation des prises en charge thérapeutiques. La puissance statistique et la validité scientifique qui en découlent restent supérieures aux études non randomisées. Cependant, du fait de contraintes protocolaires et des limitations éthiques, certaines situations rendent impossible l'application de protocoles permettant de répondre à des questions pratiques comme la gestion des molécules de seconde ligne dans le cadre de la grossesse.

## 2. Rappels neuro-anatomiques

### 2.1. Le système nerveux

Le système nerveux est le dispositif qui nous permet de nous mettre en relation avec l'extérieur à travers des fonctions de réception, d'intégration et de transmission des informations.

Le *système nerveux central* (SNC) se compose du cerveau, du tronc cérébral, du cervelet et de la moelle épinière. Son rôle est de recevoir, d'enregistrer et d'interpréter les signaux qui viennent de la périphérie avant d'organiser une réponse à envoyer.

Le *système nerveux périphérique*, quant à lui est constitué des nerfs crâniens, spinaux et des jonctions neuro musculaires et a un rôle de conduction de l'information sensorielle ainsi que de transmission des ordres moteurs.

Le tissu nerveux est composé de cellules nerveuses et de cellules de soutien (voir ci-dessous).

### 2.2. Le neurone

La *cellule nerveuse* ou *neurone*, cellule hautement différenciée et spécialisée, est l'unité fonctionnelle du système nerveux. Le capital de neurones est fixé dès la naissance, sans renouvellement au cours de la vie. Toute destruction est définitive.

Le neurone s'organise autour d'un corps cellulaire contenant le noyau. Il a des prolongements courts et ramifiés, appelées *dendrites*, permettant de par leurs grands nombres d'augmenter la zone de réception de l'influx nerveux et un prolongement long, appelé *axone* qui conduit l'influx nerveux et le transmet à un autre neurone via une zone d'échange de neurotransmetteurs, appelée *synapse*. L'axone s'entoure d'une *gaine de myéline* qui est une enveloppe de lipoprotéines (voir figure 1). La myéline donne un aspect blanchâtre aux fibres qu'elle recouvre, constituant ainsi la *substance blanche* du SNC alors que le regroupement des corps cellulaires des neurones constitue la *substance grise*.

La myéline a un rôle d'isolation et protection de l'axone, limitant les pertes énergétiques et permettant ainsi une meilleure conduction de l'influx nerveux. Cette conduction rapide est



dite saltatoire du fait de la présence de zones « à nue » sur ces axones, nommés *nœuds de Ranvier*.

### 2.3. Les cellules de soutien

Les *cellules gliales* ou *glie* forment le tissu de soutien du SNC, permettant un lien nourricier avec les vaisseaux sanguins.

Parmi ces cellules on compte les astrocytes, les oligodendrocytes, la microglie et les cellules épendymaires.

Décrits en 1921 par Hortega et Penfield, les *oligodendrocytes* ont un rôle dans la synthèse de la myéline au niveau du SNC<sup>8</sup>.

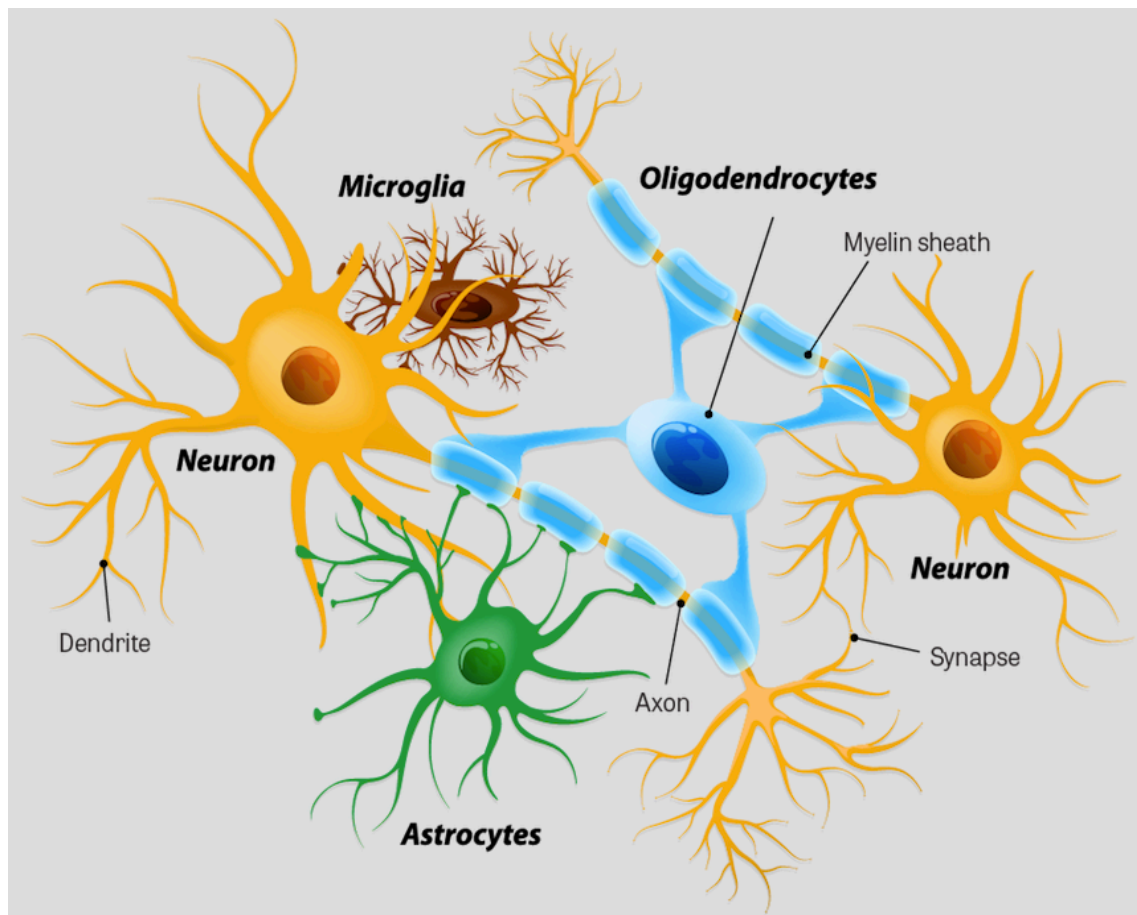


Figure 1: Illustration des principales cellules composant le système nerveux central

Image issue de freepng.fr

## 2.4. La barrière hémato-encéphalique

C'est une barrière physiologique entre la circulation sanguine et le SNC. Cette barrière se compose de plusieurs éléments (voir figure 2).

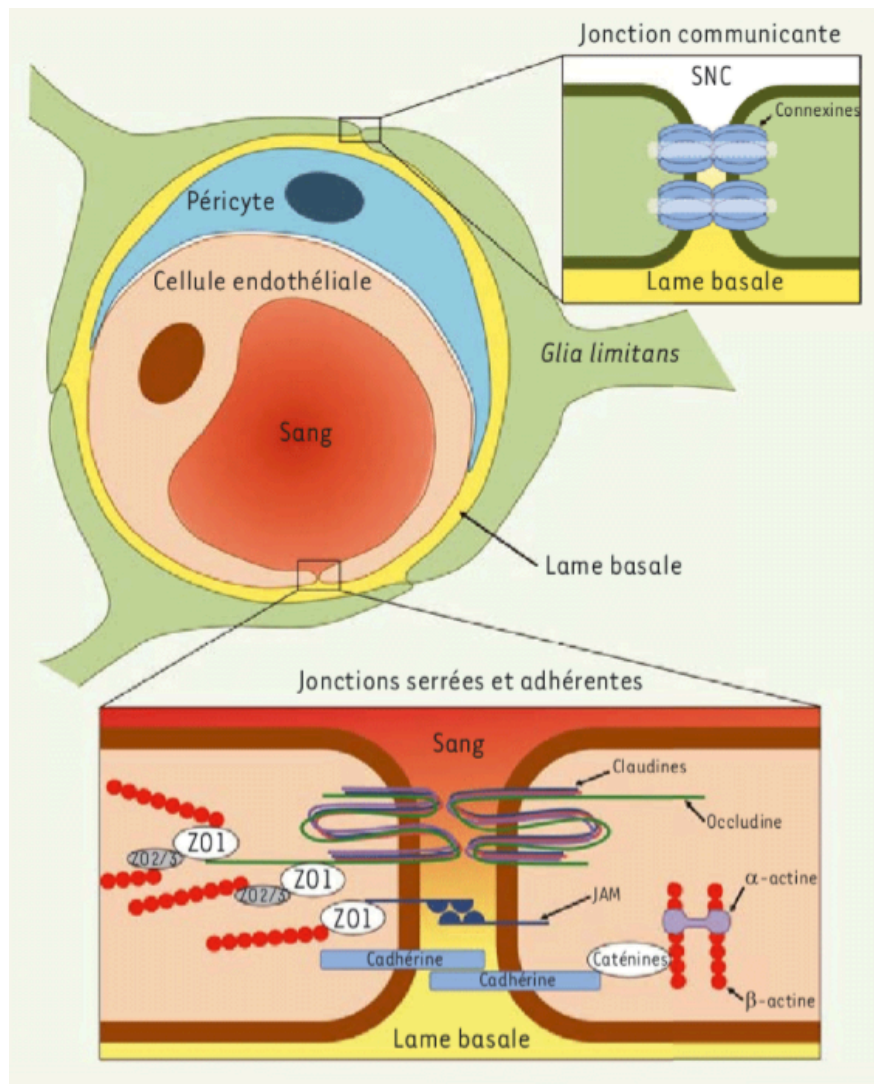


Figure 2: Schématisation de la barrière hémato-encéphalique (BHE) en condition physiologique

Image issue de Renaud et al, Médecine/sciences 2015<sup>9</sup>

Les cellules endothéliales qui tapissent les capillaires sont reliées par des jonctions serrées. Elles interdisent le passage de certains composants. Tout autour il y a les péricytes qui forment la membrane basale, elle-même entourée par les podocytes (pieds des astrocytes). La perte de l'intégrité de cette structure est source de passage d'éléments potentiellement neuro-toxiques dans le SNC.

### **3. Généralités concernant la sclérose en plaques**

#### 3.1. Définition et critères diagnostiques

La SEP est une pathologie chronique, inflammatoire et démyélinisante du SNC. Elle est responsable de la destruction localisée de la gaine de myéline qui sera remplacée par un tissu cicatriciel sclérotique. Une dégénérescence neuronale secondaire dont la physiopathologie reste largement méconnue pourra s'installer dans un second temps et conduire à une atrophie<sup>10</sup>. L'atteinte principale se fait au niveau de la substance blanche responsable d'une dégradation de la conduction des informations nerveuses mais il existe également une atteinte de la substance grise. L'étendue et la sévérité de l'atteinte du SNC est variable d'un individu à un autre.

Pour porter le diagnostic de SEP, les atteintes lésionnelles doivent avoir lieu dans plusieurs localisations du SNC, on parle de dissémination spatiale ; et à différents temps, on parle de dissémination temporelle. Ces critères de dissémination temporo-spatiales, clefs de voûte du diagnostic, sont le plus souvent révélés sur l'association d'arguments clinico-radiologiques (IRM cérébrale +/- médullaire)<sup>11</sup>. D'autres outils diagnostiques ont fait leur preuve historiquement comme les potentiels évoqués visuels (PEV), somesthésiques et moteurs (premier test clinique non invasif de la SEP en 1972 via les PEV<sup>12</sup>) et l'analyse du liquide cérébro-spinal (LCS) (avec première mise en évidence d'anomalies caractéristiques de la maladie en 1913<sup>13</sup>).

Depuis la première utilisation de l'imagerie par résonance magnétique à visée diagnostique dans la SEP en 1981 par Ian R Young et son équipe<sup>14</sup>, en passant par les critères de Poser de 1983<sup>15</sup> jusqu'aux derniers critères révisés de Mc Donalds de 2017<sup>11</sup>, les critères diagnostiques ont évolué au fur et à mesure du développement des outils disponibles afin d'en améliorer la sensibilité et la spécificité..

#### 3.2. Physiopathologie

Depuis ses premières descriptions, les mécanismes exacts de la SEP demeurent mal connus. Décrite comme une maladie avec des infiltrats inflammatoires périvasculaires dans les premières descriptions anatomo pathologiques (1863, Eduard Rindfleisch), l'hypothèse d'une origine infectieuse était suspectée par Pierre Marie en 1884<sup>2</sup>. De nombreuses expériences

jusqu'à la moitié du 20<sup>ème</sup> siècle sont restées infructueuses quant à l'identification d'un germe causal.

Le concept d'auto-immunité est arrivé dans la deuxième partie du 20<sup>ème</sup> siècle. Le modèle animal, Encéphalomyélite auto-immune expérimentale (1933) apparaît comme une clef dans la compréhension, au moins partielle, de cette pathologie.

### 3.2.1. Le modèle animal : l'encéphalomyélite auto immune expérimentale

Ce modèle<sup>16</sup> est basé sur l'inoculation de protéines exogènes du SNC à savoir une émulsion de l'adjuvant de Freund de « protéine protéolipidique » ou PLP, la protéine basique de la myéline (MBP) ou de myéline centrale purifiée « Glycoprotéine Oligodendrocytaire de la Myéline » (MOG) ou de cellules ganglionnaires activées in vitro. Ce modèle active le système immunitaire périphérique avec une réaction immunitaire initiale médiée par les lymphocytes T. Puis après une période d'une à trois semaines les animaux présentent des lésions péri-vasculaires du SNC de distribution large et des anticorps dans le cerveau et le LCS. Les signes cliniques concomitants sont similaires à ceux obtenus lors de poussées de SEP.

Sur le plan histologique, les premières lésions correspondent à l'augmentation de la perméabilité de la BHE et le passage de protéines plasmatiques dans le SNC responsables de son inflammation, de la destruction de la gaine de myéline et de la dégénérescence des neurones, oligodendrocytes et des cellules gliales. Un processus cicatriciel et une remyélinisation partielle peut survenir.

### 3.2.2. Immunopathologie chez l'homme

Il a bien été démontré dans la littérature<sup>17,18</sup> que l'inflammation médiée par l'activation des cellules immunitaires auto-réactives est le mécanisme majeur sous-jacent dans la SEP (composante inflammatoire) associé à un degré variable à des mécanismes de dégénérescence axonale et neuronale (composante tissulaire).

### 3.2.3. Les acteurs majeurs de la SEP

#### 3.2.3.1. *Lymphocytes T CD4+ helper :*

Le rôle de ces lymphocytes est bien démontré dans l'EAE. Selon les différents médiateurs cytokiniques, les lymphocytes T (LT) CD4+ naïfs peuvent se différencier en trois types de sous population helper : les Th1 et Th17 pro inflammatoires et les Th2 anti-inflammatoires.

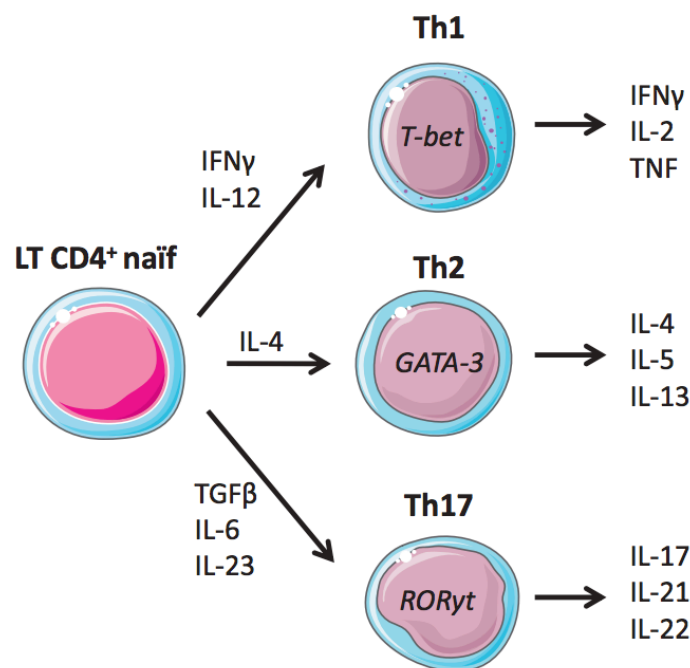


Figure 3: Illustration des possibilités de différenciation d'un LT CD4+ naïf

Image issue de Salou et al, la revue de médecine interne 2013<sup>18</sup>

La sous-population de LT CD4+ Th1 a été la première impliquée dans la physiopathologie de la SEP : l'augmentation de l'activité de la maladie étant corrélée à une augmentation d'expression d'IFN- $\gamma$  et d'interleukine 12 (IL-12). Cette IL-12, est probablement directement impliquée dans la pathologie en induisant l'apoptose des oligodendrocytes humains.

Les LT CD4+ Th 17, est également impliquée. Effectivement, la quantité des lymphocytes sécréteurs d'IL17 est plus importante chez les patients par rapport aux témoins, ainsi que la quantité d'IL17 présente dans le LCS qui est plus importante en poussée qu'en rémission. L'IL 22 sécrétée par les Th17 semble également avoir un rôle central.

Malgré cela la complexité des interactions entre LT Th1 et Th17, ainsi que leur implication respective dans la physiopathologie de la maladie reste à éclaircir et nécessite de poursuivre les investigations, d'autant que les traitements anti LT CD4+ n'améliorent pas la maladie, suggérant l'implication d'autres populations cellulaires.

#### 3.2.3.2. *Les lymphocytes T CD8+ :*

Ils possèdent une activité cytotoxique responsable de lésions aiguës au sein du SNC et sont décrits en grande proportion dans les lésions chroniques. Certains ont été également retrouvés dans le LCS de patients atteints de SEP, suggérant un rôle dans la maladie. Ils sont capables d'interagir avec les neurones, astrocytes et oligodendrocytes exprimant le CMH-I. De plus, ils présentent le CD161 et le CCR6 essentiels dans le passage de la BHE.

#### 3.2.3.3. *Les lymphocytes B :*

Leur présence dans les lésions actives témoigne de leur implication dans la physiopathologie de la SEP. En dehors de la production d'anticorps via la différenciation en plasmocytes, les lymphocytes B sont responsables de la présentation antigénique aux lymphocytes T, induisent une production de l'IFN  $\gamma$  par les lymphocytes T CD4+ en réponse à une stimulation par des antigènes de la myéline, et peuvent aussi produire des cytokines et des chémokines, modulant ainsi la réponse et le recrutement des lymphocytes T.

Les récents effets positifs des traitements avec anti CD20 (rituximab et ocrelizumab)<sup>19,20</sup> en termes de contrôle de la maladie témoignent que ces lymphocytes B sont une cible thérapeutique de choix.

### 3.2.4. Les étapes et mécanismes lésionnels

Pour les besoins didactiques, les étapes suivantes sont numérotées dans un ordre donné, qui ne retranscrit pas la complexité des interactions.

- 1) Dérégulation périphérique avec altération de la tolérance du soi : dysfonction dans le rôle joué par le thymus et les lymphocytes T régulateurs CD4 CD25 FoxP3+ eux-mêmes issus du thymus, (voir figure 4)

- 2) Activation périphérique lymphocytaire contre des auto-antigènes très divers et variables d'un sujet à l'autre (BPM, PLP, MOG ...) et chez un même sujet au cours du temps (voir figure 4). Des facteurs environnementaux et génétiques pourraient faciliter cette activation (voir plus bas) suivants divers mécanismes<sup>18</sup> tels que :
- Le mimétisme moléculaire entre un agent infectieux et des cellules du soi de par leur ressemblance locale de structures. Les virus concernés sont EBV et HHV6,
  - Activation de lymphocytes bivalents : c'est à dire qui possèdent 2 TCR, un dirigé contre le virus et l'autre contre un agent du soi,
  - Epitope spreading : rupture de la tolérance immunitaire à cause de la présence d'épitopes de myéline en quantité anormale suite à la destruction d'un oligodendrocyte infecté,
  - Effets collatéraux (« bystander ») de la synthèse de cytokines.

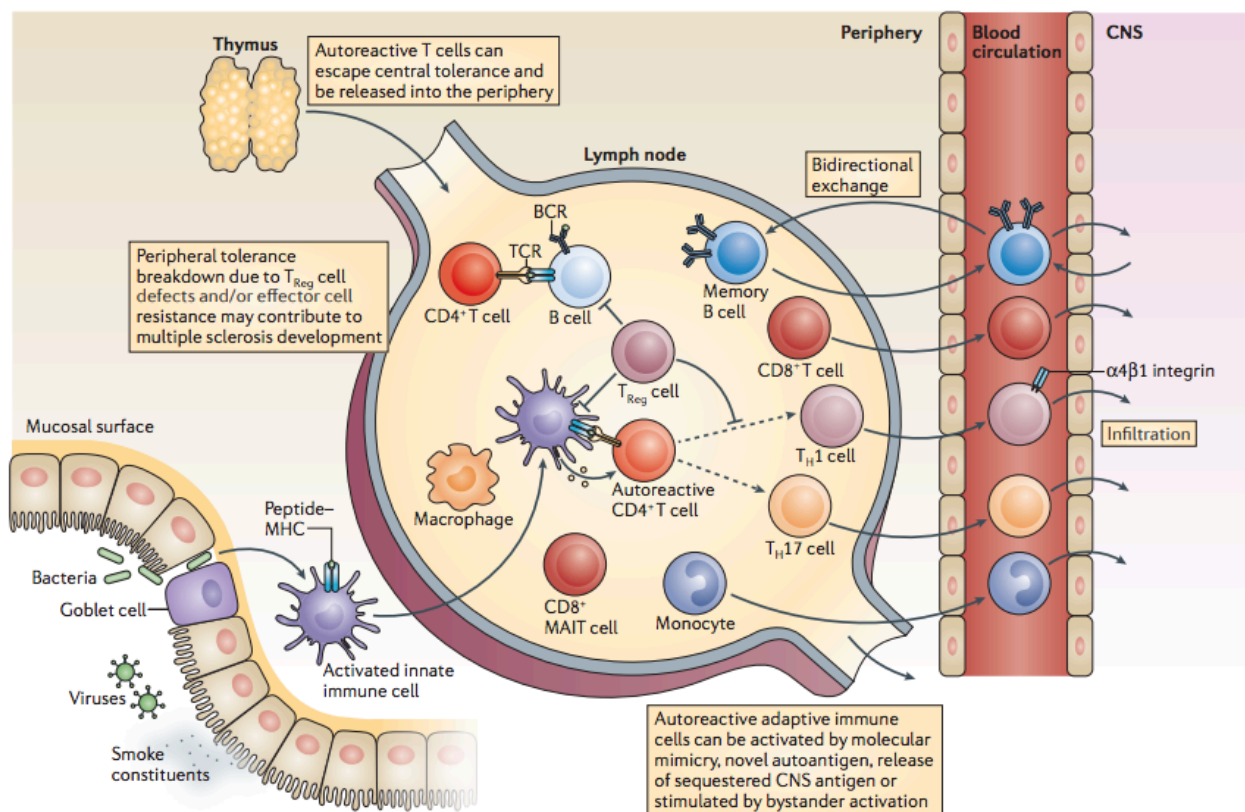


Figure 4: Illustration de la dérégulation périphérique de la tolérance du soi et de l'activation de lymphocytes auto réactifs

Image issue de Dendrou et al, Nature 2015<sup>21</sup>.

3) Rupture et passage de la BHE : En condition inflammatoire (en lien avec des facteurs locaux comme une infection virale ou un stress métabolique), les cellules endothéliales de la BHE sont capables d'exprimer des molécules d'adhésion cellulaire comme VCAM (vascular cell adhesion molecule).

Les lymphocytes T activés sont alors doués de diapédèse à travers la BHE par adhésion grâce aux intégrines surexprimées et de plus grande affinité, en particulier les  $\alpha 4$ -intégrines comme VLA4 (very late activation antigen-4), avec VCAM pour ligand. Une fois activé, n'importe quel lymphocyte T exprimant VLA4 peut, par ses molécules d'adhésion, se lier à l'endothélium de la BHE et le franchir<sup>22</sup> (voir figure 5).

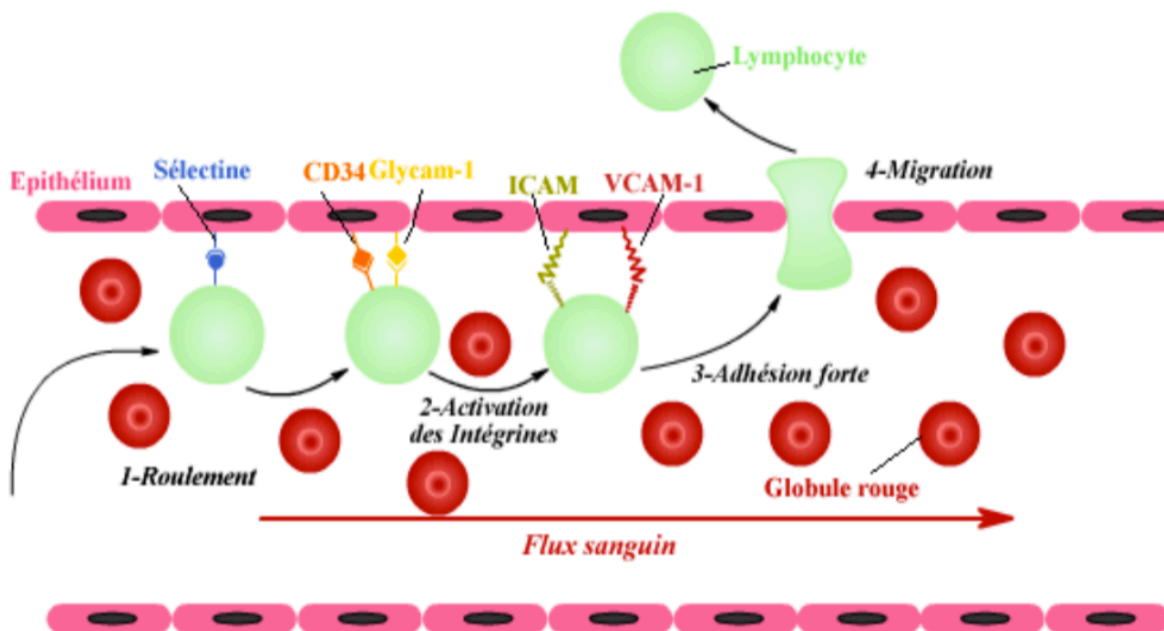


Figure 5: Illustration du passage des lymphocytes T activés au travers de la BHE

Image issue de Brassat et al, Presse Med 2010<sup>23</sup>.

Chez l'homme comme chez l'animal, l'application de natalizumab, ciblé sur VLA4, diminue ainsi le trafic lymphocytaire dans le SNC (voir plus bas).



#### 4) Mécanismes lésionnels au sein du SNC

Une fois dans le SNC, l'activation T par reconnaissance de l'antigène provoque la libération de cytokines, en particulier pro-inflammatoires, comme l'IFN- $\gamma$ , le TNF- $\alpha$  ou la lymphotoxine  $\alpha$ . Ces molécules agissent sur la microglie et les macrophages périvasculaires, provoquant leur activation et la libération de monoxyde d'azote (NO). Il s'agit d'un radical libre qui semble impliqué dans la mort des oligodendrocytes induite par la microglie<sup>24</sup>.

L'effet combiné du NO, du complément, du TNF- $\alpha$  et d'autres molécules inflammatoires provoque des lésions de la gaine de myéline et de l'oligodendrocyte. Les macrophages vont secondairement phagocyter ces larges parties de gaine de myéline dénaturée.

Les activations de la microglie et des macrophages provoquent la libération de chimiokines, en particulier RANTES, IP-10 et IL-8, avec le recrutement d'autres cellules comme les lymphocytes T CD8+, les monocytes, les lymphocytes B et les cellules mastocytaires à partir de la circulation générale, orchestrant ainsi la formation de la lésion inflammatoire<sup>25</sup>.

Des mécanismes compensateurs sont instaurés, telles redistribution des canaux sodiques, remyélinisation spontanée, pour rétablir la conduction nerveuse altérée par la démyélinisation<sup>26</sup>.

Voir figure 6 récapitulative ci-dessous.

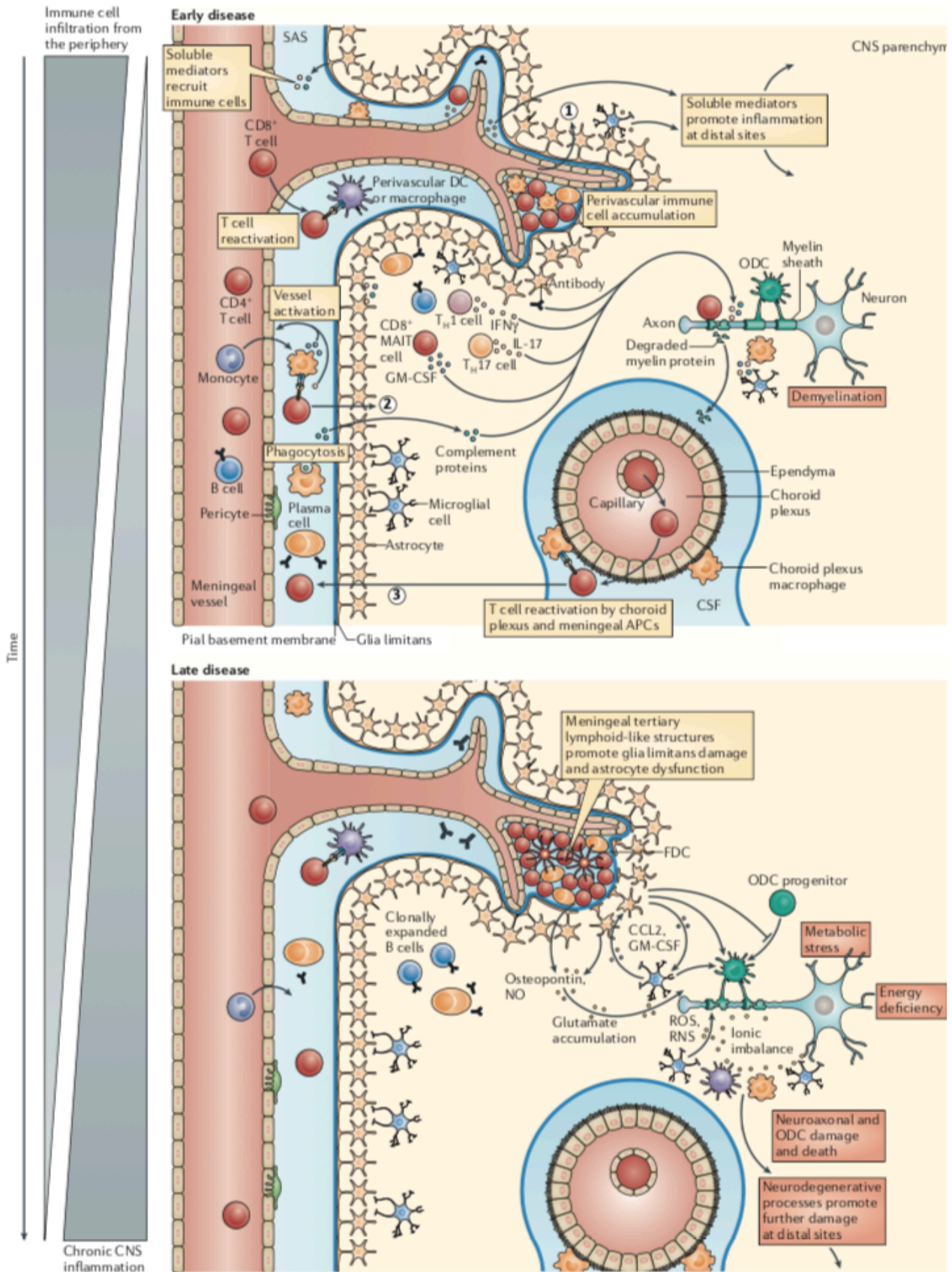


Figure 6: Illustration des mécanismes lésionnels de la SEP

Image issue de Dendrou et al, Nat Rev Immunol 2015<sup>21</sup>.

### 3.2.5. Facteurs étiologiques

La SEP est une maladie multi factorielle dont l'exhaustivité des tenants et aboutissants semblent encore nous échapper. Il a été décrit plusieurs facteurs dont les associations jouent un rôle dans le déclenchement de la maladie.

#### 3.2.5.1. Facteurs génétiques

La SEP n'est pas une maladie héréditaire. Il existe toutefois une susceptibilité génétique, c'est-à-dire des facteurs génétiques favorables à son apparition, comme en attestent les études menées chez des jumeaux.

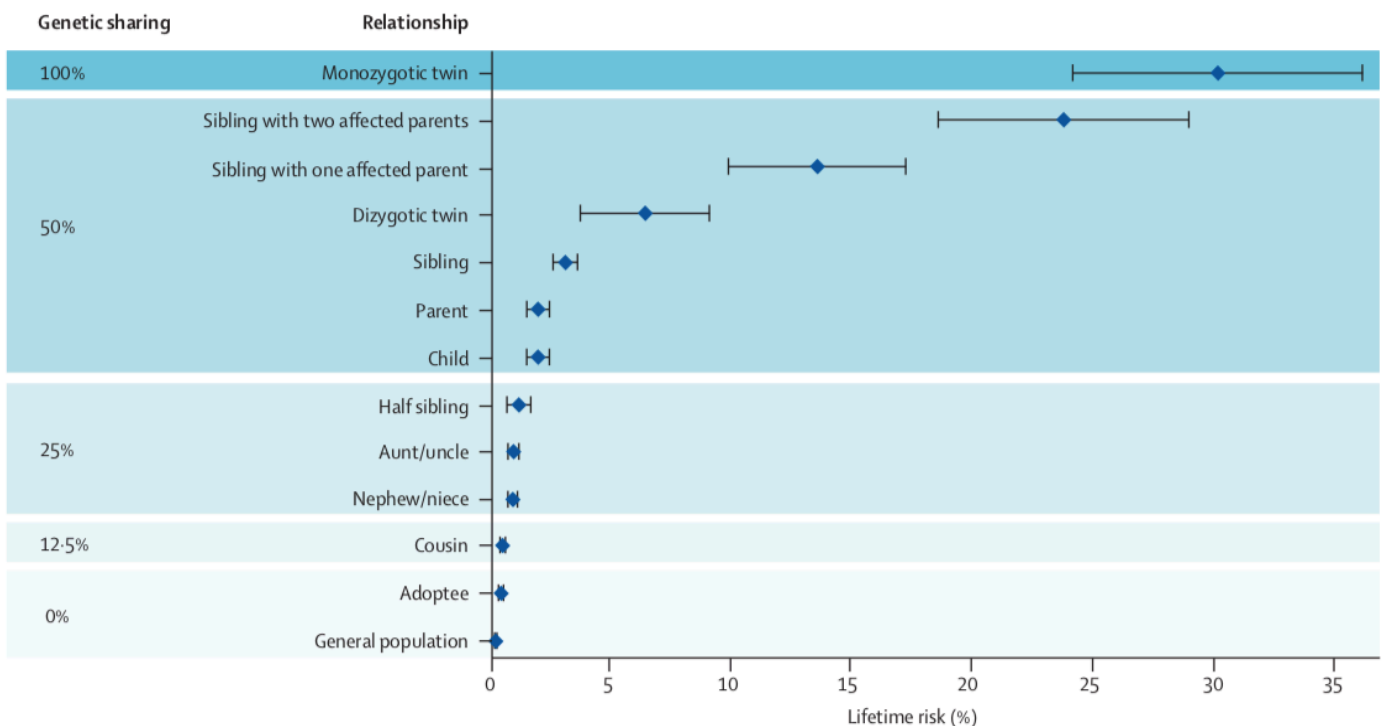


Figure 7: Risque de SEP au sein d'une famille avec un sujet porteur de la maladie

Image issue de Compston et al, Lancet 2008<sup>10</sup>

Entre-autre, l'association avec l'haplotype HLA (Human Leukocyte Antigen) ou en français complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)<sup>27</sup> située sur le bras court du chromosome 6 et le risque de SEP est bien connu<sup>17,28</sup>.

Plusieurs études génétiques GWAS (Genome Wide Association Studies) ont été engagées et des gènes (HLA et non HLA) ont été clairement associés avec une susceptibilité pour la SEP<sup>29</sup> comme en atteste le tableau 1.

Associated gene*	Proposed function	Chromosome location	SNP or allele	Position	Risk (odds ratio) <sup>‡</sup>	Replicated in independent study
<i>Immunological genes</i>						
HLA-DR	Antigen presentation	6p21.3	DRB1*1501	Entire allele	5.0	Yes
HLA-A	Antigen presentation	6p21.3	A*0301	Entire allele	1.9	No
			A*0201	Entire allele	0.6	No
HLA-C	Antigen presentation	6p21.3	C*05	Entire allele	ND	No
IL2RA (also known as CD25)	Cytokine receptor; apoptosis	10p15	rs2104286	Intron 1	0.8	Yes
IL7R (also known as CD127)	Cytokine receptor; cell survival	5p13	rs6897932	Exon 6	1.2	Yes
CD58 (also known as LFA3)	Cell-cell adhesion	1p13	rs2300747	Intron 1	0.8	Yes
TYK2	Cell signalling	19p13.2	rs34536443	Exon 23	1.3	Yes
CD226	Co-stimulation	18q22	rs763361	Exon 7	1.1	No
PDE4B	Signal transduction in inflammatory cells	1p31	rs1321172	5' region	1.1	No
<i>Neurological genes</i>						
ACCN1	Neuronal pH-sensitive ion channel	17q11.2	rs28936	3' UTR	2.0	No
KIF1B	Axonal transport	1p36.22	rs12044852	Intron 1	1.4	No
ALK	Protein tyrosine kinase receptor; brain development	2p23	rs7577363	Intron 3	1.4	No
ANKRD15	Specific function unknown; neuronal development	9p24	rs10975200	Intron 1	1.1	No
<i>Genes of other or unknown function</i>						
RPL5	Ribosomal protein; chaperone for the 5S rRNA	1p22	rs6604026	Intron 6	1.1	No
CLEC16A	Sugar-binding C-type lectin	16p13	rs6498169	Intron 22	1.2	Yes
			rs12708716	Intron 19	1.2	Yes
DBC1	Cell cycle arrest; apoptosis	9q33	rs10984447	Intron 5	1.17	No
FAM69A	Protein binding	1p22	rs11164838	Intron 1	1.11	No
			rs7536563	Intron 1	1.12	No
EVI5	Cell cycle control	1p22	rs10735781	Intron 11	1.11	No
			rs6680578	Intron 2	1.11	No

Tableau 1: Gènes associés au risque de développer une SEP

Image issue de Fugger et al, Nature, 2009<sup>30</sup>

### 3.2.5.2. Facteurs environnementaux

Le rôle de l'environnement au sens large semble être important dans le déclenchement de la SEP. La liste des « présumés coupables » s'allonge d'année en année. Pour en citer certains bien connus :

- **Facteurs infectieux** : la SEP est caractérisée par une inflammation chronique du SNC. Si l'inflammation peut être causée par la présence d'un agent infectieux, elle peut aussi entraîner l'activation de certains virus présents à l'état latent. Il est donc difficile de faire la part des choses entre cause et conséquence. Il a été montré chez des sujets SEP des taux dans le sang et le LCS d'ARN et anticorps dirigés contre certains agents infectieux plus importants que dans la population générale comme c'est notamment le cas pour le virus Epstein Barr virus (EBV)<sup>31</sup>. L'EBV est le virus le plus souvent évoqué pour son implication dans la pathogénèse de la SEP. Lorsque l'infection à EBV survient dans la petite enfance elle est souvent asymptomatique mais lorsqu'elle arrive à l'adolescence elle est caractérisée par une « mononucléose infectieuse ». L'étude de Munger et al menée sur une large cohorte de militaires montre une corrélation forte entre le taux d'anticorps contre l'EBV (EBNA) et la survenue de la maladie (36 fois plus important pour un taux > 320)<sup>32</sup>. Une méta-analyse a démontré que le risque relatif de développer une SEP pour un individu ayant souffert de mononucléose était 2,3 fois plus élevé que chez un sujet EBV séropositif n'ayant pas présenté de mononucléose, et 13 fois plus élevé que chez une personne non infectée par l'EBV<sup>31</sup>. Le mécanisme explicatif de ce lien le plus souvent évoqué serait celui du mimétisme moléculaire avec les protéines de la myéline<sup>33</sup>.
- **Étude des migrations** : une migration d'une zone à risque élevé de cette maladie vers une zone à risque faible réduit le risque de SEP si la migration a lieu avant l'âge de 15 ans. Ceci témoigne de l'impact du mode de vie à un âge précoce<sup>10</sup>.
- **Tabac** : la nicotine agirait sur la perméabilité de la BHE en augmentant la concentration plasmatique de monoxyde d'azote (NO), et aurait pour conséquence l'influx de lymphocytes auto-réactifs au niveau du SNC. De plus une bouffée de cigarette contient environ 1017 oxydants et des carcinogènes qui pourrait provoquer des réactions de stress pro inflammatoire réactivant les cellules mémoires auto immunes. Hawkes et al<sup>34</sup>

montre un risque 1,5 fois plus important de développer une SEP chez les fumeurs, fait confirmé avec l'association taux de cotinine et SEP<sup>35</sup>.

- **Vitamine D et ensoleillement** : un lien est suspecté entre plusieurs maladies auto-immunes et les carences en vitamine D en tant qu'acteur de la tolérance immunitaire<sup>36</sup>. L'exposition aux ultra-violets est nécessaire à une partie du métabolisme de cette vitamine, expliquant la répartition selon un gradient Nord / Sud de la maladie. Plusieurs études contrôlées dans la SEP ont montré qu'une supplémentation vitaminique avait de multiples effets immuno-modulateurs bénéfiques<sup>37</sup>.
- **Alimentation et microbiote** : un faisceau d'arguments suggère que le microbiote, un écosystème complexe dans l'intestin distal, pourrait être impliqué dans la maturation et la fonction du cerveau par un système de communication bidirectionnelle neuro-hormonal, connu sous le nom d'axe cerveau-intestin<sup>38</sup>.

### 3.3.Épidémiologie

La SEP est la maladie démyélinisante la plus fréquente à travers le monde, qui touche plus de 2,3 millions de personnes<sup>39</sup>. L'Europe est particulièrement affectée avec une incidence et une prévalence élevées (respectivement >100/100 000 habitants et 33/100 000 habitants en 2013)<sup>1</sup>.

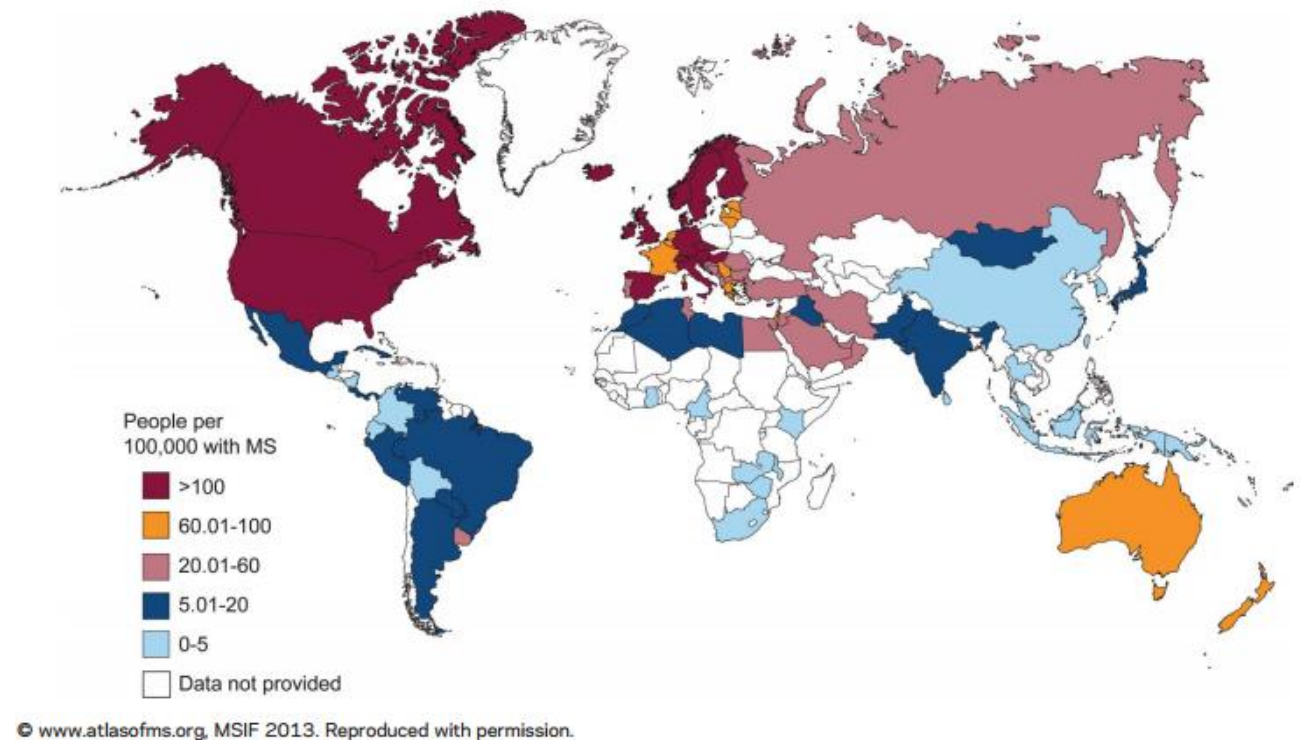
En France, la SEP est une maladie particulièrement fréquente qui touche plus de 90 000 personnes. L'incidence est comprise entre 2000 et 3000 nouveaux cas par an et la prévalence est estimée à 120 cas pour 100 000 habitants<sup>40</sup>.

Ces chiffres épidémiologiques ne font que s'accroître au fur et à mesure des recueils témoignant à la fois des meilleurs compétences diagnostiques ainsi que de la prolongation de l'espérance de vie des patients (qui est très proche de celle de la population générale durant les 20 premières années de la maladie, puis qui est diminuée de 6 à 7 ans<sup>41</sup>). Ceci va dans le sens de la nécessité

d'une prise en charge globale de ces patients et patientes qui présentent les mêmes projets de vie que le reste de la population.

C'est une affection qui débute plus volontiers chez des sujets jeunes, avec un âge de survenu compris entre 20 et 40 ans dans les 2/3 des cas. Il s'agit essentiellement de femmes avec un sex ratio à 1/3. En cela la SEP est une maladie qui concerne particulièrement la femme en âge de procréer, avec le questionnement autour de la prise en charge de la grossesse.

C'est la première cause de handicap non traumatique du sujet jeune avec des conséquences socio-économiques importantes<sup>39</sup> ce qui fait de la prise en charge de cette affection un véritable enjeu de santé publique.



*Figure 8: Prévalence mondiale de SEP en 2013*

*Images issue de Browne et al, Neurology 2014<sup>1</sup>.*

### 3.4. Caractérisation de la maladie

#### 3.4.1. Notion d'activité et de progression

Deux évènements clinico-radiologiques sont importants dans la SEP<sup>42</sup> :

*L'activité de la maladie* qui est définie par des critères cliniques et /ou radiologiques :

- Sur le plan clinique par l'apparition de poussées. Une poussée se définit comme l'apparition de nouveaux symptômes, la réapparition d'anciens symptômes ou l'aggravation de symptômes préexistants, s'installant de manière aiguë à subaiguë en quelques heures à quelques jours et récupérant de manière plus ou moins complète. Sa durée est au minimum de 24 heures. Une fatigue seule ou des symptômes survenant dans un contexte de fièvre ne sont pas considérés comme une poussée. Par définition, deux poussées doivent être séparées d'au moins 1 mois.
- Sur le plan radiologique par l'apparition d'une nouvelle lésion caractérisée par un hyper signal en séquence pondérée T2 ou une prise de contraste en séquence pondérée T1 gadolinium.

*La progression de la maladie* définie comme l'aggravation continue, sur une période d'au moins 1 an, de symptômes neurologiques. Une fois commencée, elle ne s'interrompt plus et est donc une cause majeure de handicap chez les patients atteints de SEP.



### 3.4.2. Les formes de la SEP

L'interaction individuelle entre activité et progression donne lieu à une évolution globalement polymorphe de la maladie. Quatre formes cliniques principales de SEP peuvent être définies en fonction de la combinaison de ces deux évènements de base<sup>42</sup>.

- La forme rémittente récurrente (RR) : définie par des poussées individualisables laissant plus au moins de séquelles.

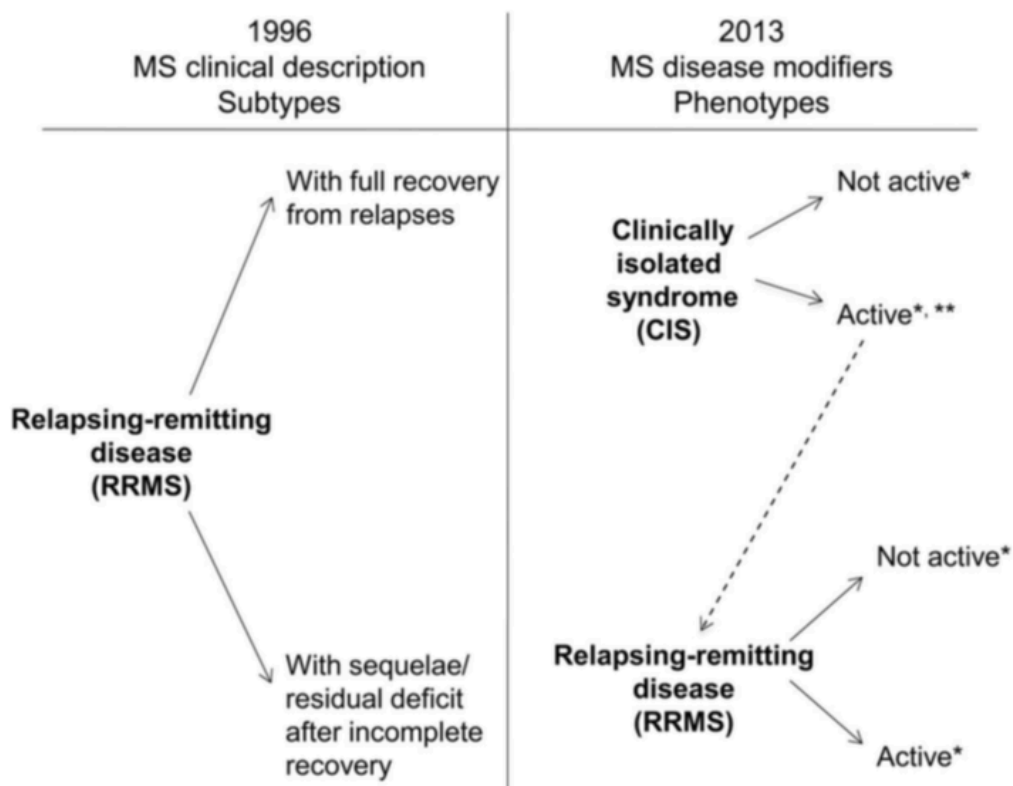


Figure 9: Évolution des critères entre 1996 et 2013 pour les formes rémittentes récurrentes de SEP

Image issue de Lublin et al, Neurology 2014<sup>42</sup>.

- La forme secondairement progressive (SP) : définie par une phase de progression faisant suite à la phase rémittente.
- La forme primaire progressive (PP) : définie par une progression présente dès le début de la maladie, sans critère d'activité clinique ou radiologique.
- La forme progressive avec poussées (progressive relapsing ; PR) : la progression de la maladie est continue dès son apparition avec des poussées occasionnelles qui se superposent à l'évolution.

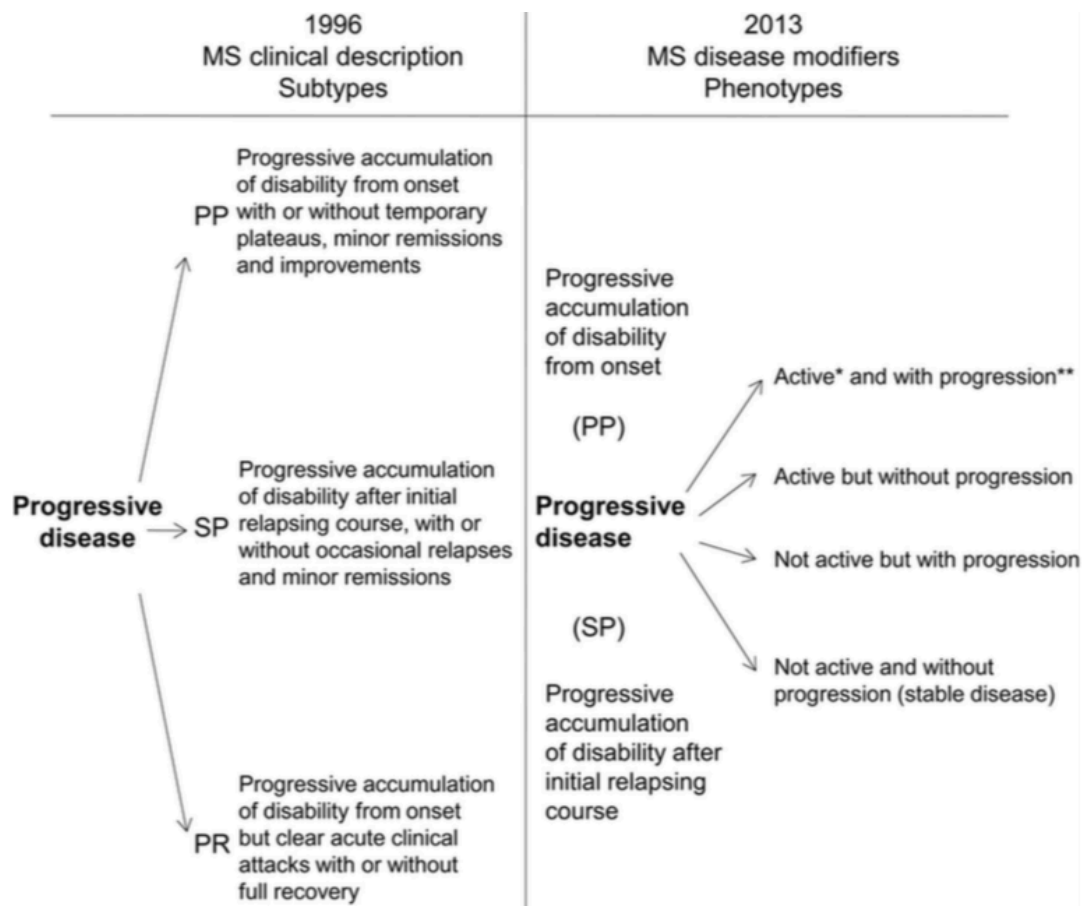


Figure 10: Évolution des critères entre 1996 et 2013 pour les formes progressives de SEP

Image issue de Lublin et al, Neurology 2014<sup>42</sup>.

Il existe aussi le cas des formes « hautement actives » ou « très active », souvent définies comme « agressives ». Il n'existe pas de définition standardisée de telles formes mais la plupart des auteurs y associent n'importe quelles formes de SEP avec des poussées clinico-radiologiques sévères et une accélération accrue du handicap<sup>43</sup>. Il existe des facteurs de risque qui aident à identifier les patients à risque d'évoluer vers de telles formes (figure 8). Le terme « malin » est utilisé dans la littérature mais sous-tend une progression souvent inéluctable, non accessible à un traitement. Les formes « hautement actives » demeurent accessibles à certaines lignes de traitement comme le natalizumab.

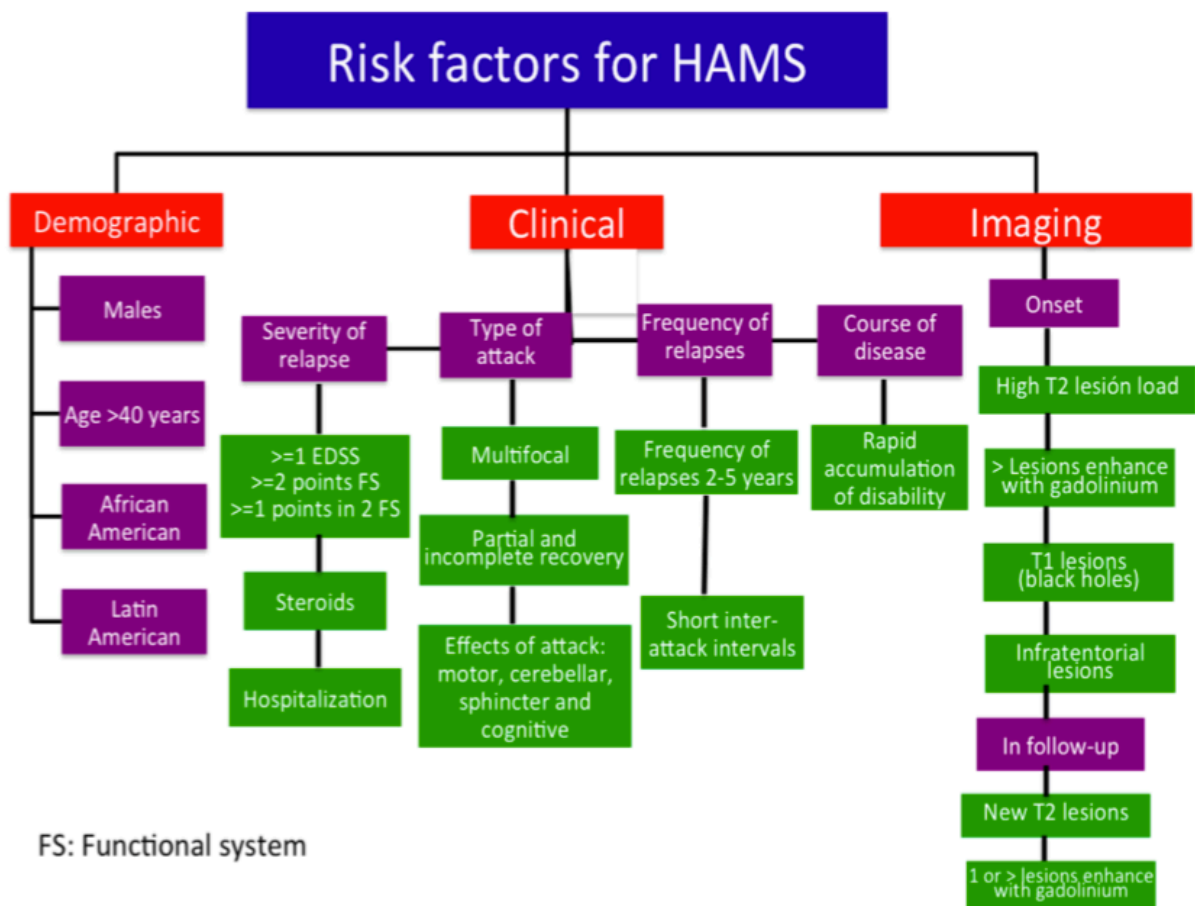


Figure 11: Facteurs de risque des formes hautement actives

HAMS : highly active multiple sclerosis

Image issue de Diaz et al, MS and related disorders 2019<sup>43</sup>.

### 3.4.3. Le rebond inflammatoire

Même s'il n'existe pas de définition consensuelle à la notion de rebond inflammatoire, il s'agit d'une modification de l'activité naturelle de la maladie (poussées cliniques plus sévères et/ou plus rapprochées et/ou aggravation de la charge lésionnelle à l'imagerie). Lorsque le rebond est lié à un traitement, il sous-tend une aggravation de l'activité inflammatoire de la maladie par rapport à l'activité pré-existante avant l'introduction du traitement<sup>44</sup>. Il a clairement été démontré que l'arrêt de certaines thérapies pouvait être source de rebond. Ceci est particulièrement vrai pour les molécules administrées dans le cadre de forme active voire hautement agressive de SEP<sup>45,46</sup>.

Concernant le natalizumab, le suivi des patients inclus dans les études de phase III (AFFIRM, SENTINEL et GLANCE) suggère que l'activité de la maladie reprend dans les 4 à 7 mois à l'arrêt du traitement<sup>47</sup>. Si certains auteurs estiment que la reprise d'activité se fait sur un niveau d'intensité similaire à celui précédant l'introduction du natalizumab (on parle alors de *réactivation* de la maladie sans réel rebond)<sup>47</sup>, d'autres études observationnelles ont montré des poussées inhabituellement sévères avec une nette augmentation de la charge lésionnelle à l'arrêt du natalizumab<sup>48,49</sup>. Dans la cohorte française TYSEDMUS, 45% des patients présentaient une poussée dans l'année de l'arrêt du natalizumab. Ces sujets étaient les plus jeunes et ceux avec une activité importante de la maladie avant instauration du traitement<sup>50</sup>.

Actuellement il est recommandé de limiter les périodes de « wash-out » entre arrêt du natalizumab et reprise d'une thérapeutique de fond pour limiter ce rebond aux conséquences potentiellement dramatiques. Or dans la situation où une patiente souvent jeune, qui plus est avec une forme active de la maladie, arrête son traitement au moment du désir de grossesse, le délai avant de concevoir peut-être très variable et parfois très lointain. Le délai moyen de la population générale à 25 ans pour concevoir est compris entre 6 et 12 mois à partir du désir de grossesse. Ceci expose ces patientes à un risque neurologique non négligeable dont on doit tenir compte lors de l'introduction du traitement de fond particulièrement pour des formes agressives de SEP.

### 3.4.4. Les échelles

Les échelles d'évaluation ont pour objectif de suivre l'évolution clinique de la maladie et la progression du handicap, de manière standardisée et reproductible. Elles sont très utiles pour évaluer l'efficacité des traitements, pour le suivi de la progression du handicap pour un patient donné mais aussi dans le cadre de la recherche clinique.

*L'Expanded disability status scale (EDSS)*, également appelée échelle de Kurtzke est le score le plus couramment utilisé par les neurologues malgré certaines limites (pas d'évaluation des fonctions cognitives notamment)<sup>51</sup>. C'est un score global basé sur l'évaluation de plusieurs fonctions et sur l'estimation du périmètre de marche. Allant de 0, examen neurologique normal à 10, décès lié à la SEP, il existe plusieurs scores « étapes » : le score 4 correspond à une limitation du périmètre de marche à 500 m, le score 6 à la nécessité de s'équiper d'une aide à la marche et le score de 7 à l'utilisation permanente d'un fauteuil roulant. Voir l'annexe 1 : *L'Expanded disability status scale (EDSS)*.

Il existe d'autres échelles soit globales (comme Multiple sclerosis functional composite (MSFC)) soit spécifiques de fonction (comme le Nine Hole Peg Test (NHPT) pour la dextérité manuelle, la Paced Auditory Addition Test (PASAT, versions 3- et 2- secondes et le Symbol Digit Modalities Test (SDMT) pour la flexibilité mentale et la mémoire de travail, la Fatigue severity scale (FSS) pour l'asthénie) selon l'objectif de l'évaluation. Certaines échelles plus générales, comme celles de la douleur (comme l'évaluation visuelle analogique (EVA) ou évaluation numérique (EN)) peuvent également faire partie de la batterie à proposer.

### 3.5. La SEP et la grossesse

La question de la maternité dans le cadre de la SEP est importante, particulièrement du fait du grand nombre de jeunes femmes atteintes. Beaucoup de controverses ont eu lieu à ce sujet. La période de la grossesse et surtout celle du post-partum ont longtemps été considérées comme une source d'aggravation de la maladie dans des séries de cas et des études rétrospectives. La grossesse était initialement interdite puis a longtemps été déconseillée aux patientes par les professionnels de santé<sup>52</sup>.

Depuis l'étude prospective PRIMS (pregnancy and multiple sclerosis), publiée en 1998, portant sur 254 patientes issues de 12 pays européens différents pendant leur grossesse et dans les 2 années après leur accouchement, le message a clairement changé<sup>53</sup>.

#### 3.5.1. Fertilité

Il n'existe pas de preuve pour dire que le SEP augmente le risque d'infertilité. Toutefois les patientes atteintes de SEP ont moins d'enfants en moyenne que la population générale<sup>54</sup>. Cela semble être davantage une conséquence du retentissement psychologique de la maladie sur le couple et/ou des conséquences d'un possible handicap physique. La nécessité de programmer la grossesse dans une période d'accalmie de la maladie limite le caractère spontané de nombreuses grossesses obtenues au sein de la population générale.

#### 3.5.2. Risque de poussées

L'étude PRIMS<sup>53</sup> a montré que le risque de poussées diminue au cours de la grossesse dès le 1<sup>er</sup> trimestre, puis chute de 66 % au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre par rapport à l'année précédant la grossesse.

Le taux annualisé de poussées diminue au cours de la grossesse, passant de 0,6 par an avant la grossesse à 0,2 par an au 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse. Puis il existe une augmentation importante du risque de poussées dans les 3 premiers mois après l'accouchement, le taux annualisé de poussées passant à 1,2. Une patiente sur trois présentera une poussée à cette période.

L'effondrement des taux d'hormones sexuelles en post-partum est une explication possible à ce phénomène. L'étude POPARTMUS<sup>55</sup> a exploré la possibilité d'administrer des hormones sexuelles en post-partum pour diminuer le risque de poussées mais le résultat est négatif. Puis le taux annualisé de poussées diminue dans les 2 ans post partum pour redevenir comparable à la période avant la grossesse.

La fréquence des poussées durant « l'année grossesse » (9 mois de grossesse et 3 mois du post partum) est similaire à celle des deux années précédant la grossesse et les poussées survenant à cette période ne sont pas plus sévères qu'à n'importe quel autre moment de la vie.

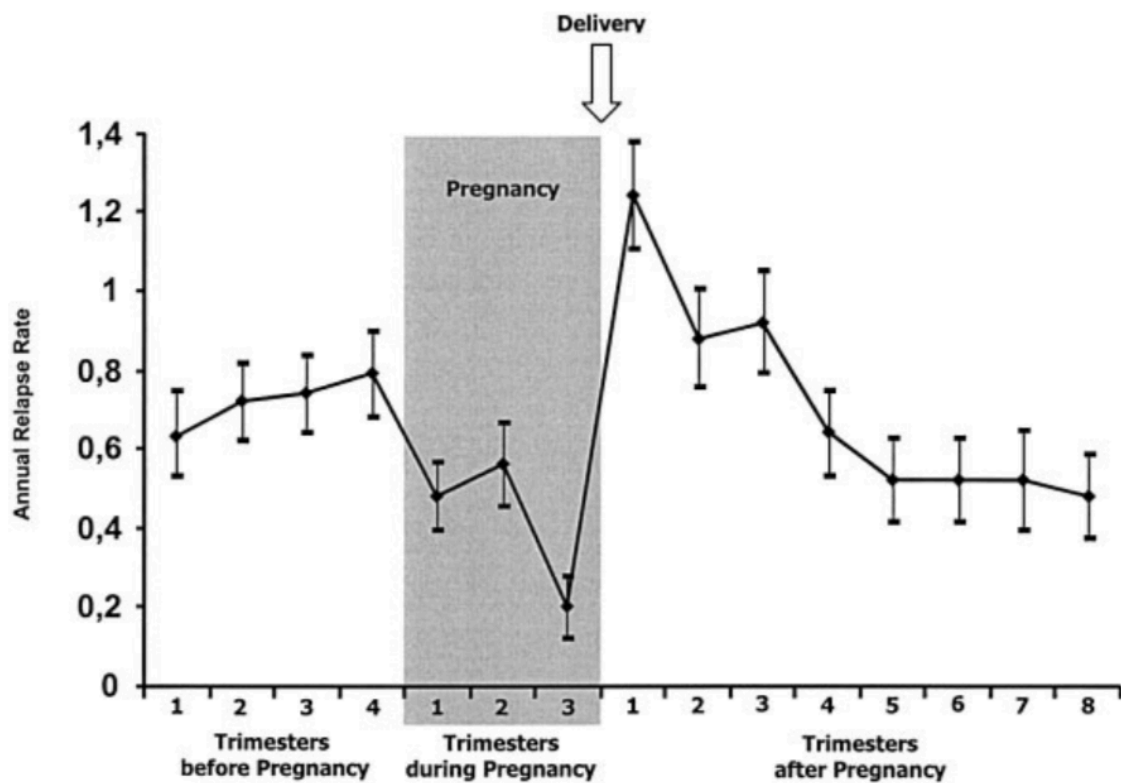


Figure 12: Taux annualisé de poussées par trimestre avant, pendant et après la grossesse avec naissance vivante de femmes atteintes de SEP

Image issue de Confavreux et al. N Engl J Med 1998<sup>53</sup>

L'état d'activité de la maladie avant la grossesse (nombre de poussées) ainsi que sa durée d'évolution sont les principaux facteurs de risque de poussées durant cette année grossesse. Ceci appuie d'autant plus sur la nécessité de programmer la grossesse dans une période d'accalmie inflammatoire pour limiter le risque de poussée.

Explanatory variable	Odds ratio	95% CI	<i>P</i>
No. of relapses in pre-pregnancy year	1.94	1.35–2.80	<0.0001
No. of relapses during pregnancy	1.87	1.12–3.13	0.02
MS duration (years)	1.11	1.03–1.20	0.01

Multivariate logistic regression analysis among 223 women with multiple sclerosis. CI = confidence interval; MS = multiple sclerosis.

*Tableau 2: Prédicteurs cliniques des poussées du post-partum (régression logistique multivariée)*

*Issue de Vukusic et al. Brain 2004<sup>56</sup>.*



### 3.5.3. Évolution du handicap

Il n'y a pas de modification de l'évolution du handicap dans les deux années suivantes l'accouchement dans l'étude PRIMS. Certaines études tendent à montrer qu'à plus long terme, les patientes ayant eu des enfants ont un meilleur pronostic évolutif<sup>57</sup>. Toutefois il existe un biais important, le désir de procréation est souvent le corolaire de la sévérité de la maladie : les femmes présentant un handicap important choisiront de ne pas faire d'enfant.

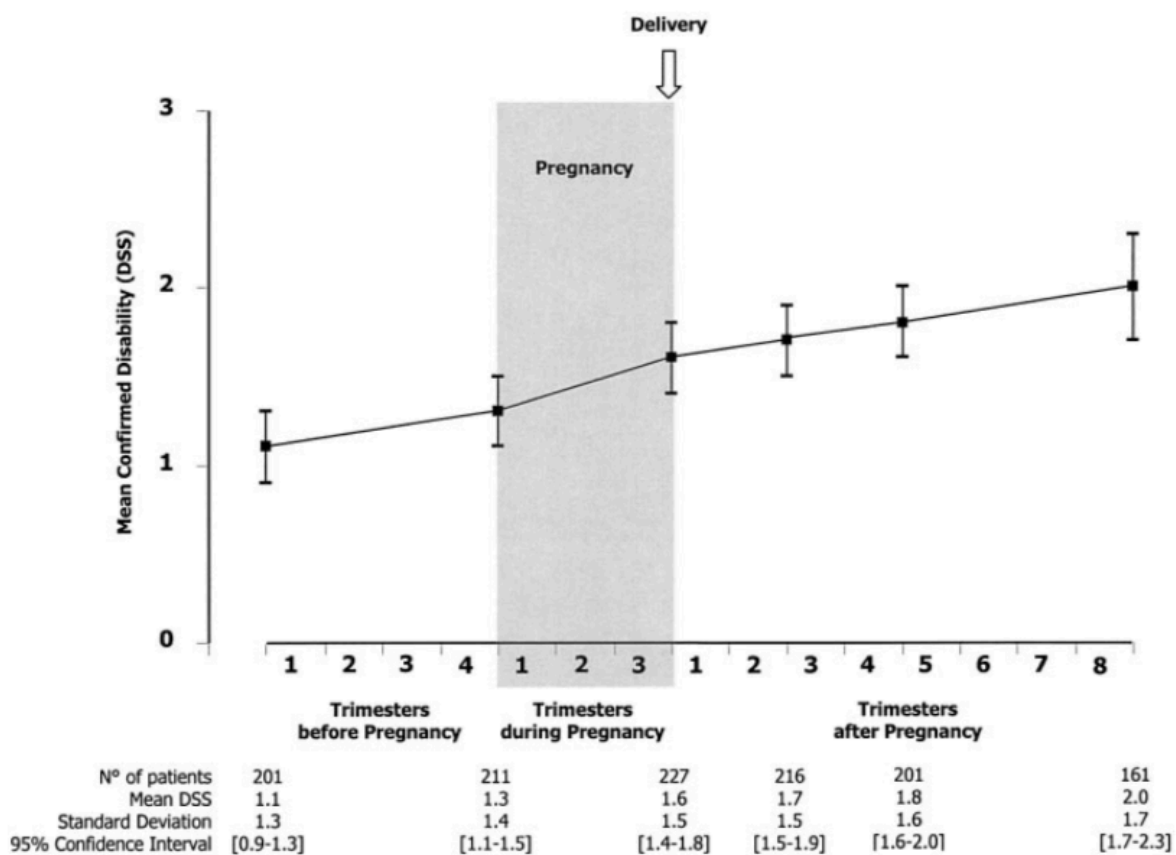


Figure 13: Évolution du handicap selon l'échelle EDSS avant, pendant et après la grossesse avec naissance vivante de femmes atteintes de SEP

Issue de Vukusic et al. Brain 2004<sup>56</sup>.

### 3.5.4. Enfant né de mère atteinte de SEP

Les modalités d'accouchement ne diffèrent pas de la population générale dans le cadre de la SEP, sauf dans le cadre de formes avec spasticité importante des membres inférieurs qui pourra motiver la réalisation d'une césarienne<sup>58</sup>.

L'état de santé des enfants nés de mères atteintes de SEP est comparable à celui des enfants nés de mères en bonne santé. L'étude PRIMIS confirme que leur périmètre crânien, leur poids de naissance, le taux de mortalité infantile et de malformations congénitales ne diffèrent pas des taux observés dans la population générale.

L'allaitement est sans conséquence négative vis à vis de la maladie. Le rôle protecteur de l'allaitement vis à vis des poussées du post partum est débattu<sup>59</sup> mais le choix pour la patiente est souvent conditionné par la volonté de reprise d'un traitement de fond en fonction de l'activité inflammatoire de la maladie durant la grossesse.

## **4. Les thérapeutiques dans la SEP**

Ici nous n'illustrons pas tous les traitements proposés à visée symptomatique hors poussée.

### **4.1. Traitement symptomatique des poussées**

Le traitement de référence des poussées repose sur une corticothérapie forte dose en bolus sur plusieurs jours<sup>60</sup>. Le but est de diminuer la durée et l'intensité des symptômes afin de favoriser une récupération plus rapide sans bénéfice attendu sur l'évolution de la maladie à long terme<sup>61</sup>.

En pratique, la voie intra veineuse est privilégiée : 1 gramme de méthylprednisolone (Solumédrol) par jour durant 3 à 5 jours, chez des patients présentant des symptômes nécessitant une hospitalisation.

Mais de plus en plus, ces perfusions peuvent être réalisées au domicile grâce au développement d'équipes de soins dédiées et spécialisées. Dans ce contexte l'utilisation de la voie orale devient de plus en plus fréquente, à la fois pour le confort du patient mais également dans une stratégie économique. L'étude COPOUSEP (Corticothérapie Orale dans le traitement des poussées de SEP)<sup>62</sup> de 2014 en France s'est intéressée au traitement des poussées par méthylprednisolone *per os* (Médrol 1g par jour pendant 3 jours) avec des réponses satisfaisantes en termes d'efficacité et de tolérance par rapport à la voie intra veineuse. Le message en terme d'efficacité est identique dans la méta analyse de Liu et al<sup>63</sup> portant sur 369 patients avec un bénéfice non inférieur pour l'utilisation de la forme orale (sur 3 à 5 jours) en ce qui concerne l'augmentation de la proportion des patients présentant une amélioration clinique au 28<sup>ème</sup> jour . Toutefois il semblerait exister un risque de trouble du sommeil plus marqué pour la prise orale.

## 4.2. Traitements de fond

Bien qu'à l'heure actuelle, aucun traitement disponible sur le marché ne soit curatif, les innovations thérapeutiques des 20 dernières années ont impacté de façon significative la qualité de vie des patients. Ces traitements spécifiques, qui agissent sur le système immunitaire, permettent de diminuer la fréquence des poussées inflammatoires et, dans certains cas, la progression du handicap. Le terme dédié dans la littérature internationale est « disease-modifying therapies » (DMT) car contrairement au traitement des poussées, ces thérapies impactent l'évolution de la maladie et le handicap induit à long terme.

Nous illustrons ici la liste actualisée des molécules utilisées sous forme d'un tableau synthétique avec un rappel sur les modalités dans le choix de la molécule et de la stratégie thérapeutique. Puis nous détaillerons plus précisément le cas du natalizumab, traitement d'intérêt dans le cadre de notre étude.

#### 4.2.1. Les molécules disponibles

Action	Voie	Agent	Nom commercial	Indication	Référence	
Immuno-modulateur	Auto injectable	Interféron bêta-1a	Avonex	SCI	CHAMPS <sup>64</sup>	
		Interféron bêta-1a	Rebif	SEP-RR	MSCRG <sup>65</sup> et PRIMS <sup>5</sup>	
		Interféron bêta-1b	Extavia, Betaferon	SEP-RR	MSCRG <sup>65</sup> et PRIMS <sup>5</sup>	
		Interféron bêta-1b	Extavia, Betaferon	SCI	BENEFIT <sup>66</sup>	
		Interféron bêta-1b	Extavia, Betaferon	SEP-RR	MSSG <sup>67</sup>	
		Interféron pégylé bêta-1b	Plegridy	SEP-RR	ADVANCE <sup>68</sup>	
	Immuno-suppresseur	Orale	Acétate de glatiramère	Copaxone	SCI	PreCise <sup>69</sup>
			Acétate de glatiramère	Copaxone	SEP-RR	CMSSG <sup>70</sup>
			Dimethyl fumarate	Tecfidera	SEP-RR	DEFINE <sup>71</sup> et CONFIRM <sup>72</sup>
			Teriflunomide	Aubagio	SCI	TOPIC <sup>73</sup>
Anticorps monoclonal	Intra veineux	Fingolimob	Gilenya	SEP-RR très active	FREEDOMS <sup>76</sup> , TRANSFORMS	
		Cladribine	Mavenclad	SEP-RR très active	ORACLE <sup>77</sup>	
		Mitoxantrone	Novantrone, Elsep	SEP-SP, PR, RR agressive	MIMS <sup>78</sup>	
		Natalizumab	Tysabri	SEP-RR très active	AFFIRM <sup>7</sup>	
Vitamine	Orale	Ocrelizumab	Ocrevus	SEP-RR très active et progressive	OPERA <sup>79</sup>	
		Alentuzumab	Lemtrada	SEP-RR très active	CARE-MS <sup>80</sup>	
Immuno-suppresseur	Intra veineux	Biotine	Qizenday	SEP-progressive		
		Cyclophosphamide	Endoxan	Hors AMM		
	Orale	Azathioprine	Imurel			
		Mycophénolate mofétil	Cellcept			
Methotrexate		Novatrex				
Anticorps monoclonal	Intraveineux	Rituximab	Mabthera			

Tableau 3: Traitements de fond actuellement disponibles pour la SEP

(Mise à jour septembre 2019)

AMM : autorisation de mise sur le marché ; PR : primaire progressif ; RR : récurrent-rémittente ; SCI : syndrome cliniquement isolé ; SP : secondairement progressif. En gris clair, les molécules de premières lignes de SEP « peu à modérément actives », en gris foncé les molécules des formes très actives.

Le choix du traitement de fond devient de plus en plus complexe du fait de la mise au point de molécules supplémentaires qui ont toutes pour but d'impacter les deux composantes de la maladie (poussée et progression). Les données comparatives sur l'efficacité des traitements sont faibles. Il existe des molécules définies comme étant de première ligne (voir tableau 32, lignes jaunes) et des molécules indiquées dans les formes très actives (voir tableau 3, lignes oranges). Toutefois il n'y a pas de stratégie standardisée dans le choix de ces traitements. Étant donné que certains des nouveaux agents, notamment ceux concernant le traitement des formes très actives, sont associés à des événements indésirables potentiellement graves, mais rares, il est nécessaire d'examiner attentivement le profil risque-bénéfice afin de minimiser les risques pour les patients. Le choix se fait donc selon plusieurs critères dans le cadre d'un temps d'entretien médical dédié en concertation avec le patient :

- La forme de la SEP : rémittente ou progressive ; active ou non.
- L'évolutivité de la SEP : activité et handicap.
- Les potentiels effets indésirables du traitement : notamment pour les molécules immunosuppressives, le risque de réactivation virale JC qui peut se compliquer d'une leuco encéphalopathie multi focale progressive (LEMP), pathologie mortelle.
- Les préférences du médecin et du patient.
- Les recommandations officielles.
- Le désir de grossesse : en effet si le désir est présent certaines molécules sont fortement déconseillées (voir chapitre : grossesse et médicaments).

Tous les traitements de fond de la SEP sont des monothérapies, ils sont tous contre-indiqués en association les uns avec les autres.

Débuter précocement le traitement ne fait plus débat devant l'arsenal thérapeutique actuellement à disposition. La priorité est de limiter l'activité inflammatoire pour préserver le capital neuronal quelque que soit les modalités d'introduction de ces traitements : à savoir *l'escalade thérapeutique* (commencer par un traitement sûr et bien toléré puis switcher en cas d'échec thérapeutique selon un gradient allant vers des traitements de plus en plus agressifs, plus risqués et parfois moins bien tolérés et hors autorisation de mise sur le marché (AMM)) et *l'induction thérapeutique* (commencer par un traitement puissant d'emblée avec la possibilité de rétrograder par la suite, situation plutôt proposée dans le cadre de formes hautement actives dans le but de modifier d'emblée l'immunité et d'avoir une action rémanente dans le temps).

#### 4.2.2. Le cas du natalizumab (TYSABRI)

Le natalizumab est un anticorps monoclonal humanisé. C'est un inhibiteur sélectif de molécules d'adhésion<sup>81</sup>. Il se fixe sur la sous-unité  $\alpha 4$  des intégrines humaines, fortement exprimée à la surface de tous les leucocytes, à l'exception des neutrophiles<sup>82</sup>. Plus spécifiquement, le natalizumab se lie à l'intégrine  $\alpha 4\beta 1$  en bloquant l'interaction de cette molécule avec son récepteur, la molécule VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) exprimé à la surface des cellules endothéliales de la BHE seulement en contexte inflammatoire. Le natalizumab bloque aussi l'interaction de l'intégrine  $\alpha 4\beta 7$  avec la molécule MadCAM-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1)<sup>82</sup>. Ces inhibitions empêchent la transmigration des leucocytes mononucléés à travers l'endothélium vers les tissus parenchymateux inflammatoires (voir figure 14). Au sein du parenchyme cérébral, le natalizumab diminuera également la migration des cellules mononucléés par inhibition de la liaison entre VLA4 et la fibronectine.

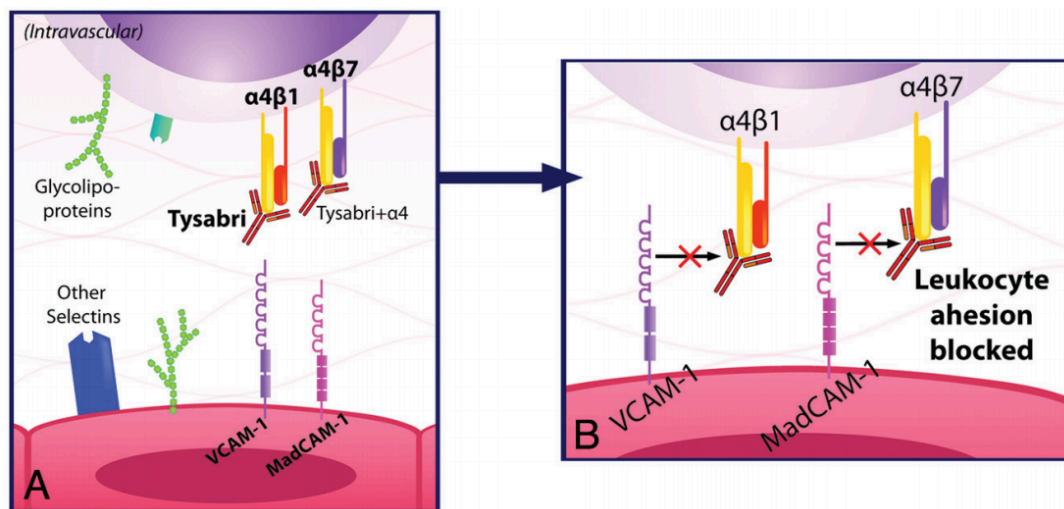


Figure 14: Mécanisme d'action du natalizumab par blocage des interactions entre intégrines et cellules endothéliales de la BHE.

Image issue de Selewski et al, AJNR 2010<sup>81</sup>.

L'efficacité clinique de ce traitement a été évaluée au cours d'une étude de 2 ans randomisée versus placebo (étude AFFIRM<sup>7</sup>).

Le natalizumab est indiqué en monothérapie comme traitement de fond chez les adultes présentant des formes très actives de SEP-RR pour les groupes de patients suivants<sup>83</sup> :

- Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond.

Ou

- Patients présentant une SEP-RR sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

Le natalizumab est administré en perfusion intraveineuse de 300mg une fois toutes les 4 semaines en unité hospitalière spécialisée.



## **5. La grossesse et les médicaments**

Prescrire un traitement durant la grossesse est toujours à l'origine d'une balance anxieuse pour la femme enceinte et l'équipe médicale, entre la volonté d'une prise en charge optimale de la patiente et éviter les effets nocifs pour le fœtus, du fait des échanges entre la mère et le fœtus via le placenta.

Les données scientifiques concernant ces échanges durant la grossesse mais aussi durant l'allaitement sont faibles et souvent peu fiables chez l'Homme. En effet dans le cadre des protocoles de recherche, les femmes enceintes sont exclues selon les principes de « primum non nocere » et de précaution. Ainsi en condition de pratique médicale, il est le plus souvent déconseillé d'utiliser les médicaments.

La grossesse est encore un domaine de la médecine dominé par l'empirisme. Même si les traitements ne sont pas conseillés, les femmes enceintes reçoivent, pour une grande majorité, des prescriptions médicamenteuses durant leur grossesse, soit de façon volontaire dans le cadre d'un traitement qui ne peut être arrêté sans faire courir un risque majeur pour la femme, soit de façon involontaire, par découverte tardive de la grossesse<sup>84</sup>.

Toute grossesse sous médication n'aboutit pas à un risque malformatif. D'autant qu'il faut rappeler que le risque malformatif zéro n'existe pas non plus dans la population générale (risque de malformations majeures : 2 à 4%, augmentant avec les années dont 70% de cause non connue et seulement 1 à 2% d'origine iatrogène ; et risque de malformations mineures : 5 à 10%)<sup>85</sup>.

## 5.1. Les périodes de la grossesse et les risques inhérents

La chronologie de la prise médicamenteuse est essentielle afin d'estimer le risque potentiel pour l'enfant à naître. La demi-vie des médicaments pouvant être plus ou moins longue, une exposition même avant la conception peut impacter la grossesse.

Les grandes périodes de la grossesse<sup>85</sup> sont :

*La Gamatogénèse*, période de formation de gamètes (ovule chez la femme et spermatozoïde chez l'homme). C'est une période à risque mutagène et clastogène avec une altération directe du matériel génétique. C'est également le moment où il y a un risque d'atteinte des fonctions de reproduction.

*Les périodes pré implantatoire et implantatoire*, ou période du « tout ou rien » qui correspondent aux 12 premiers jours post fécondation. C'est une période développementale précoce où il existe peu de risque constitutionnel. L'exposition de l'œuf entraîne soit sa lyse soit sa réparation complète.

*La période embryonnaire* ou période d'organogénèse entre le 13ème jour et le 56ème jour après la fécondation. Elle correspond globalement au premier trimestre de la grossesse. C'est la période de l'organogénèse au cours de laquelle les structures de l'organisme vont se former selon une chronologie précise. Le système cardio vasculaire est le premier à être opérationnel à la fin du 21ème jour, puis la formation du système nerveux central débute. A la fin de la 8ème semaine, l'embryon présente un aspect extérieur humain. Ceci explique que cette période soit la plus à risque tératogène (du grec : « *teratos* » (monstre) et « *genos* » (origine)).

*La période fœtale* qui englobe les deux derniers trimestres de la grossesse. C'est une phase de croissance et de maturation des organes nouvellement formés. C'est une période à risque de trouble de la croissance et de la maturation, d'anomalies fonctionnelles temporaires ou permanentes, d'une foeto-toxicité, voire d'une cancérogénèse à distance.

## 5.2. Les modifications de la pharmacocinétique

Même s'il y a peu de données dans la littérature, il a été démontré que toutes les étapes de la pharmacocinétique des médicaments peuvent être modifiées chez la femme enceinte<sup>86</sup>.

Les modifications de l'absorption notamment pour les voies injectables sont liées à des phénomènes de vaso-dilatation, d'augmentation du débit cardiaque et de la diminution de la résistance vasculaire périphérique. Des modifications peuvent également avoir lieu pour les autres voies d'absorption. L'augmentation du volume de distribution modifie les concentrations des protéines plasmatiques et donc les liaisons protidiques. Les fractions libres des traitements en sont donc affectées. Le métabolisme général est modifié. Les œstrogènes et la progestérone jouent un rôle inhibiteur enzymatique sur le cytochrome P3A4 qui a un rôle dans le métabolisme de nombreux médicaments. Même l'élimination est différente avec pour la voie rénale, un débit de filtration glomérulaire augmenté de près de 50% dès la 30ème semaine d'aménorrhée.

## 5.3. Le passage de la barrière foeto placentaire

### 5.3.1. Le placenta

Le placenta constitue une interface materno-fœtale indispensable au bon développement embryonnaire puis fœtal pendant toute la durée de la vie intra-utérine. Cette surface d'échange permet l'apport d'oxygène et de nutriments au bébé et l'évacuation de déchets.

A la phase embryonnaire, le chorion (tissu embryonnaire entourant l'œuf, avant l'apparition du placenta définitif) n'est pas perfusé par le sang maternel. Les échanges se font par diffusion à travers cette structure non vascularisée. Puis les échanges directs avec le sang maternel qui envahit le placenta débutent 10 semaines après la fécondation. La « barrière placentaire », constituée par l'endothélium des capillaires fœtaux, le mésenchyme qui les entoure et le trophoblaste, permet de séparer le sang fœtal du sang maternel. Ces circulations se juxtaposent sans jamais se mélanger et définissent le type hémochorial à trophoblaste villositaire du placenta humain<sup>87</sup>.

La notion de « barrière placentaire » repose sur l'étanchéité entre ces deux circulations sanguines et non sur l'absence de passage de molécules à travers cette membrane. En effet,

seules les molécules dont le poids moléculaire est supérieur à 1000 daltons ne passent pas, la plupart des autres sont amenées à passer et peuvent atteindre, selon le stade de la grossesse, l'embryon, le fœtus ou le nouveau-né<sup>88</sup>.

### 5.3.2. Les moyens de transfert

Le transfert des médicaments à travers les membranes s'effectue grâce à différents mécanismes<sup>87,88</sup>:

- Le *transport passif* avec la *diffusion simple* selon un gradient de concentration du plus concentré vers le moins concentré jusqu'à obtention d'un état d'équilibre et le *transport facilité* via un canal sélectif
- Le *transport actif*, avec une consommation d'énergie.
- Le *transport vésiculaire* avec phénomène d'endocytose et d'exocytose.

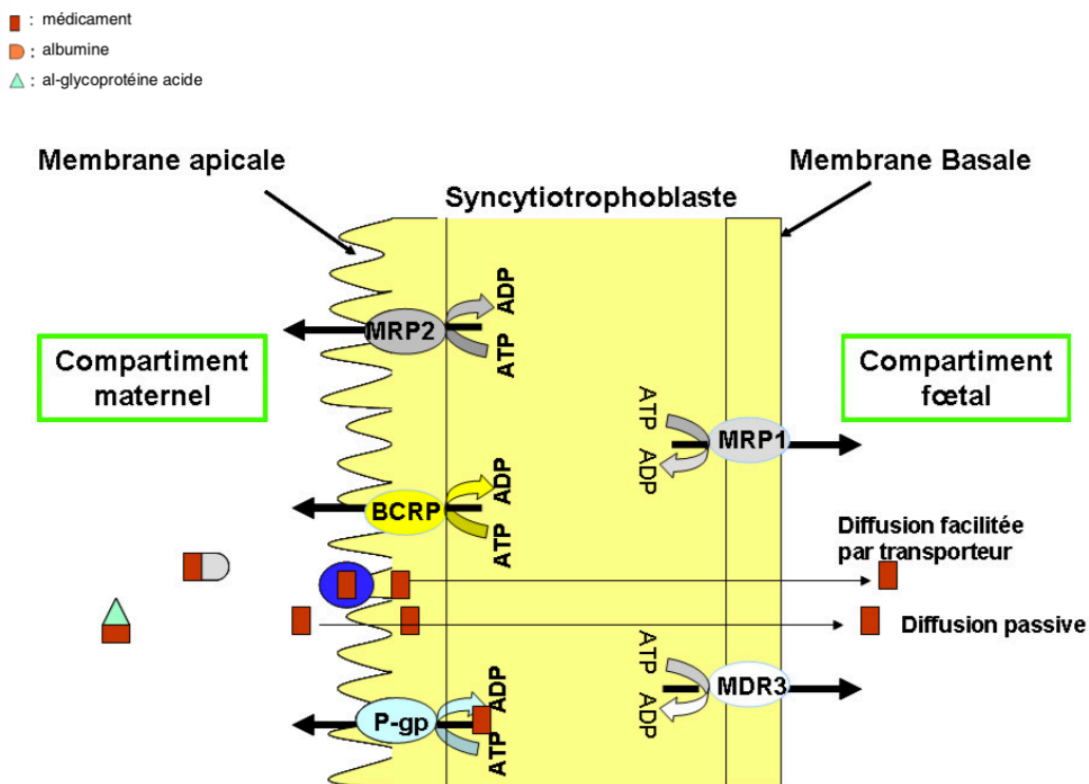


Figure 15: Les moyens de transferts des médicaments via le placenta

Image issue de Evain-Brion et al, Pharmacologie fondamentale, 2014<sup>88</sup>

AP : adénosine diphosphate ; ATP : adénosine triphosphate ; BCRP : *breast cancer resistant protein* ; MDR : *multi drug resistance* ; MRP : *multi-drug resistance-associated protein* ; P-gp : P-glycoprotéine.

Ce transfert est dépendant de plusieurs paramètres :

<p><b>Propriétés du médicament :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Structure chimique</li> <li>• Poids moléculaire</li> <li>• Concentration</li> <li>• Demi-vie</li> <li>• Liaison aux protéines plasmatiques</li> <li>• Liposolubilité</li> <li>• Ionisation</li> <li>• Stabilité</li> </ul>	<p><b>Facteurs placentaires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stade de la grossesse</li> <li>• Épaisseur de l'interface fœto-maternelle</li> <li>• Surface d'échange</li> <li>• Débit placentaire</li> <li>• Métabolisme</li> <li>• Affinité et liaison tissulaire</li> <li>• Présence de transporteurs</li> </ul>
<p><b>Facteurs maternels :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stade de la grossesse</li> <li>• pH sanguin</li> <li>• Débit utérin</li> <li>• Modifications pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisme, élimination)</li> <li>• Maladies et thérapies</li> <li>• Âge</li> </ul>	<p><b>Facteurs fœtaux :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stade de la grossesse</li> <li>• Affinité et liaison tissulaire</li> <li>• Métabolisme</li> <li>• Excrétion rénale</li> <li>• Recirculation entre les compartiments amniotique et allantoïdien et la circulation fœtale</li> <li>• Maladies</li> </ul>

*Tableau 4: Principaux facteurs régulant le transfert placentaire des médicaments*

*Issu de Evain-Brion et al, Pharmacologie fondamentale, 2014<sup>88</sup>*

#### 5.4.Évaluation du risque médicamenteux chez l'enfant à naître

L'évaluation du risque fœtal des médicaments repose sur des données expérimentales (pré-cliniques) et cliniques. Lorsque des données cliniques existent, elles prévalent sur les données expérimentales.

##### 5.4.1. Données expérimentales

L'étude de la tératogenèse sur 2 espèces animales (un rongeur et un non rongeur) est obligatoire pour obtenir une AMM. Ces études sont réalisées sur un cycle de vie entier (de la conception de la 1<sup>ère</sup> génération à la conception de la 2<sup>ème</sup> génération) afin d'observer les effets immédiats et les effets latents de la molécule. Ces données expérimentales sont particulièrement importantes dans les situations où l'on ne dispose pas de données chez l'Homme.

##### 5.4.2. Données cliniques

Les données cliniques sont absentes dans le cas des grossesses au moment de la commercialisation car les femmes en âge de procréer sont exclues par principe de précaution des essais cliniques. Un petit nombre de grossesses peut parfois survenir au moment des essais cliniques, mais ces données sont très limitées. Les données cliniques vont s'enrichir progressivement, avec l'exposition plus ou moins volontaire de femmes enceintes au nouveau médicament.

### 5.4.3. Les recommandations

Plusieurs agences et centres de référence permettent de synthétiser les informations disponibles dans la littérature (les registres, les études cas/témoins et les cohortes) pour en faire un compte rendu destiné à la pratique clinique. Parmi elles, on retrouve :

- Le centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) qui est un service d'information français donnant des informations sur le risque encourus par la mère, le fœtus et la période de l'allaitement lors d'expositions médicamenteuses,
- L'agence européenne du médicament (EMA : European Medicines Agency), qui a un rôle dans la délivrance des AMM européennes, donne un avis précis incluant les données de la littérature actualisée et une conduite à tenir en cas d'exposition durant la grossesse,
- L'agence américaine des produits alimentaires et des médicaments (FDA : Food Drug Administration) qui permet la délivrance des AMM américaines et classe les molécules selon le niveau de preuve apporté durant la grossesse (allant de A à X).

## 5.5. Les données concernant les thérapeutiques de la SEP

### 5.5.1. Les molécules de première ligne

Jusqu'à il y a quelques années, le manque de ressources thérapeutiques conduisait à utiliser l'acétate de glatiramère et les interférons durant la grossesse de patientes présentant une forme active, devant le risque majeur lié à l'arrêt de toutes thérapeutiques. Les données sont assez rassurantes concernant le maintien de ces deux molécules durant la grossesse et l'allaitement<sup>90,91,92</sup>. Toutefois leur profil d'efficacité est clairement insuffisant pour les femmes atteintes de formes actives de SEP.

Les autres molécules de première ligne présentent soit trop peu de données disponibles dans la littérature concernant le risque de leur maintien durant la grossesse : cas du dimethyl fumarate<sup>93</sup>, soit un risque tératogène ou clastogène avéré : cas du teriflunomide, dont le risque a été démontré chez l'animal pour des doses proches de celles utilisées chez l'Homme ; une procédure d'élimination accélérée est préconisée en cas de découverte de grossesse car 8 mois sont en moyenne nécessaire pour atteindre une concentration plasmatique inférieure à

0,02mg/L<sup>94</sup>. A ce jour aucun registre n'a montré un risque plus élevé malformatif chez l'Homme, mais sur des cohortes de très faible taille<sup>95</sup>.

### 5.5.2. Les molécules de deuxième ligne

Le profil de sécurité des molécules disponibles de deuxième ligne (voir : cellules grises foncées du tableau 4 dessous) est soit insuffisamment documenté soit alarmant ne permettant pas le maintien de telles molécules durant la grossesse et l'allaitement.

Un effet tératogène a été démontré chez l'animal pour le fingolimod<sup>96</sup> et la mitoxantrone<sup>97</sup>. Concernant le fingolimod, dans le registre d'essai clinique par Karlsson et collaborateurs, sur 66 grossesses exposées essentiellement jusqu'à la 12<sup>ème</sup> semaine étaient retrouvés 9 FCS (12,2 %) et 5 cas d'anomalies fœtales de développement<sup>98</sup>.

La mitoxantrone est génotoxique et est considéré comme un agent tératogène potentiel chez l'Homme. Il existe très peu de données à ce jour sur l'utilisation de la mitoxantrone chez la femme enceinte.

Il existe un risque de lymphopénie B marquée in utero pour les anticorps anti CD20 (ocrelizumab<sup>99</sup> et rituximab<sup>100</sup>) dont la durée moyenne d'élimination est de 6 mois. Deux cas ont été rapportés d'animaux nouveaux nés moribonds du fait d'infections dans ce contexte de lymphopénie. A noter que les études pré cliniques sont rassurantes quant au risque de tératogénicité.

Toutes les molécules de seconde ligne contre indiquent l'allaitement.

### 5.5.3. Le cas du natalizumab

#### 5.5.3.1. Femme en âge de procréer

Chez les femelles cobayes une diminution de la fertilité de 47 % a été observée, à une dose 7 fois supérieure à la dose recommandée. Effet non retrouvé pour une dose 2 à 3 fois supérieure à la normale.

La demi-vie d'élimination plasmatique du natalizumab est en moyenne de 16 jours (entre 12 et 20 jours). Il faut donc compter entre 84 et 140 jours pour que la molécule soit éliminée du compartiment plasmatique<sup>101</sup>.

### 5.5.3.2. *La grossesse*

#### Données pré-cliniques

Du fait de son action sur les intégrines  $\alpha 4$ , on pourrait s'attendre à ce que le natalizumab ait un effet sur la grossesse car ces intégrines et leurs ligands sont impliqués dans la fertilité, l'implantation, le développement placentaire et cardiaque des mammifères<sup>102,103,104</sup>.

Les études de sécurité préclinique chez le Cobaye et le Singe *cynomolgus* (Rubrique 5.3 du résumé des caractéristiques du traitement<sup>101</sup>) montrent, à des doses supérieures à celles utilisées (jusqu'à 7 fois supérieures) chez l'Homme :

- Aucun potentiel tératogène,
- Une faible diminution de la survie des nouveau-nés,
- Aucun effet sur le développement des nouveau-nés survivants,
- Une faible anémie, une diminution des plaquettes, une augmentation du poids de la rate, une diminution du poids du foie et du thymus. Toutes ces modifications disparaissent après élimination du natalizumab.

Chez le Macaque, il a été objectivé une augmentation du taux de fausses couches spontanées (FCS) (2 fois plus importante que le taux attendu) dans une première cohorte, non retrouvée sur une seconde cohorte. Pas de risque tératogène dans cette population non plus.

Dans les études chez le Cobaye, le taux sanguin de natalizumab retrouvé chez les fœtus peu après l'accouchement était d'environ 35 % du taux maternel. Le placenta de cette espèce étant similaire au placenta humain, on peut s'attendre à un passage du natalizumab chez le fœtus.

#### Données cliniques

On dispose dans la littérature de quelques études qui se sont intéressées à l'utilisation du natalizumab au cours de la grossesse.



- Le taux de FCS semble plus élevé avec une exposition au natalizumab que dans la population SEP-témoin (9% pour Friend et al<sup>105</sup>, 14,3% pour Hellwig et al<sup>106</sup> et 17,4% pour Portaccio et al<sup>107</sup>). Selon Portaccio, ce risque serait significatif si l'exposition dépasse les 12 premières semaines de gestation.
- Le taux de malformations observé est comparable à celui de la population générale compris entre 2 et 4% dans trois études (3,4% pour Hellwig et al et 3,7% pour Portaccio et al) et augmenté dans une étude sans pattern malformatif spécifique (8,3% pour Friend et al).

Une étude s'est intéressée à l'utilisation du natalizumab en fin de grossesse (n= 13), des anomalies hématologiques mineures à modérées ont été mises en évidence chez 77% des nouveaux nés, à type de thrombopénie et anémie<sup>108</sup>. De plus le sang de cordon a pu être recueilli chez 5 nouveaux nés, retrouvant pour tous la présence de natalizumab.

#### *5.5.3.3. L'allaitement*

Une étude américaine (registre PIANO<sup>109</sup>) s'est intéressée à 8 femmes traitées par natalizumab pour une maladie de Crohn, qui ont poursuivi leur traitement au cours de l'allaitement. La croissance, le développement et le taux d'infection chez les enfants allaités étaient similaires à ceux observés dans la population générale. Vu le faible nombre de patientes étudiées, des investigations complémentaires sont nécessaires à ce sujet.

#### *5.5.3.4. Les recommandations*

Actuellement le CRAT n'émet pas d'avis sur l'utilisation du natalizumab durant la grossesse et l'allaitement. L'EMA et la FDA recommande de discuter la possibilité d'une poursuite du traitement au cours de la grossesse au cas par cas en fonction de la balance bénéfice risque.

Il est recommandé de ne pas donner ce traitement durant l'allaitement par principe de précaution.

Action	Voie	Agent	Exposition durant la grossesse (nombre de cas dans la littérature)	Fertilité	Grossesse	Recommandations grossesse (FDA/EMA)	Période de wash out	Recommandations allaitement (FDA/EMA)
Immunomodulateur	Auto injectable	Interféron beta	> 3000	Pas assez de données	Augmentation des accouchements prématurés (<37SA) <sup>90</sup>	Grossesse possible	Non nécessaire	Possible
		Acétate de glatiramère	> 5000	Pas assez de données	Pas d'alerte spécifique	Grossesse possible	Non nécessaire	Possible
	Orale	Diméthyl fumarate	< 200	Pas assez de données	Pas d'alerte spécifique	Pas assez de données	2 à 3 mois	Pas assez de données
Immunosuppresseur	Orale	Teriflunomide	< 100	Pas assez de données	Tératogénicité animale	Grossesse contre indiquée	Procédure accélérée d'élimination	Contre indiqué
		Fingolimob	< 500	Pas d'alerte spécifique	Tératogénicité animale, cas de tératogénicité humaine	Grossesse contre indiquée	2 à 3 mois	Contre indiqué
		Cladribine	< 50	Pas assez de données	Pas d'alerte spécifique	Pas assez de données	6 mois	Pas assez de données
	Intra veineux	Mitoxantrone	< 200	Aménorrhée, risque d'hypofertilité	Tératogénicité animale	Grossesse contre indiquée	2 à 3 mois	Contre indiqué
Anticorps monoclonal	Intra veineux	Natalizumab		Pas d'alerte spécifique	Anémie et thrombopénie foetale	Grossesse possible*	Non nécessaire	Contre indiqué
		Ocrelizumab/Rituximab	< 300	Pas d'alerte spécifique	Foetotoxicité animale, lymphopénie B néonatale humaine	Grossesse contre indiquée	6 mois	Contre indiqué
		Alentuzumab	< 50	Pas assez de données	Lymphopénie néonatale animale	Grossesse contre indiquée	Non nécessaire	Contre indiqué

Tableau 5: Informations concernant la fertilité, la grossesse et l'allaitement pour les molécules de seconde ligne.

## **6. Problématique et objectif de notre travail**

Les études disponibles dans la littérature sur l'administration de natalizumab durant la grossesse renvoient à des groupes assez disparates, soit concernant le motif de l'introduction du natalizumab (maladie et sévérité de la maladie) soit sur le nombre précis de perfusions administrées (parfois seulement une dans le groupe défini 1<sup>er</sup> trimestre) ou le moment de ces perfusions durant la grossesse.

De plus, la plupart des études ne proposent pas de modèle explicatif multivarié pour essayer de comprendre au mieux le rôle joué par le maintien du natalizumab. A l'ère où les patientes ont souvent reçu avant leur grossesse différentes molécules, il est nécessaire de réfléchir autour d'un modèle statistique prenant en compte le plus possible la complexité de la maladie de la patiente.

Il est donc difficile de proposer une conduite à tenir harmonieuse à partir de ces travaux, bien qu'ils ouvrent clairement la voie à la possibilité d'une poursuite du natalizumab durant la grossesse lorsque cela apparaît nécessaire pour la patiente.

L'objectif de ce travail est de comparer, les bénéfices et les risques potentiels pour les patientes atteintes de forme active de la SEP et leur grossesse de deux stratégies d'arrêt du natalizumab : à la conception et à la fin du premier trimestre.

## 7. Article en anglais

### 7.1. Abstract

**OBJECTIVE:** To compare two therapeutic strategies for women with highly active multiple sclerosis (HAMS) planning pregnancy. The first consisted in maintaining natalizumab until conception and the second until the end of first trimester.

**METHODS:** Standardized therapeutic strategy for women with HAMS planning pregnancy was initiated in 2014 in our department. Natalizumab was recommended until the end of first trimester (“secured first trimester”). When patients refused to continue natalizumab during pregnancy, they were advised to continue until conception (“secured conception”). This strategy was proposed only in patients with anti-JC virus antibody index lower than 1.5. Predictors of disease activity during pregnancy were assessed through multivariable logistic regression models.

**RESULTS:** 46 pregnancies were prospectively followed (30 with “secured first trimester” and 16 with “secured conception”). Two spontaneous abortions occurred in the group “secured first trimester” and 3 in the group “secured conception”. One birth deficiency occurred in the group “secured conception”. Proportions of patients with relapse and disability progression during pregnancy were lower in the group “secured first trimester” (3.6% vs 38.5%,  $p < 0.005$  for relapse and 3.6% vs 30.8%,  $p < 0.05$  for disability). In multivariate analysis, time when natalizumab was stopped (conception vs end of first trimester) ( $p < 0.05$ ) and relapse rate before natalizumab ( $p < 0.05$ ) were associated with relapse and disability progression during pregnancy.

**CONCLUSION:** Maintaining natalizumab until the end of first trimester dramatically reduces the risk of disease reactivation during pregnancy in HAMS. This strategy must be carefully discussed with patients due to lack of comprehensive data on fetal safety.

## 7.2. Introduction

With the development of highly potent disease modifying therapies (DMT), planning a pregnancy has become increasingly conceivable for women suffering from highly active relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS). However, this requires a challenging therapeutic strategy. First of all, regulatory authorities based on relevant preclinical data available for some drugs or insufficient data for others recommend to carefully evaluate the beneficence-risk to use highly active DMT during pregnancy. In the same time, there is growing evidences reporting dramatic disease reactivation after DMT withdrawn for pregnancy planning in active RRMS<sup>45,46,48,49</sup>. Natalizumab seems to have a good risk-benefit balance in this context. In terms of risk assessment, neither animal studies including monkeys<sup>110</sup> nor guinea pigs<sup>111</sup> nor human pregnancy registry<sup>112</sup> (including more than 300 pregnancies) or observational studies<sup>113,114,115,116,117,118</sup> found any fetal malformation that could be specifically attributed to natalizumab. A recent systematic review concluded that natalizumab does not seem to increase the spontaneous abortion rate but may slightly increase the birth defect rates while no particular clustering in the pattern of defects have been reported<sup>119</sup>. Concerning the potential benefit for the mother, discontinuation of highly active DMT is known to be associated with disease reactivation or rebound for at least twenty percent of patients<sup>120,121</sup>, including when discontinuation was agreed upon for pregnancy purpose<sup>45,49,122,123</sup>. Furthermore, a recent Italian nationwide study including 74 pregnancies evidenced a 3-fold reduction of the risk of relapse during pregnancy in patients receiving at least one infusion of natalizumab during pregnancy compared to patients with a wash out period<sup>123</sup>. Nevertheless, the risk of relapse remains significant in patients receiving at least one infusion after conception, since twenty percent of these patients experienced relapses. The factors influencing the risk of relapse during pregnancy in these patients have not been assessed. One may hypothesize that the timing of natalizumab discontinuation during pregnancy is critical. Particularly, continuing natalizumab during the first trimester may be more effective compared to stopping right after conception, as relapse rate has been demonstrated to mainly decrease during the second part of pregnancy<sup>124</sup>. Interestingly, this strategy may be accompanied with a similar safety as the placenta is impermeable to immunoglobulin during the first trimester<sup>125</sup>.

In the present study, we aimed to compare risks and benefits of two therapeutic strategies for active RRMS planning pregnancy, one consisting in continuing natalizumab until conception and the other until the end of first trimester.

### 7.3. Material and methods

#### *Protocol and participants*

A standardized therapeutic strategy for patients with active RRMS planning pregnancy was initiated in 2014 in our department (University hospital of Marseille, France). We recommended to all patients with active RRMS who are planning a pregnancy to be treated with natalizumab in case of anti-JC virus antibody index lower than 1.5. We advised to continue this treatment throughout first trimester, based on preclinical animal studies on natalizumab and reports of dramatic disease reactivation after DMT withdrawal in active RRMS patients. Some patients refused to continue natalizumab during pregnancy, in which case it was stopped after conception. Patients were prospectively followed by one of the neurologists of the center (AR, CB, AM, BA, JP) at each natalizumab infusion, at 6 months of pregnancy, one month after delivery and three months after delivery. Patients were followed more closely in case of relapse. Inclusion criteria for the analysis were defined as follows: patients who received the last natalizumab infusion between the last menstrual period and 2 weeks of amenorrhea were included in the group “secured conception” and patients who receive infusions of natalizumab until the end of the first trimester (3 or 4 infusions after conception), were included in the group “secured first trimester”. We extracted data on demographics and disease characteristics before pregnancy. All relapses occurring during pregnancy were prospectively recorded. Relapse was considered as the occurrence of neurological signs persisting more than 24 hours, in the absence of fever, infections or other intercurrent phenomenon. The values of Expanded Disability Status Scale (EDSS) were measured by one of the neurologists of the MS center at the beginning of pregnancy (within one month after conception), 6-month of pregnancy, 1 month after delivery and 3 months after delivery. Spontaneous abortion (SA) (< 22 weeks gestational age), fetal losses ( $\geq$  22 weeks gestational age), birth defect (BD) according to the Metropolitan Atlanta Congenital Defect Program classification of birth defect<sup>126</sup>, morphological outcomes of newborns (weight, size and head circumference) and gestational age were prospectively recorded. For the present study, data of patients included between January 2014 and December 2017 were analyzed.

### *Standard protocol approvals, registrations and patient consents*

All patients included in the study gave written, free and informed consent for anonymized use of clinical and biological data.

### *Statistical analysis*

Statistical analyses were performed using JMP 14.1.0 (SAS Institute Inc) and R 3.5.3 (The R Project for Statistical Computing). Baseline demographic and disease characteristics were compared between the group “secured conception” and “secured first trimester” using the Mann-Whitney *U* test. Percentages of patients with relapse during pregnancy were compared between both groups using the Fisher’s exact test. Percentages of patients with disability progression on the EDSS during pregnancy confirmed 3 months after delivery were compared using Fisher’s exact test. Disability progression was defined as a worsening of at least 1.5 points of EDSS for patients with baseline EDSS of 0, at least 1 point for patients with baseline EDSS between 1 and 4 and at least 0.5 point for patients with baseline EDSS higher than 4. Stepwise multivariable logistic regression models were used to assess the possible predictor factors of relapse and disability progression during pregnancy. For both models, the following covariates were entered: age at conception, disease duration at conception, number of relapses during the year before conception, number of relapses in the year before natalizumab introduction, number of natalizumab infusion before pregnancy, EDSS at conception and time when natalizumab was stopped (conception vs end of the first trimester). For the model assessing the potential predictors of disability progression, we added the number of relapses in the post-partum period and the time to take back DMT as covariates.

## 7.4.Results

### *Study population*

The flowchart of the pregnancies enrolled in the study is displayed in figure 1. Thirty pregnancies in 29 women matched the inclusion criteria “secured first trimester” and 16 pregnancies in 14 women the criteria “secured conception”. These pregnancies resulted in 41 live births (5 spontaneous abortions). No women were lost to follow-up. The demographic and clinical characteristics of the cohort are displayed in table 1. No significant differences were found between the clinical and demographic characteristics of the group “secured first trimester” and “secured conception” before pregnancy.

In one patient of the group “secured conception” and in 5 patients of the group “secured first trimester”, natalizumab was proactively started due to pregnancy plan. They were treated with fingolimod before the switch and received a mean number of 2 (range: 1 – 3) infusions of natalizumab before conception. All other women were already on natalizumab before pregnancy planning.



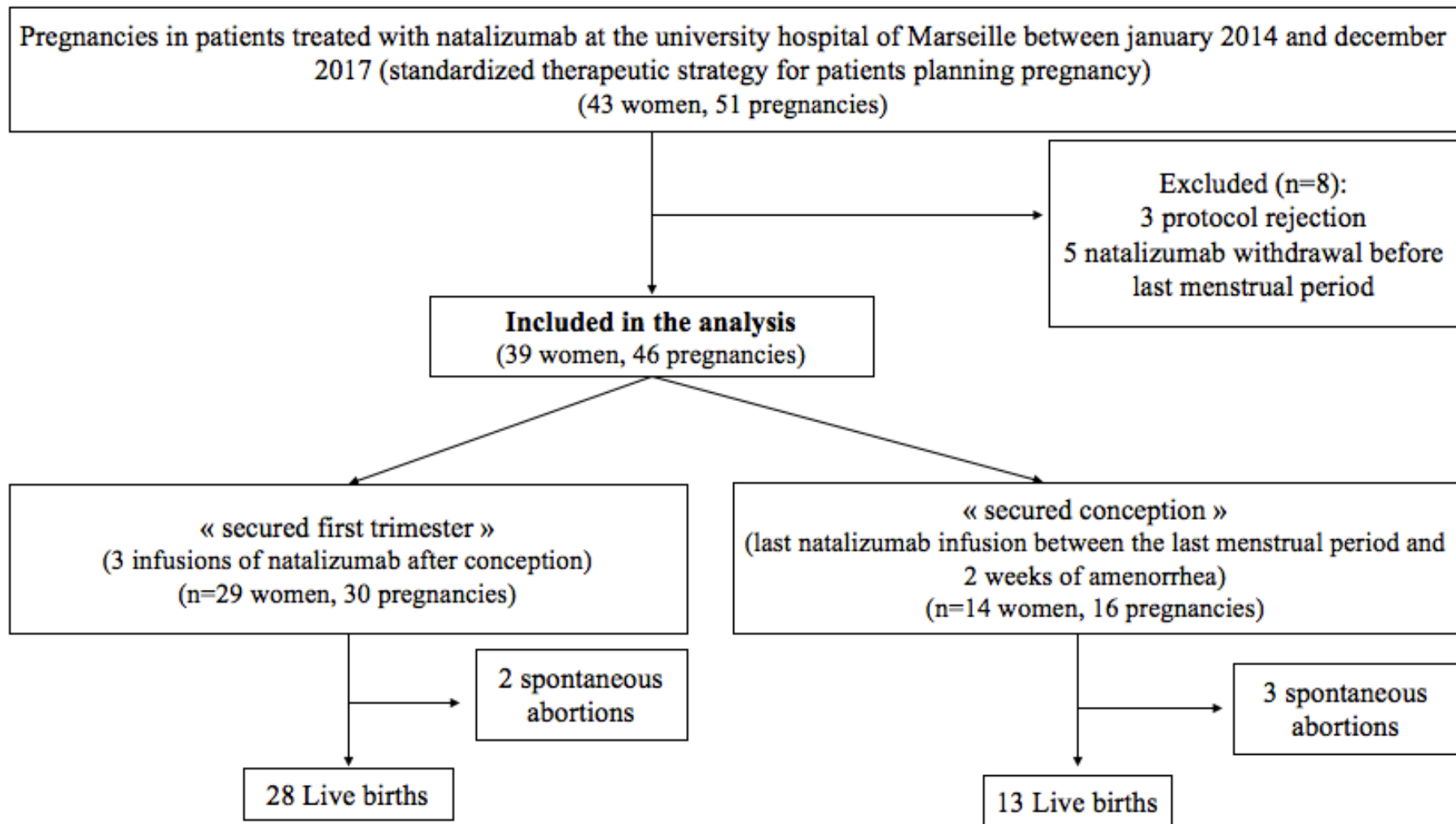


Figure 16: Flowchart of pregnancies enrolled in this study

	« Secured conception » (13 pregnancies, 13 women)	« Secured first trimester » (28 pregnancies, 27 women)	<i>p</i> value (Mann– Whitney U test or Fisher’s exact test)
<b>Age at conception, y, median (Range)</b>	30.6 (28.6-35.1)	32.5 (29.4-35.2)	0.52
<b>Disease duration at conception, y, median (Range)</b>	7.7 (5-9.9)	6.8 (2.4-10.2)	0.43
<b>Annualized relapse rate in the year before Natalizumab, mean (SD)</b>	2.0 (1.3)	1.8 (1.25)	0.65
<b>EDSS at conception, mean (Range)</b>	1.5 (1-2)	2 (1-3)	0.72
<b>Relapses in the year prior to pregnancy, mean (SD)</b>	0.44 (0.5)	0.60 (0.7)	0.59
<b>Patients with relapse during pregnancy, n (%)</b>	5 (38.5)	1 (3.6)	0.0084
<b>Patients with disability progression on the EDSS during pregnancy, n (%)</b>	4 (30.8)	1 (3.6)	0.028

*Table 6: Characteristics of the cohort*

*Effect of continuing natalizumab until the end of first trimester of pregnancy on disease activity during pregnancy*

The proportion of patients with relapse during pregnancy was lower in the group “secured first trimester” compared to the group “secured conception” (1 out of 27 (3.6%) vs 5 out of 13 patients (38.5%),  $p < 0.005$ ). Relapses occurred after a mean delay after natalizumab withdrawal of 4 months (3-5 months) in the group “secured conception” and 5.5 months in the group “secured first trimester”.

In the model, only the time when natalizumab was stopped (end of first trimester vs conception) (OR = 0.04, 95% CI: 0.001-0.41,  $p = 0.020$ ) and relapses rate one year before natalizumab (OR = 2.75, 95% CI: 1.20-8.55,  $p = 0.034$ ) were associated with relapse during pregnancy (intercept of the model:  $p = 0.03$ , 95% CI: 0.004-0.59).

<b>Logistic regression analysis</b>				
	<b>OR</b>	<b>95%CI</b>	<b>p</b>	<b>no significant covariates</b>
Relapse one year before NZB	2.75	1.20-8.55	0.035	Age at conception
SFT therapeutic strategy	0.04	0.001-0.41	0.021	Disease duration at conception
				Relapse one year before pregnancy
				EDSS at conception
				Number of NZB infusions at conception

*Table 7: Logistic regression analyses assessing predictor of disease activity during pregnancy*

*Abbreviations: EDSS: Expanded Disability Status Scale; NZB: natalizumab; SFT: secured first trimester strategy.*

*Effect of continuing natalizumab until the end of first trimester of pregnancy on disability progression during pregnancy*

The proportion of patients with disability progression during pregnancy was lower in the group “secured first trimester” vs “secured conception” (1 out of 27 (3.6%) vs 4 out of 13 patients (30.8%),  $p < 0.05$ ). Number of post-partum relapses was not statistically different between groups (7 for “secured conception” and 10 for “secured first trimester”,  $p = 0.45$ ) with a resumption of DMT 28 days after delivery for both groups ( $p = 0.37$ ).

In the model, only the time when natalizumab was stopped (end of first trimester vs conception) (OR = 0.05, 95% CI: 0.001-0.64,  $p = 0.048$ ) and relapses rate one year before natalizumab (OR = 3.92, 95% CI: 1.53-16.14,  $p = 0.016$ ) were associated with disability progression during pregnancy (intercept of the model:  $p = 0.013$ , 95% CI: 0.001-0.23).

	<b>Logistic regression analysis</b>			<b>no significant covariates</b>
	<b>OR</b>	<b>95%CI</b>	<b>p</b>	
Relapse one year before NZB	3.9	1.53-16.14	0.017	Age at conception
SFT therapeutic strategy	0.05	0.001-0.64	0.048	Disease duration at conception
				Relapse one year before pregnancy
				EDSS at conception
				Post-partum relapse
				Window duration

*Table 8: Logistic regression analyses assessing predictor of EDSS progression in post-partum*

*Abbreviations: EDSS: Expanded Disability Status Scale; NZB: natalizumab; SFT: secured first trimester strategy. Window duration is the delay before the resumption of DMT in post-partum.*

### *Fetal and newborn safety*

Among all pregnancies (n=46), 28 resulted in live births in the group “secured first trimester” and 13 in the group “secured conception”. Three pregnancies resulted in fetal abortions in the group “secured conception” and 2 pregnancies resulted in fetal abortions in the group “secured first trimester”. One major birth defect (meningocele) was observed among the live births in the group “secured conception”. One minor birth defect (hemangioma) was observed among the live births in the group “secured first trimester”. All individual morphological data of the newborns (weight, size and head circumference) were displayed in supplementary table 1. Median weights of the newborns were not different between the two groups (3.19kg (2.20-3.50) for “secured conception” and 3.21kg (2.08-4.30) for “secured first trimester”, (p=0.31)). Median sizes of the newborns were not different between the two groups (47.50cm (43.5-52.5) for “secured conception” and 49cm (40-53.50) for “secured first trimester”, (p=0.45)). Median head circumference of the newborns was not different between the two groups (33cm (31-35.5) for “secured conception” and 34cm (30-37.5) for “secured first trimester” (p=0.16)). All individual morphological measures of the newborns were included between the 3 and 97 percentiles of the national normative values<sup>127</sup>.

## 7.5. Discussion

The present prospective observational study supports that continuing natalizumab until the end of first trimester of pregnancy reduces the risk of relapse and disability progression during pregnancy compared to stopping the treatment right after conception in patients with active RRMS. This maternal benefit was not associated with significant fetal risks since no increase in incidence of spontaneous abortion, fetal loss and birth defect have occurred.

Multivariable analyses demonstrated that the occurrence of a relapse and disability progression during pregnancy were associated with the time when natalizumab was stopped (after conception vs at the end of first trimester) and disease activity before natalizumab. These predictors were independent of age, disease duration, disease activity during the year prior to pregnancy and EDSS at conception. While relapses occurred in only one out of the 28 pregnancies (3.6%) of patients treated until the end of the first trimester, relapse occurred in 5 out of the 13 pregnancies (38%) of patients stopping treatment after conception. Importantly, the mean progression of confirmed EDSS during pregnancy in patients suffering from relapse was 1.5. It is important to note that the demographic and the disease characteristics of the two groups were not different at the beginning of pregnancy: the disease activity in the year before pregnancy especially was similar between the two groups. All these results advocate for the strong beneficial effect of a therapeutic strategy consisting in continuing natalizumab during the first trimester of pregnancy in patients with active RRMS. However, the question relative to the best time to stop natalizumab during pregnancy was not fully addressed by the present study. Particularly, the option to continue natalizumab after the first trimester in patients with very active disease as suggested by some authors<sup>112,128,129</sup> has not been assessed because this option has never been offered in our center. However, the rationale of such option is not supported by the present findings since relapses occurred in only one out of the twenty-eight pregnancies occurring in patients receiving natalizumab until the end of the first trimester. This low frequency of relapse in such group is probably due to the natural decrease of relapse rate during the second part of pregnancy<sup>124</sup>. Continuing natalizumab after the end of the first trimester may be considered in patients with highly active disease where the risk of reactivation is important. Indeed, the balance between maternal benefits and fetal risks must be carefully weighted in this situation because of published reports of potential hematological complications<sup>128, 129</sup> and immune dysfunction<sup>118</sup> in newborns of patients receiving natalizumab during the third trimester.

Concerning the potential fetal risks of continuing natalizumab until conception or until the end of the first trimester, no adverse effects were evidenced in the present study. First, the frequency of spontaneous abortions was 11% in the whole group and was not increased compared to the general national population<sup>130</sup> or other European populations<sup>131</sup>. This incidence is slightly lower compared to two previous studies assessing the potential fetal risk of continuing natalizumab during pregnancy (17,3% for Ebrahimi et al<sup>113</sup> and 17,4% for Portaccio et al<sup>117</sup>). Importantly, we did not find an increase of the proportion of spontaneous abortions in women continuing natalizumab until the end of the first trimester. In the whole group of patients, only one major birth defect (meningocele) occurred in one patient who received natalizumab until conception. Moreover, the birth weights, the birth lengths, and the head circumferences of all the newborns ranged between the 3 and 97 percentiles of the national normative values<sup>127</sup> and were not different between the two groups. Nevertheless, the small number of patients included in the present study did not allow definitive conclusions about fetal safety.

## 7.6. Conclusion

Continuing natalizumab until the end of first trimester dramatically reduces the risk of disease reactivation during pregnancy in women with active RRMS. This strategy must be carefully discussed with the mother due to lack of comprehensive data on fetal safety.

Treatment group	Sex	Delivery term (WOA)	Weight		Size		Head circumference	
			(kg)	Percentile	(cm)	Percentile	(cm)	Percentile
Secured Conception	M	35	2.66	69.69	47.00	65.04	32.00	35.65
	F	35	2.64	77.14	47.00	75.36	31.00	24.66
	F	41+2	3.36	42.38	49.00	23.68	34.00	30.97
	F	36	2.63	56.09	45.50	24.15	32.50	32.09
	F	40+5	3.17	32.29	51.00	75.91	33.00	13.46
	M	36+5	2.20	9.56	43.50	6.46	31.00	6.79
	F	37	2.90	47.11	47.00	27.02	32.00	10.62
	F	39+3	3.50	75.65	49.50	58.23	35.50	85.10
	M	39+1	3.19	35.12	52.50	86.97	35.00	57.73
	M	36+3	3.20	87.06	45.00	14.75	32.50	20.62
	M	41	3.23	17.99	49.50	27.56	34.50	41.05
	F	36+4	3.20	91.87	47.50	75.56	35.50	94.41
	M	38+1	3.45	74.91	51.00	83.38	35.00	68.82
Secured First Trimester	M	39+6	4.30	95.67	53.00	91.04	37.50	96.33
	M	40	3.50	50.19	48.50	12.62	37.50	96.33
	M	38+1	2.95	30.89	47.00	13.31	32.00	5.06
	M	40+3	4.00	86.72	50.00	37.62	33.00	6.44
	M	41+2	3.10	10.55	51.00	48.28	36.00	69.55
	M	38+3	3.51	78.83	49.00	47.17	35.00	68.82
	M	41	3.36	28.50	51.00	48.28	33.50	9.13
	F	40	3.14	29.98	48.00	16.13	33.00	13.46
	F	41+3	4.20	95.17	53.50	94.94	37.00	95.67
	F	36+1	2.52	25.15	46.70	46.70	32.00	18.80
	M	41+6	3.21	15.59	51.00	40.88	33.50	7.72
	F	37+3	2.61	31.64	47.00	40.53	33.00	43.09
	M	41	3.53	44.04	49.00	12.54	35.00	41.05
	F	41+1	3.29	35.50	49.00	23.68	35.50	74.65
	M	41	3.85	72.09	53.00	85.60	37.50	94.72
	F	36+5	3.16	79.50	49.50	83.89	35.00	89.41
	M	32+3	2.08	81.46	40.00	17.21	33.00	95.76
	M	32+2	2.29	91.82	47.00	96.39	30.00	45.00
	M	36+5	2.74	54.78	47.50	55.05	34.00	70.01
	M	36+2	3.44	94.51	49.00	79.71	34.00	70.01
	F	41	2.90	7.37	49.00	23.68	33.00	10.20
	F	41+1	3.45	51.33	49.00	23.68	34.00	30.97
	M	36+5	3.20	87.06	51.00	96.17	35.00	88.43
	M	41+6	3.91	74.01	51.00	40.88	37.00	87.12
	F	36+3	2.63	56.09	46.50	49.81	33.00	58.70
F	34+3	2.87	96.00	43.00	29.50	34.00	95.63	
F	37	3.47	92.80	51.00	95.80	35.50	94.57	
M	35	2.77	77.68	42.50	5.30	30.50	8.88	

Table 9: Supplementary data: Morphological characteristics of newborns

Percentiles for each morphological data were estimated according to the French normative Audipog value<sup>127</sup> according to the term of the birth and the sex of the newborn. All individual morphological measures of the newborns were included between the 3 and 97 percentiles. F: female; M: male; WOA: weeks of amenorrhea.



## **8. Article en français**

### 8.1. Résumé

**OBJECTIF** : Comparer deux stratégies thérapeutiques pour les femmes atteintes de Sclérose en plaques (SEP) hautement active présentant un désir de grossesse. La première stratégie consistait à maintenir le natalizumab jusqu'à la conception et la seconde jusqu'à la fin du premier trimestre.

**MATERIEL ET MÉTHODE** : Une stratégie thérapeutique standardisée pour les femmes atteintes de forme hautement active de SEP prévoyant une grossesse a été initiée en 2014 dans notre unité de neurologie. Le maintien du natalizumab leur a été recommandé jusqu'à la fin du premier trimestre (« premier trimestre sécurisé »). Lorsque les patientes ont refusé de continuer à prendre le natalizumab pendant la grossesse, il leur a été conseillé de continuer jusqu'à la conception (« conception sécurisée »). Cette stratégie n'a été proposée que chez les patients présentant un indice d'anticorps anti-virus JC inférieur à 1,5. Les facteurs prédictifs de l'activité de la maladie pendant la grossesse ont été évalués à l'aide de modèles multivariés de régression logistique.

**RÉSULTATS** : 46 grossesses ont été suivies de manière prospective (30 dans le groupe « premier trimestre sécurisé » et 16 dans « conception sécurisée »). Deux avortements spontanés sont survenus dans le groupe « premier trimestre sécurisé » et 3 dans le groupe « conception sécurisée ». Une malformation congénitale est survenue dans le groupe « conception sécurisée ». La proportion de patientes présentant des poussées et une progression du handicap au cours de la grossesse étaient plus faibles dans le groupe « premier trimestre sécurisé » (3,6% contre 38,5%,  $p < 0,005$  pour une poussée et 3,6% contre 30,8%,  $p < 0,05$  pour l'aggravation du handicap). En analyse multivariée, la période d'arrêt du natalizumab (conception par rapport au premier trimestre) ( $p < 0,05$ ) et le taux de poussées avant le natalizumab ( $p < 0,05$ ) étaient associés aux risques de poussées et de progression du handicap pendant la grossesse.

**CONCLUSION** : Le maintien du natalizumab jusqu'à la fin du premier trimestre semble réduire considérablement le risque de réactivation de la maladie pendant la grossesse de patientes présentant une SEP très active. Cette stratégie doit être soigneusement discutée avec les patientes en raison du manque de données exhaustives sur la sécurité fœtale.

## 8.2.Introduction

Avec le développement de thérapeutiques, « disease modifying therapies » (DMT), extrêmement puissantes la planification d'une grossesse devient de plus en plus envisageable pour les femmes atteintes de forme active de Sclérose en plaques récurrente rémittente (SEP-RR). Cependant, cela constitue un véritable challenge en termes de stratégie thérapeutique. Tout d'abord, les autorités de réglementation recommandent d'éviter l'exposition prénatale aux DMT très actifs du fait de préoccupations pertinentes obtenues lors d'études précliniques ou de données exhaustives insuffisantes. Dans le même temps, il est de plus en plus évident de rapporter une réactivation dramatique de la maladie après le retrait du DMT dans le cadre de la planification de la grossesse dans les formes actives de SEP-RR<sup>45,46,48,49</sup>. Le natalizumab semble offrir un bon rapport bénéfice / risque dans ce contexte. En ce qui concerne l'évaluation des risques, ni les études animales incluant des singes<sup>110</sup>, ni les cobayes<sup>111</sup>, ni le registre de grossesse humaine<sup>112</sup> (comprenant plus de 300 grossesses), ni les études observationnelles<sup>113,114,115,116,117,118</sup> n'ont révélé de malformation fœtale spécifiquement imputable au natalizumab. Une revue récente de la littérature a conclu que le natalizumab ne semble pas augmenter le taux d'avortement spontané, mais peut augmenter légèrement le taux de malformations congénitales, alors qu'aucun pattern malformatif particulier ne semble émerger<sup>119</sup>. Concernant le bénéfice potentiel pour la mère, l'arrêt du DMT actif est associé à une réactivation de la maladie ou à un rebond chez au moins vingt pour cent des patientes<sup>120,121</sup>, y compris lorsqu'il a été décidé d'arrêter le traitement dans la but de procréer<sup>45,49,122,123</sup>. En outre, une étude nationale italienne récente portant sur 74 grossesses a mis en évidence une réduction de 3 fois le risque de rechute pendant la grossesse chez les patientes recevant au moins une perfusion de natalizumab pendant leur grossesse par rapport à aux patientes réalisant un sevrage complet des traitements<sup>123</sup>.

Néanmoins, le risque de rechute reste important chez les patientes recevant au moins une perfusion après la conception, puisque vingt pour cent de ces patientes ont présenté une rechute. Les facteurs influençant le risque de rechute pendant la grossesse chez ces patientes n'ont pas été évalués. On peut émettre l'hypothèse que le moment de l'arrêt du natalizumab pendant la grossesse est crucial. En particulier, la poursuite du natalizumab au cours du premier trimestre pourrait être plus efficace par rapport à un arrêt immédiat après la conception, car il a été démontré que le taux de rechute diminuait principalement au cours de la deuxième partie de la grossesse<sup>124</sup>. Le placenta étant imperméable aux immunoglobulines au cours du premier

trimestre de grossesse, le maintien du natalizumab durant cette période semble être raisonnable  
125.

Dans cette étude, nous avons cherché à comparer les risques et les avantages de deux stratégies thérapeutiques pour les patientes atteintes de SEP active qui planifient une grossesse, l'une consistant à poursuivre le natalizumab jusqu'à la conception et l'autre jusqu'à la fin du premier trimestre.

### 8.3. Matériel et méthode

#### Protocole et participants

Une stratégie thérapeutique standardisée a été initiée pour les patientes atteintes de SEP-RR ayant un projet de grossesse en 2014 dans notre unité neurologique (hôpital universitaire de Marseille, France). Nous avons recommandé à toutes les patientes atteintes de SEP-RR active qui envisagent une grossesse d'être traitées par natalizumab en cas de taux d'anticorps anti-virus JC inférieur à 1,5. Nous leur avons conseillé de poursuivre ce traitement pendant le premier trimestre, en nous basant sur les études précliniques du natalizumab chez l'animal et sur des cas rapportés de réactivation dramatique de la maladie après l'arrêt du DMT chez des patients atteints de SEP active. Certaines patientes ont refusé de poursuivre le natalizumab pendant la grossesse. Dans ce cas, le traitement a été arrêté après la conception. Les patientes ont été suivies de manière prospective par l'un des neurologues du centre (AR, CB, AM, BA, JP) à chaque perfusion de natalizumab, à 6 mois de grossesse, un mois et trois mois après l'accouchement. Les patientes ont été suivies plus étroitement en cas de poussée.

Les critères d'inclusion pour l'analyse étaient : les patientes ayant reçu une dernière perfusion de natalizumab entre leur dernier cycle de menstruations jusqu'au constat de deux semaines d'aménorrhée ont été inclus dans le groupe « conception sécurisée » et les patientes ayant reçu des perfusions de natalizumab jusqu'à la fin du premier trimestre (3 ou 4 perfusions après la conception) ont été incluses dans le groupe « premier trimestre sécurisé ». Nous avons consigné des données démographiques et sur les caractéristiques de la maladie avant la grossesse. Toutes les poussées survenues pendant la grossesse ont été enregistrées de manière prospective. La poussée était définie comme l'apparition de signes neurologiques persistants plus de 24 heures, en l'absence de fièvre, d'infections ou d'autres phénomènes intercurrents. Les valeurs de l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) ont été mesurées par l'un des neurologues du centre au début de la grossesse (un mois après la conception), à 6 mois de grossesse, à 1 mois et à 3 mois en post partum. Les fausses couches spontanées (FCS) (<22 semaines d'âge gestationnel), les pertes fœtales ( $\geq 22$  semaines d'âge gestationnel), les malformations congénitales (MC) définies selon le programme Métropolitain d'Atlanta<sup>126</sup>, les résultats morphologiques du nouveau-né (poids, taille, périmètre crânien) et l'âge gestationnel ont été enregistrés de manière prospective. Dans le cadre de cette étude, les données des patientes incluses entre janvier 2014 et décembre 2017 ont été analysées.

## Approbation du protocole standard, inscriptions et consentement du patient

Toutes les patientes incluses dans l'étude ont donné leur consentement écrit, libre et éclairé pour une utilisation anonymisée des données cliniques et paracliniques.

## Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide des logiciels JMP 14.1.0 (SAS Institute Inc) et R 3.5.3 (The R Project for Statistical Computing). Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie ont été comparées entre le groupe « conception sécurisée » et celui « premier trimestre sécurisé » à l'aide du test U de Mann-Whitney. Les pourcentages de patientes ayant présenté une poussée pendant la grossesse ont été comparés entre les deux groupes en utilisant le test exact de Fisher. Le pourcentage de patientes présentant une progression de leur handicap selon l'échelle EDSS pendant la grossesse, confirmée 3 mois après l'accouchement, a été comparé à l'aide du test exact de Fisher. La progression du handicap a été définie comme une aggravation d'au moins 1,5 point d'EDSS chez les patients présentant un EDSS initial de 0, d'au moins 1 point pour les patients présentant un EDSS initial compris entre 1 et 4 et d'au moins 0,5 point chez les patientes présentant un EDSS initial supérieur à 4. Des modèles multivariés de régression logistique ont été utilisés pour évaluer les facteurs prédictifs possibles de poussées et de la progression du handicap pendant la grossesse. Les covariables suivantes ont été choisies pour les deux modèles : âge à la conception, durée de la maladie à la conception, nombre de poussées pendant l'année précédant la conception, nombre de poussées pendant l'année précédant l'introduction du natalizumab, nombre de perfusions de natalizumab avant la grossesse, EDSS à la conception et au moment de l'arrêt du natalizumab (conception par rapport à la fin du premier trimestre). Pour le modèle évaluant les prédicteurs potentiels de la progression du handicap, nous avons ajouté parmi les covariables : le nombre de poussées dans la période post-partum et le délai de reprise du DMT.

## 8.4.Résultats

### *Population étudiée*

La distribution des grossesses enrôlées dans l'étude est présentée à la figure 1. Trente grossesses chez 29 femmes validaient les critères d'inclusion « premier trimestre sécurisé » et 16 grossesses chez quatorze femmes répondaient aux critères de « conception sécurisée ». Ces grossesses ont abouti à 41 naissances vivantes (5 FCS). Aucune patiente n'a été perdue de vue. Les caractéristiques démographiques et cliniques de la cohorte sont présentées dans le tableau 1. Aucune différence significative n'a été constatée entre les caractéristiques cliniques et démographiques du groupe « premier trimestre sécurisé » et « conception sécurisée » avant la grossesse.

Chez une patiente du groupe « conception sécurisée » et chez 5 patientes du groupe « premier trimestre sécurisé », le natalizumab a été démarré de manière proactive en raison du projet de grossesse. Elles étaient traitées avec du fingolimod avant le changement de traitement et ont reçu un nombre moyen de deux (1 à 3) perfusions de natalizumab avant la conception. Les autres patientes étaient déjà traitées par natalizumab avant la planification de leur grossesse.

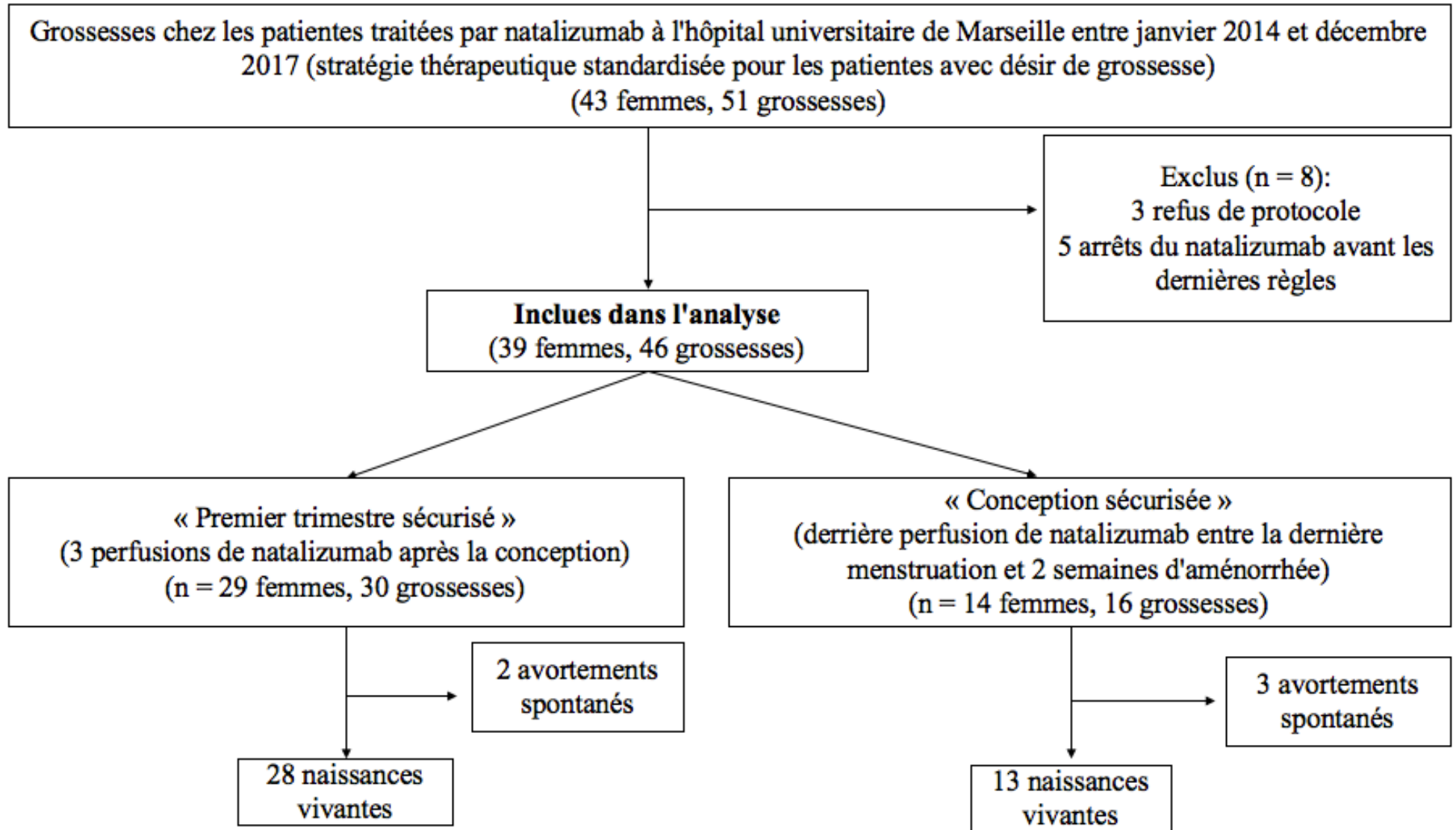


Figure 17: Organigramme des grossesses incluses à cette étude

	« Conception sécurisée » (13 grossesses, 13 femmes)	« Premier trimestre sécurisé » (28 grossesses, 27 femmes)	Valeur de p(test de Mann–Whitney U ou test exact de Fisher)
<b>Âge à la conception, ans, médiane (intervalle)</b>	30.6 (28.6-35.1)	32.5 (29.4-35.2)	0.52
<b>Durée de la maladie à la conception, ans, médiane (intervalle)</b>	7.7 (5-9.9)	6.8 (2.4-10.2)	0.43
<b>Taux moyen de poussées annualisé l'année précédant le natalizumab, (DS)</b>	2.0 (1.3)	1.8 (1.25)	0.65
<b>EDSS à la conception, moyenne (intervalle)</b>	1.5 (1-2)	2 (1-3)	0.72
<b>Poussées dans l'année précédant la grossesse, moyenne (DS)</b>	0.44 (0.5)	0.60 (0.7)	0.59
<b>Patientes présentant une poussée pendant la grossesse, n (%)</b>	5 (38.5)	1 (3.6)	0.0084
<b>Patientes présentant une progression du handicap selon l' EDSS pendant la grossesse, n (%)</b>	4 (30.8)	1 (3.6)	0.028

Tableau 10: Caractéristiques de la cohorte



*Effet de la poursuite du natalizumab jusqu'à la fin du premier trimestre de la grossesse sur l'activité de la maladie pendant la grossesse*

La proportion de patientes ayant eu une poussée pendant la grossesse était inférieure dans le groupe « premier trimestre sécurisé » par rapport au groupe « conception sécurisée » (1 sur 27 (3,6%) par rapport à 5 patientes sur 13 (38,5%),  $p < 0,005$ ). Les poussées sont survenues après un délai moyen de 4 mois (3-5 mois) après le sevrage du natalizumab dans le groupe « conception sécurisée » et de 5,5 mois dans le groupe « premier trimestre sécurisé ».

Dans le modèle multivarié, seuls le moment où le natalizumab a été arrêté (fin du premier trimestre vs conception) (OR = 0,04, IC à 95%: 0,001-0,41,  $p = 0,020$ ) et le taux de poussées dans l'année précédant l'introduction du natalizumab (OR = 2,75, IC à 95%: 1,20 à 8,55,  $p = 0,034$ ) étaient associés à une poussée pendant la grossesse (intersection du modèle:  $p = 0,03$ ,

<b>Logistic regression analysis</b>				
	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>	<b>Covariables non significatives</b>
Poussées un an avant le NZB	2.75	1.20-8.55	0.035	Âge à la conception
Stratégie thérapeutique PTS	0.04	0.001-0.41	0.021	Durée de la maladie à la conception
				Poussées un an avant la grossesse
				EDSS à la conception
				Nombre de perfusions de NZB à la conception

*Tableau 11: Analyses de régression logistique évaluant le prédicteur de l'activité de la maladie pendant la grossesse*

IC à 95%: 0,004 à 0,59).

*Abréviations: EDSS: Expanded Disability Status Scale; NZB: natalizumab; PTS: "Premier trimestre sécurisé".*

*Effet de la poursuite du natalizumab jusqu'à la fin du premier trimestre de la grossesse sur la progression du handicap pendant la grossesse*

La proportion de patientes présentant une progression du handicap au cours de la grossesse était inférieure dans le groupe « premier trimestre sécurisé » par rapport à « conception sécurisée » (1 sur 27 (3,6%) par rapport à 4 patientes sur 13 (30,8%),  $p < 0,05$ ). Le nombre de poussées du post-partum n'était pas statistiquement différent entre les groupes (7 pour la « conception sécurisée » et 10 pour le « premier trimestre sécurisé »,  $p = 0,45$ ) avec une reprise du DMT 28 jours après l'accouchement pour les deux groupes ( $p = 0,37$ ).

Dans le modèle, seul le moment où le natalizumab a été arrêté (fin du premier trimestre versus conception) (OR = 0,05, IC à 95%: 0,001-0,64,  $p = 0,048$ ) et le taux de poussées dans l'année précédant l'introduction du natalizumab (OR = 3,92, IC à 95%: 1,53-16,14,  $p = 0,016$ ) étaient associés à la progression du handicap pendant la grossesse (intersection du modèle:  $p = 0,013$ , IC à 95%: 0,001 à 0,23).

	Analyses par regression logistique			no significant covariates
	OR	IC 95%	p	
Poussées un an avant le NZB	3.9	1.53- 16.14	0.017	Âge à la conception
Stratégie thérapeutique PTS	0.05	0.001- 0.64	0.048	Durée de la maladie à la conception
				Poussées un an avant la grossesse
				EDSS à la conception
				Poussées du post-partum
				Délais de reprise des traitements en post partum

*Tableau 12: Analyses par régression logistique évaluant les prédicteurs de la progression de l'EDSS après l'accouchement*

*Abréviations : EDSS: Expanded Disability Status Scale; NZB: natalizumab; PTS: "Premier trimestre sécurisé".*

### *Sécurité fœtale et néonatale*

Parmi toutes les grossesses (n = 46), 28 ont abouti à des naissances vivantes dans le groupe « premier trimestre sécurisé » et 13 dans le groupe « conception sécurisée ». Trois grossesses ont été compliquées de FCS dans le groupe « conception sécurisée » et 2 grossesses avec FCS dans le groupe « sécurisé premier trimestre ». Une malformation congénitale majeure (méningocèle) a été observée parmi les naissances vivantes du groupe « conception sécurisée ». Une anomalie congénitale mineure (hémangiome) a été observée parmi les naissances vivantes du groupe « premier trimestre sécurisé ». Toutes les données morphologiques individuelles des nouveau-nés (poids, taille et périmètre crânien) ont été présentées dans le tableau complémentaire 1. Le poids médian des nouveau-nés n'était pas différent entre les deux groupes (3,19 kg (2,20 à 3,35) pour la « conception sécurisée » et 3,21 kg (2,08-4,30) pour « premier trimestre sécurisé », (p = 0,31)). Les tailles médianes des nouveau-nés n'étaient pas différentes entre les deux groupes (47,50 cm (43,5 à 52,5) pour la « conception sécurisée » et 49 cm (40 à 53,50) pour le « premier trimestre sécurisé », (p = 0,45)). Le périmètre crânien médian des nouveau-nés n'était pas différent entre les deux groupes (33 cm (31-35,5) pour la « conception sécurisée » et 34 cm (30-37,5) pour le « premier trimestre sécurisé » (p = 0,16)). Toutes les mesures morphologiques individuelles des nouveau-nés étaient comprises entre les 3<sup>ème</sup> et 97<sup>ème</sup> centiles selon les normes nationales<sup>127</sup>.

## 8.5. Discussion

Cette étude observationnelle prospective soutient que la poursuite du natalizumab jusqu'à la fin du premier trimestre de la grossesse réduit le risque de poussées et de progression du handicap pendant la grossesse par rapport à l'arrêt immédiat du traitement après la conception chez les patientes atteintes de SEP active. Cette protection maternelle n'était pas associée à une majoration significative du risque fœtal, en effet aucune majoration d'incidence des fausses couches spontanées, de pertes fœtales ou de malformations congénitales n'a été observée.

Les analyses multivariées ont montré que l'apparition d'une poussée et la progression du handicap au cours de la grossesse étaient associées au moment où le natalizumab était arrêté (après la conception par rapport à la fin du premier trimestre) et à l'activité de la maladie avant l'introduction du natalizumab. Ces prédicteurs étaient indépendants de l'âge et de la durée de la maladie au moment de la conception, de l'activité de la maladie au cours de l'année précédant la grossesse et de l'EDSS à la conception. Au moins une poussée est survenue chez une seule patiente parmi les 28 grossesses (3,6%) traitées jusqu'à la fin du premier trimestre, contre 5 des 13 grossesses (38%) des patientes ayant arrêté le traitement après la conception. Fait important, la progression moyenne de l'EDSS confirmée pendant la grossesse chez les patientes souffrant de poussée était de 1,5. Il est important de noter que les caractéristiques démographiques et cliniques des deux groupes n'étaient pas différentes au début de la grossesse : l'activité de la maladie au cours de l'année précédant la grossesse était notablement similaire entre les deux groupes. Tous ces résultats plaident en faveur du fort effet bénéfique d'une stratégie thérapeutique consistant à poursuivre le natalizumab au cours de premier trimestre de la grossesse chez les patientes atteintes de SEP-RR active. Cependant, l'étude n'a pas complètement abordé la question relative au meilleur moment pour arrêter le natalizumab pendant la grossesse. En particulier, l'option de poursuivre le natalizumab après le premier trimestre chez les patients présentant une maladie très active, comme le suggèrent certains auteurs<sup>112,128,129</sup>, n'a pas été évaluée car cette option n'a jamais été proposée dans notre centre. Les résultats de l'étude ne sont toutefois pas en faveur de telle option, dans la mesure où une seule poussée est survenue chez une seule des vingt-huit grossesses des patientes recevant du natalizumab jusqu'à la fin du premier trimestre. Cette faible fréquence de poussées dans ce groupe est probablement due à la diminution naturelle du taux de poussées au cours de la deuxième partie de la grossesse<sup>124</sup>. La poursuite du natalizumab après la fin du premier trimestre peut être envisagée chez les patients présentant une maladie très active pour laquelle le risque

de réactivation est important. En effet, l'équilibre entre les avantages pour la mère et les risques pour le fœtus doit être soigneusement pondéré dans cette situation en raison des rapports publiés sur des complications hématologiques potentielles<sup>128,129</sup> et un dysfonctionnement immunitaire<sup>118</sup> chez les nouveau-nés de patients recevant du natalizumab au cours du troisième trimestre.

En ce qui concerne les risques potentiels pour le fœtus en cas de persistance du natalizumab jusqu'à la conception ou jusqu'à la fin du premier trimestre, aucun effet indésirable n'a été mis en évidence dans cette étude. Premièrement, la fréquence des fausses couches spontanées était de 11% dans l'ensemble du groupe, donc non augmentée par rapport à la population générale française<sup>130</sup> ou aux autres populations européennes<sup>131</sup>. Cette incidence est légèrement inférieure à celle de deux études antérieures évaluant le risque potentiel pour le fœtus de continuer à prendre du natalizumab durant la grossesse (17,3% pour Ebrahimi et al<sup>113</sup> et 17,4% pour Portaccio et al<sup>117</sup>). Fait important, nous n'avons pas constaté d'augmentation de la proportion de fausses couches chez les femmes qui poursuivaient leur traitement par natalizumab jusqu'à la fin du premier trimestre. Pour l'ensemble de la population de l'étude, une seule anomalie congénitale majeure (méningocèle) est survenue pour le nouveau-né d'une patiente ayant reçu du natalizumab jusqu'à la conception. De plus, le poids, la taille et le périmètre crânien à la naissance de tous les nouveau-nés se situaient entre 3<sup>ème</sup> et 97<sup>ème</sup> centiles des valeurs de la norme nationale<sup>127</sup> et n'étaient pas différents entre les deux groupes. Néanmoins, le petit nombre de patientes incluses dans cette étude ne permet pas de tirer des conclusions définitives sur la sécurité fœtale.

## 8.6. Conclusion

La poursuite du natalizumab jusqu'à la fin du premier trimestre réduit considérablement le risque de réactivation de la maladie pendant la grossesse chez les femmes atteintes de SEP-RR active. Cette stratégie doit être soigneusement discutée avec la mère en raison du manque de données complètes sur la sécurité fœtale.

Groupe traitement	Sexe	Date du terme (SA)	Poids		Taille		Périmètre crânien	
			(kg)	Percentile	(cm)	Percentile	(cm)	Percentile
Conception sécurisée	M	35	2.66	69.69	47.00	65.04	32.00	35.65
	F	35	2.64	77.14	47.00	75.36	31.00	24.66
	F	41+2	3.36	42.38	49.00	23.68	34.00	30.97
	F	36	2.63	56.09	45.50	24.15	32.50	32.09
	F	40+5	3.17	32.29	51.00	75.91	33.00	13.46
	M	36+5	2.20	9.56	43.50	6.46	31.00	6.79
	F	37	2.90	47.11	47.00	27.02	32.00	10.62
	F	39+3	3.50	75.65	49.50	58.23	35.50	85.10
	M	39+1	3.19	35.12	52.50	86.97	35.00	57.73
	M	36+3	3.20	87.06	45.00	14.75	32.50	20.62
	M	41	3.23	17.99	49.50	27.56	34.50	41.05
	F	36+4	3.20	91.87	47.50	75.56	35.50	94.41
	M	38+1	3.45	74.91	51.00	83.38	35.00	68.82
Premier Trimestre Sécurisé	M	39+6	4.30	95.67	53.00	91.04	37.50	96.33
	M	40	3.50	50.19	48.50	12.62	37.50	96.33
	M	38+1	2.95	30.89	47.00	13.31	32.00	5.06
	M	40+3	4.00	86.72	50.00	37.62	33.00	6.44
	M	41+2	3.10	10.55	51.00	48.28	36.00	69.55
	M	38+3	3.51	78.83	49.00	47.17	35.00	68.82
	M	41	3.36	28.50	51.00	48.28	33.50	9.13
	F	40	3.14	29.98	48.00	16.13	33.00	13.46
	F	41+3	4.20	95.17	53.50	94.94	37.00	95.67
	F	36+1	2.52	25.15	46.70	46.70	32.00	18.80
	M	41+6	3.21	15.59	51.00	40.88	33.50	7.72
	F	37+3	2.61	31.64	47.00	40.53	33.00	43.09
	M	41	3.53	44.04	49.00	12.54	35.00	41.05
	F	41+1	3.29	35.50	49.00	23.68	35.50	74.65
	M	41	3.85	72.09	53.00	85.60	37.50	94.72
	F	36+5	3.16	79.50	49.50	83.89	35.00	89.41
	M	32+3	2.08	81.46	40.00	17.21	33.00	95.76
	M	32+2	2.29	91.82	47.00	96.39	30.00	45.00
	M	36+5	2.74	54.78	47.50	55.05	34.00	70.01
	M	36+2	3.44	94.51	49.00	79.71	34.00	70.01
	F	41	2.90	7.37	49.00	23.68	33.00	10.20
	F	41+1	3.45	51.33	49.00	23.68	34.00	30.97
	M	36+5	3.20	87.06	51.00	96.17	35.00	88.43
	M	41+6	3.91	74.01	51.00	40.88	37.00	87.12
	F	36+3	2.63	56.09	46.50	49.81	33.00	58.70
F	34+3	2.87	96.00	43.00	29.50	34.00	95.63	
F	37	3.47	92.80	51.00	95.80	35.50	94.57	
M	35	2.77	77.68	42.50	5.30	30.50	8.88	

Tableau 13: Données complémentaires : Caractéristiques morphologiques des nouveau-nés

Les percentiles de chaque donnée morphologique ont été estimés selon les valeurs normatives françaises<sup>127</sup> Audipog en fonction du terme et du sexe du nouveau-né. Toutes les mesures morphologiques individuelles des nouveau-nés étaient incluses entre les 3<sup>e</sup> et 97<sup>e</sup> centiles. F: féminin; M: masculin; SA: semaines d'aménorrhée.

## 9. Discussion

Le service de neurologie dédié à la prise en charge des pathologies inflammatoires du SNC du centre hospitalo-universitaire (CHU) de la Timone à Marseille reçoit des patients venant de tout le département des Bouches-du-Rhône, des départements limitrophes et de la Corse, en tant que centre de Ressource et de Compétences. Ce recrutement à travers un large bassin de plus de 2 400 000 habitants offre une diversité clinique intéressante tant sur le plan humain que sur le plan scientifique. Dans cette population, une personne sur deux a moins de 40 ans et la moitié sont des femmes. L'incidence annuelle de la SEP en 2019 pour ces départements est de 7 nouveaux cas pour 100 000 habitants (selon la fondation Arsep), ce qui fait plus de 1 100 nouveaux patients diagnostiqués tous les ans dont les 2/3 sont des femmes, essentiellement âgées entre 20 et 40 ans. Ceci place la question de la procréation et de sa gestion dans cette population comme un véritable enjeu de santé publique.

La gestion des traitements de deuxième ligne dans le cadre des formes agressives de la SEP est en soit un véritable challenge. Y ajouter la complexité de la gestion d'une grossesse fait partie des étapes que doivent traverser certaines de nos patientes.

Les interférons et l'acétate de glatiramère, du fait de leur recul, ont montré leur relative innocuité quant à la grossesse et fournissent ainsi des possibilités thérapeutiques intéressantes quand il est nécessaire de maintenir un traitement durant cette période<sup>90,91,92</sup>. Cependant ces deux traitements immuno-modulateurs ont un effet clairement insuffisant dans le cadre de formes particulièrement agressives de la SEP. A ce jour la plupart des traitements de seconde ligne ont montré des résultats alarmants ou des données insuffisantes quant au risque de tératogénicité<sup>94,96,97,99,100</sup>.

Les données disponibles pour le natalizumab bien que limitées sont rassurantes concernant la possibilité d'un maintien de ce traitement au moins durant une partie de la grossesse<sup>83,112,115,117</sup>. Cependant, ces études ne permettaient pas de déterminer le moment optimal pour arrêter le natalizumab durant la grossesse. Notre étude fournit pour la première fois des données fiables permettant de proposer une stratégie optimale de gestion du natalizumab durant la grossesse chez des patientes atteintes de forme très active de SEP. Dans cette étude, il a été montré que le taux de poussées chez les patientes était dépendant de la période d'arrêt du natalizumab. Dans le groupe « protégé durant tout le premier trimestre », une seule patiente a présenté une poussée

sur 28 grossesses (soit 3,6% de l'effectif) contre 5 patientes ayant présenté au moins une poussée sur 13 grossesses (soit 38%) dans le groupe « protégé jusqu'à la conception ». De plus, l'activité antérieure de la maladie était également un facteur explicatif de l'activité inflammatoire durant la grossesse comme cela est bien démontré dans la littérature<sup>56</sup>. C'est pour cela que les patientes atteintes de SEP sont encouragées à attendre une période d'accalmie dans leur maladie pour concrétiser leur désir de grossesse, période qui parfois peine à arriver, surtout dans le contexte d'une SEP active et qui explique les situations où le maintien d'un traitement de fond doit être envisagé.

Le message concernant la progression de la maladie, reflétée dans cette étude à travers l'accumulation de handicap, a été estimée par la variation de l'échelle EDSS au moment de l'accouchement par rapport au moment de la conception. Cette aggravation devait être maintenue lors de l'évaluation à 3 mois du post-partum pour éviter de considérer les aggravations ponctuelles dans les suites immédiates d'une poussée qui récupèreraient sans laisser de séquelle durable.

Les données morphométriques des nouveau-nés étaient rassurantes. La SEP n'impacte pas ces paramètres<sup>53</sup>. Aucune donnée de la littérature n'a montré d'anomalie morphologique significative liée à la prise du natalizumab<sup>112,115,117</sup>, y compris l'étude d'Ebrahimi et al (poids faible < 2 500 grammes,  $p = 1.0$ )<sup>113</sup>.

Le taux de fausse-couches dans notre étude était de 11% sans différence entre les deux groupes, ce qui est similaire au risque de la population générale française (12% en moyenne) et cohérent avec les résultats de l'étude anglaise<sup>112</sup> (9%) et allemande<sup>115</sup> (14,3%). Une étude italienne récente de Portaccio et al de 2018 a publié un risque plus important de FCS (17%)<sup>117</sup> lors de l'exposition au natalizumab mais qui est cohérent avec le risque de la population générale de la population en Italie<sup>132</sup>. Le taux de FCS ne semble donc pas augmenter malgré l'implication précoce des intégrines  $\alpha 4$  (cibles du natalizumab) dans la fusion entre le processus allantoïde (qui donnera à terme la vessie) et le chorion dès le 15<sup>ème</sup> jour après l'implantation, processus indispensable pour obtenir un placenta fonctionnel qui permettra la poursuite de la grossesse<sup>102</sup>.

De plus il n'a pas été relevé de malformation majeure dans le groupe qui a poursuivi le traitement durant le premier trimestre. Ceci est un fait important devant l'implication connue des intégrines  $\alpha 4$  dans le développement embryonnaire (notamment, la migration de la crête neurale et la fusion myocarde/épicaarde)<sup>102,103</sup>.



L'étude actuelle présente toutefois des limites.

La principale est le faible effectif de l'étude. Il est globalement plus faible que la plupart des autres études qui se sont intéressées au sujet (entre 35 et 355 grossesses). Toutefois il s'agit d'une étude prospective, monocentrique, en condition de vie réelle avec les aléas de refus de participation au protocole et l'imprévisibilité du désir de grossesse des patientes. De plus devant un désir de grossesse présenté par une patiente atteinte d'une forme sévère de SEP, la première recommandation donnée par notre centre reste de différer ce projet si cela semble raisonnable à la patiente pour stabiliser au mieux l'activité de la maladie. D'autre part nos groupes présentent des effectifs différents, en faveur du maintien prolongé du natalizumab. Les patientes étant particulièrement demandeuses d'une prise en charge optimale et innovante en CHU, il n'était pas éthique de les priver de la possibilité de poursuivre le traitement pour des contraintes méthodologiques, d'autant qu'il s'agit d'un suivi de cohorte et non d'une étude randomisée. Par ailleurs, l'étude n'a pas été conçue pour répondre à la question primordiale de la définition de la période optimale de l'arrêt du natalizumab au cours de la grossesse. Ce qui ressort des poussées qui sont survenues chez les patientes de cette étude est que le délai médian de survenue d'une poussée est de 5 mois après l'arrêt du traitement. Ceci est un argument non négligeable pour arrêter le traitement à la fin du premier trimestre et le reprendre rapidement en post partum.

Il a été suggéré que l'exposition après le 3ème mois de grossesse au natalizumab augmenterait le risque de FCS<sup>117</sup> et qu'une exposition « tardive »<sup>128</sup> au cours de la grossesse pouvait être source de problèmes hématologiques chez le fœtus (thrombopénie et anémie). En effet les intégrines ont un rôle connu dans le contrôle de la migration et du développement des progéniteurs et des cellules souches du système hématopoïétique<sup>133</sup>. Nous ne disposions pas de sang du cordon pour s'assurer que les nouveaux-nés de cette étude n'aient pas été exposés à ce risque. Ce prélèvement et son analyse ne se réalisant que dans quelques centres experts. Ces anomalies rappellent que le natalizumab est un anticorps monoclonal de type IgG4. Or il est bien établi dans la littérature que les IgG (notamment les IgG1 et les IgG4) peuvent passer la barrière placentaire à partir de la 13ème semaine après la fécondation grâce à un phénomène de transport actif, leur poids moléculaire élevé (> 150kDa) empêchant tout transfert passif. Le mécanisme du transport des IgG est basé sur la présence d'un récepteur à la portion Fc des IgG (voir annexe 2 pour rappel sur la structure des immunoglobulines) présents à la surface des cellules épithéliales du placenta. Il n'existe pas d'étude spécifique sur le mécanisme de transport du natalizumab à travers le placenta humain, mais devant ce risque important de passage après le 3ème mois de grossesse, un principe de précaution semble s'imposer dans l'attente d'études plus détaillées.

## **10. Conclusion**

La poursuite du natalizumab jusqu'à la fin du premier trimestre semble réduire de façon notable le risque de réactivation de la maladie pendant la grossesse chez les femmes atteintes de SEP-RR active.

Cette stratégie doit être discutée avec la mère en raison du caractère limité des données sur la sécurité fœtale. Il est important de rappeler que nous devons gérer des risques et non des certitudes. Nous nous devons d'accompagner au mieux les patientes dans leur choix de vie quoi que les statistiques nous prédisent. Si les résultats du groupe modulent la décision individuelle, c'est la décision individuelle qui influencera le groupe.

## 11. Références

1. Browne P, Chandraratna D, Angood C, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014;83(11):1022-1024. doi:10.1212/WNL.0000000000000768
2. Histoire-de-la-sep-2012.pdf. [https://www.arsep.org/library/media/other/docs\\_patients/Histoire-de-la-sep-2012.pdf](https://www.arsep.org/library/media/other/docs_patients/Histoire-de-la-sep-2012.pdf). Accessed August 14, 2019.
3. Dimitrov LG, Turner B. What's new in multiple sclerosis? *Br J Gen Pract*. 2014;64(629):612-613. doi:10.3399/bjgp14X682609
4. Vukusic S, Confavreux C. Histoire naturelle de la sclérose en plaques. */data/revues/07554982/v39i3/S075549820900565X/*. March 2010. <https://www.em-consulte.com/en/article/245093>. Accessed August 14, 2019.
5. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet Lond Engl*. 1998;352(9139):1498-1504.
6. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1995;45(7):1268-1276. doi:10.1212/wnl.45.7.1268
7. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):899-910. doi:10.1056/NEJMoa044397
8. Chamberlain KA, Nanescu SE, Psachoulia K, Huang JK. Oligodendrocyte regeneration: Its significance in myelin replacement and neuroprotection in multiple sclerosis. *Neuropharmacology*. 2016;110(Pt B):633-643. doi:10.1016/j.neuropharm.2015.10.010
9. Renaud J, Thérien H-M, Plouffe M, Martinoli M-G. La neuro-inflammation - Dr Jekyll ou Mr Hyde ? *médecine/sciences*. 2015;31(11):979-988. doi:10.1051/medsci/20153111012
10. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet Lond Engl*. 2008;372(9648):1502-1517. doi:10.1016/S0140-6736(08)61620-7
11. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-173. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2
12. Namerow NS, Enns N. Visual evoked responses in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1972;35(6):829-833. doi:10.1136/jnnp.35.6.829
13. Vecchio D, Vecchio D. The History of Cerebrospinal Fluid Analysis in Multiple Sclerosis: A Great Development over the Last Centuries. *J Brain Disord*. 2017;1(1). doi:The History of Cerebrospinal Fluid Analysis in Multiple Sclerosis: A Great Development over the Last Centuries
14. Young IR, Hall AS, Pallis CA, Bydder GM, Legg NJ, Steiner RE. NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF THE BRAIN IN MULTIPLE SCLEROSIS. *The Lancet*. 1981;318(8255):1063-1066. doi:10.1016/S0140-6736(81)91273-3
15. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983;13(3):227-231. doi:10.1002/ana.410130302
16. ROBINSON AP, HARP CT, NORONHA A, MILLER SD. The experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) model of MS: utility for understanding disease pathophysiology and treatment. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:173-189. doi:10.1016/B978-0-444-52001-2.00008-X
17. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:683-747. doi:10.1146/annurev.immunol.23.021704.115707
18. Salou M, Elong Ngono A, Garcia A, Michel L, Laplaud D-A. Immunité adaptative et physiopathologie de la sclérose en plaques. *Rev Médecine Interne*. 2013;34(8):479-486. doi:10.1016/j.revmed.2013.03.327
19. Gelfand JM, Cree BAC, Hauser SL. Ocrelizumab and Other CD20+ B-Cell-Depleting Therapies in Multiple Sclerosis. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2017;14(4):835-841. doi:10.1007/s13311-017-0557-4
20. Durozard P, Maarouf A, Boutiere C, et al. Efficacy of rituximab in refractory RRMS. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2019;25(6):828-836. doi:10.1177/1352458518772748
21. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(9):545-558. doi:10.1038/nri3871

22. Yednock TA, Cannon C, Fritz LC, Sanchez-Madrid F, Steinman L, Karin N. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against alpha 4 beta 1 integrin. *Nature*. 1992;356(6364):63-66. doi:10.1038/356063a0
23. Masson E. Physiopathologie de la sclérose en plaques. EM-Consulte. <https://www.em-consulte.com/article/245091/figures/physiopathologie-de-la-sclerose-en-plaques>. Accessed August 15, 2019.
24. Merrill JE, Ignarro LJ, Sherman MP, Melinek J, Lane TE. Microglial cell cytotoxicity of oligodendrocytes is mediated through nitric oxide. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1993;151(4):2132-2141.
25. Simpson J, Rezaie P, Newcombe J, Cuzner ML, Male D, Woodroffe MN. Expression of the beta-chemokine receptors CCR2, CCR3 and CCR5 in multiple sclerosis central nervous system tissue. *J Neuroimmunol*. 2000;108(1-2):192-200.
26. Lubetzki C, Stankoff B. Demyelination in multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:89-99. doi:10.1016/B978-0-444-52001-2.00004-2
27. Labalette M, Bahram S, Béné MC. Le complexe majeur d'histocompatibilité humain (HLA). :13.
28. Hollenbach JA, Oksenberg JR. The Immunogenetics of Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *J Autoimmun*. 2015;64:13-25. doi:10.1016/j.jaut.2015.06.010
29. Patsopoulos NA, Barcellos LF, Hintzen RQ, et al. Fine-mapping the genetic association of the major histocompatibility complex in multiple sclerosis: HLA and non-HLA effects. *PLoS Genet*. 2013;9(11):e1003926. doi:10.1371/journal.pgen.1003926
30. Fugger L, Friese MA, Bell JI. From genes to function: the next challenge to understanding multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(6):408-417. doi:10.1038/nri2554
31. Ascherio A, Munch M. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Epidemiol Camb Mass*. 2000;11(2):220-224.
32. Munger KL, Levin LI, O'Reilly EJ, Falk KI, Ascherio A. Anti-Epstein-Barr virus antibodies as serological markers of multiple sclerosis: a prospective study among United States military personnel. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2011;17(10):1185-1193. doi:10.1177/1352458511408991
33. Sospedra MA, Martin R. Molecular mimicry in multiple sclerosis. *Autoimmunity*. 2006;39(1):3-8. doi:10.1080/08916930500484922
34. Hawkes CH. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metanalysis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2007;13(5):610-615. doi:10.1177/1352458506073501
35. Salzer J, Hallmans G, Nyström M, Stenlund H, Wadell G, Sundström P. Smoking as a risk factor for multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2013;19(8):1022-1027. doi:10.1177/1352458512470862
36. Schoindre Y, Benveniste O, Costedoat-Chalumeau N. Vitamine D et auto-immunité. [/data/revues/07554982/v42i10/S0755498213006817/](https://www.em-consulte.com/en/article/848507). November 2013. <https://www.em-consulte.com/en/article/848507>. Accessed August 15, 2019.
37. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle J-C. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;14:35-45. doi:10.1016/j.msard.2017.03.014
38. Castillo-Álvarez F, Marzo-Sola ME. Role of intestinal microbiota in the development of multiple sclerosis. *Neurol Barc Spain*. 2017;32(3):175-184. doi:10.1016/j.nrl.2015.07.005
39. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378(2):169-180. doi:10.1056/NEJMra1401483
40. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Roederer T, Guillemin F. Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Lorraine, Eastern France. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2007;13(8):962-967. doi:10.1177/1352458507077938
41. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(1):3-13. doi:10.1016/j.neurol.2015.10.006
42. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology*. 2014;83(3):278-286. doi:10.1212/WNL.0000000000000560
43. Díaz C, Zarco LA, Rivera DM. Highly active multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;30:215-224. doi:10.1016/j.msard.2019.01.039
44. Carra-Dallière C, Aygnac X, Charif M, Labauge P. Rebond d'activité inflammatoire et triggers de poussées. *POINT SUR*. 2018;21:6.
45. Meinel I, Havla J, Hohlfeld R, Kumpfel T. Recurrence of disease activity during pregnancy after cessation of fingolimod in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2018;24(7):991-994. doi:10.1177/1352458517731913
46. Novi G, Ghezzi A, Pizzorno M, et al. Dramatic rebounds of MS during pregnancy following fingolimod withdrawal. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2017;4(5):e377.

doi:10.1212/NXI.0000000000000377

47. O'Connor PW, Goodman A, Kappos L, et al. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;76(22):1858-1865. doi:10.1212/WNL.0b013e31821e7c8a
48. De Giglio L, Gasperini C, Tortorella C, Trojano M, Pozzilli C. Natalizumab discontinuation and disease restart in pregnancy: a case series. *Acta Neurol Scand*. 2015;131(5):336-340. doi:10.1111/ane.12364
49. Martinelli V, Colombo B, Dalla Costa G, et al. Recurrent disease-activity rebound in a patient with multiple sclerosis after natalizumab discontinuations for pregnancy planning. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2016;22(11):1506-1508. doi:10.1177/1352458513492246
50. Papeix C, Vukusic S, Casey R, et al. Risk of relapse after natalizumab withdrawal: Results from the French TYSEDMUS cohort. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2016;3(6):e297. doi:10.1212/NXI.0000000000000297
51. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-1452. doi:10.1212/wnl.33.11.1444
52. Vukusic S, Confavreux C. Sclérose en plaques et grossesse. /data/revues/00353787/01620003/299/. March 2008. <https://www.em-consulte.com/en/article/105672>. Accessed August 15, 2019.
53. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of Pregnancy-Related Relapse in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 1998;339(5):285-291. doi:10.1056/NEJM199807303390501
54. Cavalla P, Rovei V, Masera S, et al. Fertility in patients with multiple sclerosis: current knowledge and future perspectives. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2006;27(4):231-239. doi:10.1007/s10072-006-0676-x
55. EDMUS :: POPARTMUS. <https://www.edmus.org/fr/studies/popartmus.html>. Accessed August 15, 2019.
56. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMs study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain J Neurol*. 2004;127(Pt 6):1353-1360. doi:10.1093/brain/awh152
57. D'hooghe MB, Nagels G, Uitdehaag BMJ. Long-term effects of childbirth in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(1):38-41. doi:10.1136/jnnp.2008.163816
58. Pastò L, Portaccio E, Ghezzi A, et al. Epidural analgesia and cesarean delivery in multiple sclerosis post-partum relapses: the Italian cohort study. *BMC Neurol*. 2012;12:165. doi:10.1186/1471-2377-12-165
59. Hellwig K, Rockhoff M, Herbstritt S, et al. Exclusive Breastfeeding and the Effect on Postpartum Multiple Sclerosis Relapses. *JAMA Neurol*. 2015;72(10):1132-1138. doi:10.1001/jamaneurol.2015.1806
60. Griffiths TD, Newman PK. Steroids in multiple sclerosis. *J Clin Pharm Ther*. 1994;19(4):219-222.
61. Martínez-Cáceres EM, Barrau MA, Brieva L, Espejo C, Barberà N, Montalban X. Treatment with methylprednisolone in relapses of multiple sclerosis patients: immunological evidence of immediate and short-term but not long-lasting effects. *Clin Exp Immunol*. 2002;127(1):165-171. doi:10.1046/j.1365-2249.2002.01725.x
62. Page EL, David V, Laplaud D, et al. COPOUSEP : corticoïdes à forte dose par voie orale versus intraveineuse dans le traitement des poussées de sclérose en plaques : un essai randomisé en double insu : résultats du critère majeur d'efficacité à 1 mois. /data/revues/00353787/v170sS1/S0035378714005566/. March 2014. <https://www.em-consulte.com/en/article/878784>. Accessed August 15, 2019.
63. Liu S, Liu X, Chen S, Xiao Y, Zhuang W. Oral versus intravenous methylprednisolone for the treatment of multiple sclerosis relapses: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188644. doi:10.1371/journal.pone.0188644
64. Beck RW, Chandler DL, Cole SR, et al. Interferon beta-1a for early multiple sclerosis: CHAMPS trial subgroup analyses. *Ann Neurol*. 2002;51(4):481-490.
65. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol*. 1996;39(3):285-294. doi:10.1002/ana.410390304
66. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol*. 2009;8(11):987-997. doi:10.1016/S1474-4422(09)70237-6
67. Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1993;43(4):662-667. doi:10.1212/wnl.43.4.662
68. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, et al. Pegylated interferon  $\beta$ -1a for relapsing-remitting

- multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol.* 2014;13(7):657-665. doi:10.1016/S1474-4422(14)70068-7
69. Arnold DL, Narayanan S, Antel S. Neuroprotection with glatiramer acetate: evidence from the PreCISe trial. *J Neurol.* 2013;260(7):1901-1906. doi:10.1007/s00415-013-6903-5
70. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol.* 2001;49(3):290-297.
71. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012;367(12):1098-1107. doi:10.1056/NEJMoa1114287
72. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012;367(12):1087-1097. doi:10.1056/NEJMoa1206328
73. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial - The Lancet Neurology. [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(14\)70191-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(14)70191-7/fulltext). Accessed August 23, 2019.
74. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis | NEJM. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1014656>. Accessed August 23, 2019.
75. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(3):247-256. doi:10.1016/S1474-4422(13)70308-9
76. Calabresi PA, Radue E-W, Goodin D, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(6):545-556. doi:10.1016/S1474-4422(14)70049-3
77. Leist TP, Comi G, Cree BAC, et al. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(3):257-267. doi:10.1016/S1474-4422(14)70005-5
78. Hartung H-P, Gonsette R, König N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet Lond Engl.* 2002;360(9350):2018-2025. doi:10.1016/S0140-6736(02)12023-X
79. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):221-234. doi:10.1056/NEJMoa1601277
80. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2012;380(9856):1829-1839. doi:10.1016/S0140-6736(12)61768-1
81. Selewski DT, Shah GV, Segal BM, Rajdev PA, Mukherji SK. Natalizumab (Tysabri). *Am J Neuroradiol.* 2010;31(9):1588-1590. doi:10.3174/ajnr.A2226
82. Lobb RR, Hemler ME. The pathophysiologic role of alpha 4 integrins in vivo. *J Clin Invest.* 1994;94(5):1722-1728.
83. tysabri\_29022012\_avis\_ct\_11948.pdf. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/tysabri\\_29022012\\_avis\\_ct\\_11948.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/tysabri_29022012_avis_ct_11948.pdf). Accessed August 23, 2019.
84. Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open.* 2014;4(2):e004365. doi:10.1136/bmjopen-2013-004365
85. [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=24](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=24). Accessed August 23, 2019.
86. Médicaments et grossesse. <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/medicaments-et-grossesse>. Accessed August 23, 2019.
87. Le passage transplacentaire des médicaments. *Académie Natl Médecine Une Inst Dans Son Temps.* May 2009. <http://www.academie-medecine.fr/le-passage-transplacentaire-des-medicaments/>. Accessed August 23, 2019.
88. Evain-Brion D, Berveiller P, Gil S. Le passage transplacentaire des médicaments. *Thérapie.* 2014;69(1):3-11. doi:10.2515/therapie/2014002
89. Alsat E, Evain-Brion D. Le placenta humain : neuf mois d'une intense activité encore méconnue. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie.* 1999;1(6):509-516.
90. Sandberg-Wollheim M, Alteri E, Moraga MS, Kornmann G. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2011;17(4):423-430. doi:10.1177/1352458510394610
91. Coyle PK, Sinclair SM, Scheuerle AE, Thorp JM, Albano JD, Rametta MJ. Final results from the Betaseron (interferon  $\beta$ -1b) Pregnancy Registry: a prospective observational study of birth defects and

- pregnancy-related adverse events. *BMJ Open*. 2014;4(5):e004536. doi:10.1136/bmjopen-2013-004536
92. Sandberg-Wollheim M, Neudorfer O, Grinspan A, et al. Pregnancy Outcomes from the Branded Glatiramer Acetate Pregnancy Database. *Int J MS Care*. 2018;20(1):9-14. doi:10.7224/1537-2073.2016-079
  93. Gold R, Phillips JT, Havrdova E, et al. Delayed-Release Dimethyl Fumarate and Pregnancy: Preclinical Studies and Pregnancy Outcomes from Clinical Trials and Postmarketing Experience. *Neurol Ther*. 2015;4(2):93-104. doi:10.1007/s40120-015-0033-1
  94. anx\_126472\_fr.pdf. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130826126472/anx\\_126472\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130826126472/anx_126472_fr.pdf). Accessed September 7, 2019.
  95. Pregnancy Outcome and Teriflunomide Treatment Exposure for Relapsing Remitting Multiple Sclerosis A 4 year follow up (P1.359) | Neurology. [https://n.neurology.org/content/88/16\\_Supplement/P1.359](https://n.neurology.org/content/88/16_Supplement/P1.359). Accessed September 7, 2019.
  96. gilenya-epar-product-information\_fr.pdf. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_fr.pdf). Accessed September 7, 2019.
  97. novantrone-article-30-referral-annex-iii\_fr.pdf. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/novantrone-article-30-referral-annex-iii\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/novantrone-article-30-referral-annex-iii_fr.pdf). Accessed September 7, 2019.
  98. Karlsson G, Francis G, Koren G, et al. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology*. 2014;82(8):674-680. doi:10.1212/WNL.000000000000137
  99. ocrevus-epar-product-information\_fr.pdf. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_fr.pdf). Accessed September 7, 2019.
  100. mabthera-epar-product-information\_fr.pdf. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_fr.pdf). Accessed September 7, 2019.
  101. tysabri-epar-product-information\_fr.pdf. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_fr.pdf). Accessed September 7, 2019.
  102. Yang JT, Rayburn H, Hynes RO. Cell adhesion events mediated by  $\alpha 4$  integrins are essential in placental and cardiac development. :12.
  103. Sheppard AM, Onken MD, Rosen GD, Noakes PG, Dean DC. Expanding roles for alpha 4 integrin and its ligands in development. *Cell Adhes Commun*. 1994;2(1):27-43.
  104. Tarone G, Hirsch E, Brancaccio M, et al. Integrin function and regulation in development. *Int J Dev Biol*. 2000;44(6):725-731.
  105. Friend S, Richman S, Bloomgren G, Cristiano LM, Wenten M. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri® (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. *BMC Neurol*. 2016;16(1):150. doi:10.1186/s12883-016-0674-4
  106. Hellwig K, Haghikia A, Gold R. Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2011;17(8):958-963. doi:10.1177/1352458511401944
  107. Portaccio E, Annovazzi P, Ghezzi A, et al. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: I: Fetal risks. *Neurology*. 2018;90(10):e823-e831. doi:10.1212/WNL.0000000000005067
  108. Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G, et al. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA Neurol*. 2014;71(7):891-895. doi:10.1001/jamaneurol.2014.209
  109. Mahadevan U, Martin CF, Sandler RS, et al. 865 PIANO: A 1000 Patient Prospective Registry of Pregnancy Outcomes in Women With IBD Exposed to Immunomodulators and Biologic Therapy. *Gastroenterology*. 2012;142(5):S-149. doi:10.1016/S0016-5085(12)60561-7
  110. Wehner NG, Shopp G, Oneda S, Clarke J. Embryo/fetal development in cynomolgus monkeys exposed to natalizumab, an alpha4 integrin inhibitor. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2009;86(2):117-130. doi:10.1002/bdrb.20190
  111. Wehner NG, Shopp G, Rocca MS, Clarke J. Effects of natalizumab, an alpha4 integrin inhibitor, on the development of Hartley guinea pigs. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2009;86(2):98-107. doi:10.1002/bdrb.20189
  112. Friend S, Richman S, Bloomgren G, Cristiano LM, Wenten M. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri® (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. *BMC Neurol*. 2016;16(1):150. doi:10.1186/s12883-016-0674-4
  113. Ebrahimi N, Herbstritt S, Gold R, Amezcua L, Koren G, Hellwig K. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2015;21(2):198-205. doi:10.1177/1352458514546790
  114. Fagius J, Burman J. Normal outcome of pregnancy with ongoing treatment with natalizumab. *Acta Neurol Scand*. 2014;129(6):e27-29. doi:10.1111/ane.12222

115. Hellwig K, Haghikia A, Gold R. Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2011;17(8):958-963. doi:10.1177/1352458511401944
116. Hoevenaren IA, de Vries LC, Rijnders RJP, Lotgering FK. Delivery of healthy babies after natalizumab use for multiple sclerosis: a report of two cases. *Acta Neurol Scand.* 2011;123(6):430-433. doi:10.1111/j.1600-0404.2010.01426.x
117. Portaccio E, Annovazzi P, Ghezzi A, et al. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: I: Fetal risks. *Neurology.* 2018;90(10):e823-e831. doi:10.1212/WNL.0000000000005067
118. Schneider H, Weber CE, Hellwig K, Schrotten H, Tenenbaum T. Natalizumab treatment during pregnancy - effects on the neonatal immune system. *Acta Neurol Scand.* 2013;127(1):e1-4. doi:10.1111/ane.12004
119. Peng A, Qiu X, Zhang L, et al. Natalizumab exposure during pregnancy in multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol Sci.* 2019;396:202-205. doi:10.1016/j.jns.2018.11.026
120. Frau J, Sormani MP, Signori A, et al. Clinical activity after fingolimod cessation: disease reactivation or rebound? *Eur J Neurol.* 2018;25(10):1270-1275. doi:10.1111/ene.13694
121. Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Petersen T, Ravnborg M, Oturai A, Sellebjerg F. Recurrence or rebound of clinical relapses after discontinuation of natalizumab therapy in highly active MS patients. *J Neurol.* 2014;261(6):1170-1177. doi:10.1007/s00415-014-7325-8
122. Sempere AP, Berenguer-Ruiz L, Feliu-Rey E. Rebound of disease activity during pregnancy after withdrawal of fingolimod. *Eur J Neurol.* 2013;20(8):e109-110. doi:10.1111/ene.12195
123. Portaccio E, Moiola L, Martinelli V, et al. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: II: Maternal risks. *Neurology.* 2018;90(10):e832-e839. doi:10.1212/WNL.0000000000005068
124. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain J Neurol.* 2004;127(Pt 6):1353-1360. doi:10.1093/brain/awh152
125. Koren G, Ornoy A. The role of the placenta in drug transport and fetal drug exposure. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018;11(4):373-385. doi:10.1080/17512433.2018.1425615
126. Correa A, Cragan JD, Kucik JE, et al. Reporting birth defects surveillance data 1968-2003. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007;79(2):65-186. doi:10.1002/bdra.20350
127. Vendittelli F, Rivière O, Crenn-Hébert C, et al. [Audipog perinatal network. Part 1: principal perinatal health indicators, 2004-2005]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2008;36(11):1091-1100. doi:10.1016/j.gyobfe.2008.08.010
128. Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G, et al. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA Neurol.* 2014;71(7):891-895. doi:10.1001/jamaneurol.2014.209
129. Guilloton L, Pegat A, Defrance J, Quesnel L, Barral G, Drouet A. Neonatal pancytopenia in a child, born after maternal exposure to natalizumab throughout pregnancy. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2017;46(3):301-302. doi:10.1016/j.jogoh.2017.02.008
130. Delabaere A, Huchon C, Deffieux X, et al. [Epidemiology of loss pregnancy]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2014;43(10):764-775. doi:10.1016/j.jgyn.2014.09.011
131. Blohm F, Fridén B, Milsom I. A prospective longitudinal population-based study of clinical miscarriage in an urban Swedish population. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2008;115(2):176-182; discussion 183. doi:10.1111/j.1471-0528.2007.01426.x
132. Dimesse dagli istituti di cura per aborto spontaneo e Indagine rapida sulle donne dimesse per aborto spontaneo. <https://www.istat.it/it/archivio/197015>. Published February 20, 2019. Accessed September 8, 2019.
133. Lévesque J-P, Takamatsu Y, Nilsson SK, Haylock DN, Simmons PJ. Rôle des intégrines et sélectines dans le développement et les régulations du système hématopoïétique. *Hématologie.* 2001;7(2):99-109.



## 12. Annexes

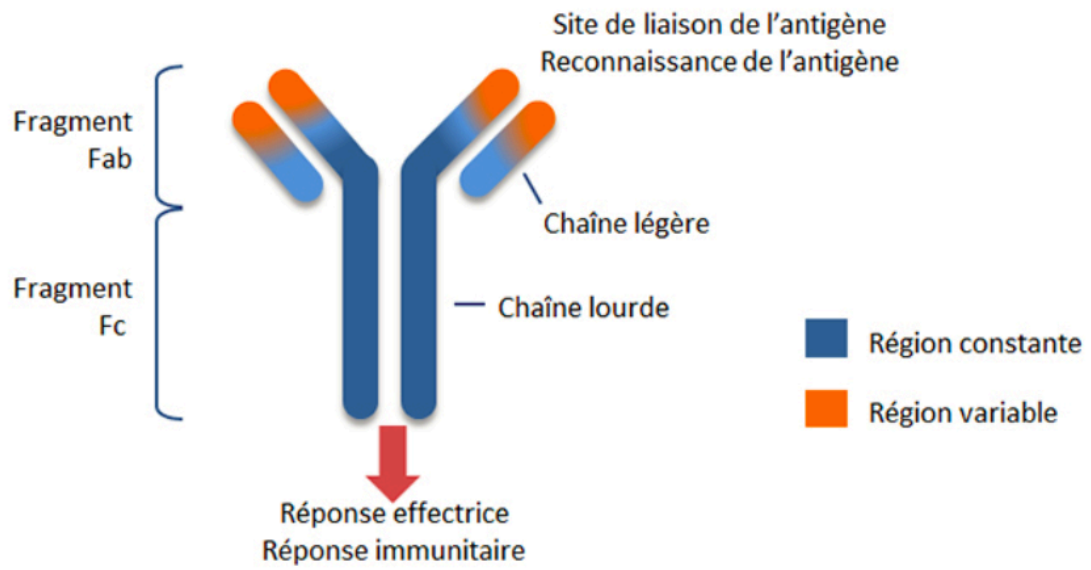
### 12.1. Annexe 1 : l'EDSS

<i>Score</i>	<i>Critères</i>
0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minimal d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minimal 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 minimale 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 minimale, 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+).

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.

*Image issue de ©2009 EDMUS Coordinating Center – www.edmus.org*

12.2. Annexe 2 : structure d'une immunoglobuline



*Image issue de [www.innate-pharma.com](http://www.innate-pharma.com)*

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.