



**HAL**  
open science

# Exposition au Natalizumab au cours de la grossesse dans la sclérose en plaques rémittente récurrente

Pauline Bouchard

► **To cite this version:**

Pauline Bouchard. Exposition au Natalizumab au cours de la grossesse dans la sclérose en plaques rémittente récurrente. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03048534

**HAL Id: dumas-03048534**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03048534>**

Submitted on 9 Dec 2020

**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.

**U.F.R. DES SCIENCES MÉDICALES**

Année 2020

Thèse n°3137

THÈSE POUR L'OBTENTION DU

**DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par **BOUCHARD Pauline**

Née le 25/06/1993 à Amiens (80)

Le 29 octobre 2020

**EXPOSITION AU NATALIZUMAB AU COURS DE LA GROSSESSE DANS LA  
SCLÉROSE EN PLAQUES RÉMITTENTE RÉCURRENTÉ**

Sous la direction de Monsieur le Professeur Bruno BROCHET

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Igor SIBON ..... Président  
Monsieur le Professeur Laurent MAGY ..... Rapporteur  
Madame la Professeure Aurélie RUET ..... Examinatrice  
Monsieur le Docteur Pierre CHABANIER ..... Examineur  
Monsieur le Professeur Bruno BROCHET ..... Directeur de thèse



## REMERCIEMENTS

Au directeur de thèse, Monsieur le Professeur Bruno BROCHET

*Je vous remercie de m'avoir proposé ce sujet de thèse et de la confiance que vous m'avez accordée. Je suis très reconnaissante de votre encadrement, de votre disponibilité et de votre bienveillance, depuis la création du projet jusqu'à l'écriture de cette thèse.*

Au rapporteur et membre du jury, Monsieur le Professeur Laurent MAGY

*Je vous remercie d'avoir accepté d'être le rapporteur de cette thèse et de l'intérêt que vous avez porté à ce travail.*

Au président du jury, Monsieur le Professeur Igor SIBON

*Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Veuillez recevoir toute ma reconnaissance pour votre encadrement et votre investissement quotidien dans la qualité de notre formation.*

Aux membres du jury,

Madame la Professeure Aurélie RUET

*Je vous suis reconnaissante de juger ce travail et d'apporter votre expertise sur la sclérose en plaques.*

Monsieur le Docteur Pierre CHABANIER

*Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et d'apporter votre vision de gynécologue-obstétricien.*

Au Docteur Cécile DULAU

*Je te remercie pour tes conseils précieux, ton investissement et ton soutien.*

Au Docteur Jean-Christophe OUALLET

*Je vous remercie pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises dans le service d'hospitalisation des maladies inflammatoires du système nerveux central.*

Au Docteur Sharmila SAGNIER

*Un grand merci pour notre partage d'expérience autour de ce sujet.*

A l'équipe de recherche clinique et notamment Mathilde DELOIRE, coordonnatrice d'études cliniques, Dieynaba DJIGO et Katy-Kim LATASTE, attachées de recherche clinique

*Je vous remercie pour votre disponibilité et votre soutien.*

Au centre de coordination national de l'OFSEP et notamment à Romain CASEY Responsable Cohorte, à Fabien ROLLOT Responsable Biostatisticien et à Irena VUKUSIC Responsable des Collaborations Académiques

*Merci pour tous nos échanges de mail et conférences téléphoniques qui ont permis l'avancée du projet BABYZUMAB.*

Au Docteur Sarah DEMORTIERE, aux Professeurs Bertrand AUDOIN et Jean PELLETIER, à l'équipe de neurologie de Marseille et aux investigateurs de BABYZUMAB

*Merci pour votre participation.*

Aux Professeurs Pierre BURBAUD, Dominique GUEHL, Gwendal LE MASSON, Wassilios MEISSNER et François TISON

Aux Docteurs Lidia AFONSO DELGADO, Agathe ALLEMAN, Jérôme AUPY, Sophie AURIACOMBE, Louis CARLA, Marie COUTURE, Nathalie DAMON PERRIERE, Antoine DAUBIGNEY, Sabrina DEBRUXELLES, Anna DELAMARRE, Natalia DELGADO PICCOLI, Marie DE MONTAUDOIN, Fanny DUVAL, Alexandra FOUBERT SAMIER, Ihmad GHORAYEB, Chloé GREGOIRE, Brice LAURENS, Jean-Sébastien LIEGEY, Ludovic LUCAS, Cécile MARCHAL, Stéphane MATHIS, Théo MICHAUD, Véronique MICHEL, Amandine MOROSO, Stéphane OLINDO, Vincent PLANCHE, Mathilde POLI, Pauline RENOU, François ROUANET, Marie ROUANET, Emmanuel ROUSSO, Guilhem SOLE, Antoine SOULAGES, Benjamin THOMAS, Juliette THOMAS

Au Professeur Cyril GOIZET et à l'équipe médicale du service de génétique du CHU de Bordeaux

Aux Docteurs Bruno BARROSO, Mickael BONNAN, Camille DAHAN, Stéphanie DEMASLES, Elsa KRIM, Raluca MARASESCU et Lise-Marlène PUVILLAND, du service de neurologie du CH de Pau

*Je vous remercie pour votre accompagnement et vos enseignements tout au long de mon internat.*

A mes co-internes de Neurologie : Édouard COURTIN, Natalia HERNANDEZ POBLETE, Lisa PAPILLON, Grégoire PIN, Thomas BONDUELLE, Pierre BRIAU, Louis NADAL, Marlène BARNAY, Camille DALLIES LABOURDETTE, Pierre-Antoine LIMOUZIN, Jade SARRABERE, Ayal SOOLTANGOS, Ghislain BELLART-GUERIN, Lucie GONTIE, Marie LAFARGE, Victoire LYON, Bertille TRICARD-DESSAGNE, Julien BAUDU, Quentin BOURGEOIS, Victor CUVIER, Joana MARTIN

*Pour les bons moments passés ensemble depuis le début de mon internat et pour ceux à venir.*

A toutes les équipes paramédicales avec lesquelles j'ai travaillé

A mes parents Bernadette et Daniel

*Pour tout votre amour. Votre carrière professionnelle exemplaire en santé au travail m'a fait découvrir le sens de la pluridisciplinarité.*

A mon frère Maxime

*Pour notre grande complicité.*

A ma grand-mère Denise

*Pour ton sourire et ta gentillesse qui ont bercé mon enfance.*

A toute ma famille

A Florence, Florine, Mathilde, Sébastien, Wendy

*Pour notre amitié qui dure depuis de nombreuses années.*

A Aymeric

*Pour ta présence à mes côtés.*

## TABLE DES MATIÈRES

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>3</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>8</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>9</b>
<b>1. Généralités sur la sclérose en plaques</b> .....	<b>9</b>
1.1. Formes cliniques .....	9
1.2. Diagnostic .....	11
1.3. Épidémiologie .....	11
1.4. Échelle EDSS .....	12
1.5. Physiopathologie .....	12
<b>2. Sclérose en plaques et conception</b> .....	<b>13</b>
2.1. Contraception, fertilité et assistance médicale à la procréation .....	13
2.2. Grossesse et accouchement .....	14
2.3. Post partum et allaitement .....	15
2.4. Nouveau-nés de mères atteintes de sclérose en plaques .....	15
<b>3. Grossesse et évolution de la sclérose en plaques</b> .....	<b>16</b>
3.1. Grossesse et poussées .....	16
3.2. Grossesse et progression du handicap .....	18
<b>4. Les traitements de fond pendant la grossesse et l'allaitement (hors Natalizumab)</b> .....	<b>18</b>
4.1. Généralités .....	18
4.2. Traitements de 1 <sup>ère</sup> ligne injectables (Interféron bêta, Acétate de Glatiramère) .....	20
4.3. Traitements de 1 <sup>ère</sup> ligne oraux (Térimflunomide, Diméthyl fumarate) .....	21
4.4. Traitements de 2 <sup>ème</sup> ligne (Fingolimod, Cladribine, Alemtuzumab, Mitoxantrone) .....	22
4.5. Ocrélizumab .....	23
<b>5. Le Natalizumab</b> .....	<b>24</b>
5.1. Mécanisme d'action .....	24
5.2. Indications .....	24
5.3. Efficacité .....	25
5.4. Tolérance .....	25
5.5. Réaction à l'arrêt du Natalizumab en dehors de la grossesse .....	28
<b>6. Le Natalizumab pendant la grossesse et l'allaitement</b> .....	<b>29</b>
6.1. Recommandations concernant la grossesse .....	29
6.2. Recommandations concernant l'allaitement .....	30
6.3. Les études concernant la grossesse .....	30
6.4. Les études concernant l'allaitement .....	31
<b>7. Objectifs de mon travail de thèse</b> .....	<b>32</b>

<b>PREMIÈRE PARTIE : Étude descriptive de la cohorte bordelaise .....</b>	<b>34</b>
1. Matériel et méthodes .....	34
2. Résultats .....	35
<b>DEUXIÈME PARTIE : BABYZUMAB, une étude multicentrique à partir de la cohorte OFSEP .....</b>	<b>39</b>
1. Matériel et méthodes .....	39
2. Résultats .....	43
2.1. Description de la population .....	43
2.2. Analyse principale : taux annualisé de poussées (TAP) .....	47
2.3. Analyses secondaires : délai de survenue de la première poussée .....	49
2.4. Analyses secondaires : proportion de patientes ayant eu au moins une poussée .....	52
2.5. Analyses secondaires : proportion de patientes ayant eu une aggravation de l'EDSS... ..	54
2.6. Analyses secondaires : proportion de patientes ayant eu une aggravation à l'IRM .....	56
<b>DISCUSSION GÉNÉRALE .....</b>	<b>59</b>
<b>CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES .....</b>	<b>62</b>
<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>63</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>73</b>
Annexe I. Scores fonctionnels (FS) .....	73
Annexe II. Score de combinaison des scores fonctionnels .....	76
Annexe III. Cotation de l'EDSS .....	77
Annexe IV. Fiche minimale OFSEP .....	78
Annexe V. Formulaire de consentement et de participation au projet OFSEP .....	80
Annexe VI. Comparaison des patientes exclues vs patientes incluses pour le critère de jugement « aggravation de l'EDSS » .....	82
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE .....</b>	<b>83</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>84</b>
<b>RÉSUMÉ .....</b>	<b>86</b>

## TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

### INTRODUCTION

<b>Figure 1.</b> Évolution du handicap dans la forme rémittente récurrente .....	9
<b>Figure 2.</b> Évolution du handicap dans la forme secondaire progressive .....	9
<b>Figure 3.</b> Évolution du handicap dans la forme primaire progressive .....	9
<b>Figure 4.</b> Évolution du handicap dans la forme progressive à rechutes .....	9
<b>Figure 5.</b> Phénotypes selon la classification de Lublin et Reingold de 2013 .....	10
<b>Figure 6.</b> Évolution du taux annualisé de poussées pendant la grossesse et le post-partum .....	17
<b>Figure 7.</b> Procédure d'élimination accélérée du Tériflunomide .....	21
<b>Figure 8.</b> Mise à jour de l'estimation du risque de LEMP chez les patients traités par NTZ .....	27

### PREMIÈRE PARTIE

<b>Figure 1.</b> Patientes incluses et issues de la grossesse .....	35
<b>Figure 2.</b> Répartition des nouveau-nés selon le poids de naissance .....	36
<b>Figure 3.</b> Répartition des anomalies hématologiques chez les nouveau-nés.....	36
<b>Tableau 1.</b> Caractéristiques des patientes dont la grossesse a été entièrement menée sous NTZ...	37
<b>Tableau 2.</b> Évolution clinique et radiologique des patientes dont la grossesse a été entièrement menée sous NTZ.....	38

### DEUXIÈME PARTIE

<b>Figure 1.</b> Description des groupes et de la période d'observation.....	40
<b>Figure 2.</b> Flow chart.....	43
<b>Figure 3.</b> Box plot du TAP en fonction des groupes.....	48
<b>Figure 4.</b> Kaplan-Meier sur la survenue de la première poussée.....	50
<b>Figure 5.</b> Kaplan-Meier sur la survenue de la première poussée selon les groupes .....	50
<b>Tableau 1.</b> Description de la population d'étude à la date index (début de la grossesse).....	44
<b>Tableau 2.</b> Distribution des traitements pris avant l'introduction du Natalizumab.....	45
<b>Tableau 3.</b> Répartition du nombre de patientes par centre et par groupe.....	46
<b>Tableau 4.</b> Nombre de poussées et TAP dans la période d'observation en fonction des groupes ...	47
<b>Tableau 5.</b> Analyse univariée concernant le critère de jugement principal.....	48
<b>Tableau 6.</b> Analyse multivariée concernant le critère de jugement principal.....	49
<b>Tableau 7.</b> Analyse univariée concernant le délai de survenue de la première poussée.....	51
<b>Tableau 8.</b> Analyse multivariée concernant le délai de survenue de la première poussée.....	51
<b>Tableau 9.</b> Analyse univariée concernant le critère de jugement « au moins une poussée » .....	52
<b>Tableau 10.</b> Analyse multivariée concernant le critère de jugement « au moins une poussée .....	53
<b>Tableau 11.</b> Analyse univariée concernant le critère de jugement « aggravation de l'EDSS ».....	54
<b>Tableau 12.</b> Analyse multivariée concernant le critère de jugement « aggravation de l'EDSS ».....	55
<b>Tableau 13.</b> Analyse univariée concernant le critère de jugement « aggravation à l'IRM ».....	56
<b>Tableau 14.</b> Analyse multivariée concernant le critère de jugement « aggravation à l'IRM ».....	57
<b>Tableau 15.</b> Analyse multivariée concernant le critère de jugement « aggravation à l'IRM » (uniquement pour les groupes 2 et 3).....	58

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

<b>AMM</b> : autorisation de mise sur le marché	<b>IRIS</b> : syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire
<b>AMP</b> : assistance médicale à la procréation	<b>IRM</b> : imagerie par résonance magnétique
<b>ANSM</b> : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé	<b>IVG</b> : interruption volontaire de grossesse
<b>ASMR</b> : amélioration du service médical rendu	<b>JCV</b> : Virus John Cunningham
<b>AVB</b> : accouchement par voie basse	<b>kg</b> : kilogramme(s)
<b>BHE</b> : barrière hémato-encéphalique	<b>LCS</b> : liquide cébrospinal
<b>CHMP</b> : <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>	<b>LEMP</b> : leucoencéphalopathie multifocale progressive
<b>CHU</b> : Centre Hospitalier Universitaire	<b>MACDP</b> : <i>Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program</i>
<b>CRAT</b> : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes	<b>max</b> : maximum
<b>CRC</b> : Centre de Ressources et de Compétences	<b>min</b> : minimum
<b>EAE</b> : encéphalomyélite auto-immune expérimentale	<b>NTZ</b> : Natalizumab
<b>ECTRIMS</b> : <i>European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i>	<b>OFSEP</b> : Observatoire Français de la Sclérose En Plaques
<b>EDMUS</b> : <i>European Database for Multiple Sclerosis</i>	<b>OMS</b> : Organisation Mondiale de la Santé
<b>EDSS</b> : <i>Expanded Disability Status Scale</i>	<b>OR</b> : Odds Ratio
<b>EUROCAT</b> : <i>European Surveillance of Congenital Anomalies</i>	<b>PCR</b> : <i>polymerase chain reaction</i>
<b>FCS</b> : fausse couche spontanée	<b>PMSI</b> : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
<b>FDA</b> : <i>Food and Drug Administration</i>	<b>PRIMS</b> : <i>Pregnancy in Multiple Sclerosis</i>
<b>FIV</b> : fécondation in vitro	<b>Q1</b> : premier quartile
<b>FS</b> : scores fonctionnels	<b>Q3</b> : troisième quartile
<b>FSH</b> : <i>follicle-stimulating hormone</i>	<b>RCIU</b> : retard de croissance intra-utérin
<b>GnRH</b> : <i>gonadotropin releasing hormone</i>	<b>RID</b> : <i>relative infant dose</i>
<b>Grp</b> : groupe	<b>SA</b> : semaines d'aménorrhée
<b>HAMS</b> : <i>highly active multiple sclerosis</i>	<b>SEP</b> : sclérose en plaques
<b>HAS</b> : Haute Autorité de Santé	<b>SEP RR</b> : SEP rémittente récurrente
<b>Hb</b> : hémoglobine	<b>SMR</b> : service médical rendu
<b>HCG</b> : <i>human chorionic gonadotropin</i>	<b>SNIIRAM</b> : Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
<b>HR</b> : Hazard Ratio	<b>std</b> : erreur standard
<b>IC</b> : intervalle de confiance	<b>TAP</b> : taux annualisé de poussées
<b>IM</b> : immunomodulateur injectable	<b>VCAM-1</b> : <i>vascular cell adhesion molecule-1</i>
	<b>VLA-4</b> : <i>very late antigen-4</i>

## INTRODUCTION

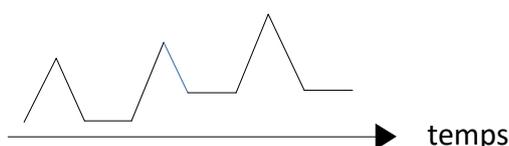
### 1. Généralités sur la sclérose en plaques

#### 1.1. Formes cliniques

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique inflammatoire démyélinisante du système nerveux central. Elle peut se présenter sous différentes formes cliniques en fonction de son mode d'évolution (figures 1 à 4) (1).

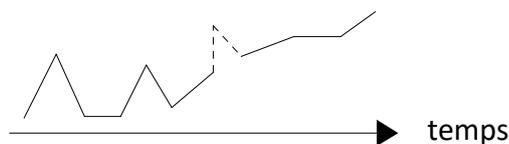
Quatre principaux phénotypes ont été décrits par Lublin et Reingold en 1996 (2) :

- la forme rémittente récurrente (SEP RR), dont l'évolution est marquée par des poussées et par l'absence de progression du handicap entre les poussées. A la suite des poussées, les patients peuvent récupérer complètement ou garder des séquelles ;



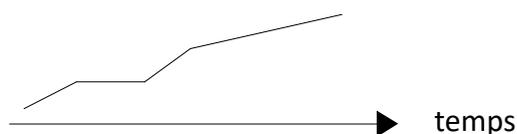
**Figure 1. Évolution du handicap dans la forme rémittente récurrente**

- la forme secondaire progressive présentant une évolution initiale par poussées puis une phase de progression avec ou sans poussées surajoutées ;



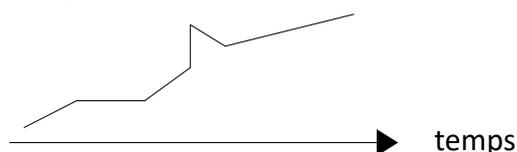
**Figure 2. Évolution du handicap dans la forme secondaire progressive**

- la forme primaire progressive caractérisée par une phase de progression dès le début de la maladie, avec parfois des périodes de plateau transitoires ;



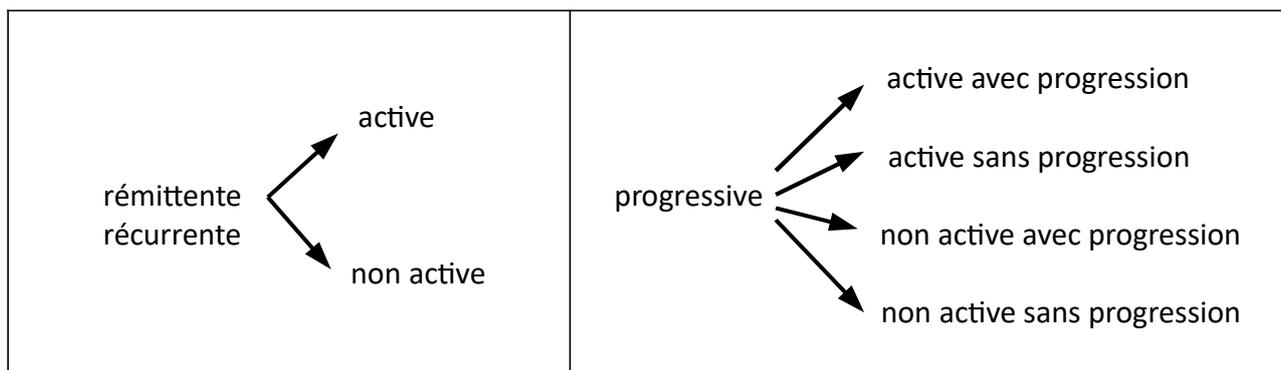
**Figure 3. Évolution du handicap dans la forme primaire progressive**

- la forme progressive à rechutes (ou rémittente progressive) apparentée à la forme primaire progressive, avec des poussées surajoutées.



**Figure 4. Évolution du handicap dans la forme progressive à rechutes**

En 2013, Lublin et Reingold ont proposé une révision de leur classification (3) en séparant la forme rémittente récurrente (active ou non active) d'une part et la forme progressive (active ou non active, avec ou sans progression) d'autre part (figure 5).



**Figure 5. Phénotypes selon la classification de Lublin et Reingold de 2013 (3)**

Pour comprendre ces classifications, il est important de définir les termes «activité», « poussée » et « progression ».

La SEP est dite active cliniquement s'il y a eu au moins une poussée clinique au cours de la dernière année. Une activité radiologique est retenue devant la présence de nouvelle(s) lésion(s) sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) de suivi.

Une poussée clinique fait référence à l'apparition de nouveaux symptômes, à la réapparition ou à l'aggravation de symptômes anciens sur une durée supérieure à vingt-quatre heures. Par définition, une poussée doit survenir en dehors de tout facteur aggravant (fatigue importante, accès de stress, fièvre, infection, etc.) et deux poussées doivent être séparées d'au moins un mois (4).

Une nouvelle lésion sur l'IRM correspond à un nouvel hypersignal T2 et/ou un nouveau rehaussement après injection de gadolinium. Le suivi par IRM apparaît indispensable pour suivre l'activité de la SEP car beaucoup de lésions ne sont pas responsables de manifestations cliniques. Concernant ce suivi par IRM, un protocole a été proposé par l'Observatoire Français de la Sclérose En Plaques (OFSEP) avec des séquences recommandées pour les IRM encéphalique et médullaire (5). Ce protocole a été mis à jour en 2020 avec des nouvelles recommandations notamment pour limiter le nombre d'injections de gadolinium au cours du suivi (6).

La progression se définit comme l'aggravation continue de symptôme(s) et/ou de signe(s) neurologique(s) sur une durée supérieure à six mois (4).

Par ailleurs, lorsque l'activité clinique et radiologique est importante, le terme de SEP « agressive » ou « très active » peut être utilisé. Le terme de SEP « maligne » avait également été employé par Lublin et Reingold (2) pour décrire une forme évoluant rapidement après le diagnostic vers un handicap sévère voire le décès. Enfin, le concept de SEP hautement active (« *highly active multiple sclerosis* » ou « HAMS ») a été décrit récemment. Il est caractérisé par des poussées fréquentes et sévères, une activité radiologique importante et une accumulation rapide du handicap malgré les traitements de fond utilisés (7).

## 1.2. Diagnostic

Devant un tableau clinique typique évocateur de première poussée de SEP ou de SEP primaire progressive et en l'absence de meilleure explication, le diagnostic de SEP est posé à partir des critères de dissémination spatio-temporelle. Ces critères de dissémination reposent sur des données cliniques, recueillies à l'anamnèse et lors de l'examen clinique, et paracliniques issues de la ponction lombaire et des IRM encéphalique et médullaire. Nous utilisons actuellement les critères de McDonald 2017 (8), qui font notamment suite à ceux de McDonald 2010 (9).

Concernant la SEP rémittente récurrente, le critère de dissémination spatiale des lésions du système nerveux central peut être rempli cliniquement en présence de symptômes ou signes neurologiques ne pouvant être expliqués par une seule et même lésion. À l'IRM, une dissémination spatiale est retenue en présence de lésions en hypersignal T2 dans deux zones parmi quatre définies : périventriculaire, juxtacorticale/corticale, sous-tentorielle ou médullaire.

La dissémination temporelle se définit cliniquement comme la succession de deux épisodes neurologiques séparés d'au minimum un mois. À l'IRM, elle correspond à l'apparition de nouvelle(s) lésion(s) en hypersignal T2 sur une IRM de suivi ou à la présence sur une même IRM de deux lésions d'âge différent, l'une se rehaussant et l'autre ne se rehaussant pas après injection de gadolinium. Depuis les critères de McDonald 2017, l'analyse du liquide cébrospinal (LCS) permet, si elle met en évidence la présence de bandes oligoclonales, de remplacer le critère de dissémination temporelle.

Depuis la révision des critères de McDonald de 2017, les lésions symptomatiques et asymptomatiques sont prises en compte sur l'IRM pour remplir les critères de dissémination temporelle et spatiale.

Concernant la SEP primaire progressive, le diagnostic peut être posé devant une progression du handicap, sans poussée clinique, sur une durée supérieure à un an si deux critères parmi les trois suivants y sont associés:

- la présence d'au moins une lésion en hypersignal T2 dans une des localisations cérébrales caractéristiques (périventriculaire, corticale/juxtacorticale ou sous-tentorielle),
- la présence d'au moins deux lésions médullaires,
- la mise en évidence de bandes oligoclonales dans le LCS.

## 1.3. Épidémiologie

En 2012, la prévalence de la SEP en France (10) a été estimée par Foulon et al. en croisant les données de remboursement de l'assurance maladie issues de deux bases indépendantes SNIIRAM (Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie) et PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information). Celle-ci était estimée à 155,6 pour 100 000 habitants après standardisation à la population européenne de 2013 ce qui correspond à une prévalence d'environ 100 000 personnes en France.

D'après la base de données de l'OFSEP qui réunit les données de 41 centres français (11), la maladie a débuté par une poussée pour 88,7% des 68 087 patients suivis au 15 juin 2018. Seuls 11,3% des patients de la cohorte ont débuté d'emblée de manière progressive. L'âge moyen au début de la maladie est de 32,5 ans. La SEP est marquée par une prédominance féminine. La cohorte de l'OFSEP est ainsi composée de 71,1% de femmes.

#### 1.4. Échelle EDSS

La SEP représente la première cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune. Le handicap induit par la SEP s'évalue à distance des poussées et peut être mesuré par l'échelle EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) de Kurtzke (12). Cette échelle est basée sur l'examen clinique neurologique standard. Elle est cotée de 0,0 à 10,0 et comprend vingt grades de cotation par échelon de 0,5 point (annexes I, II et III) (13).

Pour un score inférieur à 4,0, l'échelle EDSS intègre les données de huit systèmes fonctionnels : motricité, sensibilité, vision, atteinte cérébelleuse, atteinte du tronc cérébral, troubles sphinctériens, cognition et autres fonctions. Pour un score entre 4,0 et 7,5 : elle se base sur la capacité d'ambulation du patient (périmètre de marche, nécessité d'une aide à la marche) et évalue peu les membres supérieurs. Pour un score supérieur ou égal à 8,0 : l'autonomie du patient est prise en compte (usage des bras, capacités à manger et communiquer). Enfin, un score à 10,0 correspond au décès lié à la SEP.

Une aggravation de l'EDSS est considérée cliniquement significative si le score augmente de plus d'1 point pour les échelons inférieurs à 5,0 et de plus de 0,5 point pour les échelons au-delà de 5,0.

Les limites de cette échelle sont nombreuses. Nous pouvons noter la faible reproductibilité intra et inter observateur ainsi que la complexité du calcul du score quand l'ambulation est préservée.

#### 1.5. Physiopathologie

La SEP est une maladie inflammatoire à médiation cellulaire. La gaine de myéline devient la cible du système immunitaire via un clone lymphocytaire auto-réactif. Les poussées sont associées aux plaques de démyélinisation focale au sein de la substance blanche du système nerveux central. La progression est associée à une inflammation plus diffuse du système nerveux central et à une neurodégénérescence (4).

Nous pouvons rappeler quelques points de physiopathologie permettant de comprendre le mécanisme d'action du Natalizumab (NTZ) et l'évolution de la SEP au cours de la grossesse.

Le rôle de la médiation cellulaire lymphocytaire dans la SEP a été étudié grâce à un modèle animal appelé encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE) (14). Les lymphocytes T CD4+ et particulièrement les sous populations Th1 et Th17 pro inflammatoires sont impliqués via l'expression d'interféron gamma et d'interleukines. Les lymphocytes T CD8+ participent également par leur activité cytotoxique. Enfin, les lymphocytes B jouent aussi un rôle en présentant les antigènes aux lymphocytes T et en produisant des cytokines qui modulent le recrutement des lymphocytes T.

La rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE) est un élément important dans la physiopathologie de la SEP car elle permet l'entrée des lymphocytes T au sein du système nerveux central. Cette rupture est permise via l'expression par les cellules endothéliales, dans un contexte inflammatoire, de molécules d'adhésion comme le VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*). Les lymphocytes T peuvent ainsi se fixer aux cellules endothéliales, grâce aux alpha 4 intégrines et notamment au VLA-4 (*very late antigen-4*) qu'ils expriment. En effet, le VLA-4 en se liant au VCAM-1 permet aux lymphocytes T de franchir la BHE.

L'augmentation du taux d'œstrogènes au cours de la grossesse favorise la sécrétion des cytokines Th2 anti-inflammatoires permettant de contrer l'effet pro inflammatoire de la sous population lymphocytaire Th1. Cette balance en faveur de la sous-population lymphocytaire Th2 rend possible la tolérance immunologique des antigènes fœtaux issus du père et peut expliquer la diminution de l'activité de la SEP au cours de la grossesse. Au contraire, la chute brutale des taux hormonaux dans le post-partum entraîne une inversion de la balance et favorise de nouveau l'inflammation et ainsi les poussées (15,16). Les cellules NK56bright dont le taux augmente au cours de la grossesse pourraient également être impliquées dans le contrôle de l'inflammation au cours de la grossesse chez les patientes atteintes de SEP (16). Enfin, il n'y a pas de fluctuation de la sous population Th17 au cours de la grossesse (17).

## 2. Sclérose en plaques et conception

La SEP touche préférentiellement l'adulte jeune avec une prédominance féminine. Ainsi, les femmes en âge de procréer sont particulièrement concernées par cette maladie chronique et la question d'un projet de maternité se pose fréquemment en pratique courante.

### 2.1. Contraception, fertilité et assistance médicale à la procréation

Le projet de grossesse doit être planifié, notamment car certains traitements de fond sont contre-indiqués pendant la grossesse et impliquent l'utilisation d'un moyen de contraception efficace.

Tous les moyens de contraception peuvent être utilisés chez les patientes atteintes de SEP. L'utilisation d'une contraception hormonale œstroprogestative doit être cependant évitée en cas d'alitement prolongé devant une majoration du risque d'accident thromboembolique (18).

L'arrêt d'un traitement de fond peut être décidé dans le cadre d'un désir de grossesse. Ce choix peut parfois être lourd de conséquences lorsque la grossesse en question ne survient pas ou survient tardivement après une longue période sans traitement de fond, dénommée période de « wash out », à risque de poussées.

Thomas Roux et al. se sont intéressés au délai pour développer une grossesse chez les patientes atteintes de SEP (19). Ce délai était équivalent à celui de la population générale et était estimé à 7,5 mois en moyenne. Dans cette même étude, chez les patientes atteintes de SEP, le taux de grossesses spontanées par femme en cas de projet parental était similaire à celui de la population générale. Cependant, le nombre d'enfants par femme était plus bas chez les patientes atteintes de SEP (1,37 contre 1,99 dans la population générale).

En cas d'infertilité, des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) et notamment de fécondation in vitro (FIV) peuvent être proposées aux couples. Cependant, elles ne sont pas dénuées de risques chez les patientes atteintes de SEP. Une méta-analyse (20) a mis en évidence une augmentation du taux annualisé de poussées (TAP) au cours des trois mois suivant leur usage.

Dans le cadre de la FIV, l'étape à risque pour nos patientes est celle de la stimulation ovarienne qui précède la ponction ovocytaire. Au cours de cette étape, des agonistes ou des antagonistes du GnRH (*gonadotropin releasing hormone*) sont utilisés pour empêcher l'ovulation spontanée (21). Ensuite, pour augmenter le nombre d'ovocytes recrutés, des gonadotrophines de type FSH (*follicle-stimulating hormone*) sont administrées puis l'ovulation est déclenchée artificiellement (souvent par HCG, *human chorionic gonadotropin*). Plusieurs études ont montré une augmentation de l'activité de la SEP après l'utilisation des agonistes du GnRH (22). Une étude prospective (23) a montré une augmentation de l'activité clinique et radiologique après utilisation des agonistes du GnRH chez 16 patientes. Une étude rétrospective française (24) sur 32 patientes a retrouvé une augmentation du taux de poussées dans les trois mois après l'administration d'agonistes du GnRH mais pas après l'utilisation d'antagonistes du GnRH. Ainsi, les antagonistes du GnRH sont classiquement préférés aux agonistes chez les patientes atteintes de SEP.

## 2.2. Grossesse et accouchement

La grossesse, bien que non considérée comme un état pathologique en soi, reste pour toutes les femmes une période à risque. Chez les femmes atteintes de SEP, une augmentation du risque d'infections durant la grossesse et d'accouchement prématuré a été retrouvée (25,26). L'augmentation du risque d'infections peut être expliquée par l'usage de traitements de fond immunosuppresseurs, avant et parfois même pendant la grossesse.

En revanche, il n'a pas été retrouvé d'augmentation du risque de pré-éclampsie, de RCIU (retard de croissance intra utérin) ou d'hémorragie de la délivrance chez les patientes atteintes de SEP (26). Le déclenchement du travail n'est pas réalisé plus fréquemment sauf en cas d'handicap important (27). Enfin, il n'y a pas d'augmentation significative des accouchements par voie basse avec extraction instrumentale ou par césarienne (28).

La péridurale n'est pas contre indiquée. L'anesthésie locorégionale a en effet peu d'impact sur les poussées du post-partum et sur la progression du handicap (29). En 2019, les données des études PRIMS et POPARTMUS ont été analysées (30) et aucune association entre l'anesthésie péridurale et les poussées du post-partum n'a été retrouvée.

Si une poussée survient pendant la grossesse, il est possible, selon les recommandations du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) (31), d'utiliser le traitement spécifique de la poussée, les bolus de Méthylprednisolone, quel que soit le terme. Ces recommandations se basent sur des données d'exposition rassurantes avec un recul important. Il faut noter qu'un éventuel retentissement sur la surrénale du nouveau-né en cas d'utilisation en fin de grossesse n'a pas été exclu.

### 2.3. Post-partum et allaitement

La grossesse est suivie d'une période appelée post-partum qui débute au moment de l'accouchement et qui se termine classiquement avec le retour de couches. Au cours de cette période, la rééducation périnéale doit être encouragée pour limiter les troubles vésico-sphinctériens liés à la grossesse et l'accouchement qui peuvent se surajouter à ceux liés à la SEP.

Concernant l'allaitement, les recommandations générales de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) préconisent un allaitement maternel exclusif pendant les six premiers mois de vie. L'allaitement maternel n'a pas d'effet néfaste sur l'évolution de la SEP. Certaines études ont même montré un effet protecteur de l'allaitement maternel exclusif poursuivi sur une durée supérieure à deux mois avec une réduction du risque de poussées dans le post-partum (32,33).

Le mode d'allaitement doit être choisi par la patiente. Puisque ce choix dépend de multiples facteurs (sociaux, culturels, économiques), les études s'intéressant à l'allaitement sont d'interprétation difficile. En outre, le choix de l'allaitement maternel est souvent pris par les patientes les moins sévères alors que les patientes ayant une SEP très active privilégient l'allaitement artificiel pour reprendre le traitement de fond le plus précocement possible (34). Les études observationnelles sur les effets de l'allaitement exclusif présentent également un autre biais : les patientes subissant une poussée dans les premiers mois suivant l'accouchement ont tendance à arrêter l'allaitement maternel pour reprendre leur traitement de fond et sont donc classées dans le groupe « allaitement maternel non exclusif » (34,35). L'étude menée par Portaccio et al. (35) a ainsi montré que l'allaitement maternel n'était pas considéré comme un facteur prédictif indépendant des poussées du post-partum, celles-ci étant associées aux taux de poussées pendant la grossesse et l'année précédant celle-ci.

Si une poussée survient dans le post-partum, le traitement spécifique, la Méthylprednisolone, peut être administré même en cas d'allaitement. Son passage dans le lait est considéré comme faible (36). Pour le CRAT (31), il est préférable d'attendre environ quatre heures après une injection, soit 2 demi-vies, avant de mettre l'enfant au sein.

### 2.4. Nouveau-nés de mères atteintes de sclérose en plaques

Les nouveau-nés de mères atteintes de SEP ne sont pas hospitalisés plus longtemps à la naissance (37). Les taux de malformations, de prématurité et de mortalité néonatale ne sont pas significativement différents de ceux de la population générale (38). Concernant le poids de naissance : un poids de naissance plus faible a été décrit dans une étude (38) cependant une autre n'a pas retrouvé de différence (28).

La question du risque de transmission de la maladie à la descendance est souvent posée par nos patientes. La SEP n'est pas une maladie héréditaire. Cependant le risque de développer la maladie pour un enfant ayant un parent atteint est de 2% contre 0,3% dans la population générale (39).

### 3. Grossesse et évolution de la sclérose en plaques

Pour évaluer l'influence de la grossesse sur l'évolution de la SEP, nous devons nous intéresser à l'effet de la grossesse sur la survenue de poussées (effet à court terme) et son effet sur l'évolution du handicap (effet à long terme).

#### 3.1. Grossesse et poussées

##### 3.1.1. L'étude PRIMS (*Pregnancy in Multiple Sclerosis*)

L'étude PRIMS menée par Confavreux (40) est la première grande étude prospective qui s'est intéressée à l'effet de la grossesse sur la SEP. Dans celle-ci, 269 grossesses ont été suivies chez 254 femmes recrutées prospectivement dans douze pays européens entre janvier 1993 et juillet 1995. Elle a montré une diminution des poussées au cours de la grossesse, principalement au troisième trimestre, et une augmentation des poussées au cours du post-partum, principalement lors des trois premiers mois. Le taux annualisé de poussées (TAP) de l'ensemble de la période, les neuf mois de la grossesse et les trois premiers mois du post-partum, était identique à celui de l'année précédant la grossesse.

Parmi les patientes, 28% ont présenté au moins une poussée dans les trois mois suivant l'accouchement. Les facteurs prédictifs de la survenue d'une poussée dans le post-partum étaient le nombre de poussées pendant la grossesse, celui pendant l'année précédant la grossesse ainsi que le score EDSS au début de la grossesse (41).

L'interprétation des résultats de cette étude est difficile à l'heure actuelle car elle a été réalisée avant l'ère des traitements de fond.

##### 3.1.2. Les études plus récentes à l'ère des traitements de fond

Une méta analyse (42) datant de 2011 sur treize études regroupant 1221 grossesses a aussi retrouvé une diminution significative du TAP pendant la grossesse comparativement à l'année précédant celle-ci et une augmentation de ce taux durant le post-partum, dont la durée variait selon les études de 3 à 12 mois après l'accouchement.

Une cohorte plus récente menée par Langer-Gould et al. a analysé 466 grossesses sur une période s'étalant de 2008 à 2016 (43). Parmi les 375 patientes de cette cohorte, 48% n'avaient pas de traitement de fond l'année avant la grossesse, aucune patiente n'était traitée par Fingolimod et seulement 4 % étaient traitées par Natalizumab. Les résultats ont également mis en évidence une diminution du TAP pendant la grossesse (0,14 à 0,07 contre 0,37 l'année avant l'accouchement). Cependant, il n'a pas été observé de rebond de l'activité de la maladie après l'accouchement avec un TAP à 0,27 pendant les trois premiers mois du post-partum (figure 5).

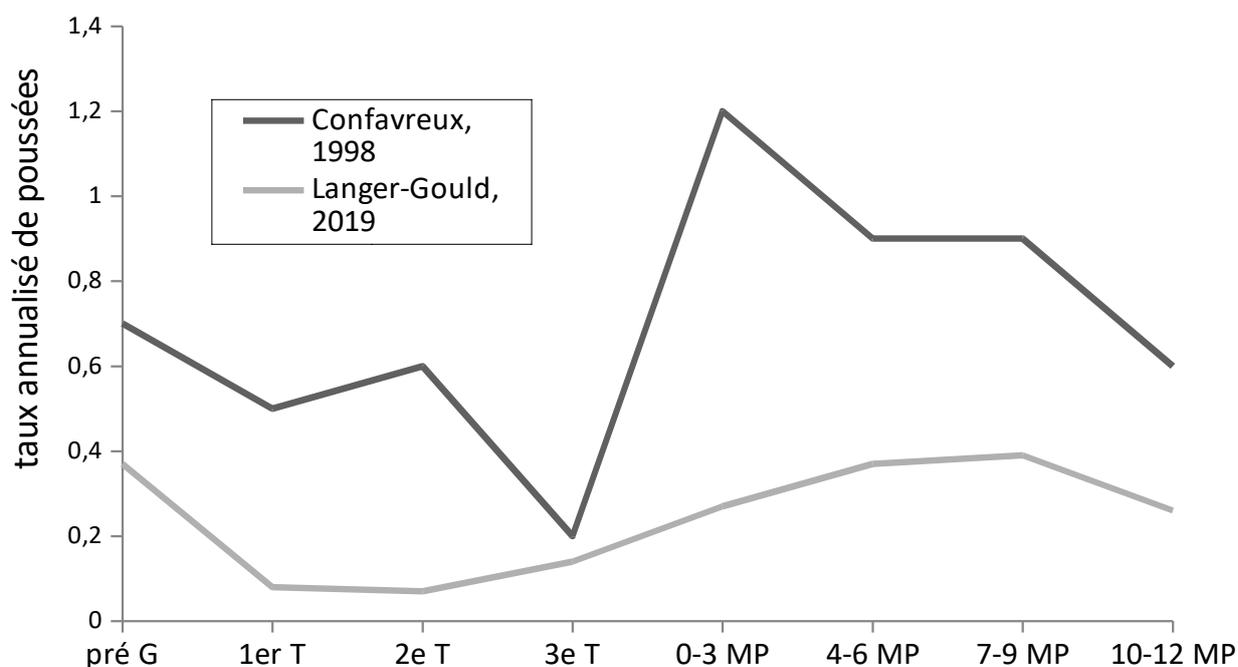


Figure 6. Évolution du taux annualisé de poussées pendant la grossesse et le post-partum  
 D'après les données de Confavreux, 1998 (40) et Langer-Gould, 2019 (43)  
*pré G : année avant la grossesse T : trimestre MP : mois du post-partum*

L'étude d'Alroughani (44), publiée en 2019, s'est intéressée à une population un peu différente. En effet, sur les 164 grossesses étudiées, plus de 90% des patientes avaient un traitement de fond l'année précédant la grossesse, 20,5% étaient sous Fingolimod et 18,9% sous Natalizumab. La période de « wash-out » moyenne avant la conception était de  $3,5 \pm 4,9$  semaines. Les poussées pendant la grossesse étaient associées à une période de « wash-out » plus importante. Pour les patientes qui étaient traitées par Natalizumab ou Fingolimod avant la grossesse, le TAP augmentait pendant la grossesse contrairement aux patientes sans traitement de fond ou sous Interféron.

L'arrêt du Fingolimod et du Natalizumab peut entraîner une réactivation de la maladie après quelques semaines ou mois, même lors d'une grossesse, comme ont pu le suggérer des case reports (45,46).

Hughes et al. ont aussi montré que les poussées du post-partum étaient influencées par le nombre de poussées et l'utilisation d'un traitement de fond dans les deux années précédant la grossesse (47). Ainsi, le bon moment pour planifier la grossesse serait lorsque la maladie semble stabilisée et après quelques mois d'exposition au traitement de fond.

Enfin, lors de deux grossesses successives, la survenue d'une poussée dans le post-partum de la première grossesse n'augmente pas le risque de poussées du post-partum pour la seconde grossesse (48).

### 3.1.3. Prévention des poussées du post-partum

De nombreuses études se sont intéressées aux moyens de prévention possibles des poussées du post-partum, notamment aux immunoglobulines et aux corticoïdes par voie intraveineuse.

Les résultats des études sur les immunoglobulines par voie intraveineuse sont contradictoires (49,50). Une méta-analyse (51) n'a pas mis en évidence d'efficacité des immunoglobulines dans la prévention des poussées du post-partum.

Concernant les corticoïdes par voie intraveineuse, une étude a retrouvé une diminution du risque de poussées pendant les trois premiers mois du post-partum chez les patientes ayant reçu 1g de Méthylprednisolone après l'accouchement (52). Il s'agit cependant d'une étude observationnelle rétrospective menée sur seulement 50 patientes. Cet effet doit donc être confirmé par un essai contrôlé et randomisé.

## 3.2. Grossesse et progression du handicap

Dans l'étude PRIMS (40), il n'y avait pas d'accélération de la progression du handicap au cours de la grossesse et du post-partum. De même, Zuluaga et al. ont montré que la survenue d'une grossesse ne modifiait pas le risque d'atteindre un EDSS à 3,0 (53).

La grossesse ne semble ainsi pas avoir d'effet sur l'évolution à long terme de la SEP. Cependant, les résultats des études sur le sujet sont à considérer avec prudence car les patientes avec une forme sévère de SEP ont moins de grossesses et sont souvent sous représentées.

## 4. Les traitements de fond pendant la grossesse et l'allaitement (hors Natalizumab)

### 4.1. Généralités

Les traitements utilisés dans la SEP sont différenciés selon leurs objectifs (4). Ainsi, il y a :

- les traitements de la poussée pour accélérer la récupération des symptômes : il s'agit notamment des corticoïdes par voie intraveineuse à forte dose, à raison d'1 gramme de Méthylprednisolone par jour, durant trois à cinq jours ;
- les traitements symptomatiques pour améliorer les symptômes résiduels ;
- et enfin les traitements de fond pour réduire la fréquence des poussées et ralentir la progression de la maladie. Ceux-ci agissent sur la réponse immunitaire avec une action soit immunomodulatrice soit immunosuppressive. Classiquement, ils sont classés en traitements de première ligne et de deuxième ligne. Les traitements de première ligne sont utilisés chez des patients naïfs de tout traitement. Les traitements de deuxième ligne sont indiqués soit en cas de persistance d'une activité clinique et/ou radiologique sous un traitement de première ligne bien conduit soit en cas de maladie très active (deux poussées sévères au cours de la dernière année) chez un patient sans traitement de fond. Le choix d'un traitement de fond prend en compte la forme clinique et l'activité de la maladie, les contre-indications et les effets indésirables potentiels de celui-ci, ainsi qu'un éventuel désir de grossesse. Nous discuterons plus en détail ici des traitements de fond ayant l'AMM pour la SEP RR.

La prise d'un traitement au cours de la grossesse expose à un risque tératogène. Le CRAT (54) rappelle que, dans la population générale, une malformation congénitale majeure est observée chez environ 2 % des nouveau-nés. Moins de 5 % de ces malformations sont dues à la prise d'un médicament. Ainsi, il est important de noter que le risque de malformations n'est jamais nul même sans prise médicamenteuse, et qu'au mieux, l'exposition à un traitement n'augmente pas le risque de base.

Le placenta n'est pas une barrière mais une zone d'échanges entre l'organisme maternel et le fœtus. Avec l'avancée de la grossesse, ces échanges materno-fœtaux augmentent en raison de l'augmentation de la surface et de la diminution de l'épaisseur du placenta. Si un médicament est administré à la mère au cours de la grossesse, son passage au fœtus est possible sauf pour les molécules de haut poids moléculaire qui ne traversent pas le placenta.

Pour apprécier le risque de retentissement chez le fœtus, la période d'exposition au médicament doit être définie, en prenant en compte la durée d'élimination de la molécule. Habituellement, il est considéré que 96% du médicament est éliminé du sang circulant au bout de cinq demi-vies.

Dans la période préimplantatoire, correspondant aux douze premiers jours qui suivent la conception, les échanges materno-fœtaux sont peu importants et le risque de retentissement d'un médicament administré pendant cette période est faible. Cependant, la « loi du tout ou rien » (mort embryonnaire ou absence d'effet) n'est pas applicable à l'exposition médicamenteuse au cours de la grossesse. En effet, celle-ci repose uniquement sur l'exposition de femelles animales à des radiations ionisantes au cours des cinq premiers jours suivant la conception.

Pendant la période embryonnaire, du treizième jour après la conception à la fin de la huitième semaine, quand a lieu l'organogenèse, les risques tératogènes sont les plus importants. Ensuite, au cours de la période fœtale, le risque de malformations congénitales diminue mais un RCIU ou des altérations fonctionnelles peuvent être observés.

Lorsque l'exposition au traitement a lieu jusqu'à l'accouchement, il peut y avoir des effets transitoires chez le nouveau-né dus à un syndrome de sevrage ou à une imprégnation par la molécule sachant que, chez le nouveau-né, l'élimination est plus longue que chez l'adulte et ce d'autant plus en cas de prématurité.

Les données de sécurité concernant l'utilisation des traitements de fond pendant la grossesse sont souvent peu nombreuses et de sources variées (case report, registre de grossesses, base de données des industries pharmaceutiques...).

Les recommandations sont elles aussi limitées. Dans le résumé des caractéristiques du produit et plus exactement dans son paragraphe 4.6 « grossesse et allaitement », l'utilisation pendant la grossesse est le plus souvent déconseillée par mesure de précaution. En France, des recommandations sont émises par le CRAT. Aux États-Unis, la FDA (*Food and Drug Administration*, l'agence américaine des produits alimentaires et des médicaments) utilisait les catégories A,B,C,D et X pour décrire le niveau de risque fœtal des médicaments pendant la grossesse. Celles-ci ont été supprimées pour les molécules datant d'après juin 2015 car jugées trop réductrices et sources potentielles d'erreur.

## 4.2. Traitements de première ligne injectables

### Interféron bêta (AVONEX, BETAFERON, PLEGRIDY, REBIF)

D'après les recommandations du CRAT (55), l'Interféron bêta peut être poursuivi jusqu'à la conception, voire pendant toute la durée de la grossesse. Chez le singe, aucune malformation n'a été mise en évidence. Cependant, une augmentation des fausses couches spontanées (FCS) a été observée à des doses supérieures à celles utilisées chez l'Homme. Chez l'Homme, il existe de nombreuses données d'exposition au premier trimestre. Dans une étude récente menée sur plus de 900 grossesses exposées (56), il n'a pas été mis en évidence d'augmentation du risque d'anomalie congénitale ou de FCS.

Le CRAT (55) rappelle que le passage de l'Interféron bêta dans le lait est faible, en raison d'un poids moléculaire très élevé (environ 20 000 daltons) et que son absorption par voie digestive est négligeable. Il n'a pas été observé d'événement indésirable chez les enfants allaités par des mères traitées par Interféron bêta. Son utilisation est envisageable au cours de l'allaitement.

Le comité européen pour l'évaluation des médicaments à usage humain (CHMP) de l'agence européenne des médicaments a rendu en septembre 2019 un avis favorable pour l'utilisation de l'Interféron bêta-1a (AVONEX, PLEGRIDY, REBIF) chez la femme enceinte ou qui allaite, lorsque son état de santé le nécessite (57–59).

### Acétate de Glatiramère (COPAXONE)

Pour le CRAT (60), l'utilisation de l'Acétate de Glatiramère est possible quel que soit le terme de la grossesse. Dans l'étude de Sandberg-Wollheim et al. menée en 2018 (61), 7000 grossesses exposées à l'Acétate de Glatiramère ont été identifiées. Le taux de malformations congénitales était similaire à ceux des registres de population générale EUROCAT (*European Surveillance of Congenital Anomalies*) et MACDP (*Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program*). La durée d'exposition pendant la grossesse n'était pas prise en compte dans cette étude. Concernant l'exposition au cours des trois trimestres, une étude sur 216 grossesses (62) n'a pas montré d'augmentation des malformations congénitales.

Les recommandations européennes et américaines autorisent la poursuite de l'Acétate de Glatiramère en cas de rapport bénéfice/risque favorable (63).

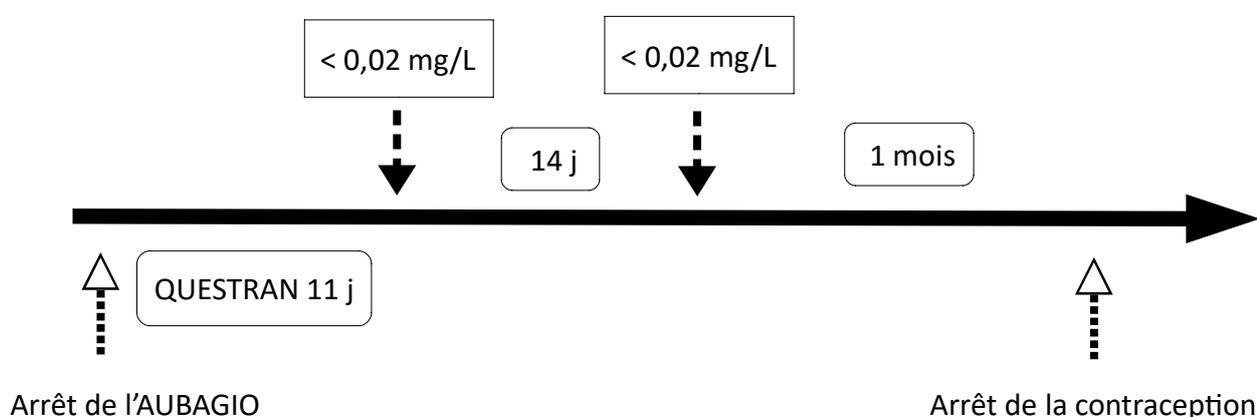
Le CRAT (60) considère, comme pour l'Interféron bêta, que l'utilisation de l'Acétate de Glatiramère est envisageable au cours de l'allaitement. Son passage dans le lait est jugé faible en raison d'un poids moléculaire élevé, d'une dégradation rapide au site d'injection et de l'absence de détection dans le plasma. De plus, aucun événement indésirable n'a été observé chez les enfants allaités par des mères traitées par l'Acétate de Glatiramère.

### 4.3. Traitements de première ligne oraux

#### Tériflunomide (AUBAGIO)

D'après le CRAT (64), il est préférable d'arrêter le Tériflunomide avant la conception. Du fait de sa longue demi-vie, le délai à respecter entre l'arrêt du Tériflunomide et la conception est au minimum de 3,5 mois.

Une procédure d'élimination accélérée existe. Celle-ci consiste en l'administration de Colestyramine (QUESTRAN) à la dose de huit grammes trois fois par jour pendant onze jours. Une contraception mécanique est nécessaire sous QUESTRAN car ce dernier peut diminuer l'efficacité des contraceptions hormonales. Deux dosages montrant une concentration inférieure à 0,02mg/L doivent ensuite être réalisés à quatorze jours d'intervalle. Une contraception efficace doit être maintenue sous traitement et encore un mois après le deuxième dosage inférieur à 0,02mg/L.



**Figure 8. Procédure d'élimination accélérée du Tériflunomide**  
D'après (65)

Une tératogénéicité a été montrée chez l'animal avec des malformations du pôle céphalique (hydrocéphalie, anophtalmie, microophtalmie) et du squelette. Il n'a cependant pas été retrouvé d'effet tératogène chez l'Homme dans une étude menée sur deux cents vingt-deux grossesses (66).

Le CRAT (64) considère qu'il est préférable de ne pas utiliser le Tériflunomide chez une femme qui allaite devant le peu de données publiées, des effets indésirables hématologiques et hépatiques et une demi-vie d'élimination plasmatique longue, qui le rend à risque d'accumulation chez l'enfant allaité.

#### Diméthyl fumarate (TECFIDERA)

Le CRAT n'a pas émis à ce jour de recommandation concernant le Diméthyl fumarate. Dans le résumé des caractéristiques du produit (67), il est noté que le TECFIDERA doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice éventuel est supérieur au risque potentiel pour le fœtus. Une méthode de contraception efficace est recommandée sous traitement.

Il existe peu de données dans la littérature concernant l'exposition au Diméthyl fumarate pendant la grossesse. Sa demi-vie est très courte : il est éliminé de l'organisme en moins de vingt-quatre heures. Ainsi d'après les recommandations canadiennes (68), une période de « wash out » n'est pas requise avant la conception.

Il est recommandé de ne pas utiliser le Diméthyl fumarate pendant l'allaitement et de ne pas allaiter sous traitement (67).

#### 4.4. Traitements de deuxième ligne

##### Fingolimod (GILENYA)

Le Fingolimod est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement (69). L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé) a d'ailleurs rappelé dans une lettre aux professionnels de santé en septembre 2019 la contre-indication de cette molécule chez la femme enceinte ainsi que chez la femme en âge de procréer sans méthode de contraception efficace (70).

Un moyen de contraception est recommandé pendant le traitement et pendant les deux mois suivant son arrêt. La demi-vie du Fingolimod est estimée entre 6 et 9 jours (69).

Un effet tératogène a été retrouvé chez l'animal, avec principalement des malformations cardiovasculaires. L'analyse des données post commercialisation chez l'Homme a mis en évidence un taux de malformation congénitale deux fois plus élevé que la population générale avec principalement des malformations cardiaques, rénales et musculo-squelettiques (69).

Nous devons noter un risque de réactivation de la maladie à l'arrêt du Fingolimod pour désir de grossesse, qui a notamment été montré dans des séries de cas publiées (71,72).

##### Cladribine (MAVENCLAD)

Le CRAT n'a pas émis de recommandation concernant la Cladribine. Il y a peu de données sur l'exposition à la Cladribine pendant la grossesse. La Cladribine interfère avec la synthèse d'ADN.

D'après les recommandations européennes (63) et canadiennes (68), la Cladribine est contre-indiquée au cours de la grossesse. Une méthode de contraception efficace doit être utilisée durant le traitement et pendant les six mois suivant la dernière administration. Une contraception mécanique doit être utilisée en supplément sous traitement et quatre semaines après la dernière dose (73). Ces recommandations concernent également l'homme traité devant l'effet potentiel sur la gamétogénèse.

Concernant l'allaitement, les recommandations européennes (63) contre indiquent l'allaitement sous traitement et au moins une semaine après la dernière administration.

## Alemtuzumab (LEMTRADA)

Il y a peu de données sur l'exposition à l'Alemtuzumab pendant la grossesse. Dans le résumé des caractéristiques du produit (74) et les recommandations européennes et américaines (63), il est écrit que l'Alemtuzumab ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel du traitement contrebalance le risque potentiel pour le fœtus. Le CRAT n'a pas émis de recommandation concernant l'Alemtuzumab.

Une méthode de contraception efficace est recommandée pendant la durée du traitement et durant quatre mois suivant la dernière administration. Un test de grossesse est recommandé avant chaque cycle. L'allaitement doit être interrompu pendant chaque cycle de traitement et pendant les quatre mois suivant la dernière dose (74).

Le risque de thyroïdite auto-immune induit par le traitement persiste jusqu'à quatre ans après un cycle et représente un risque supplémentaire pour le fœtus (retard mental, maladie de Basedow néonatale transitoire) si celle-ci survient pendant la grossesse. Un contrôle rapproché de la fonction thyroïdienne est donc recommandé (74).

## Mitoxantrone (ELSEP)

La Mitoxantrone est contre indiquée au cours de la grossesse et l'allaitement (75). Les données concernant l'exposition au cours de la grossesse chez l'Homme sont limitées. Des effets toxiques sur la reproduction ont été retrouvés chez l'animal. La Mitoxantrone est génotoxique. Un moyen de contraception doit être utilisé sous traitement chez la femme comme chez l'homme et doit être poursuivi quatre mois après la fin du traitement chez la femme et six mois après la fin du traitement chez l'homme. Un test de grossesse doit être réalisé avant chaque administration chez la femme (75).

## 4.5. Ocrélizumab (OCREVUS)

Le CRAT n'a pas émis de recommandation pour l'Ocrélizumab qui est disponible en France seulement depuis mars 2019. D'après le résumé des caractéristiques du produit (76), OCREVUS doit être évité pendant la grossesse sauf si le bénéfice potentiel pour la mère contrebalance le risque potentiel pour le fœtus. Il est aussi recommandé d'interrompre l'allaitement pendant le traitement.

En Europe, une contraception efficace est recommandée sous traitement et pendant les douze mois suivant la dernière perfusion (63,77). Aux États-Unis (63) et au Canada (68), le traitement est contre indiqué pendant la grossesse. Une période « wash out » de six mois est recommandée (63). La demi-vie d'élimination du traitement est estimée à 26 jours (76).

Il a été observé chez les nouveau-nés de mères traitées des déplétions transitoires périphériques en lymphocytes B et des lymphopénies. Le report des vaccins vivants atténués doit ainsi être envisagé chez les enfants exposés en anténatal (76).

## 5. Le Natalizumab

Le Natalizumab est un des traitements de fond les plus prescrits dans la SEP rémittente récurrente. Au 15 décembre 2019, 12% de la file active des patients de la cohorte OFSEP ayant une SEP RR étaient traités par Natalizumab (78).

Il est considéré comme un traitement de deuxième ligne et s'administre par voie intraveineuse sur une heure toutes les quatre semaines.

### 5.1. Mécanisme d'action

Le Natalizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé de type immunoglobuline Ig G4 anti alpha 4 intégrines. Il est dirigé contre la sous-unité alpha 4 de la molécule d'adhésion CD49 qui est une des deux parties du VLA-4 (79). Le VLA-4 (*Very Late Antigen-4*) est exprimé par les lymphocytes activés, les monocytes, les éosinophiles et les basophiles, mais pas par les neutrophiles. En se fixant sur le VLA-4, le Natalizumab bloque l'interaction entre le VLA-4 et son ligand, le VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1*), présent sur l'endothélium vasculaire du système nerveux central, au niveau de la barrière hémato-encéphalique (80). Le Natalizumab diminue donc l'infiltration lymphocytaire au sein du parenchyme cérébral (81) et augmente le nombre de lymphocytes, de monocytes, d'éosinophiles et de basophiles circulants dans le compartiment sanguin.

La demi-vie du Natalizumab est d'environ 16 jours (82). Le Natalizumab serait ainsi détectable douze semaines après une perfusion (soit une durée égale à cinq fois la demi-vie).

### 5.2. Indications

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) du TYSABRI (nom commercial du Natalizumab) date du 27 juin 2006. Le TYSABRI est commercialisé en France depuis avril 2007.

Dans l'avis de la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) du 3 octobre 2018 (83), il est noté que le Natalizumab « est indiqué en monothérapie comme traitement de fond chez les adultes présentant des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente récurrente pour les groupes de patients suivants :

- Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond.
- Patients présentant une sclérose en plaques rémittente récurrente 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 bénéficie d'une classification en service médical rendu (SMR) important et est classé amélioration du service médical rendu (ASMR) IV dans la stratégie thérapeutique de la SEP RR très active.

### 5.3. Efficacité

L'efficacité du Natalizumab a été étudiée dans deux études de phase III : les études AFFIRM (84) et SENTINEL (85).

L'étude AFFIRM est une étude randomisée en double aveugle qui a comparé le Natalizumab en monothérapie contre un placebo chez 942 patients atteints de SEP RR naïfs de traitements ou non. L'étude SENTINEL a comparé l'association du Natalizumab avec l'Interféron bêta contre un traitement par Interféron bêta seul chez 1171 patients qui étaient auparavant sous Interféron bêta. Dans les deux études, les patients devaient avoir présenté au moins une poussée dans l'année précédente. Ils recevaient le traitement étudié ou le placebo pendant une durée de deux ans.

Ces deux études se sont intéressées à l'activité clinique (taux annualisé de poussées) et à la progression du handicap. Dans l'étude AFFIRM, il a été observé dans le groupe Natalizumab une réduction significative de 68 % du TAP à un an par rapport au groupe placebo ainsi qu'une réduction du risque de progression du handicap à deux ans de 42 %. Dans l'étude SENTINEL, l'association Natalizumab/Interféron  $\beta$  comparé à l'Interféron  $\beta$  seul résultait en une diminution de 54 % du TAP à un an et une diminution du risque de progression du handicap à deux ans de 24 %. Une revue systématique en 2011 (86) a repris les résultats de ces deux études ainsi que ceux de l'étude GLANCE, comparant l'association Natalizumab/Acétate de Glatiramère à l'Acétate de Glatiramère seul chez 110 patients (87). Le risque de survenue d'une poussée à deux ans était diminué de 40 % et le risque de progression du handicap à deux ans était diminué de 25 % avec le Natalizumab.

Concernant l'activité radiologique, dans les études AFFIRM et SENTINEL, le Natalizumab en monothérapie ou en association était associé à une diminution de 83 % du nombre de nouvelles lésions T2 à deux ans. Une nette diminution des lésions rehaussées par le gadolinium était également retrouvée.

### 5.4. Tolérance

#### Contre-indications

Selon le résumé des caractéristiques du produit (88), le Natalizumab est contre indiqué en cas d'hypersensibilité, en cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), en cas de risque accru d'infections opportunistes, y compris chez les patients immunodéprimés (patients sous traitement immunosuppresseur ou patients immunodéprimés par des traitements antérieurs), en association avec d'autres traitements de fond et en cas de cancers diagnostiqués en évolution, à l'exception des carcinomes cutanés basocellulaires.

## Effets indésirables

Les effets indésirables fréquents décrits dans le résumé des caractéristiques du produit (88) sont : des infections (urinaire, rhinopharyngée), des réactions liées à la perfusion (urticaire, nausées, sensations vertigineuses, frissons), des céphalées, des arthralgies, de la fièvre ainsi qu'une fatigue. Les effets indésirables peu fréquents décrits sont des réactions d'hypersensibilité et des LEMP.

Dans la revue systématique de Pucci et al. (86), les effets indésirables retrouvés étaient des œdèmes des membres inférieurs, des vaginites, des troubles menstruels, une rigidité, une anxiété et des réactions liées à la perfusion.

## Les anticorps anti-Natalizumab

La persistance d'anticorps anti-Natalizumab est associée à une diminution d'efficacité du Natalizumab ainsi qu'à une augmentation des réactions d'hypersensibilité et des réactions liées à la perfusion (89). Ainsi la survenue de telles réactions ou d'une poussée après six mois de traitement doit faire rechercher la présence d'anticorps anti-Natalizumab. Si ceux-ci sont positifs sur deux prélèvements à six semaines d'intervalle, l'interruption du traitement doit être envisagée (88).

## La leucoencéphalopathie multifocale progressive

La LEMP est un des effets indésirables les plus graves du Natalizumab. Elle peut engager le pronostic vital. La LEMP est liée à la réactivation d'une forme pathogène du virus John Cunningham (JCV) au sein du système nerveux central. Elle a aussi été décrite dans des contextes d'immunodépression (syndrome d'immunodéficience acquise, transplantation d'organe).

Concernant les données épidémiologiques, deux cas de LEMP avaient été décrits lors de l'étude de phase III SENTINEL (85). Dans une étude française menée par Vukusic et al, qui a repris les données de l'OFSEP sur une période s'étalant de 2007 à 2016, l'incidence sur l'ensemble de la période était de 2 pour 1000 patients-années (90).

Bien que la LEMP soit le plus souvent diagnostiquée sous traitement par Natalizumab, des cas ont été décrits jusqu'à 109 jours après l'arrêt du traitement (91). Les patients et les médecins doivent donc être attentifs à l'apparition de nouveaux symptômes évocateurs de LEMP sous traitement ainsi que pendant six mois environ après l'arrêt du Natalizumab. Les symptômes évocateurs sont des troubles cognitifs, des crises épileptiques, des troubles du comportement, des symptômes visuels, des troubles du langage...

Trois facteurs de risque indépendants de LEMP ont été décrits (92) : la présence d'anticorps anti-JCV, une durée du traitement supérieure à 2 ans et l'utilisation préalable d'un traitement immunosuppresseur.

Un index d'anticorps anti-JCV a été développé (93). L'index est considéré comme faible lorsqu'il est inférieur ou égal à 0,9. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a publié une lettre aux professionnels de santé en 2016 (94) avec une proposition pour estimer le risque de LEMP chez les patients traités par Natalizumab :

Statut sérologique des anticorps anti-JCV					
Négatif					
0,1 / 1000 Patients					
Positif					
Estimation du risque de LEMP pour 1000 patients					
Durée d'exposition au natalizumab	Patients sans traitement antérieur par IS				Patients ayant eu un traitement antérieur par IS
	Absence de valeur d'index	Index $\leq 0,9$	Index $> 0,9 \leq 1,5$	Index $> 1,5$	
1-12 mois	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24 mois	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36 mois	2	0,2	0,8	3	4
37-48 mois	4	0,4	2	7	8
49-60 mois	5	0,5	2	8	8
61-72 mois	6	0,6	3	10	6

**Figure 7. Mise à jour de l'estimation du risque de LEMP chez les patients traités par Natalizumab**  
D'après (94)

Une surveillance de la sérologie anti-JCV doit être réalisée avant instauration du traitement puis tous les six mois (88). L'analyse des anticorps contre le JCV ne doit pas être effectuée dans les deux semaines suivant un échange plasmatique ni dans les six mois suivant l'administration d'immunoglobulines.

Une surveillance par IRM est également justifiée avant instauration du traitement puis annuellement ou tous les 3 à 6 mois en cas de risque élevé de LEMP (88).

En effet, le pronostic apparaît meilleur quand le diagnostic est posé au stade pré symptomatique et que les lésions sont lobaires ou multilobaires à l'IRM et non étendues (95).

Les lésions de LEMP se présentent sous la forme d'hypersignaux T2 périphériques sous corticaux et confluents de plus de trois centimètres, sans effet de masse. Elles sont également en hyposignal T1 et en hypersignal diffusion (96).

En cas de suspicion de LEMP, le traitement devra être suspendu tant que le diagnostic de LEMP n'a pas été exclu. Une IRM puis une PCR (polymerase chain reaction) JCV dans le LCS devront alors être réalisées. Il n'y a pas de traitement antiviral spécifique. Les patients sont classiquement traités par échanges plasmatiques avec un risque de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS).

## 5.5. Réaction à l'arrêt du Natalizumab en dehors de la grossesse

Une réactivation de la maladie est souvent observée à l'arrêt du Natalizumab avec parfois même un effet rebond. Un rebond d'activité lié à l'arrêt d'un traitement fait référence à une aggravation de l'activité, clinique ou radiologique, comparativement à celle d'avant l'introduction du traitement (97,98).

Dans l'étude de Papeix et al. sur la cohorte française TYSEDMUS, la probabilité de survenue d'une poussée dans l'année suivant l'arrêt du Natalizumab était estimée à 45% (99).

O'Connor et al. se sont intéressés aux patients des études AFFIRM, SENTINEL et GLANCE et ont montré également un pic d'activité clinique et radiologique de la maladie entre quatre et sept mois après l'arrêt du Natalizumab (100).

Sorensen et al. ont montré dans leur cohorte un rebond d'activité après l'arrêt du Natalizumab chez 22% des patients atteints de SEP hautement active ayant présenté 2 poussées l'année précédente ou 3 dans les deux années précédentes (97).

L'étude RESTORE (101), contrôlée et randomisée, a été menée sur une cohorte de 175 patients sous Natalizumab depuis plus de douze mois et sans activité (sans poussée l'année précédente et sans lésion se rehaussant après gadolinium sur l'IRM de screening). L'arrêt du Natalizumab entraînait une majoration du risque de poussées dans les 24 semaines suivant son arrêt, qu'il soit avec ou sans relais (Interféron bêta, Acétate de Glatiramère, corticoïdes).

Comme facteurs prédictifs du risque de poussées à l'arrêt du Natalizumab, l'étude rétrospective de Mustonen et al. (98) a retenu le nombre de poussées l'année précédant la mise sous Natalizumab. Dans la méta analyse de Prosperini et al. (102), étaient retenus le nombre de poussées et le nombre de lésions rehaussées par le gadolinium à l'instauration du Natalizumab. Les résultats de ces deux articles sont contradictoires concernant le caractère prédictif de l'âge du patient et du nombre de perfusions de Natalizumab avant son arrêt.

Concernant le relais par un autre traitement de fond après arrêt du Natalizumab, Iaffaldano et al. (103) ont montré que le risque de poussées dans les douze mois suivant l'arrêt du Natalizumab était diminué en cas de période de « wash out » inférieure à trois mois et en cas de relais par Fingolimod comparativement à un relais par Interféron bêta ou Acétate de Glatiramère.

## 6. Le Natalizumab pendant la grossesse et l'allaitement

### 6.1. Recommandations concernant la grossesse

Dans le résumé des caractéristiques du produit (88) dont la dernière mise à jour date du mois de mai 2020, il est noté qu'en cas «de grossesse débutant sous TYSABRI, l'arrêt du médicament devra être envisagé». Le rapport bénéfices/risques devra alors être évalué en prenant en considération «l'état clinique de la patiente et le risque de reprise de l'activité de la maladie à l'arrêt du médicament». De plus, «il est recommandé, chez les nouveau-nés de femmes exposées au médicament durant le troisième trimestre de la grossesse, de surveiller la présence d'éventuelles anomalies hématologiques ».

Le CRAT a émis des recommandations le 29 février 2020 (82) : « l'utilisation du Natalizumab en cours de grossesse est envisageable s'il s'avère indispensable à la prise en charge de la pathologie maternelle. Dans ce cas, il est possible d'espacer les injections toutes les six semaines au lieu de quatre et de prévoir la dernière injection vers 30-32 semaines d'aménorrhée si la pathologie le permet. En raison d'une éventuelle immunosuppression induite par le traitement, la surveillance obstétricale tiendra compte d'un risque infectieux materno-fœtal potentiellement accru (listériose, cytomégalovirus, toxoplasmose ...) ». De plus, « les pédiatres seront informés du traitement maternel pour prévoir un bilan hématologique néonatal, a fortiori en cas de traitement au-delà du deuxième trimestre ». Le CRAT a également émis des recommandations concernant les vaccinations chez les enfants de mères traitées. En effet, une immunodépression chez le nouveau-né est potentielle pendant les douze semaines qui suivent la dernière administration maternelle de Natalizumab. Par conséquent, les vaccins vivants ne doivent pas être administrés pendant cette période. Les vaccins inactivés peuvent être réalisés.

D'après les recommandations anglaises (104), l'arrêt du Natalizumab devra être envisagé en cas de projet de grossesse ou en cas de découverte d'une grossesse. La discussion devra prendre en compte la sévérité de la SEP et le risque de rebond à l'arrêt du Natalizumab. La stratégie proposée consiste en une dernière dose administrée à 34 semaines d'aménorrhée et une reprise précoce après l'accouchement, au mieux dans les 8 à 12 semaines après la dernière dose. De plus, la fréquence des perfusions pourra être diminuée jusqu'à un intervalle de huit semaines (105).

D'après les recommandations européennes (106), pour les patientes avec une SEP très active, il est généralement conseillé de différer le projet de conception. Après discussion des potentiels risques, le traitement par Natalizumab pourra être considéré si la patiente ne souhaite pas différer son projet de maternité ou si la grossesse survient de façon non planifiée.

D'après les recommandations canadiennes (68), le Natalizumab tout comme le Fingolimod devront être évités en cas de projet de grossesse dans les deux ans, en raison du risque de réactivation de la maladie à l'arrêt de ces molécules (71,72,107). La Cladribine, l'Alemtuzumab et l'Ocrélizumab devront être préférés. Dans les formes agressives, le Natalizumab pourra être poursuivi jusqu'à la fin du deuxième trimestre.

## 6.2. Recommandations concernant l'allaitement

D'après le résumé des caractéristiques du produit (88), « l'allaitement doit être interrompu au cours du traitement ». Cependant, le panel d'expert des recommandations anglaises a un avis moins tranché (104) et juge que, devant une biodisponibilité négligeable, l'absorption systémique chez le nouveau-né à partir du lait maternel ingéré est peu probable. Enfin, le CRAT(82) considère qu'il n'y a pas de donnée pertinente dans la littérature pour répondre à cette question.

Si le traitement avait été arrêté pendant la grossesse et en cas de décision de la patiente de ne pas allaiter, la reprise du traitement doit être la plus précoce possible.

## 6.3. Les études concernant la grossesse

### 6.3.1. Le rôle des alpha 4 intégrines pendant la grossesse

Les intégrines sont des molécules d'adhésion présentes sur toutes les cellules humaines. L'alpha 4 intégrine par son interaction avec la fibronectine et le VCAM-1 permet l'adhésion d'une cellule respectivement avec la matrice extra cellulaire et avec une autre cellule (108). Les intégrines et notamment les alpha 4 intégrines sont particulièrement impliquées dans la fécondation et l'implantation (109) ainsi que dans le développement placentaire et cardiaque (108). Une perturbation dans l'expression des intégrines est associée à des infertilités chez la femme (109). Les alpha 4 intégrines ont également un rôle dans l'hématopoïèse fœtale et post natale (110).

### 6.3.2. Les études chez l'animal

Les effets du Natalizumab ont été étudiés chez le singe *cynomolgus* et le cochon d'Inde car le Natalizumab se lie aux alpha 4 intégrines de ces deux espèces avec la même affinité que chez l'Homme, ce qui n'est pas le cas pour les autres espèces telles que le lapin, le rat ou la souris. La fertilité a été étudiée chez le cochon d'Inde et non chez le singe car la durée de gestation est plus courte et le taux de grossesses est plus élevé chez le cochon d'Inde (111).

Chez le cochon d'Inde, le Natalizumab n'avait pas d'effet sur la fertilité après administration chez le mâle. En revanche, une diminution du taux de grossesses était observée après administration chez la femelle à des doses correspondant cependant à une exposition 36 fois supérieure à l'exposition chez l'Homme aux doses habituelles (111). A des doses correspondant également à une exposition très supérieure à celle observée chez l'Homme, il n'a pas été démontré d'effet tératogène chez le cochon d'Inde (112). Chez le singe, un effet abortif n'a pas pu être éliminé. Il n'a pas été montré d'effet tératogène, notamment pas d'anomalie cardiaque, à des niveaux d'exposition très supérieurs à ceux observés aux doses habituelles chez l'Homme (113). Il a été cependant mis en évidence chez les singes nés de femelles exposées une augmentation du taux de lymphocytes et une diminution du taux de plaquettes. Ces anomalies étaient réversibles (114).

### 6.3.3. Les études chez l'Homme

Beaucoup d'articles rapportent des données concernant l'exposition chez l'Homme au premier trimestre. Il est aussi important d'étudier les données d'exposition au-delà du premier trimestre. En effet, par analogie au transport des immunoglobulines endogènes maternelles à travers le placenta, le passage du Natalizumab (qui est une immunoglobuline de type G4) serait possible à partir de la quatorzième semaine d'aménorrhée soit à partir du deuxième trimestre (82).

Le Natalizumab peut être détecté chez le nouveau-né après une exposition au troisième trimestre. En effet, dans l'étude d'Haghikia et al. (115), le Natalizumab était détecté dans tous les prélèvements réalisés sur cordon ombilical. Dans l'étude de Proschmann et al. (116), le Natalizumab a pu être détecté chez le nouveau-né lorsque la dernière administration maternelle de Natalizumab chez la mère datait de moins de soixante-quinze jours avant l'accouchement.

Les différentes études concernant les effets sur la grossesse (risque de fausses couches spontanées notamment) et les risques fœtaux (malformations, prématurité, anomalies hématologiques notamment) seront reprises dans la partie discussion. Les études sur les risques maternels en cas d'arrêt du Natalizumab pour (désir de) grossesse y seront également discutés.

### 6.4. Les études concernant l'allaitement

Le Natalizumab passe dans le lait maternel comme cela a été montré dans plusieurs études (116,117). Concernant le taux de Natalizumab dans le lait maternel, un pic est observé entre quatre et sept jours après l'administration maternelle (118). Il existe une variabilité inter-individuelle. Le Natalizumab n'était pas détecté dans le lait de toutes les femmes (116). L'estimation de la dose reçue par l'enfant via le lait maternel est généralement comparée à la dose maternelle ajustée au poids pour calculer un ratio appelé RID pour « relative infant dose ». L'allaitement est considéré acceptable quand ce dernier est inférieur à dix pour cent. Pour le Natalizumab, le RID varie selon les études entre 0,5 et 5,3% (117,118).

Les effets chez l'enfant ne sont pas bien connus. Dans une cohorte rétrospective allemande (118), dix-sept patientes ayant allaité sous Natalizumab ont été identifiées. Parmi elles, treize ont également été exposées au troisième trimestre de grossesse. Pour les 4 restantes, le Natalizumab était administré toutes les quatre semaines pour deux d'entre elles et toutes les six semaines pour les deux autres. L'allaitement était poursuivi entre 0,6 et 9,2 mois. Un des quatre nouveau-nés, qui est né par ailleurs prématuré, a présenté une infection à virus respiratoire syncytial. Deux des quatre enfants ont bénéficié d'un hémogramme et ne présentaient pas d'anomalie hématologique.

## 7. Objectifs de mon travail de thèse

La sclérose en plaques touche préférentiellement l'adulte jeune avec une prédominance féminine. Les femmes en âge de procréer sont donc touchées par cette maladie chronique et la question d'un projet de maternité se pose fréquemment. Les traitements de fond de la maladie peuvent avoir un effet tératogène. Leur arrêt doit être discuté en vue d'une grossesse ou à la découverte de celle-ci, en prenant en compte le risque de poussées sans traitement et le risque de toxicité pour le fœtus.

Le Natalizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti alpha 4 intégrines qui est utilisé comme traitement de fond dans les formes rémittentes récurrentes (RR) très actives de SEP. À son arrêt, une réactivation de la maladie est fréquemment observée avec parfois un effet rebond (107). De ce fait, son arrêt le temps de la grossesse expose à un risque de poussées non négligeable au cours de la grossesse et du post-partum.

Concernant ce risque maternel, l'étude de Portaccio et al. (119) a montré un taux de poussées plus important au cours de la grossesse et des trois premiers mois du post-partum chez les patientes préalablement traitées par Natalizumab avec un arrêt avant la douzième semaine de gestation, comparativement aux patientes sous immunomodulateurs injectables ou non traitées. Le seul prédicteur de la survenue d'une poussée pendant la grossesse était la durée de la période de « wash out ».

Concernant les risques fœtaux suite à une exposition au Natalizumab pendant la grossesse, des anomalies hématologiques (thrombopénie, anémie) ont été observées chez les nouveau-nés de mères exposées. Celles-ci étaient réversibles et survenaient après une exposition au cours du troisième trimestre (115). Par ailleurs, aucun profil spécifique de malformation à la naissance n'a été mis en évidence (120). Les études qui se sont intéressées aux risques fœtaux sont cependant peu nombreuses.

La gestion des grossesses sous Natalizumab est donc complexe en raison du risque de réactivation de la maladie à l'arrêt du Natalizumab et du peu de données disponibles sur l'exposition au Natalizumab au cours de la grossesse. Pour apporter des éléments de réponse à cette problématique, mon travail de thèse s'est organisé en deux parties correspondant à deux études.

**1) Une première étude** : monocentrique au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux, rétrospective qui s'est intéressée à la tolérance du traitement par Natalizumab au cours de la grossesse.

L'objectif principal de cette étude était de décrire les effets indésirables maternels et fœtaux suite à l'exposition au Natalizumab pendant la grossesse chez les patientes traitées pour une SEP rémittente récurrente (SEP RR).

L'objectif secondaire était de décrire l'évolution clinique et radiologique de la maladie chez les patientes pour lesquelles le Natalizumab a été poursuivi tout au long de la grossesse et pendant les trois premiers mois du post-partum.

**2) Une seconde étude** : multicentrique nationale rétrospective qui s'est intéressée à l'effet de la poursuite du Natalizumab tout au long de la grossesse sur l'activité clinique de la SEP. Cette étude a été menée en collaboration avec l'Observatoire Français de la Sclérose En Plaques (OFSEP) qui rassemble dans une base de données nationale les données des centres français prenant en charge des patients atteints de SEP, afin de favoriser les projets de recherche nationaux dans le domaine de la SEP.

Les stratégies thérapeutiques vis à vis du Natalizumab lors d'un désir de grossesse sont diverses et varient selon les centres. Trois principales stratégies peuvent être adoptées : grossesse et post-partum entièrement menés sous Natalizumab, grossesse partiellement menée sous Natalizumab, Natalizumab arrêté avant le début de la grossesse.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'évolution de la SEP et notamment l'activité clinique de la maladie (taux annualisé de poussées, TAP) au cours et au décours de la grossesse chez des patientes atteintes de SEP RR traitées par Natalizumab en comparant trois scénarios possibles en fonction de la stratégie thérapeutique choisie vis-à-vis du Natalizumab.

## PREMIÈRE PARTIE : Étude descriptive de la cohorte bordelaise

### 1. Matériel et méthodes

Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective monocentrique au sein du CHU de Bordeaux.

Toutes les patientes atteintes de SEP rémittente récurrente selon les critères de McDonald 2017, traitées par Natalizumab en hospitalisation de jour au CHU de Bordeaux et ayant débuté une grossesse sous Natalizumab entre janvier 2014 et janvier 2019 ont été incluses. Leur âge devait être supérieur à 19 ans au début de la grossesse.

Nous avons collecté les données nécessaires à l'étude à partir du dossier médical informatisé et du dossier de suivi de neurologie au format papier des patientes. Ces données comprenaient :

- l'âge au diagnostic de la SEP, l'âge à l'instauration du Natalizumab et l'âge à la conception ;
- le recours éventuel à une assistance médicale à la procréation ;
- l'âge gestationnel lors de la dernière perfusion de Natalizumab réalisée au cours de la grossesse ;
- l'issue de la grossesse (enfant vivant, mort-né, mort in utero, grossesse extra-utérine, fausse couche spontanée, interruption volontaire, médicale ou thérapeutique de grossesse) ;
- les pathologies survenues pendant la grossesse ;
- le mode d'accouchement (accouchement par voie basse avec ou sans extraction instrumentale, césarienne, déclenchement ou non) et son terme.

Concernant les nouveau-nés, nous avons recueilli :

- le poids de naissance,
- la présence éventuelle de malformation détectée lors du séjour en maternité,
- la présence éventuelle d'anomalies hématologiques à la naissance (une anémie était définie comme un taux d'hémoglobine inférieur à 13,5 g/dL et une thrombopénie comme un taux de plaquettes inférieur à 150 G/L)
- et la survenue éventuelle d'un décès dans la période néonatale.

Dans le sous-groupe de patientes ayant poursuivi le Natalizumab durant toute la grossesse, nous nous sommes intéressés aux poussées cliniques traitées par corticoïdes survenues au cours de l'année précédant la grossesse, des neuf mois de la grossesse et des trois premiers mois du post-partum. D'autre part, une aggravation sur les IRM cérébrale et médullaire réalisées dans la période du post-partum a été recherchée, ainsi qu'une aggravation du score EDSS.

L'aggravation sur les IRM était définie comme une augmentation de la charge lésionnelle T2 ou l'apparition d'un rehaussement après injection de gadolinium. L'aggravation du score EDSS était définie comme l'augmentation d'au moins 1 point (ou 0,5 point si le score initial était supérieur à 5,0) entre le dernier score EDSS réalisé avant le début de la grossesse et le premier réalisé après la fin des trois premiers mois du post-partum.

Des analyses statistiques descriptives ont été réalisées.

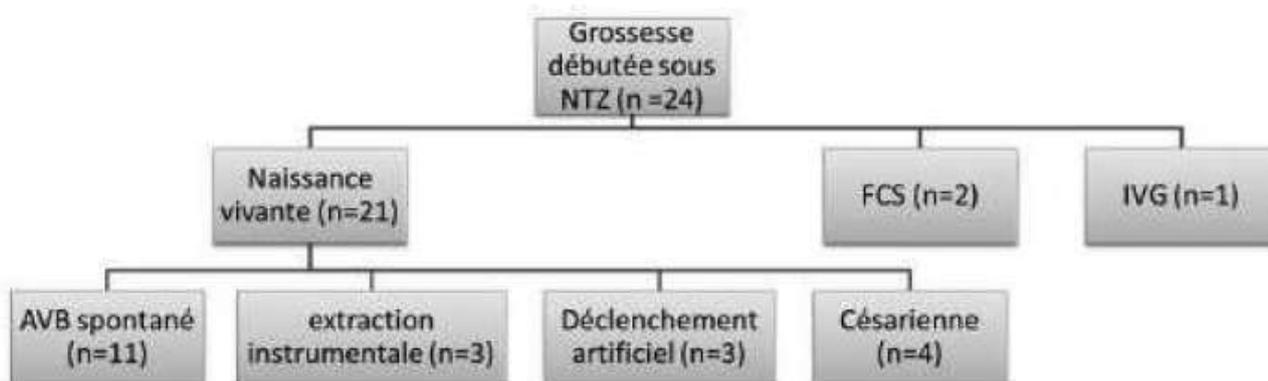
Il s'agissait d'une étude monocentrique exploitant des données de santé recueillies dans le cadre du suivi médical par notre équipe de neurologie. Une déclaration de notre traitement de données au délégué de la protection des données du CHU de Bordeaux a été réalisée.

## 2. Résultats

24 grossesses débutées sous Natalizumab (NTZ) ont été décrites chez 22 femmes. Nous avons observé deux fausses couches spontanées (soit 8,3% des grossesses débutées) et une interruption volontaire de grossesse (figure 1).

Concernant le déroulement de la grossesse, ont été rapportés :

- deux cas de diabète gestationnel,
- un cas de cholestase gravidique,
- une menace d'accouchement prématuré dans un contexte concomitant de poussée de rectocolite hémorragique,
- et une hypertension artérielle gravidique, qui a abouti à un déclenchement artificiel.



**Figure 1. Patientes incluses et issues de la grossesse**

**AVB** : accouchement par voie basse

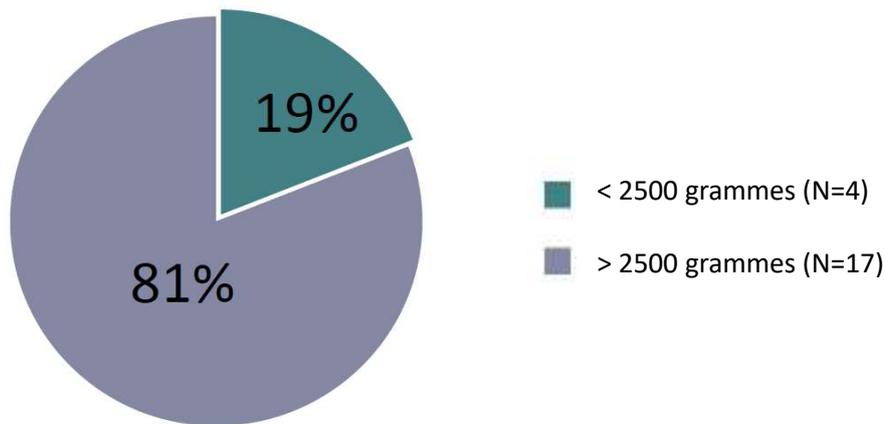
**FCS** : fausse couche spontanée

**IVG** : interruption volontaire de grossesse

Un accouchement s'est compliqué d'une hémorragie de la délivrance.

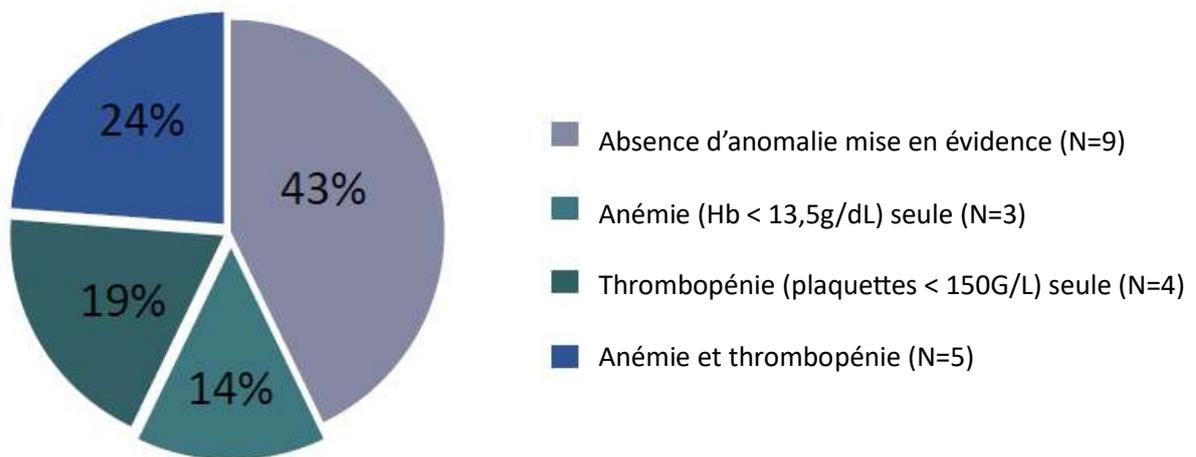
Trois grossesses étaient issues d'une assistance médicale à la procréation (une après insémination intra utérine et deux après fécondation in vitro).

Concernant les 21 nouveau-nés, il n'a été observé ni malformation ni prématurité ni décès dans la période néonatale. Le poids naissance moyen était de 2,8 kilogrammes (kg). Quatre nouveau-nés sont nés avec un poids inférieur à 2,5 kg (figure 2).



**Figure 2. Répartition des nouveau-nés selon le poids de naissance**

Des anomalies hématologiques, à type d'anémie et de thrombopénie, ont été retrouvées uniquement après une exposition au cours du troisième trimestre (figure 3). Elles étaient sans conséquence clinique à court terme et les contrôles réalisés ont montré leur réversibilité.



**Figure 3. Répartition des anomalies hématologiques chez les nouveau-nés**

Parmi nos patientes, 17 ont été traitées par Natalizumab durant toute la grossesse soit 81 % des 21 grossesses menées à terme.  
Leurs caractéristiques ont été rapportées dans le **tableau 1**.

**Tableau 1. Caractéristiques des patientes dont la grossesse a été entièrement menée sous NTZ (N=17)**

<b>Âge au début de la grossesse (ans)</b>	
moyenne	<b>33,9</b>
médiane [Q1 – Q3]	32,8 [31,2 – 34,8]
min – max	20,2 – 39,8
<b>Durée de la maladie au début de la grossesse (années)</b>	
moyenne	<b>9,5</b>
médiane [Q1 – Q3]	9,0 [4,7 – 13,9]
min – max	1,2 – 10,1
<b>Durée sous Natalizumab au début de la grossesse (mois)</b>	
moyenne	<b>37,4</b>
médiane [Q1 – Q3]	21 [8 – 62]
min – max	1 - 116
<b>Score EDSS au début de la grossesse</b>	
moyenne	1,8
médiane [Q1 – Q3]	<b>1,5</b> [1,5 – 2,0]
min – max	0,0 – 4,0
<b>Âge gestationnel à la dernière perfusion de NTZ (SA) réalisée au cours de la grossesse</b>	
moyenne	36,6
médiane [Q1 – Q3]	36,6 [35,7 – 37,7]
min – max	32,3-39,4
<b>Délai entre la dernière perfusion réalisée au cours de la grossesse et l'accouchement (jours)</b>	
moyenne	19,5
médiane [Q1 – Q3]	19 [11 – 27]
min – max	2 - 39
<b>Nombre de perfusions pendant la grossesse</b>	
moyenne	8,2
médiane [Q1 – Q3]	8 [8 – 9]
min – max	7 - 10

**max** : maximum

**min** : minimum

**Q1** : 1<sup>er</sup> quartile

**Q3** : 3<sup>ème</sup> quartile

**SA** : semaines d'aménorrhée

Parmi ces 17 patientes, aucune n'a présenté de poussée pendant la grossesse. Deux patientes ont présenté une poussée clinique traitée par corticoïdes pendant le post-partum (tableau 2).

La première patiente a présenté des symptômes sensitifs. Aucune lésion n'a été retrouvée sur les IRM cérébrale et médullaire de contrôle. Son score EDSS était coté à 1,0 à la conception, il a augmenté pour atteindre 3,0 à la fin des trois premiers mois du post-partum.

La seconde patiente a présenté également des symptômes sensitifs. Elle n'a pas réalisé d'IRM à la fin du post-partum. Son score EDSS est resté stable à 1,5.

**Tableau 2. Evolution clinique et radiologique des patientes dont la grossesse a été entièrement menée sous NTZ (N=17)**

<b>Nombre de patientes avec</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Au moins une poussée l'année avant la grossesse	2	11,8
Au moins une poussée pendant la grossesse	0	0
Au moins une poussée pendant le post-partum	2	11,8
Au moins une nouvelle lésion à l'IRM à la fin du post-partum	0	0
Une aggravation du score EDSS à la fin du post-partum	1	5,9

Dans ce même sous-groupe, deux patientes différentes avaient également présenté une poussée au cours de l'année précédant la grossesse.

## DEUXIÈME PARTIE: BABYZUMAB, une étude multicentrique à partir de la cohorte OFSEP

### 1. Matériel et méthodes

Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective multicentrique nationale, à partir de la base de données de l'OFSEP (version datant de décembre 2019).

Les critères d'inclusion de notre étude étaient les suivants :

- être atteint de SEP RR avec un diagnostic confirmé selon les critères de McDonald 2017,
- être de sexe féminin,
- avoir un âge supérieur à 18 ans à la date de début de grossesse,
- avoir été traité(e) par Natalizumab,
- avoir débuté une grossesse sous Natalizumab ou dans les 6 mois qui suivent son arrêt,
- le début de grossesse devait survenir entre le 15/06/2013 et le 15/09/2018.

Les patientes ont été incluses dans trois groupes distincts :

- **le Groupe 1** : si la grossesse et au moins trois mois de post-partum ont été entièrement menés sous traitement par Natalizumab,
- **le Groupe 2** : si la grossesse a été partiellement menée sous Natalizumab avec au minimum 90 jours et au maximum 180 jours d'exposition (avec ou sans relais par un immunomodulateur injectable),
- **le Groupe 3** : si la grossesse a été entièrement menée après arrêt du Natalizumab en raison d'un désir de grossesse (avec ou sans relais par un immunomodulateur injectable).

Pour les groupes 2 et 3, la définition d'un relais par un immunomodulateur injectable était la mise en route d'un traitement immunomodulateur injectable (IM), Interféron bêta ou Acétate de Glatiramère, dans les trois mois suivant l'arrêt du Natalizumab.

Les critères d'exclusion étaient :

- l'absence de suivi clinique après le début de la grossesse,
- l'arrêt du Natalizumab pendant la grossesse avant 90 jours ou après 180 jours de grossesse.

Les patientes ont été observées sur une période de deux ans. La date index était la date présumée de début de grossesse (date des dernières règles + 14 jours si celle-ci est disponible, sinon date présumée de début de grossesse selon le dossier médical). La période d'observation comprenait les neuf mois précédant la date index et les quinze mois suivant la date index (correspondant théoriquement à la grossesse et aux six premiers mois du post-partum). Le T0 a été fixé à 9 mois avant la date index sauf pour les patientes ayant commencé le Natalizumab au cours des neuf mois précédant le début de la grossesse pour lesquelles le T0 a été fixé à la date de début du Natalizumab. La description de la période d'observation et des groupes est reprise dans la [figure 1](#).

Toutes les données ont été censurées à 15 mois après la date index ou bien à la date de dernière évaluation clinique si celle-ci survenait avant la fin de ces quinze mois.

Pour les patientes ayant eu plusieurs grossesses exposées au Natalizumab, la première grossesse survenue pendant la période d'observation a été analysée. Les autres grossesses ont été simplement décrites.

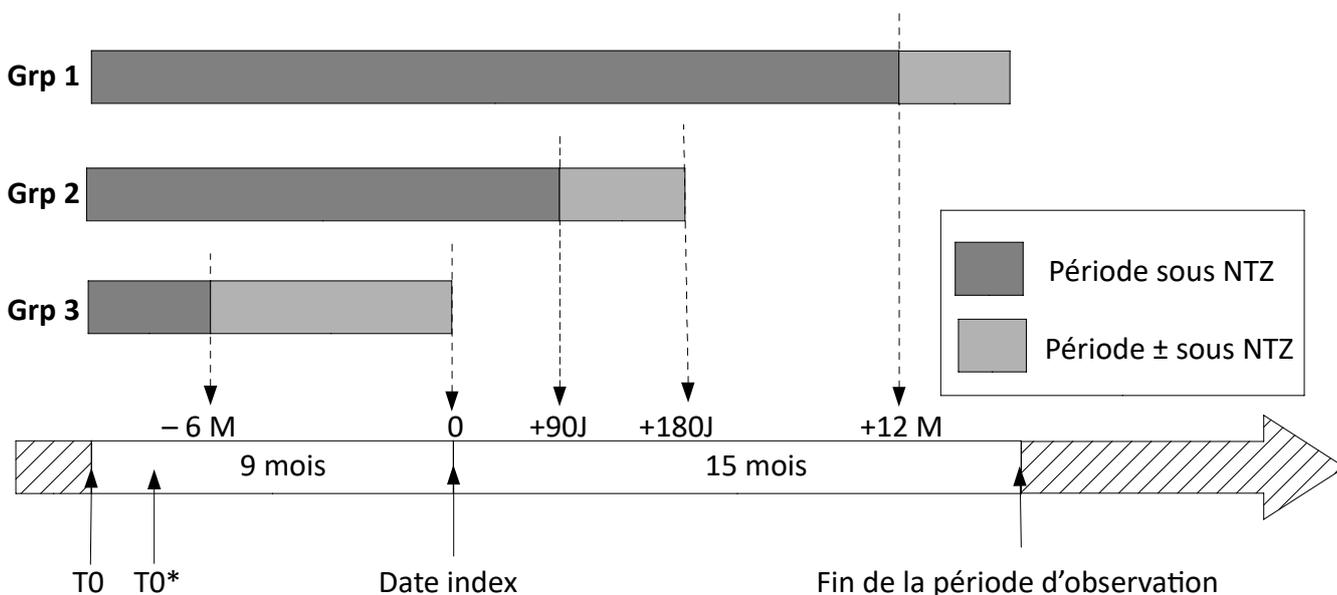


Figure 1. Description des groupes et de la période d'observation

**Grp** : groupe                      **J** : jours                      **M** : mois                      **NTZ** : Natalizumab  
 \* : T0 = date de début du NTZ si NTZ débuté dans les neuf mois précédant le début de grossesse

Les patientes ont été identifiées grâce à deux moyens différents :

- directement dans la base données de l'OFSEP grâce aux informations contenues dans la fiche minimale (annexe IV) : lorsque la case « (désir de) grossesse » était cochée comme raison de l'arrêt du Natalizumab et/ou lorsque qu'une date de naissance d'un enfant était renseignée après la date de début du Natalizumab ;
- par une enquête menée auprès des centres : les responsables de 33 Centres de Ressources et de Compétences (CRC) SEP ont reçu un questionnaire les invitant à renseigner les identifiants EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis), utilisés dans la base de données de l'OFSEP, des patientes remplissant les critères d'inclusion et à indiquer la date de début de grossesse si celle-ci était disponible ainsi que la date d'accouchement. En cas de discordance avec les données de la base OFSEP, ces dernières étaient retenues.

Le critère principal d'évaluation était le taux annualisé de poussées (TAP) sur la période d'observation.

Les critères secondaires d'évaluation étaient :

- le délai de survenue de la première poussée dans la période d'observation,
- le pourcentage de patientes ayant eu au moins une poussée au cours de la période d'observation,
- le pourcentage de patientes ayant eu une aggravation du score EDSS entre la date index et la fin de la période d'observation,
- le pourcentage de patientes ayant eu une aggravation de la charge lésionnelle sur l'IRM.

Une poussée était définie comme tout épisode neurologique renseigné comme nouvelle poussée dans la fiche minimale OFSEP (annexe IV).

Une aggravation du score EDSS était définie comme l'augmentation d'au moins 1 point de l'EDSS (ou 0,5 point si l'EDSS à la date index était strictement supérieur à 5,0) entre la date index et la fin de la période d'observation. Nous avons considéré les EDSS à distance des poussées, c'est à dire renseignés dans la fiche minimale (annexe IV) à plus d'un mois de la date de survenue d'une poussée.

L'aggravation de la charge lésionnelle sur l'IRM devait être renseignée dans la fiche minimale (annexe IV). Elle était définie comme l'apparition d'une ou plusieurs nouvelle(s) lésion(s) en T2/FLAIR entre la dernière IRM avant la date index et la première IRM après la fin de la période d'observation ou bien comme l'apparition d'un rehaussement après injection de gadolinium sur la seconde IRM.

Concernant les analyses statistiques, la variable d'intérêt était le groupe dans lequel étaient incluses les patientes. Les covariables étaient:

- l'âge à la date index,
- l'EDSS à la date index plus ou moins 3 mois (les valeurs manquantes ont été classées dans la catégorie « inconnu »),
- la durée de la maladie à la date index,
- le centre dans lequel étaient suivies les patientes en regroupant les centres selon le nombre de patientes incluses par centre : strictement inférieur à 5, entre 5 et 10, strictement supérieur à 10 (pour tenir compte des différences de stratégies thérapeutiques entre les centres),
- un éventuel relais du Natalizumab par un immunomodulateur injectable (Acétate de Glatiramère, Interféron bêta) moins de 3 mois après l'arrêt du Natalizumab (uniquement pour les groupes 2 et 3),
- le TAP de l'année précédant l'introduction du Natalizumab : pour les patientes n'ayant pas un an de maladie avant l'introduction du Natalizumab, le TAP était calculé sur la durée de la maladie avant l'introduction du Natalizumab,
- la ligne d'introduction du Natalizumab : Natalizumab introduit en deuxième intention (pour identifier les échecs de première ligne) ou en première intention (pour identifier les formes sévères et d'évolution rapide). Le Natalizumab était considéré comme introduit en deuxième intention si la patiente avait reçu antérieurement un traitement classiquement considéré comme de première ligne (Acétate de Glatiramère, Interféron bêta, Tériflunomide, Diméthyl fumarate) et en première intention dans les autres cas.

Tout d'abord, des analyses descriptives ont été réalisées pour caractériser la population d'étude selon les trois groupes et selon les différentes covariables.

Pour l'analyse principale, une régression binomiale négative a été réalisée avec le nombre de poussées sur la période d'observation comme variable à expliquer et la durée d'observation comme terme offset. Un test de Kruskal-Wallis a ensuite été réalisé pour comparer les trois groupes.

Concernant les analyses secondaires :

- Un modèle de Cox a été réalisé avec pour évènement la survenue de la première poussée dans la période d'observation après T0. Les courbes de survie ont été représentées par Kaplan-Meier pour l'ensemble de la population puis pour les 3 groupes avec une comparaison par test du log-rank. Des Hazard Ratio (HR) ont également été estimés.

- Une régression logistique a été réalisée avec comme évènement la survenue d'au moins une poussée dans la période d'observation et des Odds Ratio (OR) ont été estimés. Pour cette analyse, les patientes n'ayant pas eu de poussée avec un suivi inférieur à quinze mois après le début de la grossesse ont été exclues.

- Une régression logistique a également été réalisée avec comme évènement la survenue d'une aggravation de l'EDSS entre la date index et la fin de la période d'observation et des OR ont été estimés. Cette analyse a été effectuée sur un sous-groupe de patientes ayant un EDSS renseigné à la date index  $\pm$  3 mois et 15 mois après la date index  $\pm$  3 mois.

- Une régression logistique a enfin été réalisée avec comme évènement la survenue d'une aggravation à l'IRM et des OR ont été estimés. Cette analyse a été effectuée sur un sous-groupe de patientes ayant une IRM renseignée à la date index -12 mois/+ 3 mois et 15 mois après la date index -6mois/+3mois.

Pour chaque analyse, ont été réalisés un modèle univarié non ajusté puis un modèle multivarié après ajustement sur les covariables, sans sélection des covariables à titre exploratoire. Une analyse de sous-groupe chez les patientes des groupes 2 et 3 a été effectuée sur le relais ou non du Natalizumab par un immunomodulateur injectable.

Le protocole de notre étude a été approuvé par le comité scientifique de l'OFSEP. Les données ont été recueillies par le centre de coordination national de l'OFSEP et les analyses statistiques ont été réalisées par le biostatisticien de l'OFSEP. Il n'y a pas eu de transfert de données brutes vers notre centre. Le formulaire de consentement et de participation au projet OFSEP est joint en **annexe V**. Le projet a été inscrit au registre des traitements de données du CHU de Bordeaux.

## 2. Résultats

### 2.1. Description de la population

Cent dix-sept patientes ont été incluses dans notre étude dont 29 dans le groupe 1, 46 dans le groupe 2 et 42 dans le groupe 3 (figure 2). Parmi ces 117 patientes, 82 ont eu une évaluation clinique avec un score EDSS renseigné à la fin de la période d'observation. Quatre patientes ont eu une seconde grossesse au cours de la période d'observation. Une patiente a été traitée par Natalizumab jusqu'au deuxième trimestre de sa seconde grossesse. Pour les trois autres patientes, le Natalizumab a été arrêté plus de six mois avant le début de leur seconde grossesse.

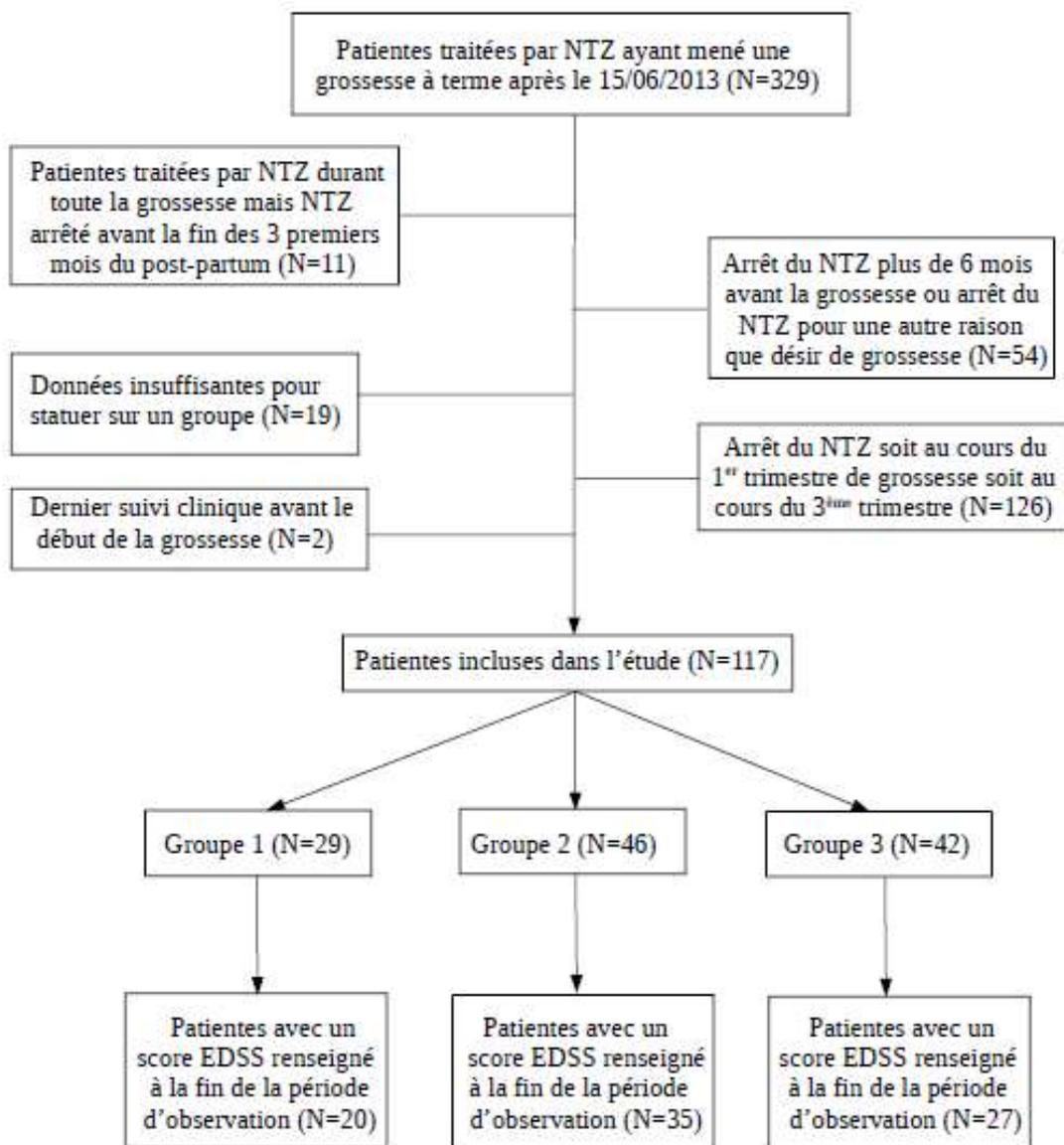


Figure 2. Flow chart

A la date index, l'âge moyen des patientes de l'étude était de 31,5 ans, l'EDSS médian était de 2,0 et la durée moyenne de la maladie était de 7,9 ans. Le TAP moyen au cours de l'année précédant l'introduction du Natalizumab était de 2,29 (tableau 1). 17 patientes (14,5%) avaient moins d'un an de maladie à l'introduction du Natalizumab. Le Natalizumab a été introduit dans les neuf mois précédant le début de grossesse chez 28 patientes (23,9%).

**Tableau 1. Description de la population d'étude à la date index (début de la grossesse)**

	Total		Groupe 1		Groupe 2		Groupe 3		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
	<b>117</b>		<b>29</b>	24,8	<b>46</b>	39,3	<b>42</b>	35,9	
<b>Age (ans)</b>									
moyenne +/- std	<b>31,5 +/- 4,7</b>		31,8 +/- 5,0		31,9 +/- 5,1		31,0 +/- 4,2		
médiane [Q1 – Q3]	31,4 [28,1 – 34,9]		31,6 [28,0 – 36,2]		31,3 [29,0 – 34,9]		31,0 [28,0 – 34,6]		
min – max	19,2 – 50,0		19,2 – 39,9		21,3 – 50,0		21,3 – 40,4		
	<b>&lt; 30</b>	49	41,9	13	44,8	17	37,0	19	45,2
	<b>[30 - 35]</b>	39	33,3	5	17,2	18	39,1	16	38,1
	<b>≥ 35</b>	29	24,8	11	37,9	11	23,9	7	16,7
<b>EDSS</b>									
moyenne +/- std	1,95 +/- 1,5		2,33 +/- 1,4		1,86 +/- 1,4		1,91 +/- 1,6		
médiane [Q1 – Q3]	<b>2,0 [1,0 – 3,0]</b>		2,0 [2,0 – 3,0]		2,0 [1,0 – 3,0]		1,5 [1,0 – 2,5]		
min – max	0,0 – 6,0		0 – 4,5		0 – 4,5		0 – 6,0		
	<b>[0,0 – 1,5]</b>	30	25,6	2	6,9	16	37,8	12	28,6
	<b>[2,0 – 2,5]</b>	16	13,7	4	13,8	6	13,0	6	14,3
	<b>≥ 3,0</b>	19	16,2	3	10,3	11	23,9	5	11,9
	<b>Inconnu</b>	52	44,4	20	69,0	13	28,3	19	45,2
<b>Durée de la maladie (années)</b>									
moyenne +/- std	<b>7,9 +/- 4,9</b>		7,6 +/- 4,9		8,2 +/- 5,5		7,8 +/- 4,4		
médiane [Q1 – Q3]	7,0 [3,8 – 10,5]		6,1 [4,7 – 9,1]		7,0 [3,6 – 11,4]		7,6 [4,2 – 10,5]		
min – max	1,1 – 20,1		1,2 – 20,1		1,4 – 19,7		1,1 – 19,5		
<b>Durée sous NTZ (mois)</b>									
moyenne +/- std	28,5 +/- 26,7		31,0 +/- 24,6		25,5 +/- 27,5		29,9 +/- 27,7		
médiane [Q1 – Q3]	19,2 [9,2 – 40,6]		26,5 [10,9 – 48,7]		16,2 [7,0 – 40,6]		22,9 [10,0 – 33,3]		
min – max	0 – 127,0		1,1 – 90,1		0 – 125,0		0 – 127,0		
<b>TAP l'année avant l'introduction du NTZ</b>									
moyenne +/- std	<b>2,29 +/- 2,2</b>		2,26 +/- 1,9		2,21 +/- 2,3		2,41 +/- 2,3		
médiane [Q1 – Q3]	2,0 [1,0 – 3,0]		2,0 [1,0 – 3,0]		2,0 [1,0 – 3,0]		2,0 [1,0 – 3,0]		
min - max	0 – 12,31		0 – 8,30		0 – 12,17		0 – 12,31		
<b>Ligne du NTZ</b>									
	<b>1ère intention</b>	29	24,8	6	20,7	12	26,1	11	26,2
	<b>2ème intention</b>	88	75,2	23	79,3	34	73,9	31	73,8

	Total		Groupe 1		Groupe 2		Groupe 3	
	N	%	N	%	N	%	N	%
	<b>117</b>		<b>29</b>	24,8	<b>46</b>	39,3	<b>42</b>	35,9
<b>Relais du NTZ par un IM (pour les groupes 2 et 3)</b>								
Oui	18	20,4			13	28,3	5	11,9
Non	70	79,6			33	71,7	37	88,1
<b>Année du début de grossesse</b>								
2013	16	13,7	6	20,7	6	13,0	4	9,5
2014	17	14,5	3	10,3	4	8,7	10	23,8
2015	16	13,7	3	10,3	11	23,9	2	4,8
2016	17	14,5	3	10,3	2	4,4	12	28,6
2017	33	28,2	11	37,9	13	28,3	9	21,4
2018	18	15,4	3	10,3	10	21,7	5	11,9
<b>IM</b> : immunomodulateur injectable ; <b>NTZ</b> : Natalizumab ; <b>Q1</b> : premier quartile <b>Q3</b> : troisième quartile ; <b>std</b> : erreur standard ; <b>TAP</b> : taux annualisé de poussées								

Les 117 patientes ont reçu 229 séquences thérapeutiques avant l'introduction du Natalizumab d'intérêt (tableau 2). 21 patientes (18,0%) ont reçu le Natalizumab d'intérêt comme première séquence thérapeutique. Les patientes de notre étude étaient suivies dans 27 centres différents. Deux centres comptaient plus de 10 patientes incluses (tableau 3) : Marseille, qui était le centre avec le plus de patientes incluses dans le groupe 2, et Bordeaux, qui était le centre avec le plus de patientes incluses dans le groupe 1.

**Tableau 2. Distribution des traitements pris avant l'introduction du Natalizumab**

Traitement	N	%
Azathioprine	5	2,2
Diméthyl Fumarate	10	4,4
Fingolimod	29	12,7
Acétate de Glatiramère	40	17,5
Interféron bêta 1A	85	37,1
Interféron bêta 1B	22	9,6
Méthotrexate	1	0,4
Mitoxantrone	1	0,4
Mycophénolate Mofétil	5	2,2
Natalizumab	22	9,6
Peginterféron bêta 1A	3	1,3
Térfunomide	3	1,3
Essais cliniques (en aveugle)	3	1,3
<b>Total</b>	<b>229</b>	

**Tableau 3. Répartition du nombre de patientes par centre et par groupe**

	Total		Groupe					
			1		2		3	
Centre	N	%	N	%	N	%	N	%
Marseille	25	21,4	0		23	92	2	8
Bordeaux	11	9,4	9	81,8	2	18,2	0	
Nancy	8	6,8	2	25	5	62,5	1	12,5
Strasbourg	8	6,8	1	12,5	2	25	5	62,5
Dijon	7	6,0	2	28,6	2	28,6	3	42,8
Toulouse	6	5,1	2	33,3	0		4	66,7
Grenoble	5	4,3	2	40	0		3	60
Lyon	5	4,3	1	20	1	20	3	60
Besançon	4	3,4	1	25	3	75	0	
Nantes	4	3,4	0		1	25	3	75
Caen	3	2,6	0		0		3	100
Corbeil-Essonnes	3	2,6	0		2	66,7	1	33,3
Lille	3	2,6	1	33,3	1	33,3	1	33,3
Montpellier	3	2,6	0		1	33,3	2	66,7
Rouen	3	2,6	1	33,3	0		2	66,7
Saint-Antoine	3	2,6	1	33,3	1	33,3	1	33,3
Créteil	2	1,7	2	100	0		0	
Fort-de-France	2	1,7	0		1	50	1	50
Nîmes	2	1,7	2	100	0		0	
Saint-Denis	2	1,7	1	50	0		1	50
Salpêtrière	2	1,7	0		0		2	100
Clermont-Ferrand	1	0,8	0		0		1	100
F.Rothschild	1	0,8	1	100	0		0	
Limoges	1	0,8	0		1	100	0	
Nice	1	0,8	0		0		1	100
Poissy	1	0,8	0		0		1	100
Poitiers	1	0,8	0		0		1	100
<b>Total</b>	<b>117</b>		<b>29</b>		<b>46</b>		<b>42</b>	

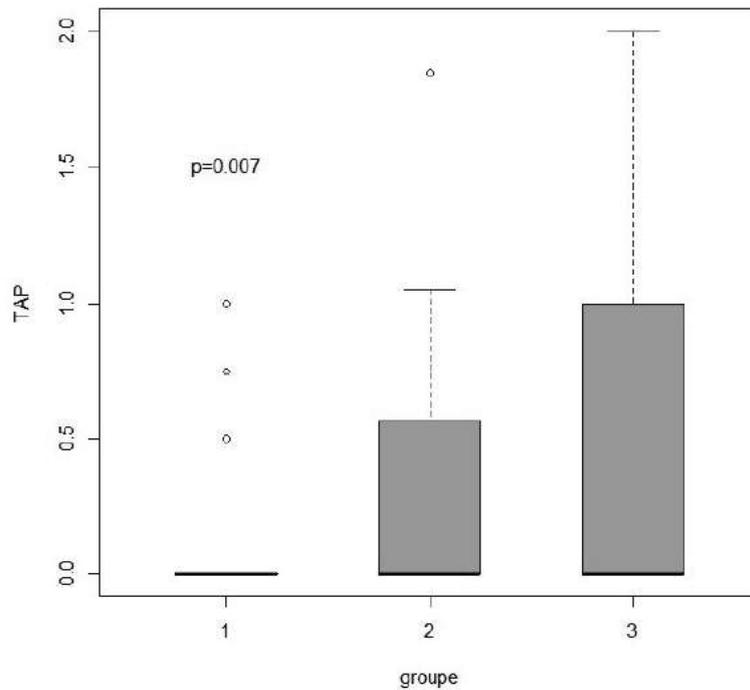
## 2.2. Analyse principale : taux annualisé de poussées (TAP)

Au cours de la période d'observation, 1 patiente a présenté quatre poussées, 4 patientes ont présenté trois poussées, 12 patientes en ont présenté deux et 23 en ont présenté une. 77 patientes (65,8%) n'ont pas eu de poussée. Le temps d'observation moyen était de 22,22 mois ( $\pm$  3,0). 48 patientes ont été observées sur une durée inférieure à 24 mois avec un temps d'observation minimal de 12,8 mois. Les 117 patientes ont présenté au total 63 poussées pour 2600 personnes-mois avec 4 poussées pour 666 personnes-mois dans le groupe 1, 24 poussées pour 985 personnes-mois dans le groupe 2 et 35 poussées pour 949 personnes-mois dans le groupe 3. Le TAP moyen était de 0,078 dans le groupe 1, de 0,308 dans le groupe 2 et de 0,456 dans le groupe 3 (tableau 4). Le TAP moyen était différent entre les groupes de façon statistiquement significative (test de Kruskal-Wallis :  $p=0,007$ ) (figure 3).

**Tableau 4. Nombre de poussées et TAP dans la période d'observation en fonction des groupes**

	Groupe			p
	1	2	3	
	N (%)	N (%)	N (%)	
<b>Nombre de poussées dans la période d'observation</b>				
0	26 (89,7)	27 (58,7)	24 (57,1)	
1	2 (6,9)	14 (30,4)	7 (16,7)	
2	1 (3,4)	5 (10,9)	6 (14,3)	
3	0	0	4 (9,5)	
4	0	0	1 (2,4)	
<b>TAP</b>				<b>0,007</b>
moyenne +/- std	<b>0,078 +/- 0,24</b>	<b>0,308 +/- 0,43</b>	<b>0,456 +/- 0,63</b>	
médiane [Q1 – Q3]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,56]	0,0 [0,0 – 1,00]	
min – max	0,0 – 1,00	0,0 – 1,84	0,0 – 2,00	

Les patientes qui ont arrêté le Natalizumab au cours du deuxième trimestre de grossesse avaient un risque de poussées multiplié par 4 par rapport aux patientes sous Natalizumab pendant toute la grossesse et les trois premiers mois du post-partum ( $p=0,014$ ). Les patientes ayant arrêté le Natalizumab au cours des six mois précédant le début de la grossesse avaient un risque de poussées multiplié par 6 par rapport à celles sous Natalizumab tout au long de la grossesse et du post-partum ( $p=0,001$ ) (tableau 5). En multivarié, aucune des covariables étudiées n'avait un effet significatif sur le TAP contrairement aux groupes d'intérêt (tableau 6).



**Figure 3. Box plot du TAP en fonction des groupes**

**Tableau 5. Analyse univariée concernant le critère de jugement principal**

	TAP ratio	IC 95%	p
<b>Groupe</b>			
1	1		
2	<b>4,07</b>	[1,46 – 14,53]	<b>0,014</b>
3	<b>6,16</b>	[2,26 – 21,63]	<b>0,001</b>
<b>Age au début de la grossesse</b>	0,99	[0,95 – 1,06]	0,803
<b>EDSS au début de la grossesse</b>			
[0,0 – 1,5]	1		
[2,0 – 2,5]	0,69	[0,23 – 2,00]	0,508
≥ 3,0	0,61	[0,20 – 1,71]	0,355
Inconnu	0,96	[0,46 – 2,05]	0,922
<b>Durée de la maladie au début de la grossesse</b>	0,98	[0,92 – 1,05]	0,657
<b>TAP l'année avant l'introduction du NTZ</b>	1,03	[0,89 – 1,20]	0,614
<b>Ligne du NTZ</b>			
1 <sup>ère</sup> intention	1		
2 <sup>ème</sup> intention	0,59	[0,30 – 1,15]	0,116
<b>Relais du NTZ par un IM (uniquement pour les patientes des groupes 2 et 3)</b>			
Oui	1,21	[0,57 – 2,48]	0,601
Non	1		

**Tableau 6. Analyse multivariée concernant le critère de jugement principal**

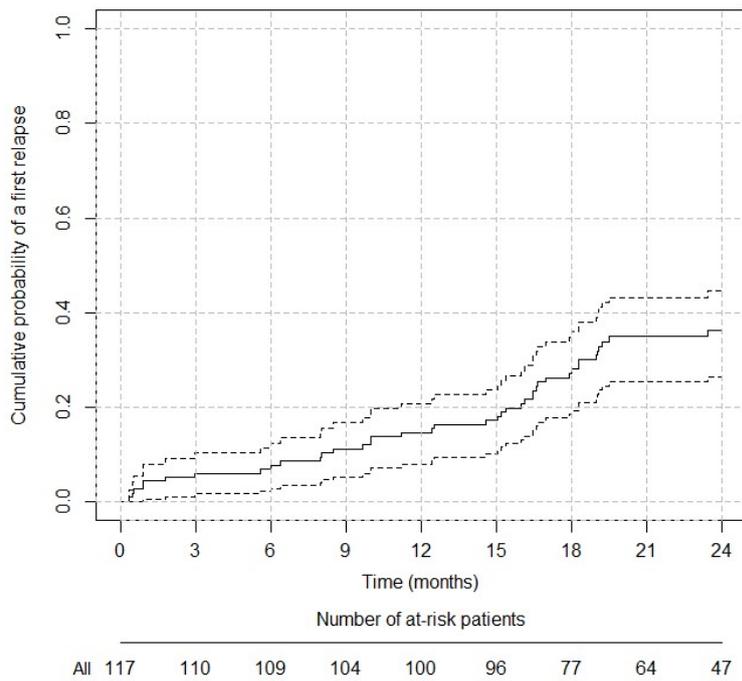
	TAP ratio	IC 95%	p
<b>Groupe</b>			
	1	1	
	2	4,12	[1,44 – 14,91]
	3	7,11	[2,55 – 25,60]
<b>Age au début de la grossesse</b>		0,99	[0,93 – 1,07]
<b>EDSS au début de la grossesse</b>			
	[0,0 – 1,5]	1	
	[2,0 – 2,5]	0,98	[0,34 – 2,66]
	≥ 3,0	0,78	[0,27 – 2,05]
	Inconnu	1,27	[0,62 – 2,68]
<b>Durée de la maladie au début de la grossesse</b>		0,99	[0,92 – 1,07]
<b>TAP l'année avant l'introduction du NTZ</b>		0,99	[0,86 – 1,13]
<b>Ligne du NTZ</b>			
	1 <sup>ère</sup> intention	1	
	2 <sup>ème</sup> intention	0,70	[0,35 – 1,42]

IC : intervalle de confiance

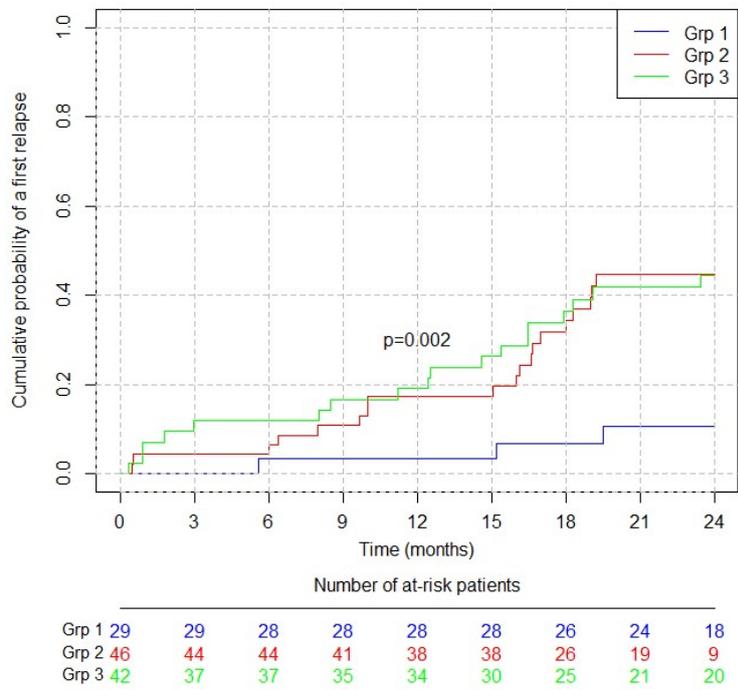
### 2.3. Analyses secondaires : délai de survenue de la première poussée

Parmi les 117 patientes, 40 ont eu une première poussée au cours de la période d'observation entre T0 et 15 mois après le début de grossesse : 3 (7,5%) dans le groupe 1, 19 (47,5%) dans le groupe 2 et 18 (45%) dans le groupe 3. Sur ces 40 patientes, 11 (27,5%) ont eu une première poussée entre T0 et le début de la grossesse : 1 (9,1%) dans le groupe 1, 4 (36,4%) dans le groupe 2 et 6 (54,5%) dans le groupe 3. A la fin de la période d'observation, la probabilité cumulée de survenue d'une première poussée était de 36,1% (IC 95% [26,4 – 44,6]) (figure 4). Pour le groupe 1, elle était de 10,6% (IC 95% 0,0 – 21,3) pour le groupe 2 de 44,8% (IC 95% 27,3 – 58,1) et pour le groupe 3 de 44,5% (IC 95% 26,7 – 58,0) (figure 5). La différence entre ces probabilités cumulées de survenue d'une première poussée était statistiquement significative entre les 3 groupes (test du log-rank : p=0,002).

Les patientes qui ont arrêté le Natalizumab au cours du deuxième trimestre et celles qui l'ont arrêté avant le début de la de grossesse avaient un risque de survenue d'une première poussée pendant la période d'observation qui était multiplié environ par 5 par rapport aux patientes sous Natalizumab pendant toute la grossesse et le post-partum (tableau 7). Dans l'analyse multivariée, la survenue d'une première poussée était associée à la stratégie thérapeutique choisie et non aux différentes covariables étudiées (tableau 8).



**Figure 4. Kaplan-Meier sur la survenue de la première poussée**



**Figure 5. Kaplan-Meier sur la survenue de la première poussée selon les groupes**

**Tableau 7. Analyse univariée concernant le délai de survenue de la première poussée**

	HR	IC 95%	p
<b>Groupe</b>			
1	1		
2	<b>5,16</b>	[1,53 – 17,48]	<b>0,008</b>
3	<b>5,40</b>	[1,59 – 18,34]	<b>0,007</b>
<b>Age au début de la grossesse</b>	0,99	[0,92 – 1,05]	0,681
<b>EDSS au début de la grossesse</b>			
[0,0 – 1,5]	1		
[2,0 – 2,5]	0,68	[0,24 – 1,94]	0,475
≥ 3,0	0,67	[0,25 – 1,78]	0,420
Inconnu	0,74	[0,35 – 1,55]	0,427
<b>Durée de la maladie au début de la grossesse</b>	0,98	[0,92 – 1,04]	0,622
<b>TAP l'année avant l'introduction du NTZ</b>	0,97	[0,84 – 1,13]	0,723
<b>Ligne du NTZ</b>			
1 <sup>ère</sup> intention	1		
2 <sup>ème</sup> intention	0,67	[0,34 – 1,31]	0,243
<b>Relais du NTZ par un IM (uniquement pour les patientes des groupes 2 et 3)</b>			
Oui	1,20	[0,56 – 2,53]	0,642
Non	1		

**Tableau 8. Analyse multivariée concernant le délai de survenue de la première poussée**

	HR	IC 95%	p
<b>Groupe</b>			
1	1		
2	<b>5,53</b>	[1,52 – 20,05]	<b>0,009</b>
3	<b>7,14</b>	[1,95 – 26,21]	<b>0,003</b>
<b>Age au début de la grossesse</b>	0,99	[0,92 – 1,07]	0,814
<b>EDSS au début de la grossesse</b>			
[0,0 – 1,5]	1		
[2,0 – 2,5]	1,13	[0,38 – 3,39]	0,826
≥ 3,0	0,92	[0,32 – 2,65]	0,882
Inconnu	1,47	[0,61 – 3,53]	0,387
<b>Durée de la maladie au début de la grossesse</b>	0,99	[0,91 – 1,08]	0,911
<b>TAP l'année avant l'introduction du NTZ</b>	0,95	[0,82 – 1,10]	0,485
<b>Ligne du NTZ</b>			
1 <sup>ère</sup> intention	1		
2 <sup>ème</sup> intention	0,71	[0,33 – 1,54]	0,383

## 2.4. Analyses secondaires : proportion de patientes ayant eu au moins une poussée

Dans cette analyse secondaire, 97 patientes ont été incluses. La stratégie thérapeutique impactait de manière statistiquement significative la survenue d'au moins une poussée dans la période d'observation ( $p=0,001$ ) (tableau 9). Parmi les patientes du groupe 1, 15,3% ont présenté au moins une poussée contre 60,6% des patientes du groupe 2 et 48,7% des patientes du groupe 3.

**Tableau 9. Analyse univariée concernant le critère de jugement « au moins une poussée »**

N=97	Présence d'au moins une poussée		p
	Oui 40	Non 57	
<b>Age au début de la grossesse (ans)</b> médiane [Q1 – Q3]	31,1 [28,2 – 35,3]	31,5 [28,0 – 35,5]	0,991
< 30	16 (40,0%)	24 (42,1 %)	0,978
[30 - 35]	13 (32,5%)	18 (31,6 %)	
≥ 35	11 (27,5%)	15 (26,3 %)	
<b>EDSS au début de la grossesse</b> médiane [Q1 – Q3]	1,5 [1,0 – 3,0]	2,0 [1,0 – 3,0]	0,170
[0,0 – 1,5]	12 (30,0%)	9 (15,8%)	0,411
[2,0 – 2,5]	5 (12,5%)	9 (15,8%)	
≥ 3,0	6 (15,0%)	9 (15,8%)	
Inconnu	17 (42,5%)	30 (52,6%)	
<b>Durée de la maladie au début de la grossesse (années)</b> médiane [Q1 – Q3]	6,2 [3,5 – 10,3]	7,4 [4,7 – 10,5]	0,335
<b>TAP l'année avant l'introduction du NTZ</b> médiane [Q1 – Q3]	2,0 [1,0 – 3,0]	2,0 [1,0 – 3,0]	0,991
<b>Ligne du NTZ</b>			
1ère intention	12 (30,0%)	13 (22,8%)	0,425
2ème intention	28 (70,0%)	44 (77,2%)	
<b>Groupe</b>			
1	3 (7,5%)	23 (40,3%)	<b>0,001</b>
2	19 (47,5%)	14 (24,6%)	
3	18 (45,0%)	20 (35,1%)	
<b>Relais du NTZ par un IM (uniquement pour les patientes des groupes 2 et 3)</b>			
Oui	9 (24,3%)	5 (14,7%)	0,309
Non	28 (75,7%)	29 (85,3%)	

L'analyse multivariée confirmait l'effet de la stratégie thérapeutique sur le risque de survenue d'au moins une poussée. Ce dernier était 11 fois plus élevé dans le groupe 2 comparativement au groupe 1 et 16 fois plus élevé dans le groupe 3 comparativement au groupe 1 (tableau 10). Les variables d'ajustement n'avaient aucun effet.

**Tableau 10. Analyse multivariée concernant le critère de jugement « au moins une poussée »**

<b>N=97</b>		<b>Multivarié</b>		
<b>Variables</b>		<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Groupe</b>				
	<b>1</b>	<b>1</b>		
	<b>2</b>	<b>11,25</b>	[2,33 – 54,23]	<b>0,003</b>
	<b>3</b>	<b>15,97</b>	[3,09 – 82,65]	<b>0,001</b>
<b>Age au début de la grossesse</b>		0,97	[0,86 – 1,10]	0,645
<b>EDSS au début de la grossesse</b>				
	<b>[0,0 – 1,5]</b>	<b>1</b>		
	<b>[2,0 – 2,5]</b>	0,94	[0,18 – 5,02]	0,944
	<b>≥ 3,0</b>	0,70	[0,14 – 3,51]	0,668
	<b>Inconnu</b>	0,89	[0,26 – 3,07]	0,297
<b>Durée de la maladie au début de la grossesse</b>		0,97	[0,86 – 1,09]	0,430
<b>TAP l'année avant l'introduction du NTZ</b>		0,87	[0,68 – 1,13]	0,297
<b>Ligne du NTZ</b>				
	<b>1<sup>ère</sup> intention</b>	<b>1</b>		
	<b>2<sup>ème</sup> intention</b>	0,69	[0,19 – 2,45]	0,562

## 2.5. Analyses secondaires : proportion de patientes ayant eu une aggravation de l'EDSS

Dans cette analyse secondaire, 47 patientes ont été incluses. La comparaison entre les patientes incluses et les 70 patientes exclues mettait en évidence parmi celles exclues une proportion plus importante de patientes des groupes 1 et 3 et des patientes avec une durée de la maladie au début de la grossesse plus longue comparativement aux patientes incluses (tableau en annexe VI). Les analyses univariée (tableau 11) et multivariée (tableau 12) ne montraient aucune association statistiquement significative entre les variables étudiées et l'aggravation de l'EDSS au cours de la grossesse et du post-partum et notamment aucun effet de la stratégie thérapeutique vis à vis du Natalizumab.

**Tableau 11. Analyse univariée concernant le critère de jugement « aggravation de l'EDSS »**

N=47	Aggravation de l'EDSS		p
	Oui	Non	
	8	39	
<b>Age au début de la grossesse (ans)</b>			
médiane [Q1 – Q3]	29,0 [27,5 – 37,5]	31,3 [27,5 – 34,6]	0,932
< 30	5 (62,5%)	18 (46,2%)	0,146
[30 - 35]	0	13 (33,3%)	
≥ 35	3 (37,5%)	8 (20,5%)	
<b>EDSS au début de la grossesse</b>			
médiane [Q1 – Q3]	0,5 [0,0 – 2,0]	2,0 [1,0 – 3,0]	0,056
[0,0 – 1,5]	5 (62,5%)	17 (43,6%)	0,369
[2,0 – 2,5]	2 (25,0%)	7 (18,0%)	
≥ 3,0	1 (12,5%)	15 (38,4%)	
<b>Durée de la maladie au début de la grossesse (années)</b>			
médiane [Q1 – Q3]	3,7 [3,3 – 7,1]	5,4 [2,5 – 10,5]	0,661
<b>TAP l'année avant l' introduction du NTZ</b>			
médiane [Q1 – Q3]	2,0 [1,0 – 3,0]	2,0 [1,0 – 3,0]	0,907
<b>Ligne du NTZ</b>			
1ère intention	2 (25,0%)	11 (28,2%)	0,854
2ème intention	6 (75,0%)	28 (71,8%)	
<b>Groupe</b>			
1	1 (12,5%)	7 (18,0%)	0,778
2	4 (50,0%)	22 (56,4%)	
3	3 (37,5%)	10 (25,6%)	
<b>Relais du NTZ par un IM (uniquement pour les patientes des groupes 2 et 3)</b>			
Oui	0	9 (28,1%)	0,110
Non	7 (100,0%)	23 (71,9%)	

**Tableau 12. Analyse multivariée concernant le critère de jugement « aggravation de l'EDSS »**

<b>N=47</b>		<b>Multivarié</b>	
<b>Variabes</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Groupe</b>			
	<b>1</b>	<b>1</b>	
	<b>2</b>	8,34 [0,18 – 394,64]	0,281
	<b>3</b>	10,95 [0,26 – 462,43]	0,210
<b>Age au début de la grossesse</b>			
		1,28 [0,97 – 1,68]	0,079
<b>EDSS au début de la grossesse</b>			
	<b>[0,0 – 1,5]</b>	<b>1</b>	
	<b>[2,0 – 2,5]</b>	0,19 [0,02 – 2,24]	0,853
	<b>≥ 3,0</b>	1,29 [0,09 – 18,58]	0,186
<b>Durée de la maladie au début de la grossesse</b>			
		0,78 [0,57 – 1,08]	0,129
<b>TAP l'année avant l' introduction du NTZ</b>			
		0,85 [0,53 – 1,37]	0,508
<b>Ligne du NTZ</b>			
	<b>1<sup>ère</sup> intention</b>	<b>1</b>	
	<b>2<sup>ème</sup> intention</b>	2,33 [0,30 – 18,36]	0,423

## 2.6. Analyses secondaires : proportion de patientes ayant eu une aggravation à l'IRM

Dans cette analyse secondaire, 86 patientes ont été incluses. Dans l'analyse univariée (tableau 13), la stratégie thérapeutique semblait impacter la survenue d'une aggravation de la charge lésionnelle entre les IRM réalisées avant le début de la grossesse et après la fin du post-partum ( $p=0,005$ ). L'aggravation de la charge lésionnelle semblait être plus fréquente dans le groupe 3 où elle concernait 55,6% des patientes et moins fréquente dans le groupe 2 où elle en concernait 17,5%.

**Tableau 13. Analyse univariée concernant le critère de jugement « aggravation à l'IRM »**

N=86	Aggravation à l'IRM		p
	Oui	Non	
	29	57	
<b>Age au début de la grossesse (ans)</b>			
médiane [Q1 – Q3]	28,3 [27,0 – 33,8]	32,7 [29,2 – 35,5]	<b>0,015</b>
< 30	17 (58,6%)	17 (29,8%)	<b>0,031</b>
[30 - 35]	6 (20,7%)	24 (42,1%)	
≥ 35	6 (20,7%)	16 (28,1%)	
<b>EDSS au début de la grossesse</b>			
médiane [Q1 – Q3]	2,0 [1,5 – 2,5]	1,5 [1,0 – 3,0]	0,281
[0,0 – 1,5]	6 (20,7%)	17 (29,8%)	<b>0,014</b>
[2,0 – 2,5]	10 (34,5%)	4 (7,0%)	
≥ 3,0	4 (13,8%)	11 (19,3%)	
Inconnu	9 (31,0%)	25 (43,9%)	
<b>Durée de la maladie au début de la grossesse (années)</b>			
médiane [Q1 – Q3]	7,2 [3,8 – 10,5]	7,4 [3,8– 10,8]	0,924
<b>TAP l'année avant l'introduction du NTZ</b>			
médiane [Q1 – Q3]	2,0 [1,0 – 3,0]	2,0 [1,0 – 2,99]	0,723
<b>Ligne du NTZ</b>			
1ère intention	5 (17,2%)	14 (24,6%)	0,439
2ème intention	24 (82,8%)	43 (75,4%)	
<b>Groupe</b>			
1	7 (24,1%)	12 (21,0%)	<b>0,005</b>
2	7 (24,1%)	33 (57,9%)	
3	15 (51,8%)	12 (21,0%)	
<b>Relais du NTZ par un IM (uniquement pour les patientes des groupes 2 et 3)</b>			
Oui	21 (95,4%)	31 (68,9%)	<b>0,014</b>
Non	1 (4,6%)	14 (31,1%)	

Dans l'analyse multivariée (tableau 14), l'effet de la stratégie thérapeutique n'était cependant plus statistiquement significatif ( $p=0,173$  pour le groupe 2). Concernant les autres covariables, un EDSS de 2,0 ou 2,5 au début de la grossesse était associé à une aggravation de l'IRM plus fréquente avec un Odds Ratio d'environ 19 par rapport à un EDSS compris entre 0 et 1,5.

**Tableau 14. Analyse multivariée concernant le critère de jugement « aggravation à l'IRM »**

<b>N=86</b>		<b>Multivarié</b>		
<b>Variables</b>		<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Groupe</b>				
	<b>1</b>	1		
	<b>2</b>	0,23	[0,03 – 1,91]	0,173
	<b>3</b>	1,05	[0,14 – 7,89]	0,965
<b>Age au début de la grossesse</b>				
		0,86	[0,71 – 1,04]	0,114
<b>EDSS au début de la grossesse</b>				
	<b>[0,0 – 1,5]</b>	1		
	<b>[2,0 – 2,5]</b>	<b>18,95</b>	[1,25 – 287,0]	<b>0,034</b>
	<b>≥ 3,0</b>	2,24	[0,20 – 25,18]	0,515
	<b>Inconnu</b>	0,67	[0,11 – 4,11]	0,663
<b>Durée de la maladie au début de la grossesse</b>				
		1,04	[0,84 – 1,29]	0,710
<b>TAP l'année avant l'introduction du NTZ</b>				
		1,47	[0,95 – 2,28]	0,082
<b>Ligne du NTZ</b>				
	<b>1<sup>ère</sup> intention</b>	1		
	<b>2<sup>ème</sup> intention</b>	1,89	[0,24 – 14,66]	0,543

Par ailleurs, dans l'analyse univariée, l'aggravation de l'IRM apparaissait plus fréquente chez les patientes avec un immunomodulateur injectable en relais du Natalizumab. Un modèle multivarié (tableau 15) prenant en compte uniquement les patientes des groupes 2 et 3 a donc été réalisé en incluant cette covariable.

**Tableau 15. Analyse multivariée concernant le critère de jugement « aggravation à l'IRM » (uniquement pour les groupes 2 et 3)**

Variables	N=67		Multivarié	
		OR	IC 95%	p
<b>Groupe</b>				
	<b>2</b>	1		
	<b>3</b>	<b>5,0</b>	[0,94 – 25,0]	<b>0,059</b>
<b>Age au début de la grossesse</b>		0,89	[0,71 – 1,11]	0,284
<b>EDSS au début de la grossesse</b>				
	<b>[0,0 – 1,5]</b>	1		
	<b>[2,0 – 2,5]</b>	14,24	[0,84 – 241,0]	0,666
	<b>≥ 3,0</b>	1,77	[0,13 – 23,63]	0,666
	<b>Inconnu</b>	0,70	[0,11 – 4,43]	0,703
<b>Durée de la maladie au début de la grossesse</b>		1,09	[0,86 – 1,40]	0,476
<b>TAP l'année avant l'introduction du NTZ</b>		1,49	[0,92 – 2,39]	0,105
<b>Ligne du NTZ</b>				
	<b>1<sup>ère</sup> intention</b>	1		
	<b>2<sup>ème</sup> intention</b>	1,97	[0,22 – 17,81]	0,545
<b>Relais du NTZ par un IM</b>				
	<b>Oui</b>	0,12	[0,00 – 2,19]	0,153
	<b>Non</b>	1		

Parmi les patientes arrêtant le Natalizumab (groupes 2 et 3), il n'a pas été retrouvé d'effet du relais par un immunomodulateur injectable dans les trois mois sur la survenue d'une aggravation de la charge lésionnelle à l'IRM après ajustement sur les covariables. Dans ce modèle multivarié prenant en compte 67 patientes, nous avons cependant noté une tendance à la survenue d'une aggravation radiologique chez les patientes ayant arrêté le Natalizumab dans les 6 mois avant la grossesse avec un Odds Ratio de 5 par rapport à celles ayant arrêté le Natalizumab au cours du deuxième trimestre de grossesse ( $p=0,059$ ). Il n'y avait pas d'interaction entre les variables « groupe » et « relais du Natalizumab par un IM » ( $p=0,965$ ).

## DISCUSSION GÉNÉRALE

Concernant les effets indésirables maternels et fœtaux suite à l'exposition au Natalizumab au cours de la grossesse, nous avons mis en évidence dans notre étude locale essentiellement des anomalies hématologiques chez les nouveau-nés, à type d'anémie et/ou de thrombopénie, transitoires et non graves à court terme. Ces anomalies biologiques avaient déjà été mises en évidence dans les études d' Haghikia et al. (115) et de Triplett et al. (121) lors d'une exposition au troisième trimestre. Parmi les treize nouveau-nés de l'étude d'Haghikia et al., dix avaient présenté une anémie et/ou une thrombopénie, réversibles dans les quatre mois suivant la naissance sans traitement spécifique. Une complication hémorragique détectée en imagerie avait été notée chez l'un d'entre eux, sans manifestation clinique. Parmi les quinze nouveau-nés de l'étude de Triplett et al., quatre avaient présenté des anomalies hématologiques. L'un d'entre eux avait été traité par immunoglobulines et transfusion de plaquettes devant une thrombopénie à 22 G/L.

Ces anomalies hématologiques peuvent être expliquées par le rôle des alpha 4 intégrines dans l'hématopoïèse fœtale et post natale (110). Elles sont également retrouvées dans les études chez l'animal avec des thrombopénies et des anémies, réversibles après élimination du Natalizumab (114).

Concernant les fausses couches spontanées, nous avons observé dans notre étude locale un taux de 8,3% qui n'apparaît pas augmenté par rapport à celui de la population générale estimé à environ 12% (122). Dans une revue de la littérature récente menée par Peng et al. en 2019 (120), un taux de fausses couches spontanées de 9,4 à 17,4% avait été noté. Ce taux était considéré comme similaire à celui de la population générale, estimé entre 15 et 22%.

Le poids de naissance moyen retrouvé dans notre étude locale semble inférieur à celui rapporté par Friend et al. (123) qui était de 3158g. Ceci peut être expliqué par la grande proportion de grossesses exposées au 3<sup>ème</sup> trimestre dans notre étude (86%). En effet, des poids moyens plus faibles avaient été notés dans les études menées par Haghikia (115) et Triplett (121) (2723g et 2852g).

Aucune malformation n'a été décrite dans notre cohorte locale. Dans la revue de la littérature menée par Peng et al. (120), un taux de malformations un peu supérieur à celui de la population générale avait été noté (2,9 à 5,1 % contre 2,67%). Il n'y avait cependant pas de profil spécifique de malformations.

Aucun enfant de notre étude locale n'est né prématuré. Ce résultat concorde avec ceux de l'étude d'Ebrahimi et al. (124), qui ne montraient pas de sur-risque de prématurité, de malformations ou de petit poids de naissance (<2500g) chez les nouveau-nés de patientes exposées au Natalizumab comparativement aux deux groupes contrôles constitués de patientes saines et de patientes atteintes de SEP non traitées par Natalizumab.

Nous n'avons pas réalisé de suivi des enfants après la naissance. L'étude avec la plus longue durée de suivi des enfants exposés au Natalizumab en anténatal est celle de Portaccio et al. (125) avec une durée médiane de suivi de 2,2 ans. Un trouble du langage a été décrit chez un enfant et un trouble du spectre autistique a été décrit chez un autre.

Concernant les limites de notre étude locale, la principale est la faible taille de notre échantillon qui ne permettait pas de détecter des effets indésirables rares. Cependant, nous pouvons relever la grande proportion de grossesses entièrement menées sous Natalizumab (81% des 21 grossesses menées à terme).

L'autre limite à évoquer est le caractère rétrospectif de notre étude. Nous pouvons noter un biais dans le recueil des données concernant l'état de santé des enfants à la naissance puisqu'elles ont été recueillies dans le dossier médical informatisé des mères. Ainsi, la proportion d'anomalies hématologiques a pu être sous-estimée, d'autant plus qu'un hémogramme n'a pas été réalisé chez tous les nouveau-nés.

Grâce à l'utilisation de la base de données nationale de l'OFSEP, nous avons pu inclure dans notre étude multicentrique 117 patientes ayant eu une grossesse entre 2013 à 2018. Ces patientes provenaient de 27 centres français ayant des attitudes différentes concernant la poursuite ou l'arrêt du Natalizumab à l'occasion d'une grossesse ou d'un désir de grossesse. Notre population était constituée de patientes ayant une forme très active de SEP avec un TAP moyen à 2,3 l'année avant l'introduction du Natalizumab.

Les différentes analyses, principale et secondaires, concernant la survenue de poussées ont conduit toutes au même résultat. La poursuite du Natalizumab tout au long de la grossesse et pendant les trois premiers mois du post-partum était associée à une réduction du risque de poussées pendant la grossesse et les six mois du post-partum comparativement aux deux autres stratégies étudiées : l'arrêt au cours des six mois précédant la grossesse ou au cours du deuxième trimestre de grossesse.

Plusieurs études publiées ou présentées lors de l'ECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) ont comparé le risque de survenue de poussées selon le moment d'arrêt du Natalizumab (126,127). Cependant, notre étude est l'une des premières à s'être intéressée à la stratégie consistant à poursuivre le Natalizumab tout au long de la grossesse.

Concernant l'évolution du score EDSS, nous n'avons pas mis en évidence d'effet de la stratégie thérapeutique sur l'aggravation du score EDSS après ajustement sur les covariables étudiées. Cependant, en raison du caractère rétrospectif de notre étude, il y avait de nombreuses données manquantes concernant les EDSS aussi bien à la date index qu'à 15 mois de la date index. Ainsi, la taille de l'échantillon (N=47) était plus faible que pour les analyses sur les poussées. Ceci a pu induire un manque de puissance, comme l'attestent les intervalles de confiance très larges, pouvant expliquer l'absence d'association retrouvée.

Lorsque nous avons comparé les patientes incluses et les patientes exclues de l'analyse secondaire sur l'évolution du score EDSS, nous avons noté une plus grande proportion de patientes du groupe 2 (55%) parmi les patientes incluses. Ceci peut être expliqué par la proportion importante de patientes suivies à Marseille (50%) parmi les patientes du groupe 2. En effet, la plupart des patientes de Marseille avaient participé à une étude prospective menée par Demortiere et al. (126), avec renseignement systématique de l'EDSS au début de la grossesse.

Concernant l'évolution de la charge lésionnelle à l'IRM, aucun effet de la stratégie thérapeutique n'a été retrouvé sur l'aggravation des IRM après ajustement. Néanmoins, parmi celles qui ont arrêté le Natalizumab, nous avons constaté davantage de lésions chez celles qui l'ont arrêté dans les 6 mois précédant le début de grossesse par rapport à celles qui l'ont arrêté au cours du deuxième trimestre de grossesse. Cette différence n'était pas statistiquement significative. Il serait donc intéressant de confirmer cet effet sur un nombre plus important de patientes.

Une des principales limites de notre étude multicentrique est son caractère rétrospectif conduisant à un manque de données concernant les EDSS et les IRM. Aussi, nous n'avons pas pu étudier l'ensemble des stratégies thérapeutiques pouvant être adoptées.

Une de ces stratégies est l'arrêt du Natalizumab à la découverte de la grossesse. Une étude publiée en 2020 (126) et menée par Sarah Demortiere a étudié cette stratégie au sein du centre marseillais en la comparant à l'arrêt du Natalizumab à la fin du premier trimestre (correspondant dans notre étude à la définition du début du deuxième trimestre). Il a été conseillé aux patientes de cette étude d'arrêter le Natalizumab à la fin du premier trimestre et en cas de refus, de le poursuivre uniquement jusqu'à la conception. Quarante-six grossesses chez 39 femmes ont été suivies prospectivement entre janvier 2014 et décembre 2017. Les auteurs ont observé moins de poussées (3,6% contre 38,5%,  $p < 0,005$ ) et moins de progression du handicap au cours de la grossesse (3,6% contre 30,8%,  $p < 0,05$ ) chez les patientes ayant poursuivi le Natalizumab jusqu'à la fin du premier trimestre.

Une autre stratégie que nous n'avons pas étudiée est l'arrêt du Natalizumab au cours du troisième trimestre. L'étude de cette stratégie serait en effet pertinente puisque les recommandations du CRAT suggèrent de réaliser une dernière injection autour de 30-32 semaines d'aménorrhée (82) et que les recommandations anglaises la préconisent vers 34 SA (104). En 2017, Kumpf et al. (128) ont rapporté les résultats d'une étude prospective observationnelle menée sur 40 patientes qui comparait trois groupes selon le moment d'arrêt du Natalizumab. Les patientes ayant arrêté après 30 semaines d'aménorrhée n'ont pas présenté de poussée. Celles ayant arrêté entre 24 et 30 SA ont présenté des poussées dans le post-partum. Les patientes ayant arrêté avant 24 SA ont présenté des poussées pendant la grossesse et le post-partum.

En outre, nous n'avons pas pris en compte une situation fréquente : la grossesse qui survient plus de six mois après l'arrêt du Natalizumab. Kleerekooper et al. (129) ont montré à ce sujet que les poussées pendant la grossesse et le post-partum étaient plus fréquentes lorsque la conception survenait au-delà des six mois suivant l'arrêt du Natalizumab.

Enfin, pour les patientes ayant arrêté le Natalizumab, nous n'avons pas pris en considération dans notre étude le délai de reprise du Natalizumab après l'accouchement, alors que la durée de celui-ci est associée au risque de poussées dans le post-partum (119,130).

## CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

Les résultats de notre étude multicentrique sont en faveur de la poursuite du Natalizumab tout au long de la grossesse, du point de vue du risque de poussées. Il serait intéressant d'étudier les effets de la poursuite du Natalizumab sur l'évolution du handicap et des lésions à l'IRM dans des études spécifiques.

Concernant les grossesses entièrement menées sous Natalizumab, les données de notre étude locale semblent rassurantes avec des risques néonataux principalement hématologiques non graves à court terme et transitoires. Une étude multicentrique avec un nombre de grossesses plus important est nécessaire pour confirmer nos résultats obtenus à l'échelle locale.

Nous recueillerons les données de sécurité concernant l'utilisation du Natalizumab pendant la grossesse dans notre étude ancillaire BABYZUMAB 2, qui s'intéressera aux risques maternels et fœtaux, comme notre étude locale bordelaise, mais dans une population plus grande et multicentrique. Elle visera aussi à étudier la tolérance selon les différentes stratégies et donc selon la durée d'exposition au Natalizumab pendant la grossesse.

Les patientes identifiées dans l'étude BABYZUMAB 1 seront contactées par courrier par le neurologue de leur centre, pour leur demander de répondre à un questionnaire après avoir recueilli leur consentement. Ce questionnaire permettra de compléter les données sur le déroulement de la grossesse, de l'accouchement, du post-partum et sur l'état de santé de l'enfant (la viabilité, le terme, le poids de naissance, le score Apgar, la présence éventuelle de malformations, d'anomalies hématologiques, les conséquences cliniques des anomalies hématologiques et le délai avant normalisation de celles-ci). Les données seront ensuite anonymisées par les centres et rattachées à l'identifiant EDMUS de la patiente avant transmission à l'OFSEP. Des analyses descriptives seront réalisées.

Un suivi prolongé après la naissance des enfants exposés au Natalizumab en anténatal serait également intéressant.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Lebrun-Frenay C. Chapitre 1 Signes et symptômes de la sclérose en plaques 1.1. Introduction : les différentes formes évolutives de SEP. In: La sclérose en plaques - Clinique et thérapeutique. Elsevier Masson. 2017. p. 3-6.
2. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. avr 1996;46(4):907-11.
3. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology*. juill 2014;9.
4. Collège des enseignants de neurologie, Zuber M, Defebvre L. Chapitre 14 : Item 102 - UE 4 - Sclérose en plaques. In: Neurologie. 5ème édition. Elsevier Masson; 2019. p. 206-15.
5. Cotton F, Kremer S, Hannoun S, Vukusic S, Dousset V. OFSEP, a nationwide cohort of people with multiple sclerosis: Consensus minimal MRI protocol. *J Neuroradiol*. juin 2015;42(3):133-40.
6. Brisset J-C, Kremer S, Hannoun S, Bonneville F, Durand-Dubief F, Tourdias T, et al. New OFSEP recommendations for MRI assessment of multiple sclerosis patients: Special consideration for gadolinium deposition and frequent acquisitions. *J Neuroradiol*. janv 2020;S015098612030095X.
7. Díaz C, Zarco LA, Rivera DM. Highly active multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord*. mai 2019;30:215-24.
8. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. févr 2018;17(2):162-73.
9. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. févr 2011;69(2):292-302.
10. Foulon S, Maura G, Dalichampt M, Alla F, Debouverie M, Moreau T, et al. Prevalence and mortality of patients with multiple sclerosis in France in 2012: a study based on French health insurance data. *J Neurol*. juin 2017;264(6):1185-92.
11. Vukusic S, Casey R, Rollot F, Brochet B, Pelletier J, Laplaud D-A, et al. Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP): A unique multimodal nationwide MS registry in France. *Mult Scler J*. déc 2018;135245851881560.
12. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. nov 1983;33(11):1444-52.
13. Brochet B. Place de l'EDSS dans l'évaluation précoce du handicap. *Rev Neurol (Paris)*. mars 2009;165:S173-9.

14. Defer G, Debouverie M. Chapitre 5 - Immunologie de la sclérose en plaques. In: La sclérose en plaques - Historique, épidémiologie et pathogénie. Elsevier Masson; 2019. p. 151-8.
15. Al-Shammri S, Rawoot P, Azizieh F, AbuQoora A, Hanna M, Saminathan TR, et al. Th1/Th2 cytokine patterns and clinical profiles during and after pregnancy in women with multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* juill 2004;222(1-2):21-7.
16. Airas L, Saraste M, Rinta S, Elovaara I, Huang Y-H, Wiendl H, et al. Immunoregulatory factors in multiple sclerosis patients during and after pregnancy: relevance of natural killer cells: NK cells during MS pregnancy. *Clin Exp Immunol.* déc 2007;151(2):235-43.
17. Neuteboom RF, Verbraak E, Wierenga-Wolf AF, van Meurs M, Steegers EA, de Groot CJ, et al. Pregnancy-induced fluctuations in functional T-cell subsets in multiple sclerosis patients. *Mult Scler J.* sept 2010;16(9):1073-8.
18. Houtchens MK, Zapata LB, Curtis KM, Whiteman MK. Contraception for women with multiple sclerosis: Guidance for healthcare providers. *Mult Scler J.* mai 2017;23(6):757-64.
19. Roux T, Courtillet C, Debs R, Touraine P, Lubetzki C, Papeix C. Fecundity in women with multiple sclerosis: an observational mono-centric study. *J Neurol.* 2015;262(4):957-60.
20. Bove R, Rankin K, Lin C, Zhao C, Correale J, Hellwig K, et al. Effect of assisted reproductive technology on multiple sclerosis relapses: Case series and meta-analysis. *Mult Scler J.* août 2019;135245851986511.
21. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Chapitre 10 : Item 38 - UE 2 - Assistance médicale à la procréation : principaux aspects médicaux, biologiques et éthiques. In: *Gynécologie Obstétrique.* 4ème édition. Elsevier Masson; 2018. p. 99-107.
22. Hellwig K, Correale J. Artificial reproductive techniques in multiple sclerosis. *Clin Immunol.* nov 2013;149(2):219-24.
23. Correale J, Farez MF, Ysraelit MC. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann Neurol.* nov 2012;72(5):682-94.
24. Michel L, Foucher Y, Vukusic S, Confavreux C, de Sèze J, Brassat D, et al. Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* août 2012;83(8):796-802.
25. Houtchens MK, Edwards NC, Schneider G, Stern K, Phillips AL. Pregnancy rates and outcomes in women with and without MS in the United States. *Neurology.* oct 2018;91(17):e1559-69.
26. MacDonald SC, McElrath TF, Hernández-Díaz S. Pregnancy Outcomes in Women With Multiple Sclerosis. *Am J Epidemiol.* janv 2019;188(1):57-66.
27. Lu E, Zhu F, van der Kop M, Dahlgren L, Synnes A, Sadovnick A, et al. Labor induction and augmentation in women with multiple sclerosis. *Mult Scler J.* août 2013;19(9):1182-9.
28. van der Kop ML, Pearce MS, Dahlgren L, Synnes A, Sadovnick D, Sayao A-L, et al. Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis. *Ann Neurol.* juill 2011;70(1):41-50.

29. Pastò L, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Giannini M, Razzolini L, et al. Epidural analgesia and cesarean delivery in multiple sclerosis post-partum relapses: the Italian cohort study. *BMC Neurol.* déc 2012;12(1):165.
30. Lavie C, Rollot F, Durand-Dubief F, Marignier R, Ionescu I, Casey R, et al. Neuraxial analgesia is not associated with an increased risk of post-partum relapses in MS. *Mult Scler J.* avr 2019;25(4):591-600.
31. Le CRAT : Méthylprednisolone - Grossesse et allaitement [Internet]. Mise à jour le 13 décembre 2019. Disponible sur: [http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=663](http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=663)
32. Hellwig K, Rockhoff M, Herbstritt S, Borisow N, Haghikia A, Elias-Hamp B, et al. Exclusive Breastfeeding and the Effect on Postpartum Multiple Sclerosis Relapses. *JAMA Neurol.* oct 2015;72(10):1132.
33. Langer-Gould A. Exclusive Breastfeeding and the Risk of Postpartum Relapses in Women With Multiple Sclerosis. *Arch Neurol.* août 2009;66(8):958.
34. Vukusic S, Confavreux C. One can prevent post-partum MS relapses by exclusive breast feeding: No. *Mult Scler J.* oct 2013;19(12):1565-6.
35. Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Martinelli V, Moiola L, Patti F, et al. Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. *Neurology.* juill 2011;77(2):145-50.
36. Boz C, Terzi M, Zengin Karahan S, Sen S, Sarac Y, Emrah Mavis M. Safety of IV pulse methylprednisolone therapy during breastfeeding in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler J.* août 2018;24(9):1205-11.
37. Lu E, Zhao Y, Zhu F, van der Kop ML, Synnes A, Dahlgren L, et al. Birth hospitalization in mothers with multiple sclerosis and their newborns. *Neurology.* janv 2013;80(5):447-52.
38. Dahl J, Myhr K-M, Daltveit AK, Gilhus NE. Planned vaginal births in women with multiple sclerosis: delivery and birth outcome. *Acta Neurol Scand.* mai 2006;113(s183):51-4.
39. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *The Lancet.* oct 2008;372(9648):1502-17.
40. Confavreux C, Cortinovis-Tourniaire P. Rate of Pregnancy-Related Relapse in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* juill 1998;7.
41. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinovis-Tourniaire P, Adeleine P, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain.* juin 2004;127(6):1353-60.
42. Finkelsztejn A, Brooks J, Paschoal F, Fragoso Y. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature: Pregnancy in multiple sclerosis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* juin 2011;118(7):790-7.
43. Langer-Gould A, Smith JB, Albers KB, Xiang AH, Wu J, Kerezsi EH, et al. Pregnancy-related relapses and breastfeeding in a contemporary multiple sclerosis cohort. *Neurology.* mai 2020;94(18):e1939-49.

44. Alroughani R, Akhtar S, Zeineddine M, El Kouzi Y, El Ayoubi NK, Ahmed SF, et al. Risk of relapses during pregnancy among multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord*. 10 juin 2019;34:9-13.
45. Martinelli V, Colombo B, Dalla Costa G, Dalla Libera D, Moiola L, Falini A, et al. Recurrent disease-activity rebound in a patient with multiple sclerosis after natalizumab discontinuations for pregnancy planning. *Mult Scler J*. oct 2016;22(11):1506-8.
46. Sempere AP, Berenguer-Ruiz L, Feliu-Rey E. Rebound of disease activity during pregnancy after withdrawal of fingolimod. *Eur J Neurol*. août 2013;20(8):e109-10.
47. Hughes SE, Spelman T, Gray OM, Boz C, Trojano M, Lugaresi A, et al. Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler J*. mai 2014;20(6):739-46.
48. Benoit A, Durand-Dubief F, Amato M-P, Portaccio E, Casey R, Roggerone S, et al. History of multiple sclerosis in 2 successive pregnancies: A French and Italian cohort. *Neurology*. sept 2016;87(13):1360-7.
49. Hellwig K, Beste C, Schimrigk S, Chan A. Immunomodulation and postpartum relapses in patients with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. janv 2009;2(1):7-11.
50. Fragoso YD, Adoni T, Alves-Leon SV, Azambuja ND, Barreira AA, Brooks JBB, et al. Postpartum Treatment With Immunoglobulin Does Not Prevent Relapses of Multiple Sclerosis in the Mother. *Health Care Women Int*. oct 2015;36(10):1072-80.
51. Rosa GR, O'Brien AT, Nogueira E de AG, Carvalho VM de, Paz SC, Fragoso YD. There is no benefit in the use of postnatal intravenous immunoglobulin for the prevention of relapses of multiple sclerosis: findings from a systematic review and meta-analysis. *Arq Neuropsiquiatr*. juin 2018;76(6):361-6.
52. Avila-Ornelas J, Avila M, Stosic M, Robles L, Prieto PG, Hutton GJ, et al. The Role of Postpartum Intravenous Corticosteroids in the Prevention of Relapses in Multiple Sclerosis. *Int J MS Care*. juill 2011;13(2):91-3.
53. Zuluaga MI, Otero-Romero S, Rovira A, Perez-Hoyos S, Arrambide G, Negrotto L, et al. Menarche, pregnancies, and breastfeeding do not modify long-term prognosis in multiple sclerosis. *Neurology*. mars 2019;92(13):e1507-16.
54. Le CRAT : Médicaments et grossesse [Internet]. Mise à jour le 15 octobre 2019. Disponible sur: [http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=24](http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=24)
55. Le CRAT : Interféron bêta - Grossesse et allaitement [Internet]. Mise à jour le 18 décembre 2018. Disponible sur: [http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=699](http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=699)
56. Hellwig K, Geissbuehler Y, Popescu C, Sabidó M, Adamo A, Klinger J, et al. Pregnancy outcomes in interferon-beta-exposed patients with multiple sclerosis: results from the European Interferon-beta Pregnancy Registry. *J Neurol*. févr 2020;

57. AVONEX : Summary of product characteristics [Internet]. Mise à jour le 16/10/2019. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avonex-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avonex-epar-product-information_en.pdf)
58. PLEGRIDY : Summary of product characteristics [Internet]. Mise à jour le 17/10/2019. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/plegridy-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/plegridy-epar-product-information_en.pdf)
59. REBIF : Summary of product characteristics [Internet]. Mise à jour le 30/01/2020. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-information_en.pdf)
60. Le CRAT : Acétate de Glatiramère - Grossesse et allaitement [Internet]. Mise à jour le 12 mars 2020. Disponible sur: <http://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=copaxone>
61. Sandberg-Wollheim M, Neudorfer O, Grinspan A, Weinstock-Guttman B, Haas J, Izquierdo G, et al. Pregnancy Outcomes from the Branded Glatiramer Acetate Pregnancy Database. *Int J MS Care*. janv 2018;20(1):9-14.
62. Neudorfer O. Pregnancy Outcomes in Patients With Multiple Sclerosis and Exposure to Branded Glatiramer Acetate During All Three Trimesters. Presented at the Congress of the ECTRIMS; 2017 oct; Paris, France.
63. Coyle PK, Oh J, Magyari M, Oreja-Guevara C, Houtchens M. Management strategies for female patients of reproductive potential with multiple sclerosis: An evidence-based review. *Mult Scler Relat Disord*. juill 2019;32:54-63.
64. Le CRAT : Léflunomide / Tériflunomide - Grossesse et allaitement [Internet]. Mise à jour le 3 mars 2020. Disponible sur: [http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=696](http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=696)
65. Maillart E, Papeix C. Sclérose en plaques et grossesse. *EMC-Neurologie*. janv 2020;43(2):1-9.
66. Vukusic S, Coyle PK, Jurgensen S, Truffinet P, Benamor M, Afsar S, et al. Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with teriflunomide: Clinical study data and 5 years of post-marketing experience. *Mult Scler J*. avr 2019;135245851984305.
67. TECFIDERA : Summary of product characteristics [Internet]. Mise à jour le 15/01/2020. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_en.pdf)
68. Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, Giacomini PS, Giuliani F, Levin MC, et al. Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. juill 2020;47(4):437-55.
69. GILENYA : Summary of product characteristics [Internet]. Mise à jour le 20/12/2019. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_en.pdf)

70. GILENYA® (fingolimod) - Nouvelle contre-indication chez la femme enceinte et en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace - Lettre aux professionnels de santé [Internet]. 02/09/2019. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/GILENYA-R-fingolimod-Nouvelle-contre-indication-chez-la-femme-enceinte-et-en-age-de-procreer-n-utilisant-pas-une-contraception-efficace-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
71. Meinl I, Havla J, Hohlfeld R, Kümpfel T. Recurrence of disease activity during pregnancy after cessation of fingolimod in multiple sclerosis. *Mult Scler J.* juin 2018;24(7):991-4.
72. Novi G, Ghezzi A, Pizzorno M, Lapucci C, Bandini F, Annovazzi P, et al. Dramatic rebounds of MS during pregnancy following fingolimod withdrawal. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* mai 2017;3.
73. Kalinowska A, Kułakowska A, Adamczyk-Sowa M, Czajkowski K, Kurowska K, Pietrzak B, et al. Recommendations for neurological, obstetrical and gynaecological care in women with multiple sclerosis: a statement by a working group convened by the Section of Multiple Sclerosis and Neuroimmunology of the Polish Neurological Society. *Neurol Neurochir Pol.* févr 2020;54:13.
74. LEMTRADA : Summary of product characteristics [Internet]. Mise à jour le 21/07/2020. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information_en.pdf)
75. ELSEP : Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. Mise à jour le 05/12/2019. Disponible sur:<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php=specid=64562169&typedoc=R>
76. OCREVUS : Summary of product characteristics [Internet]. Mise à jour le 05/06/2020. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_en.pdf)
77. Coyle PK. Multiple sclerosis and pregnancy prescriptions. *Expert Opin Drug Saf.* 21 oct 2014;1-4.
78. Description de la cohorte OFSEP au 15 décembre 2019 [Internet]. Disponible sur: <http://www.ofsep.org/fr/la-cohorte-ofsep/descriptif-de-la-cohorte>
79. Niino M, Bodner C, Simard M-L, Alatab S, Gano D, Kim HJ, et al. Natalizumab effects on immune cell responses in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* mai 2006;59(5):748-54.
80. von Andrian UH, Engelhardt B.  $\alpha_4$  Integrins as Therapeutic Targets in Autoimmune Disease. *N Engl J Med.* janv 2003;348(1):68-72.
81. Kent SJ, Karlik SJ, Cannon C, Hines DK, Yednock TA, Fritz LC, et al. A monoclonal antibody to  $\alpha_4$  integrin suppresses and reverses active experimental allergic encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* avr 1995;58(1):1-10.

82. Le CRAT : Natalizumab - Grossesse et allaitement [Internet]. Mise à jour le 29 février 2020. Disponible sur: [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=1083](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=1083)
83. TYSABRI : Avis de la commission de transparence du 03 octobre 2018 [Internet]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2877334](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2877334)
84. Polman CH, Miller DH, Wajgt A, Sandrock AW. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* mars 2006;12.
85. Rudick RA, Confavreux C, Lublin FD, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW. Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* mars 2006;13.
86. Pucci E, Giuliani G, Solari A, Simi S, Minozzi S, Di Pietrantonj C, et al. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the CNS Group*, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev.* oct 2011;
87. Goodman AD, Rossman H, Bar-Or A, Miller A, Miller DH, Schmierer K, et al. GLANCE: Results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* mars 2009;72(9):806-12.
88. TYSABRI: Summary of product characteristics [Internet]. Mise à jour le 04/05/2020. Disponible sur :[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_en.pdf)
89. Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, Galetta SL, Havrdova E, Hutchinson M, et al. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies. *Neurology.* août 2007;13.
90. Vukusic S, Rollet F, Casey R, Pique J, Marignier R, Mathey G, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Incidence and Risk Stratification Among Natalizumab Users in France. *JAMA Neurol.* janv 2020;77(1):94.
91. Fine AJ, Sorbello A, Kortepeter C, Scarazzini L. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab discontinuation: PML after NTZ Discontinuation. *Ann Neurol.* janv 2014;75(1):108-15.
92. Bloomgren G, Subramanyam M, Lee S, Sandrock A. Risk of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med.* mai 2012;11.
93. Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, Richman S, Pace A, Lee S, et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: Anti-JCV Antibody and PML Risk. *Ann Neurol.* déc 2014;76(6):802-12.
94. Natalizumab (Tysabri) : mise a jour des mesures de reduction du risque de LEMP - Information transmise sous l'autorité de l'ANSM [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Natalizumab-Tysabri-R-mise-a-jour-des-mesures-de-reduction-du-risque-de-LEMP-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

95. Vermersch P, Kappos L, Gold R, Foley JF, Olsson T, Cadavid D, et al. Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology*. mai 2011;76(20):1697-704.
96. Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, Gass A, Richert ND, Radue E-W, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. nov 2012;72(5):779-87.
97. 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*. juin 2014;261(6):1170-7.
98. Mustonen T, Rauma I, Hartikainen P, Krüger J, Niiranen M, Selander T, et al. Risk factors for reactivation of clinical disease activity in multiple sclerosis after natalizumab cessation. *Mult Scler Relat Disord*. févr 2020;38:101498.
99. Papeix C, Vukusic S, Casey R, Debard N, Stankoff B, Mrejen S, et al. Risk of relapse after natalizumab withdrawal: Results from the French TYSEDMUS cohort. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation*. déc 2016;3(6):e297.
100. O'Connor PW, Goodman A, Kappos L, Lublin FD, Miller DH, Polman C, et al. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. mai 2011;1858-65.
101. Fox RJ, Cree BAC. MS disease activity in RESTORE. *Neurology*. avr 2014;8.
102. Prosperini L, Kinkel RP, Miravalle AA, Iaffaldano P, Fantaccini S. Post-natalizumab disease reactivation in multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord*. janv 2019;12:175628641983780.
103. Iaffaldano P, Lucisano G, Pozzilli C, Brescia Morra V, Ghezzi A, Millefiorini E, et al. Fingolimod versus interferon beta/glatiramer acetate after natalizumab suspension in multiple sclerosis. *Brain*. nov 2015;138(11):3275-86.
104. Dobson R, Dassan P, Roberts M, Giovannoni G, Nelson-Piercy C, Brex PA. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines. *Pract Neurol*. avr 2019;19(2):106-14.
105. Zhovtis Ryerson L, Frohman TC, Foley J, Kister I, Weinstock-Guttman B, Tornatore C, et al. Extended interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. août 2016;87(8):885-9.
106. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. févr 2018;25(2):215-37.
107. De Giglio L, Gasperini C, Tortorella C, Trojano M, Pozzilli C. Natalizumab discontinuation and disease restart in pregnancy: a case series. *Acta Neurol Scand*. mai 2015;131(5):336-40.

108. Yang JT, Rayburn H, Hynes RO. Cell adhesion events mediated by  $\alpha 4$  integrins are essential in placental and cardiac development. *Development*. févr 1995;121(2):549-60.
109. Sueoka K, Shiokawa S, Miyazaki T, Kuji N, Tanaka M, Yoshimura Y. Integrins and reproductive physiology: expression and modulation in fertilization, embryogenesis, and implantation. *Fertil Steril*. mai 1997;67(5):799-811.
110. Arroyo AG, Yang JT, Rayburn H, Hynes RO. Differential Requirements for alpha 4 Integrins during Fetal and Adult Hematopoiesis. juin 1996;85:997-1008.
111. Wehner NG, Skov M, Shopp G, Rocca MS, Clarke J. Effects of natalizumab, an  $\alpha 4$  integrin inhibitor, on fertility in male and female guinea pigs. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. avr 2009;86(2):108-16.
112. Wehner NG, Shopp G, Rocca MS, Clarke J. Effects of natalizumab, an  $\alpha 4$  integrin inhibitor, on the development of Hartley guinea pigs. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. avr 2009;86(2):98-107.
113. Wehner NG, Shopp G, Oneda S, Clarke J. Embryo/fetal development in cynomolgus monkeys exposed to natalizumab, an  $\alpha 4$  integrin inhibitor. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. avr 2009;86(2):117-30.
114. Wehner NG, Shopp G, Osterburg I, Fuchs A, Buse E, Clarke J. Postnatal development in cynomolgus monkeys following prenatal exposure to natalizumab, an  $\alpha 4$  integrin inhibitor. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. avr 2009;86(2):144-56.
115. Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G, Schneider H, Tenenbaum T, Elias-Hamp B, et al. Natalizumab Use During the Third Trimester of Pregnancy. *JAMA Neurol*. juill 2014;71(7):891.
116. Proschmann U, Thomas K, Thiel S, Hellwig K, Ziemssen T. Natalizumab during pregnancy and lactation. *Mult Scler J*. oct 2018;24(12):1627-34.
117. Baker TE, Cooper SD, Kessler L, Hale TW. Transfer of Natalizumab into Breast Milk in a Mother with Multiple Sclerosis. *J Hum Lact*. mai 2015;31(2):233-6.
118. Ciplea AI, Langer-Gould A, de Vries A, Schaap T, Thiel S, Ringelstein M, et al. Monoclonal antibody treatment during pregnancy and/or lactation in women with MS or neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation*. juill 2020;7(4):e723.
119. Portaccio E, Moiola L, Martinelli V, Annovazzi P, Ghezzi A, Zaffaroni M, et al. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: II: Maternal risks. *Neurology*. mars 2018;90(10):e832-9.
120. Peng A, Qiu X, Zhang L, Zhu X, He S, Lai W, et al. Natalizumab exposure during pregnancy in multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol Sci*. janv 2019;396:202-5.
121. Triplett JD, Vijayan S, Rajanayagam S, Tuch P, Kermode AG. Pregnancy outcomes amongst multiple sclerosis females with third trimester natalizumab use. *Mult Scler Relat Disord*. mai 2020;40:101961.

122. Delabaere A, Huchon C, Deffieux X, Beucher G, Gallot V, Nedellec S, et al. Épidémiologie des pertes de grossesse. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* déc 2014;43(10):764-75.
123. 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.* 24 août 2016;16(1):150.
124. 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 J.* févr 2015;21(2):198-205.
125. Portaccio E, Annovazzi P, Ghezzi A, Zaffaroni M, Moiola L, Martinelli V, et al. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: I: Fetal risks. *Neurology.* mars 2018;90(10):e823-31.
126. Demortiere S, Rico A, Maarouf A, Boutiere C, Pelletier J, Audoin B. Maintenance of natalizumab during the first trimester of pregnancy in active multiple sclerosis. *Mult Scler J.* mars 2020;1-7.
127. Portaccio E, Tudisco L, Pasto L. Pregnancy in women with multiple sclerosis treated with Natalizumab : a re-appraisal of maternal risks in a long-term follow-up (abstract P409). Presented at the Congress of theECTRIMS; 2019 oct; Stockholm, Sweden.
128. Kümpfel T, Thiel S, Meinl I, Gold R, Hellwig K. Long-term exposure to natalizumab during pregnancy - a prospective case series from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry. Presented at the Congress of theECTRIMS; 2017 oct; Paris, France.
129. Kleerekooper I, van Kempen ZLE, Leurs CE, Dekker I, Rispens T, Lissenberg-Witte BI, et al. Disease activity following pregnancy-related discontinuation of natalizumab in MS. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation.* janv 2018;5(1):e424.
130. Vukusic S, Durand-Dubief F, Benoit A, Marignier R, Frangoulis B, Confavreux C. Natalizumab for the prevention of post-partum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler J.* juin 2015;21(7):953-5.

## ANNEXES

### Annexe I. Scores fonctionnels (FS)

<b>FS PYRAMIDAL</b>	<b>Tester la force musculaire (épreuves de Barré, Mingazini...), marche, force contre résistance des principaux segments de membres. Rechercher des signes pyramidaux (ROTS, RCP, Hofman/Trömner, RCA, spasticité).</b>
0	Pas de déficit, pas de signe pyramidal
1	Signe à l'examen (par ex : irritation pyramidale, déficit minime (testing 4 sur un segment de membre sans gêne fonctionnelle) mais sans aucune incapacité motrice (le patient ne se rend pas compte du trouble).
2	Déficit minime d'un membre dont le patient est conscient (Testing 4, ébauche de signe de Barré ou testing 3 sur un groupe musculaire) ou fatigabilité (par ex à l'effort soutenu).
3	Monoparésie sévère (testing <3 sur un groupe musculaire); ou paraparésie ou hémiparésie modérée (testing 3).
4	Paraparésie ou hémiparésie sévère (<3); ou tri-tétraparésie modérée (testing 3), ou monoplégie.
5	Paraplégie (testing 0 ou 1 tous les muscles des membres inférieurs), hémiplégié ou -tri- ou tétraparésie sévère (testing <3).
6	Tétraplégie (testing = 0 ou 1 tous les muscles des membres)
<b>FS CERVELET</b>	<b>Examen marche, station debout (statique), Romberg yeux ouverts, cinétique des 4 membres.</b>
0	Aucun signe cérébelleux.
1	Signes cérébelleux sans gêne fonctionnelle (le patient ne se rend pas compte du trouble).
2	Ataxie statique à la marche en ligne seulement et/ou incoordination des membres supérieurs minime(s) évident à l'examen mais interférant peu avec la fonction, et/ou ataxie discrète du tronc (balancement) les yeux fermés
3	Ataxie modérée du tronc (balancement les yeux ouverts) et/ou marche habituelle modérément ataxique (pouvant imposer l'assistance d'une aide ou d'une personne) et/ou incoordination des membres supérieurs ou tremblement modérés évidents à l'examen et qui interfèrent avec la fonction.
4	Ataxie sévère à la marche, ataxie sévère du tronc (ne peut rester assis sans assistance) et/ou ataxie sévère cinétique d'au moins 3 membres rendant tous les gestes très difficiles.
5	Mouvements coordonnés impossibles du fait du syndrome cérébelleux.

D'après (13)

## **Annexe I. Scores fonctionnels (FS) (suite)**

FS TRONC CEREBRAL	Examen des paires crâniennes
0	Aucune atteinte des paires crâniennes
1	Anomalies à l'examen clinique sans gêne fonctionnelle (nystagmus minime, discret trouble OM à l'examen sans diplopie ni vue trouble, signes isolés du V ou du VII, etc.).
2 à 5	Anomalies avec gêne fonctionnelle: coter la plus sévère (NE PAS ADDITIONNER)
<b>Nystagmus (N)</b>	
N1	N minime, discret nystagmus dans le regard latéral
N 2	N modéré, non épuisable dans le regard latéral ou vertical; pas dans la position de repos. Le patient peut en être conscient ou non
N3	N sévère dans position primaire ou dans toutes les positions, interférant avec la vision, nystagmus d'une OIA complète sur l'œil en abduction, oscillopsie.
N4	
<b>Paralysie oculomotrice (POM)</b>	
POM 2	Paralysie incomplète d'un mouvement (patient ne s'en rend pas compte) ou symptômes (diplopie, vue trouble) avec anomalies à peine détectable à l'examen.
POM 3	POM sévère : paralysie complète d'un mouvement d'un œil ou : paralysie incomplète d'un mouvement mais le patient en est conscient.
POM 4	Paralysie complète des mouvements (> 1direction.)
<b>Atteinte du V</b>	
V 2	Minime hypoesthésie du V
V 3	Hypoesthésie au pique touche dans 1 à 3 branches du V ou névralgie du V (une crise depuis moins de 24h).
V 4	Perte de la discrimination pique/touche dans le territoire d'au moins une branche ou toute autre atteinte plus sévère de la sensibilité que 3
<b>Atteinte du VII</b>	
VII 2	Parésie faciale discrète (le patient s'en rend compte).
VII 3	Impossibilité de fermer l'œil ou la bouche.
VII 4	Plégie faciale uni ou bilatérale.
<b>Dysarthrie bulbaire</b>	
Dysarthrie 2	Minime (patient s'en rend compte)
Dysarthrie 3	Modérée (ne rends pas incompréhensible)
Dysarthrie 4	Incompréhensible
Dysarthrie 5	Ne peut parler
<b>Troubles de la déglutition</b>	
Déglutition 2	Troubles minimes (avec liquides).
Déglutition 3	Troubles modérées (difficultés avec liquides et solides).
Déglutition 4	Difficultés constantes pour avaler (nécessite régime épaissi).
Déglutition 5	Ne peut avaler
<b>Audition</b>	
Audition 2	Hypoacousie minime
Audition 3	Hypoacousie modérée (manque quelques mots chuchotés)
Audition 4	Hypoacousie sévère (n'entend quasiment pas le chuchotement).

D'après (13)

## **Annexe I. Scores fonctionnels (FS) (suite)**

<b>FS VISION</b>		<b>Mesure de l'acuité visuelle corrigée. Pour le calcul de la CFS (tableau 2) utiliser les FS corrigés</b>
0		AV normale; pas de symptôme.
1		Scotome; AV œil le pire <10/10 et >6/10.
2		Œil le plus atteint > 3/10 et <7/10 ou large scotome.
3		Œil le plus atteint entre 2/10 et <4/10 ou limitation important d'un CV sur cet œil. Autre œil > 3/10
4	FS CORRIGE 3	Œil le plus atteint entre 1/10 et 2/10 ou limitation très importante du CV ou entre 2/10 et 3/10 et autre œil ≤3/10%.
5	FS CORRIGE 3	Œil le plus atteint <1/10 (autre œil >3/10) ou entre 1 et 2/10 et autre œil ≤3/10
6	FS CORRIGE 4	Œil le plus atteint <1/10 et autre œil ≤3/10.
<b>FS SENSIBILITE</b>		<b>Examen tact, nociception, pallesthésie, graphesthésie, kinesthésie.</b>
0		Normale
1		Le patient ne se rend pas compte du déficit; Tact, douleur, kinesthésie normaux. Hypoesthésie (minime) vibratoire (détecte > 10s) et/ou graphesthésique et ou température d'un ou deux membres
2		Hypoesthésie minime au tact/ douleur (mais pique/touche normal) ou minime au sens de position (1 ou 2 erreurs en distal), et/ou hypoesthésie vibratoire modérée (2-10sec) d'un ou deux membres. Ou hypoesthésie minime vibratoire (> 10 sec) et/ou graphesthésique et/ou température de 3 à 4 membres
3		Pique/touche perturbé ou nombreuses erreurs au sens de position (touche aussi régions proximales), ou vibration abolie ou presque sur un ou deux membres. Ou hypoesthésie minime au tact/ douleur (mais pique/touche normal) et/ou hypoesthésie vibratoire modérée (2-10sec) et/ou au sens de position perturbé de 3 à 4 membres.
4		Pique/touche impossible ou sensibilité proprioceptive (kinesthésie) abolie d'un ou deux membres. Ou pique/touche perturbé ou nombreuses erreurs au sens de position (touche aussi régions proximales), ou vibration abolie ou presque de 3 ou 4 membres.
5		Anesthésie ou presque à tous les modes d'un ou deux membres. Ou pique/touche perturbé ou nombreuses erreurs au sens de position (touche aussi régions proximales), ou vibration abolie sur presque tout le corps (sauf tête).
6		Anesthésie totale (sauf extrémité céphalique).
<b>FS SPHINCTERS</b>		<b>Interroger sur urgences, dysurie, infections. Pour le calcul de la CFS (tableau 2) utiliser les FS corrigés</b>
0		Aucun trouble.
1		Dysurie ou mictions impérieuses minimales (pas d'impact fonctionnel sur le mode de vie); ou constipation banale.
2		Dysurie modérée, résidu modéré, infections répétés. Et/Ou urgences modérées, possibilités de rares fuites (< 1/semaine) Et/Ou Constipation importante (mais ne nécessite pas d'aides à l'exonération).
3		Fuites fréquentes > 1 /semaine ou auto-sondages ou constipation sévère nécessitant aide à l'évacuation.
4	FS CORRIGE 3	Sondage à demeure (ou cathéter).
5	FS CORRIGE 4	Perte du contrôle sphinctérien urinaire (dont Bricker) ou anal.
6	FS CORRIGE 5	Perte du contrôle sphinctérien urinaire (dont Bricker) et anal.

D'après (13)

## **Annexe I. Scores fonctionnels (FS) (suite)**

FS MENTAL	Ne concerne que les fonctions cognitives (pas la fatigue et la thymie)
0	Normal
1	Altération d'un test isolé des fonctions cognitives, pas détectable lors de l'entretien ou par l'entourage.
2	Atteinte minime des fonctions cognitives (le patient et surtout l'entourage signale des difficultés dans certaines tâches, en particulier double tâches). Si un bilan est réalisé : atteinte modérée d'au moins deux tests.
3	Troubles cognitifs marqués avec retentissement sur vie quotidienne. Si un bilan est réalisé atteinte importante d'au moins une fonction.
4	Troubles cognitifs importants détectables facilement dans l'entretien. Retentissement important dans la vie quotidienne. Si un bilan est réalisé atteinte importante de plusieurs fonctions.
5	Démence.

D'après (13)

## **Annexe II. Score de combinaison des scores fonctionnels**

CFS	Score des FSS
0	Examen normal. Tous les FS = 0
1	1 FS = 1; les autres = 0
1,5	> 1 FS = 1; les autres = 0 (aucun supérieur)
2	1 FS = 2; les autres = 0 ou 1
2,5	2 FS = 2; les autres = 0 ou 1
3	1 FS = 3 ; les autres = 0 ou 1
3	3 à 4 FS = 2; les autres = 0 ou 1
3,5	1 FS = 3 et 1 ou 2 FS = 2, les autres FS = 0 ou 1
3,5	2 FS = 3 ; les autres FS = 0 ou 1
3,5	5 FS = 2 ; les autres FS = 0 ou 1
4 *	1 FS = 4 ; les autres FS = 0 ou 1
4 *	1 FS = 3 ; > 2 FS = 2
4 *	2 FS = 3 ; ≥ 1 FS = 2 (ou au moins un FS = 2)
4 *	> 2 FS = 3, mais tous < 4
4,5*	1 FS = 4, 1 FS > 1
5,0*	1 FS = 5 ou > 1 FS = 4 quelque soit les autres

D'après (13)

### **Annexe III. Cotation de l'EDSS**

AUTONOMIE : PM* (patients marchant)	AIDE NECESSAIRE POUR MARCHER	EDSS
Illimité ou >> 500 m (> 650 m)	Sans	= CFS*
> 500 m mais limité (< 650 m) et CFS* ≤ 4,0	Sans	4,0
> 500 m (< 650 m) et CFS* ≥ 4,0	Sans	= CFS
≥ 300 m mais < 500 m et CFS* < 5,0	Sans	4,5
≥ 300 m mais CFS* = 5,0	Sans	5,0
≥ 200 m et < 300 m	Sans	5,0
≥ 100 m et < 200 m	Sans aide ni repos	5,5
< 80-100 m	Sans aide ni repos	Retester avec aide
>> 100 m (> 200 m)	Avec aide ou accompagné	5,5 (cane de sécurité)
100 m environ (80-200)	Avec une aide indispensable	6,0
< 80 m	Une aide, sans repos	6,5 (si ≤ 120 m avec deux aides)
>> 100 m (> 120 m)	Avec deux aides	6,0
> 10 m et < 120 m (habituellement vers 20 m)	Deux aides indispensables, sans repos	6,5
< 10 m ; essentiellement au fauteuil roulant. Fait ses transferts seuls.	Quelque soit l'aide	7,0
Maximum quelques pas ; a parfois besoin d'aide pour les transferts et pour propulser le fauteuil	Quelque soit l'aide	7,5
AUTONOMIE (patients ne marchant plus)		EDSS
Ne marche plus, en dehors du lit la majeure partie de la journée. Fauteuil poussé par un tiers mais il persiste une certaine motricité des membres supérieurs		8,0
Au lit la plupart du temps mais il persiste une certaine motricité des membres supérieurs et une autonomie pour quelques soins personnels.		8,5
Grabataire, perte totale d'autonomie. Mange et parle.		9,0
Grabataire, perte totale d'autonomie. Ne peut parler et manger sans assistance.		9,5

D'après (13)

## Annexe IV. Fiche minimale OFSEP

Fiche minimale OFSEP			
Date de remplissage de la fiche		<input type="text"/> Jour <input type="text"/> Mois <input type="text"/> Année	Neurologue <input type="text"/>
CONSETEMENTS			
Consentements (cf. le formulaire de recueil des consentements pour les détails)			
Date de soumission	<input type="text"/>	Clinique	<input type="radio"/> Accord <input type="radio"/> Refus
Date de signature	<input type="text"/>	Imagerie	<input type="radio"/> Accord <input type="radio"/> Refus
		Biologie	<input type="radio"/> Accord <input type="radio"/> Refus
DONNÉES PERSONNELLES			
Nom	<input type="text"/>	IPP	<input type="text"/>
Nom de naissance	<input type="text"/>	Date de naissance	<input type="text"/>
Prénom	<input type="text"/>		<input type="radio"/> Homme <input type="radio"/> Femme
Lieu de naissance : Pays	<input type="text"/>	Code postal	<input type="text"/>
		Commune	<input type="text"/>
Lieu de résidence au début de la maladie : Pays	<input type="text"/>	Département	<input type="text"/>
Lieu de résidence : Pays	<input type="text"/>	Code postal	<input type="text"/>
		Commune	<input type="text"/>
Début de prise en charge dans le service	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Décédé, date	<input type="text"/>
DONNÉES SOCIO-ÉCONOMIQUES - Niveau d'éducation			
<input type="radio"/> 0. Inférieur au primaire	<input type="radio"/> 4. Post-secondaire, non-supérieur (p. ex. DAEU, BP, DEETS)		
<input type="radio"/> 1. Primaire	<input type="radio"/> 5. Enseignement supérieur de cycle court (p. ex. DUT, BTS)		
<input type="radio"/> 2. Premier cycle du secondaire (collège)	<input type="radio"/> 6. Licence ou équivalent		
<input type="radio"/> 3. Second cycle du secondaire (lycée) (sans précision)	<input type="radio"/> 7. Master ou équivalent (incl. doctorat médecine, diplôme d'ingénieur)		
<input type="radio"/> 34. Second cycle du secondaire/général (baccalauréat)	<input type="radio"/> 8. Doctorat ou équivalent		
<input type="radio"/> 35. Second cycle du secondaire/professionnel (p. ex. CAP, BEP, bac pro)	<input type="radio"/> 9. Non classé ailleurs (p. ex. apprentissage informel)		
FAMILLE			
Antécédents familiaux de SEP	<input type="radio"/> Ne sait pas <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui		
Nombre d'enfants	<input type="text"/>	Dates de naissance	<input type="text"/>
ANTÉCÉDENTS & COMORBIDITÉS			
Antécédents personnels de cancer	<input type="radio"/> Ne sait pas <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui	Oui, date de début	<input type="text"/>
Antécédents personnels de LEMP	<input type="radio"/> Ne sait pas <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui	Oui, date de début	<input type="text"/>
Si oui, précisez les détails dans la Fiche minimale OFSEP "Événement Indésirable Grave"			
DIAGNOSTIC			
<input type="checkbox"/> Pré-RIS (confirmé par le groupe expert)	<input type="checkbox"/> RIS (confirmé par le groupe expert)	<input type="checkbox"/> NMOSD	
Lors de la visite d'inclusion, merci de compléter : l'historique des épisodes neurologiques, la date et le résultat de l'IRM la plus récente, l'historique des traitements de fond.			
HISTORIQUE DES ÉPISODES NEUROLOGIQUES			
Depuis la dernière consultation, le patient a-t-il eu un épisode neurologique ? <input type="radio"/> ? <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui			
Phase rémittente	<input type="checkbox"/> A <sup>1<sup>re</sup> poussée</sup> <input type="checkbox"/> B <sup>Nouvelle poussée</sup>	Phase progressive	<input type="checkbox"/> C <sup>Sans poussée inaugurale</sup> <input type="checkbox"/> D <sup>Avec poussée inaugurale</sup> <input type="checkbox"/> E <sup>Poussée surajoutée</sup> <input type="checkbox"/> P <sup>Pseudo-poussée</sup>
Merci d'accorder une importance particulière à la date et à la sémiologie des deux premières poussées et au début de la phase progressive. Collecte optionnelle.			
Date (JJ/MM/AAAA)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Type de l'épisode (A, B, C, D, E / P)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Sémiologie de l'épisode			
Ne sait pas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles marche/équilibre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gêne motrice des membres supérieurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gêne motrice des membres inférieurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sensitif	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles miction/défécation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles sexuels	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles oculomoteurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vestibulaire/Cochléaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atteinte motrice du visage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atteinte sensitive du visage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles parole/déglutition	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles cognitifs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles psychiatriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Symptômes paroxystiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fatigue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres symptômes et signes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Névrite optique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Myélite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Syndrome de l'area postrema	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Traitement de la poussée	<input type="checkbox"/> Non / <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non / <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non / <input type="checkbox"/> Oui
Si oui, corticoïde / plasmaphérese	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
ÉVALUATION CLINIQUE			
Date de l'examen	<input type="text"/>	EDSS	<input type="text"/>
		DSS	<input type="text"/>
Y a-t-il eu progression de la maladie selon Lublin 2014 au cours des 12 mois précédant cette évaluation clinique ? (indépendamment des poussées) <input type="radio"/> ? <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui			



## Annexe V. Formulaire de consentement et de participation au projet OFSEP



### Formulaire de consentement et de participation au projet OFSEP

Je soussigné(e)  Mme  M. (NOM Prénom du patient) \_\_\_\_\_

Né(e) le : |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|

Le cas échéant, le(s) représentants légaux (mineurs ou personnes majeures protégées par la loi) :

Mme (NOM, Prénom) \_\_\_\_\_

M. (NOM, Prénom) \_\_\_\_\_

accepte librement de participer au projet de recherche OFSEP qui m'a été proposé et expliqué par le

Dr : (NOM, Prénom) \_\_\_\_\_

J'ai été informé(e) que je suis libre de refuser ou d'accepter ma participation à ce projet et l'utilisation des données associées me concernant. Ma décision n'aura aucun effet sur ma prise en charge médicale, notamment sur la qualité des soins qui me sont et me seront apportés. Elle est révoquée à tout moment, sans justification.

Merci d'indiquer votre décision en cochant la ou les cases correspondant à votre choix

J'accepte ou  je refuse que les données cliniques et sociodémographiques collectées lors de ma prise en charge habituelle soient utilisées à des fins de recherche dans le cadre du projet OFSEP.

J'accepte ou  je refuse que les données d'imagerie, et notamment d'IRM du cerveau et de la moelle épinière, collectées lors de ma prise en charge habituelle soient utilisées à des fins de recherche dans le cadre du projet OFSEP.

J'accepte ou  je refuse que les échantillons biologiques collectés lors de ma prise en charge habituelle soient conservés dans un Centre de Ressources Biologiques et utilisés à des fins de recherches, dans le cadre du projet OFSEP.

J'accepte ou  je refuse que les chercheurs de l'OFSEP aient accès à des données médico-administratives me concernant issues de la base de données du Système national d'information inter régimes de l'assurance maladie (SNIRAM) et que mon numéro de sécurité sociale (NIR) soit utilisé à cette fin.

*NB : Cet accès permettra de mieux connaître le coût de la maladie, pour anticiper les moyens nécessaires à une meilleure prise en charge des malades. Aucun chercheur ni personnel technique impliqué dans le projet OFSEP n'aura accès aux numéros de sécurité sociale des patients et la confidentialité des données sera donc entièrement respectée.*

J'accepte ou  je refuse que mes échantillons biologiques soient utilisés à des fins d'analyses génétiques dans le cadre du projet OFSEP.

J'accepte ou  je refuse d'être recontacté(e) par le neurologue ou le service qui m'a suivi initialement deux ans après ma dernière consultation pour prendre des nouvelles de mon état de santé, directement et/ou auprès de mon médecin traitant.

Retrouvez-nous sur notre site Internet  
[www.ofsep.org](http://www.ofsep.org)

Formulaire de consentement OFSEP v1.2, 05/12/2016

Page 1 sur 2

D'après <http://www.ofsep.org/fr/la-cohorte-ofsep/le-consentement-ofsep>

## Annexe V. Formulaire de consentement et de participation au projet OFSEP (suite)



### Formulaire de consentement et de participation au projet OFSEP

NOM Prénom du patient : \_\_\_\_\_

**Si j'accepte d'être recontacté(e), j'indique mes coordonnées et/ou celles de mon médecin traitant :**

**Coordonnées personnelles**

Adresse \_\_\_\_\_

Code postal |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_| Ville \_\_\_\_\_

Téléphone \_\_\_\_\_

E-mail \_\_\_\_\_

**Coordonnées du médecin traitant**

Dr \_\_\_\_\_

Adresse \_\_\_\_\_

Code postal |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_| Ville \_\_\_\_\_

Téléphone \_\_\_\_\_

J'accepte ou  je refuse que mes données cliniques, biologiques (y compris génétiques) et d'imagerie collectées dans le cadre de l'OFSEP soient utilisées, dans le respect de la réglementation, par des équipes de recherche indépendantes de l'OFSEP. Les projets de recherche de ces équipes, françaises ou étrangères, devront préalablement avoir été approuvés par le comité scientifique de l'OFSEP.

*NB : pour les patients qui refuseraient cette utilisation de leurs données, ces dernières ne pourraient être utilisées que par les chercheurs directement partenaires du projet OFSEP.*

Je souhaite ou  je ne souhaite pas être informé(e) dans le cas où les travaux de recherche me concernant mettent en évidence des résultats intéressant ma santé.

*Ce formulaire et toutes les informations personnelles me concernant resteront strictement confidentiels, sont et resteront couverts par le secret professionnel et médical, ainsi que par le respect dû à ma vie privée. En vertu de la loi « Informatique et Libertés » du 06/01/1978 modifiée (notamment par la loi n° 2004-801 du 6/08/2004) le traitement informatisé de mes données personnelles a été autorisé par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) et je dispose à cet égard d'un droit d'accès, d'opposition, et de rectification des données enregistrées sur informatique à tout moment, par l'intermédiaire de mon médecin.*

Date : |\_\_|\_\_|/|\_\_|\_\_|/|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|

Signature du patient et/ou des représentants légaux\* \_\_\_\_\_

Signature du médecin \_\_\_\_\_

*\*Pour les mineurs : si la mère ou le père signe seul, il s'engage à avoir obtenu l'accord de l'autre parent*

Je suis libre de revenir sur ma décision en le signifiant à mon neurologue le Dr \_\_\_\_\_

Mes échantillons et les données associées seront alors détruits. Cette décision n'aura aucun effet sur ma prise en charge médicale, notamment la qualité des soins qui me sont et me seront apportés.

Conservez un exemplaire original de ce formulaire et retournez-en un à votre neurologue participant à l'OFSEP.  
Ne pas envoyer d'exemplaire de ce formulaire à l'OFSEP.

Retrouvez-nous sur notre site Internet  
[www.ofsep.org](http://www.ofsep.org)

Formulaire de consentement OFSEP v1.2, 05/12/2016  
Page 2 sur 2

D'après <http://www.ofsep.org/fr/la-cohorte-ofsep/le-consentement-ofsep>

**Annexe VI. Comparaison des patientes exclues vs patientes incluses pour le critère de jugement  
« aggravation de l'EDSS »**

<b>N=117</b>	<b>Patientes exclues</b>		<b>p</b>
	<b>Oui</b>	<b>Non</b>	
	70	47	
<b>Age au début de la grossesse (ans)</b>			
médiane [Q1 – Q3]	31,6 [28,5 – 35,3]	30,6 [27,5 – 34,9]	0,448
< 30	26 (37,1%)	23 (48,9%)	0,416
[30 - 35]	26 (37,1%)	13 (27,7%)	
≥ 35	18 (25,7%)	11 (23,4%)	
<b>EDSS au début de la grossesse</b>			
médiane [Q1 – Q3]	2,0 [1,0 – 2,5]	2,0 [1,0 – 3,0]	0,818
[0,0 – 1,5]	8 (11,4%)	22 (46,8%)	<0,001
[2,0 – 2,5]	7 (10,0%)	9 (19,2%)	
≥ 3,0	3 (4,3%)	16 (34,0%)	
inconnu	52 (74,3%)	0	
<b>Durée de la maladie au début de la grossesse (années)</b>			
médiane [Q1 – Q3]	8,06 [5,3 – 10,8]	5,14 [2,8 – 10,1]	<b>0,015</b>
<b>TAP l'année avant l'initiation du NTZ</b>			
médiane [Q1 – Q3]	2,0 [1,0 – 3,0]	2,0 [1,0 – 3,0]	0,703
<b>Ligne du NTZ</b>			
1ère intention	16 (22,9%)	13 (27,7%)	0,555
2ème intention	54 (77,1%)	34 (72,3%)	
<b>Groupe</b>			
1	21 (30,0%)	8 (17,0%)	<b>0,014</b>
2	20 (28,6%)	26 (55,3%)	
3	29 (41,4%)	13 (27,7%)	
<b>Relais du NTZ par un IM dans les 3 mois (uniquement pour les patientes des groupes 2 et 3)</b>			
Oui	40 (81,6%)	30 (76,9%)	0,586
Non	9 (18,4%)	9 (23,1%)	

## SERMENT D'HIPPOCRATE

«Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque.»

## ABSTRACT

### EXPOSURE TO NATALIZUMAB DURING PREGNANCY IN RELAPSING REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS

#### INTRODUCTION

Pregnancy management in patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RR MS) treated by Natalizumab (NTZ) is challenging because of the risk of disease reactivation after treatment discontinuation and the lack of data concerning antenatal exposure to NTZ. Objectives of this work were to describe maternal and fetal adverse effects due to NTZ exposure during pregnancy and to compare clinical disease activity during and after pregnancy according to three therapeutic approaches regarding NTZ.

#### METHODS

First, we conducted a monocentric retrospective study. For the patients who started a pregnancy while taking NTZ, we describe the course of their pregnancies and the health condition of their newborns. Then, we conducted a multicentric study « BABYZUMAB 1 » based on a nationwide MS registry named OFSEP. We included patients who started a pregnancy while taking Natalizumab or within six months after its suspension. Three groups were compared according to therapeutic strategy: continuation of NTZ throughout pregnancy and postpartum (group 1), continuation until 3 to 6 months of pregnancy (group 2) and suspension prior to pregnancy (group 3). We analyzed the annual relapse rate (ARR) during a two-year period around pregnancy and effects on EDSS and MRI.

#### RESULTS

24 pregnancies were described at Bordeaux's Hospital Center. Among the 21 newborns, anemia and thrombocytopenia were observed after third trimester exposure. In BABYZUMAB 1 study, 117 patients from 27 centers were included. The ARR was higher in groups 2 and 3 than in group 1 ( $p=0.007$ ).

#### CONCLUSION

Results of BABYZUMAB 1 support continuation of NTZ during all three trimesters of pregnancy considering the risk of relapses. Our local data seem reassuring with mainly hematological neonatal risks which are non serious at short term and transient.

**Key words :** Multiple sclerosis, Natalizumab, Pregnancy



## EXPOSITION AU NATALIZUMAB AU COURS DE LA GROSSESSE DANS LA SCLÉROSE EN PLAQUES RÉMITTENTE RÉCURRENTÉ

### INTRODUCTION

La gestion des grossesses sous Natalizumab (NTZ) est complexe en raison du risque de réactivation de la maladie à l'arrêt du NTZ et du peu de données disponibles sur l'exposition anténatale. Les objectifs de ce travail étaient de décrire les effets indésirables maternels et fœtaux suite à l'exposition au NTZ pendant la grossesse et de comparer l'activité clinique de la SEP au cours et au décours de la grossesse en fonction de la stratégie thérapeutique choisie vis à vis du NTZ.

### MÉTHODES

Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique qui s'est intéressée aux patientes atteintes de SEP rémittente récurrente ayant débuté une grossesse sous NTZ. Le déroulement de la grossesse et l'état de santé des enfants à la naissance ont été décrits. Ensuite, nous avons réalisé une étude multicentrique BABYZUMAB 1, à partir de la base de données OFSEP. Les patientes ayant débuté une grossesse sous NTZ ou dans les 6 mois suivant son arrêt ont été incluses dans 3 groupes en fonction de la stratégie thérapeutique choisie : NTZ poursuivi toute la grossesse (groupe 1), NTZ arrêté après 3 à 6 mois de grossesse (groupe 2) ou NTZ arrêté avant la conception (groupe 3). Nous avons analysé le taux annualisé de poussées (TAP) sur une période de 2 ans autour de la grossesse ainsi que l'évolution de l'EDSS et des IRM.

### RÉSULTATS

24 grossesses ont été décrites au CHU de Bordeaux. Parmi les 21 nouveau-nés, des thrombopénies et des anémies ont été notées après une exposition au cours du troisième trimestre. Dans l'étude BABYZUMAB 1, 117 patientes de 27 centres français ont été incluses. Le TAP était plus élevé dans les groupes 2 et 3 comparativement au groupe 1 ( $p=0,007$ ).

### CONCLUSION

Les résultats de notre étude multicentrique sont en faveur de la poursuite du NTZ tout au long de la grossesse du point de vue du risque de poussées. Les données de notre étude locale semblent rassurantes avec des risques néonataux principalement hématologiques non graves à court terme et transitoires.

### DISCIPLINE

Neurologie

### MOTS CLÉS

Sclérose en plaques, Natalizumab, Grossesse

### UFR

Université Bordeaux Segalen – UFR des Sciences Médicales  
146 rue Léo Saignat  
33076 Bordeaux Cedex